

Патогенетические аспекты неврологических нарушений у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству

О.А. Кичерова, д.м.н., Л.И. Рейхерт, д.м.н., проф., Ю.И. Доян, к.м.н.,
М.Т. Бимусинова

Адрес для переписки: Оксана Альбертовна Кичерова, ran1912@mail.ru

Для цитирования: Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И., Бимусинова М.Т. Патогенетические аспекты неврологических нарушений у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (21): 46–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-21-46-50

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), будучи золотым стандартом лечения острого коронарного синдрома, связано с комплексом неврологических изменений в постоперационном периоде. В статье представлен систематический анализ хронобиологических аспектов неврологических осложнений после ЧКВ, включая когнитивные нарушения, церебральную микроэмболию и нейровоспаление. На основании проанализированных 40 публикаций выявлены ключевые временные закономерности: пик послеоперационных когнитивных нарушений на 3–7-е сутки ($p < 0,01$), суточные колебания маркеров нейродегенерации ($S100\beta$, NSE) и зависимость неврологических исходов от времени проведения вмешательства (утренние ЧКВ ассоциированы со снижением на 32% риска энцефалопатии). Особое внимание уделено роли циркадных генов (CLOCK, BMAL1) в регуляции гематоэнцефалического барьера и перспективам хронотерапевтических подходов к неврологической реабилитации.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, хронопатология, когнитивные нарушения, церебральная микроэмболия, нейровоспаление, циркадные ритмы

Введение

Как показывают результаты исследований, почти у 45% пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), развиваются транзиторные или стойкие неврологические нарушения [1, 2]. Нарушения имеют выраженную временную динамику и подразделяются на острые и отсроченные. К острым нарушениям, возникающим в течение 72 часов после оперативного вмешательства, относят ишемические микроинсульты (8–15% случаев) [3] и энцефалопатии (2–7%) [4, 5]. Отсроченные осложнения возникают через 1–12 месяцев после ЧКВ и включают когнитивную дисфункцию (15–30%) [6, 7] и депрессивные расстройства (12–25%) [8].

В силу высокой частоты неврологических осложнения после ЧКВ остаются значимой медико-социальной проблемой. Подобные нарушения не только ухудшают качество жизни пациентов, но и повышают риск повторных сердечно-сосудистых событий, увеличивая нагрузку на систему здравоохранения. Несмотря на прогресс в интервенционной кардиологии, патогенез неврологических осложнений после ЧКВ изучен недостаточно. Отсутствуют единые алгоритмы ранней диагностики, профилактики и коррекции. Углубленное изучение проблемы позволит разработать стратегии снижения неврологического риска, оптимизировать перипроцедурное ведение пациентов и улучшить отдаленные клинические исходы.



Материал и методы

Поиск работ осуществлялся в научных базах данных CyberLeninka, eLIBRARY, Google Scholar, PubMed по ключевым словам: чрескожное коронарное вмешательство (percutaneous coronary intervention), хронопатология (chronopathology), когнитивные нарушения (cognitive impairment), церебральная микроэмболия (cerebral microembolism), нейровоспаление (neuroinflammation), циркадные ритмы (circadian rhythms). Были отобраны монографии, научные обзоры, когортные исследования. Заявленной цели соответствовали 40 научных публикаций.

Результаты и обсуждение

Неврологические последствия ЧКВ развиваются под влиянием трех взаимосвязанных патологических процессов, каждый из которых имеет характерную временную динамику и специфические биологические маркеры. Речь идет о церебральной микроэмболии, нейровоспалении и окислительном стрессе [9].

Церебральная микроэмболия

Церебральная микроэмболия представляет собой процесс закупорки мелких сосудов головного мозга микроскопическими эмболами, которые могут состоять из фрагментов атеросклеротических бляшек, тромбоцитарных агрегатов, кристаллов холестерина и пузырьков воздуха. Максимальный риск развития микроэмболических событий наблюдается в первые 24 часа после инвазивных процедур, таких как катетеризация сердца, ангиопластика или хирургические вмешательства на магистральных сосудах. В результате механического повреждения атеросклеротических бляшек во время катетерных манипуляций микроцитасти попадают в кровоток и впоследствии мигрируют в церебральные артерии [10].

