

УДК 316.346.32-053.9

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ИБС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Шевцов Р.Ю., Лыков Ю.А.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, НИУ «БелГУ», Белгород, Россия*

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) — одна из самых распространенных операций на сердце. Оно улучшает качество жизни пациентов с клинически выраженной стенокардией, увеличивает продолжительность жизни, имеет невысокий риск интра- и послеоперационных осложнений. Ежегодно в мире выполняется около 300 тысяч операций АКШ. АКШ является самым эффективным и распространенным методом хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и считается золотым стандартом лечения многососудистого поражения коронарных артерий. Однако проблема повреждения нервной системы во время кардиохирургических операций по-прежнему актуальна, несмотря на совершенствование хирургических методов.

Одними из наиболее распространенных осложнений АКШ остаются когнитивные нарушения.

В настоящее время когнитивные нарушения, возникшие в послеоперационном периоде, объединяют термином «послеоперационная когнитивная дисфункция» (ПОКД), которая развивается в раннем и сохраняется в позднем послеоперационном периодах.

ПОКД — признанный клинический феномен, имеющий многофакторное происхождение и встречающийся после любых хирургических операций, в том числе кардиохирургических, его частота может колебаться от 5 до 86%.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД), коронарное шунтирование, церебральная ишемия, S100B, церебральная эндолаза, когнитивный резерв, холинэргическая активность, нейровоспаление, нейро-психологическое тестирование, парекоксиб.

## COGNITIVE IMPAIRMENTS AND THEIR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE OF DIFFERENT AGE GROUPS WHO UNDERWENT ON-PUMP CABG

Shevtsov R.Yu., Lykov Yu.A.

*The National Research University «Belgorod State University» (BelSU), Belgorod, Russia*

**Purpose of the research:** To analyze the scientific literature on this topic published in the electronic databases SCOPUS, PubMed and Scholar over the past 10 years.

Coronary artery bypass grafting (CABG) is one of the most common heart surgeries. It improves the quality of life of patients with clinically significant angina pectoris, increases life expectancy, and has a low risk of intra- and postoperative complications. About 300 thousand CABG operations are performed worldwide every year. CABG is the most effective and common method of surgical treatment of coronary artery disease (CAD) and is considered the gold standard for the treatment of multivessel coronary artery disease. However, the problem of

damage to the nervous system during cardiac surgery is still relevant, despite the improvement of surgical methods.

Cognitive impairment remains one of the most common complications of CABG. At present, cognitive impairments that have arisen in the postoperative period are combined with the term "postoperative cognitive dysfunction" (POCD), which develops in the early and persists in the late postoperative period. POCD is a recognized clinical phenomenon that has a multifactorial origin and occurs after any surgical operations, including cardiac surgery, its frequency can range from 5 to 86%.

Key words: postoperative cognitive dysfunction (POCD), coronary artery bypass grafting, cerebral ischemia, S100B, cerebral enolase, cognitive reserve, cholinergic activity, neuroinflammation, neuropsychological testing, parecoxib.

## Введение

Впервые в середине 50-х годов прошлого столетия доктор Бедфорд сообщил о ряде пожилых людей, у которых были отмечены нарушения когнитивных функций после перенесенных хирургических вмешательств в условиях общей анестезии. Сейчас этот феномен широко обсуждается и носит название послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД; «postoperative cognitive dysfunction»). [5]. Синдром послеоперационной когнитивной дисфункции является когнитивным расстройством, развивающимся в послеоперационном периоде и проявляющимся снижением памяти, концентрации внимания и другими нарушениями высшей нервной деятельности. Проблема синдрома послеоперационных когнитивных расстройств как проявление повреждения центральной нервной системы в условиях общей анестезии и оперативного вмешательства, является одной из наиболее актуальных в последние десятилетия [3]

Эпидемиологические данные о частоте ПОКД разноречивы. Частота ранней ПОКД в общехирургической практике достигает 30%, а стойкая ПОКД, сохраняющаяся более 3-х месяцев, наблюдается в среднем у 10% пациентов. По данным некоторых источников, частота ПОКД в среднем составляет 36,8%, в том числе после кардиохирургических операций – от 3 до 47%, причем у 42% сохраняется даже спустя 3-5 лет после операции; после некардиохирургических операций – от 7 до 26%, при этом у 9,9% через 3 месяца и более, у 1% – более 2-х лет. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в кардиохирургии, при операциях на открытом сердце сохраняется высокий риск церебральных осложнений в виде когнитивной дисфункции, которая, по мнению разных авторов, встречается у 48-79% больных, перенесших АКШ [3;17].

**Цель исследования:** Проанализировать научную литературу по послеоперационной когнитивной дисфункции опубликованную в электронных базах SCOPUS, PubMed и Scholar за последние 10 лет.

## Факторы риска развития ПОКД

Несмотря на отсутствие в медицинском сообществе четкого представления о патогенезе послеоперационной когнитивной дисфункции, регулярно обновляющемся перечне признанных факторов риска ПОКД, выделяются ключевые из них: возраст, длительность и травматичность хирургического вмешательства, вид анестезиологического обеспечения и используемые в ходе анестезии препараты, предоперационные когнитивные расстройства, когнитивный резерв, послеоперационные осложнения, генетическая предрасположенность к развитию ПОКД [1].

**Низкий когнитивный резерв.** Уровень образования является наиболее оцениваемым показателем когнитивного резерва. Доказано, что каждый год обучения в системе образования (в анамнезе) снижает риск ПОКД на 10% [20].

**Пожилой и старческий возраст.** ПОКД диагностируется у 40% прооперированных больных старше 60 лет в первые 7 сут после операции, у 10% – через 3 мес, у 5% – через 6 мес и у 1% – через 1 год [37].

**Мужской пол.** Пожилые мужчины более уязвимы к послеоперационной когнитивной дисфункции, чем пожилые женщины [38].

**Вид анестезиологического обеспечения.** У пациентов, получавших регионарную анестезию, когнитивная дисфункция развивается в значительно меньшей степени по сравнению с общей анестезией на седьмой день. Доказано, что анестетики являются мощными модуляторами развития и функционирования нейронов. Экспериментальные работы с молодым мозгом грызунов и приматов демонстрируют влияние анестезии на формирование нейронных сетей, нейрогенез и на развитие нейроапоптоза. У пожилых людей анестезия способствует гиперфосфорилированию тау-белка, образующего нейрофибриллярные клубки, обнаруживаемые в мозге при болезни Альцгеймера. Причем это может быть свойственно как ингаляционным, так и неингаляционным анестетикам [10]

Также, отмечается, что использование кетамина в качестве основного внутривенного анестетика достоверно снижает когнитивный потенциал пациента в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с пропофолом [9].

**Предоперационные когнитивные расстройства.** У пациентов с когнитивными нарушениями в предоперационном периоде, отмечается большая депрессия когнитивных функций после операции, чем у пациентов без когнитивного дефицита до операции [4].

**Длительность и травматичность хирургического вмешательства.** Пациенты после кардиохирургических операций страдают более тяжелой ПОКД, нежели пациенты после

абдоминального вмешательства, что может быть обусловлено тяжелым системным воспалением после искусственного кровообращения и системной гипоксией [22].

**Экстракардиальная патология артериального русла.** Пациенты с наличием малых и умеренных стенозов сонных артерий имеют более высокую частоту выявления и большую выраженность когнитивного дефицита в нейрофизиологических тестах по сравнению с пациентами без стенотического поражения СА [32]. Результаты исследований позволяют предположить, что наличие стенозов сонных артерий до 50% увеличивает степень выраженности когнитивного дефицита и мозгового повреждения у пациентов, перенесших КШ, в условиях искусственного кровообращения [8].

### **Основные возможные патогенетические механизмы развития ПОКД**

В настоящее время нет единого представления о патогенезе ПОКД. Одной из ведущих причин развития делирия в послеоперационном периоде также считается дефицит ацетилхолина с последующей дисфункцией холинергической системы [7;36]. К патогенетическим механизмам, которые могут приводить к развитию этих осложнений, относят: периферический воспалительный ответ организма на хирургическую травму с последующим развитием нейровоспаления [15], нарушение целостности гематоэнцефалического барьера с дальнейшим нейрональным повреждением [12,41], нарушение церебральной ауторегуляции, снижение доставки кислорода, гипергликемию [34,35], предшествующие нейродегенеративные заболевания, накопление металлов в головном мозге [39]. К основным механизмам можно отнести:

- Дефицит холинергической активности. Холинергический механизм в центральной нервной системе представлен в основном базальным ядром Мейнерта, импульсы от которого проецируются на новую кору, и ядром перегородки, воздействующим на гиппокамп. Их активация связана с такими важными высшими функциями, как память, внимание, бодрствование и обработка сенсорной информации [7,23]. Мускариновые (М-) рецепторы в ЦНС, которые более распространены и играют большую роль по сравнению с никотиновыми (Н-) рецепторами, в основном представлены постсинаптическими М1 -рецепторами. Антагонистическое действие на эти рецепторы токсинов и некоторых препаратов с антихолинергической активностью приводит к появлению таких симптомов, как галлюцинации и помутнение сознания. В систематическом обзоре С. Фох и соавт. констатируют, что у пожилых пациентов, принимавших антихолинергические препараты до операции, в послеоперационном периоде значительно чаще развивались когнитивные нарушения и делирий [21].

- Нейровоспаление. Любое хирургическое вмешательство, так же, как и травма или тяжелое заболевание, вызывают активацию иммунной системы — развитие защитного ответа организма в виде запуска воспалительных реакций и иммуномодуляции. Воспалительный ответ сопровождается секрецией в системный кровоток провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . Два последних способны нарушать целостность гематоэнцефалического барьера путем деструкции белков плотных связей, что приводит в дальнейшем к миграции макрофагов и активированных лейкоцитов в паренхиму головного мозга и развитию нейровоспаления [7,41]. Кроме того, цитокины проникают в центральную нервную систему через так называемые циркумвентрикулярные органы — структуры в головном мозге, расположенные по границам III и IV желудочков и обеспечивающие взаимосвязь между центральной нервной системой и кровеносной системой в области, в которой гематоэнцефалический барьер является наиболее проницаемым или отсутствует вовсе [7,12].

- Накопление железа. Общеизвестным является факт накопления в центральной нервной системе (голубоватое пятно ствола головного мозга, гиппокамп, базальные ганглии и т.д.) по мере старения организма различных металлов, в том числе железа [7,39]. В некоторых случаях подобные процессы приводят к развитию так называемых нейродегенеративных заболеваний с аккумуляцией железа в головном мозге (англ. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation — NBIA), проявления которых включают широкий спектр мозжечковых, когнитивных и психических нарушений, а также симптомы пирамидной недостаточности [14].

#### **Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции**

Изучение когнитивных нарушений после кардиохирургических операций является одним из актуальных вопросов в настоящее время. Когнитивные и психоэмоциональные расстройства связаны с наличием общих патогенетических факторов (феномен изоляции и лобной дисфункции) и напрямую влияют друг на друга. Только комбинированное нейрокогнитивное и нейропсихологическое тестирование позволяет определить наличие и степень выраженности расстройства. Мультидисциплинарный подход с участием неврологов, психологов и нейрофизиологов позволяет найти решение диагностики и адекватную коррекцию когнитивных послеоперационных нарушений [5].

Под когнитивными функциями понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. Когнитивные функции связаны с интегративной или высшей нервной деятельностью головного мозга в

целом. Когнитивные нарушения (дисфункции) (КН) – это субъективное или объективное ухудшение процессов получения, переработки и анализа информации вследствие поражения больших полушарий головного мозга. Нарушения когнитивных функций являются неспецифическими и отмечаются при многих заболеваниях головного мозга. Причинами когнитивных дисфункций могут быть возрастные инволютивные изменения головного мозга, дегенеративные и сосудистые нарушения (атеросклероз, артериальная гипертензия), нарушения психоэмоционального статуса (тревога, депрессия) и психопатология (шизофрения, биполярное аффективное расстройство), различные соматические заболевания, в том числе инфекционные и воспалительные, дисметаболические расстройства (дислипидемия), а также опухоли головного мозга [6, 11]. Условно, методы диагностики ПОКД можно разделить на методы нейро-психологического тестирования и лабораторные методы.

- Методы нейро-психологического тестирования. В настоящее время доказана важность простых клиничко-психологических, так называемых скрининговых шкал деменции, если больной жалуется на снижение памяти и умственной работоспособности [26]. Одной из таких шкал является краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) Mini-mental state examination (MMSE), которая была разработана М. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. Hugh в 1975 г. [9]. Батарея лобной дисфункции Frontal Assessment Battery (FAB) была предложена для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, то есть когда чувствительность MMSE может быть недостаточной. В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей имеет значение сопоставление результата FAB и MMSE: о лобной деменции говорит крайне низкий результат FAB (менее 11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов). При деменции альцгеймеровского типа легкой выраженности, напротив, снижается, прежде всего показатель MMSE (20–24 балла), а показатель FAB остается максимальным или снижается незначительно (более 11 баллов).

Простым и высокоинформативным методом диагностики КН, также является тест рисования часов. Выполнение данного теста нарушается как при деменциях лобного типа, так и при альцгеймеровской деменции и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур. Для дифференциального диагноза данных состояний при неправильном самостоятельном рисунке больного просят дорисовать стрелки на уже нарисованном (врачом) циферблате с числами. При деменциях лобного типа и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур легкой и умеренной выраженности



страдает лишь самостоятельное рисование, в то время как способность расположения стрелок на уже нарисованном циферблате сохраняется. При деменции альцгеймеровского типа нарушается как самостоятельное рисование, так и способность расположения стрелок на уже готовом циферблате. Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) [30] была разработана в качестве краткого скринингового инструмента для диагностики КН как альтернатива MMSE ввиду недостаточной чувствительности последней. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. MoCA делится на семь субтестов: образно-пространственные / исполнительные функции (5 баллов); именование предметов (3 балла); память (5 баллов для отсроченного воспроизведения); внимание (6 баллов); языковые навыки (3 балла); абстрактное мышление (2 балла), а также ориентацию (6 баллов). Один балл добавляется, если обследуемый имеет  $\leq 12$  лет общей продолжительности обучения. Было показано, что шкала MoCA более чувствительна, чем MMSE для обнаружения умеренных когнитивных нарушений в общей популяции [30].

-Лабораторные методы диагностики (маркеры ПОКД). NSE и S100B относятся к так называемым структурным белкам центральной нервной системы (ЦНС) [31]. В последнее время эта группа структурных белков широко используется в качестве специфических биомаркеров повреждения тканей ЦНС. До сих пор большинство исследовательских работ было сосредоточено преимущественно на концентрациях этих белков в крови в связи с повреждением ЦНС различного происхождения. Учитывая тесную анатомическую и функциональную взаимосвязь между головным или спинным мозгом и спинномозговой жидкостью, в случае повреждения ЦНС имеет место быстрое и выраженное повышение концентрации структурных белков, особенно в спинно-мозговой жидкости.

### **Профилактика и лечение ПОКД**

Комплексная гериатрическая оценка обеспечивает объективную оценку общего медицинского, социального, психического и функционального благополучия с возможностью предоперационной оптимизации. Профилактические стратегии ПОКД нацелены на хирургические факторы и факторы, связанные с пациентом, а также на использование концепции анестезии и хирургии без стресса, то есть ускоренного восстановления после операции [33]. Сюда входят комплекты ухода и протоколы для периоперационного периода, которые улучшают результаты у пожилых людей. Исследования биомаркеров нервного повреждения при ПОКД все больше приобретают

популярность. Фармакологические агенты, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, обещают сыграть жизненно важную роль в лечении когнитивной дисфункции, но проявляют нежелательные побочные эффекты [40]. Мероприятия направленные снижение окислительного стресса и нейровоспаления, в перспективе могут оказаться полезными. Профилактические стратегии, раннее распознавание и управление периоперационными факторами риска, по-видимому, на сегодняшний день являются наилучшим способом борьбы с ПОКД до дальнейшего развития терапевтических вмешательств [2,27]. Также, доказало свою эффективность применение парекоксиба для лечения ранней ПОКД в течение 7 дней и снижения концентраций IL-6 и S100β в течение 2 дней после операции[24].

### **Выводы**

С каждым годом возможности кардиохирургической помощи пациентам старших возрастных групп становится все шире, но несмотря на современные методы лечения и подходы к реабилитации, одним из ключевых вопросов, как и 70 лет назад, остается вопрос профилактики и коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции. Сохранение и восстановление когнитивных функций становится одной из наиболее глобальных проблем в оказании помощи людям пожилого и старческого возраста. В настоящее время в медицинском сообществе нет четкого понимания механизмов патогенеза, а также доказавших свою эффективность, протоколов профилактики и лечения этого синдрома. Все это побуждает к дальнейшему изучению патогенеза данного состояния и разработке когнитивсберегающих анестезиологических технологий, методов профилактики и коррекции нарушений высших психических функций в послеоперационном периоде и разработать более успешную тактику наблюдения и предоперационную подготовку пациентов. [3].

### **Список литературы**

1. А. В. Соленкова, А. А. Бондаренко, А. Ю. Лубнин, Н. А. Дзюбанова. Послеоперационные когнитивные изменения у больных пожилого и старческого возраста // Москва. - 2012 г. – с. 23.
2. Алшибая М.М., Андреев Д.А., Асланиди И.П., Бабенко С.И., Базаев В.А., Белкина М.В., Беспалова Е.Д., Богданов А.Р., Бокерия О.Л., Бузиашвили Ю.И., Бусленко Н.С., Васильева Е.Ю., Васюк Ю.А., Вишнякова М.В., Гиляров М.Ю., Горбачевский С.В., Грабская Е.А., Дарвиш Н.А.М.А. и др.// Клиническая кардиология: диагностика и лечение, В 3-х томах / Москва. - 2011. Том 1.



3. Д.М. Сабилов, О.Ш.Эшонлов. Послеоперационная когнитивная дисфункция // Ташкентский институт усовершенствования врачей, Бухарский государственный медицинский институт.//Ташкент. - 2017 г.
4. Женило В.М., Акименко Т.И., Здирук С.В., Сорочинский М.А. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. - С. 25-27.
5. Л. А. Медведева, О. И. Загорюлько, Ю. В. Белов, О. П. Пешкова, О. М. Богопольская. Когнитивная послеоперационная дисфункция в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – с. 46-54.
6. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике.// М.: Медпресс-информ. - 2019. - С. 256.
7. М.В. Зозуля, А.И. Ленкин, И.С. Курапеев. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения.// Анестезиология и реаниматология. - 2019. - №3, -С. 25-33.
8. О. А. Трубникова, И. В. Тарасова, И. Д. Сырова, О. В. Малева, А. С. Мамонтова, О. Л. Барбараш. Роль стенозов сонных артерий в структуре ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование.//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014.- С. 11.
9. Щелокова О.И. Недбайло И.Н. Астахов А.А. Сравнительный анализ частоты выявления ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, подвергшихся внутривенной анестезии пропофолом и кетаминотом. Современные проблемы науки и образования.// Москва. – 2018. – № 4.
10. Ю. С. Полушин, А. Ю. Полушин, Г. Ю. Юкина, М. В. Кожемякина. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться дальше // Вестник анестезиологии и реанимации. – 2019. - Том 1. № 1
11. Яхно Н. Н., Захаров в. в., Локшина а. Б., коберская Н. Н., мхитарян Э. а. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд.// М.: Медпресс-информ. - 2011. - С. 272.
12. An LN, Yue Y, Guo WZ, Miao YL, Mi WD, Zhang H, Lei ZL, Han SJ, Dong L. Surgical trauma induces iron accumulation and oxidative stress in a rodent model of postoperative cognitive dysfunction // Biological Trace Element Research. - 2013. - P. 277-283
13. В. W. Schäfer and C. W. Heizmann, “The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology,” // Trends in Biochemical Sciences. – 1996. - Vol. 21. - No. 4. - pp. 134–140.

14. Benarroch EE. Acetylcholine in the cerebral cortex: effects and clinical implications // *Neurology*. – 2010. – Vol.75. – P. 659-665.

15. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2012. Vol. 60(4). - P. 669-675

16. Chi YL, Li ZS, Lin CS, Wang Q, Zhou YK. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2017. - Mar 21. – P. 1346-1354.

17. Danielle Greaves 1, Peter J Psaltis 2, Tyler J Ross. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients // *Int J Cardiol*. – 2019. - Aug 15. – P. 43-49.

18. Edipoglu IS, Celik F. The Associations Between Cognitive Dysfunction, Stress Biomarkers, and Administered Anesthesia Type in Total Knee Arthroplasties: Prospective, Randomized Trial.// *Pain Physician*. – 2019. – Sep 22. – Vol. 5. – P. 495-507.

19. F. Michetti and D. Gazzolo, “Perinatal S100B protein assessment in human unconventional biological fluids: a/ minireview and new perspectives,” // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. – 2010. – P. 5

20. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. // *Dtsch Arztebl Int*. – 2017. - Feb 17. – P. 110-117.

21. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, Boustani M, Kwok CS, Glover M, Koopmans I, Campbell N. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review // *Age and Ageing*. – 2014/ - Vol. 43(5). – P. 604-615.

22. Hovens IB, van Leeuwen BL, Mariani MA, Kraneveld AD, Schoemaker RG. Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same.// *Brain Behav Immun*. – 2016. - May. – Vol. 54. – P. 178-193.

23. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 63(7). – P. 764-772

24. Huang S, Hu H, Cai YH, Hua F. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. - Jan. – P. 98(1)

25. Hussein M, Fathy W, Nabil T, Abd Elkareem R. Postoperative cognitive dysfunction and the possible underlying neurodegenerative effect of anaesthesia.// *Int J Neurosci.* – 2019. - Aug. – Vol. 129(8) – P. 729-737.
26. Kaszás B., Kovács N., Balás I., Kállai J., Aschermann Z., Kerekes Z. et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2012. – Vol. 18 (5). – P. 553–556.
27. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. // *Clin Interv Aging.* – 2018. - Nov 8. – Vol. 13. – P.2267-2273
28. L. Zhu, S. Okano, M. Takahara et al., “Expression of S100 protein family members in normal skin and sweat gland tumors,” // *Journal of Dermatological Science.* – 2013.- Vol. 70. - No. 3. - P. 211–219,.
29. Medvedeva LA, Zagorul'ko OI, Belov IuV, Peshkova OP The neurocognitive and neuropsychological testing in cardiac surgery. // *Khirurgiia (Mosk).* – 2013. - Vol(2). - P.80-90.
30. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bédirian V., Char bonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. // Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699/
31. Olga A. Osipova, Elena V. Gosteva, Ruslan N. Shepel, Oksana N. Belousova, Larisa V. Tsurikova, Tatyana A. Petrichko. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender.// *Journal of critical reviews (JCR)* . – 202. – Vol. 7(15). – P. 14-21.
32. Olga A. Osipova, Andrey I. Golovin, Roman Yu. Shevtsov, Nina I. Zhernakova, Ksenia A. Bocharova, Zhanna Yu. Chefranova. Ischemic heart disease and risk of development of cognitive disorders or dementia (review).// *Journal of Cardiovascular Disease Research.* - 2020.
33. Olga A. Osipova, Svetlana G. Gorelik, Ekaterina A. Lysova, Elvira V. Fesenko, Irina V. Avdeeva, Ekaterina V. Kartseva. Comprehensive cognitive rehabilitation of elderly patients with metabolic syndrome.// *Journal of critical reviews (JCR).* – 2020. – Vol. 7(15). – P. 44-50.
34. Pamphlett R, Bishop DP, Kum Jew S, Doble PA. Age-related accumulation of toxic metals in the human locus ceruleus // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – P. 9.
35. Pan K, Li X, Chen H, Zhu D, Li Y, Tao G, Zuo Z. Deferoxamine pre-treatment protects against postoperative cognitive dysfunction of aged rats by depressing microglial activation via

ameliorating iron accumulation in hippocampus // *Neuropharmacology*. – 2016. – Vol. 111. – P. 180-194.

36. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review.// Hindawi Publishing Corporation. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. – 2015.

37. Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111 (8). – P. 119.

38. Schenning KJ, Murchison CF, Mattek NC, Kaye JA, Quinn JF. Sex and genetic differences in postoperative cognitive dysfunction: a longitudinal cohort analysis. // *Biol Sex Differ.* – 2019. - Mar 29. – Vol. 10(1). – P. 14.

39. Schneider SA. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation // *Current Neurology and Neuroscience reports*. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 9.

40. Vitaliy S. Slyusarenko, Mikhail V. Korokin, Sergey N. Kovalenko, Aleksandr N. Stadnichenko, Liliya V. Korokina, Pavel A. Galenko-Yaroshevskii, Aleksandr V. Faitelson, Olga A. Osipova. Anti-inflammatory activity of a new dipharmacophore derivative of propionic acid.// *Tchê química journal, International multidisciplinary scientific journal*. - 2020.

41. Yang S, Gu C, Mandeville ET, Dong Y, Esposito E, Zhang Y, Yang G, Shen Y, Fu X, Lo EH, Xie Z. Anesthesia and surgery impair Blood-brain barrier and cognitive function in mice // *Front Immunol.* – 2017. - Aug 9. – Vol. 8. – P. 902.

### **List of references.**

1.A.V. Solenkova, A. A. Bondarenko, A. Yu. Lubnin, N. A. Dzyubanov. Postoperative cognitive changes in elderly and senile patients // Moscow. – 2012. - p. 23.

2.Alshibaya M.M., Andreev D.A., Aslanidi I.P., Babenko S.I., Bazaev V.A., Belkina M.V., Bespalova E.D., Bogdanov A.R., Bockeria O.L., Buziashvili Yu.I., Buslenko N.S., Vasilyeva E.Yu., Vasyuk Yu.A., Vishnyakova M.V., Gilyarov M.Yu., Gorbachevsky S.V., Grabskaya E A.A., Darvish N.A.M.A. and others // *Clinical cardiology: diagnosis and treatment, In 3 volumes / Moscow*. - 2011.Vol. 1.

3.D.M. Sabirov, O.Sh. Eshonov. Postoperative cognitive dysfunction // Tashkent institute for advanced training of doctors, Bukhara state medical institute. // Tashkent. - 2017

4.Jenilo V. M. Akimenko T. I., Zdiruk S. V., Sorochinskiy M. A. The problem of the syndrome of postoperative cognitive dysfunction in the anesthetic and surgical service // *Modern problems of science and education*. - 2017. - No. 4. - P. 25-27.

- 5.L. A. Medvedeva, O. I. Zagorulko, Yu. V. Belov, O. P. Peshkova, O. M. Bogopolskaya. Cognitive postoperative dysfunction in cardiac surgery // Cardiology and cardiovascular surgery. - 2012 .-- p. 46-54.
- 6.Levin OS Diagnostics and treatment of dementia in clinical practice. // M .: Medpress-inform. - 2019 .- P. 256.
- 7.M.V. Zozulya, A.I. Lenkin, I. S. Kurapeev. Postoperative cognitive disorders: pathogenesis, methods of prevention and treatment. // Anesthesiology and resuscitation. - 2019. - No. 3, -P. 25-33.
- 8.O. A. Trubnikova, I. V. Tarasova, I. D. Syrova, O. V. Maleva, A. S. Mamontova, O. L. Barbarash. The role of carotid artery stenosis in the structure of early postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. // Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. - 2014.- P. 11.
- 9.Shchelokova OI Nedbailo I.N. Astakhov A.A. Comparative analysis of the detection rate of early postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing intravenous anesthesia with propofol and ketamine. Modern problems of science and education. // Moscow. - 2018. - No. 4.
- 10.Yu. S. Polushin, A. Yu. Polushin, G. Yu. Yukina, M. V. Kozhemyakina. Postoperative cognitive dysfunction - what we know and where to go next // Bulletin of anesthesiology and resuscitation. - 2019. - Volume 1. No. 1
- 11.Yakhno N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B., koberskaya N.N., mkhitarian E. a. Dementia: A Guide for Physicians. 3rd ed. // M .: Medpress-inform. - 2011 .-P. 272.
- 12.An LN, Yue Y, Guo WZ, Miao YL, Mi WD, Zhang H, Lei ZL, Han SJ, Dong L. Surgical trauma induces iron accumulation and oxidative stress in a rodent model of postoperative cognitive dysfunction // Biological Trace Element Research. - 2013. - P. 277-283.
- 13.W. Schäfer and C. W. Heizmann, “The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology,” // Trends in Biochemical Sciences. – 1996. - Vol. 21. - No. 4. - pp. 134–140,.
- 14.Benarroch EE. Acetylcholine in the cerebral cortex: effects and clinical implications // Neurology. – 2010. – Vol.75. – P. 659-665.
- 15.Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology // Journal of the American Geriatrics Society. – 2012. Vol. 60(4). - P. 669-675
- 16.Chi YL, Li ZS, Lin CS, Wang Q, Zhou YK. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2017. - Mar 21. – P. 1346-1354.

17. Danielle Greaves 1, Peter J Psaltis 2, Tyler J Ross. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients // *Int J Cardiol.* – 2019. - Aug 15. – P. 43-49.
18. Edipoglu IS, Celik F. The Associations Between Cognitive Dysfunction, Stress Biomarkers, and Administered Anesthesia Type in Total Knee Arthroplasties: Prospective, Randomized Trial. // *Pain Physician.* – 2019. – Sep 22. – Vol. 5. – P. 495-507.
19. F. Michetti and D. Gazzolo, “Perinatal S100B protein assessment in human unconventional biological fluids: a/ minireview and new perspectives,” // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology.* – 2010. – P. 5
20. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. - Feb 17. – P. 110-117.
21. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, Boustani M, Kwok CS, Glover M, Koopmans I, Campbell N. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review // *Age and Ageing.* – 2014/ - Vol. 43(5). – P. 604-615.
22. Hovens IB, van Leeuwen BL, Mariani MA, Kraneveld AD, Schoemaker RG. Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same. // *Brain Behav Immun.* – 2016. - May. – Vol. 54. – P. 178-193.
23. Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2008. – Vol. 63(7). – P. 764-772
24. Huang S, Hu H, Cai YH, Hua F. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. // *Medicine (Baltimore).* – 2019. - Jan. – P. 98(1)
25. Hussein M, Fathy W, Nabil T, Abd Elkareem R. Postoperative cognitive dysfunction and the possible underlying neurodegenerative effect of anaesthesia. // *Int J Neurosci.* – 2019. - Aug. – Vol. 129(8) – P. 729-737.
26. Kaszás B., Kovács N., Balás I., Kállai J., Aschermann Z., Kerekes Z. et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke’s Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson’s disease // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2012. – Vol. 18 (5). – P. 553–556.
27. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. // *Clin Interv Aging.* – 2018. - Nov 8. – Vol. 13. – P. 2267-2273

- 28.L. Zhu, S. Okano, M. Takahara et al., "Expression of S100 protein family members in normal skin and sweat gland tumors," // *Journal of Dermatological Science*. – 2013.- Vol. 70. - No. 3. - P. 211–219,.
- 29.Medvedeva LA, Zagorul'ko OI, Belov IuV, Peshkova OP The neurocognitive and neuropsychological testing in cardiac surgery. // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2013. - Vol(2). - P.80-90.
- 30.Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bédirian V., Char bonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. // Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699/
- 31.Olga A. Osipova, Elena V. Gosteva,Ruslan N. Shepel,Oksana N. Belousova,Larisa V. Tsurikova,Tatyana A. Petrichko. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender.// *Journal of critical reviews (JCR)* . – 202. – Vol. 7(15). – P. 14-21.
- 32.Olga A. Osipova,Andrey I. Golovin,Roman Yu. Shevtsov,Nina I. Zhernakova,Ksenia A. Bocharova, Zhanna Yu. Chefranova. Ischemic heart disease and risk of development of cognitive disorders or dementia (review).// *Journal of Cardiovascular Disease Research*. - 2020.
- 33.OlgaA.Osipova, Svetlana G. Gorelik, Ekaterina A. Lysova, Elvira V. Fesenko, Irina V.Avdeeva. Ekaterina V. Kartseva. Comprehensive cognitive rehabilitation of elderly patients with metabolic syndrome.// *Journal of critical reviews (JCR)*. – 2020. – Vol. 7(15). – P. 44-50.
- 34.Pamphlett R, Bishop DP, Kum Jew S, Doble PA. Age-related accumulation of toxic metals in the human locus ceruleus // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – P. 9.
- 35.Pan K, Li X, Chen H, Zhu D, Li Y, Tao G, Zuo Z. Deferoxamine pre-treatment protects against postoperative cognitive dysfunction of aged rats by depressing microglial activation via ameliorating iron accumulation in hippocampus // *Neuropharmacology*. – 2016. – Vol. 111. – P. 180-194.
- 36.Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review.// *Hindawi Publishing Corporation. Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. – 2015.
- 37.Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111 (8). – P. 119.
- 38.Schenning KJ, Murchison CF, Mattek NC, Kaye JA, Quinn JF. Sex and genetic differences in postoperative cognitive dysfunction: a longitudinal cohort analysis. // *Biol Sex Differ*. – 2019. - Mar 29. – Vol. 10(1). – P. 14.



39.Schneider SA. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation // Current Neurology and Neuroscience reports. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 9.

40.Vitaliy S. Slyusarenko, Mikhail V. Korokin,Sergey N. Kovalenko,Aleksandr N. Stadnichenko, Liliya V. Korokina, Pavel A. Galenko-Yaroshevskii, Aleksandr V. Faitelson, Olga A. Osipova. Anti-inflammatory activity of a new dipharmacophore derivative of propionic acid.// Tchê química journal, International multidisciplinary scientific journal. - 2020.

41.Yang S, Gu C, Mandeville ET, Dong Y, Esposito E, Zhang Y, Yang G, Shen Y, Fu X, Lo EH, Xie Z. Anesthesia and surgery impair Blood-brain barrier and cognitive function in mice // Front Immunol. – 2017. - Aug 9. – Vol. 8. – P. 902