Диагностика церебральной микроэмболии основана на применении высокочувствительных методов нейровизуализации и функциональных исследований. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с диффузионно-взвешенными изображениями считается золотым стандартом, поскольку позволяет обнаружить точечные ишемические очаги диаметром 1–3 мм уже через 2–4 часа после эмболизации. Эти изменения отражают ранние признаки цитотоксического отека, возникающего вследствие острой ишемии [11, 12]. Транскраниальная доплерография играет важную роль в мониторинге микроэмболических событий в режиме реального времени: метод регистрирует характерные высокоамплитудные микроэмболические сигналы в среднемозговой артерии у 60–80% пациентов во время кардиохирургических или эндоваскулярных вмешательств [13].

Клиническое значение микроэмболии определяется ее потенциальным влиянием на неврологические и когнитивные функции. Даже бессимптомные формы, выявляемые только при выполнении МРТ, ассоциированы с увеличением в 2,5 раза риска снижения когнитивных функций через шесть месяцев после процедуры. Речь, в частности, идет об ухудшении

памяти, снижении концентрации внимания и замедлении скорости обработки информации. Кроме того, повторная микроэмболия способна приводить к кумулятивному повреждению мозговой ткани, увеличивая риск развития дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции в отдаленном периоде [14–16]. Таким образом, ранняя диагностика и профилактика церебральной микроэмболии играют ключевую роль в улучшении неврологических исходов у пациентов, перенесших инвазивные сосудистые вмешательства.

Нейровоспаление

Нейровоспаление представляет собой сложный каскад иммунологических реакций в центральной нервной системе в ответ на различные патогенные воздействия, включая ишемию, нейродегенеративные процессы и системные инфекции [17]. Временная динамика воспалительного ответа характеризуется нелинейным развитием и достигает максимума на 3–5-е сутки, что клинически соответствует второму пику неврологических осложнений после первоначального повреждения. Отсроченная воспалительная реакция обусловлена поэтапной активацией клеточных механизмов, прежде всего микроглии, которая начинает экспрессировать провоспалительные цитокины, и развитием реактивного астроглиоза, приводящего к изменению гематоэнцефалического барьера и эксайтотоксическим эффектам [18, 19].

Диагностически значимыми биологическими маркерами нейровоспаления являются интерлейкин 6, уровень которого в ликворе при активном процессе повышается до 35–45 пг/мл (при физиологической норме менее 5 пг/мл), и фактор некроза опухоли альфа, демонстрирующий выраженную корреляцию с тяжестью когнитивных нарушений ($r = 0,62$; $p < 0,01$). Системным маркером воспалительного процесса служит С-реактивный белок, причем его уровень в крови выше 10 мг/л служит значимым предиктором развития постинсультной или посттравматической энцефалопатии. На патогенетическом уровне ключевую роль играет активация NLRP3-инфламасомы – мультибелкового комплекса, который через каскад каспаз, преимущественно каспазы 1, запускает процессы пироптоза и апоптоза нейронов, особенно выраженные в таких уязвимых зонах, как гиппокамп, что патогенетически объясняет преобладание мнестических расстройств в клинической картине нейровоспалительных заболеваний [19, 20].

Современные исследования подчеркивают двунаправленный характер взаимодействия между нейровоспалением и нейродегенеративными процессами, когда первичное повреждение нервной ткани инициирует воспалительный ответ, в свою очередь усугубляющий нейрональную дисфункцию и способствующий прогрессированию когнитивного дефицита [21].

Окислительный стресс

Окислительный стресс – патологическое состояние, вызванное дисбалансом между продукцией реактивных кислородных видов и антиоксидантной защитой

организма и играющее ключевую роль в патогенезе различных неврологических заболеваний, включая ишемические и нейродегенеративные процессы. Его временной профиль характеризуется двухфазной кинетикой. Первый пик активности отмечается через шесть часов после ишемического воздействия и преимущественно обусловлен процессами ишемии и реперфузии, сопровождающимися массивным выбросом свободных радикалов при восстановлении кровотока. Второй пик, развивающийся через 24 часа, связан с прогрессирующей митохондриальной дисфункцией, когда нарушение электротранспортной цепи приводит к усиленному образованию супероксиданиона и других активных форм кислорода [22–24].

В диагностике окислительного стресса особое значение имеют специфические биомаркеры:

- 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, являющийся чувствительным показателем окислительного повреждения ДНК, уровень которого в плазме крови, превышающий 8 нг/мл, свидетельствует о высоком уровне окислительного стресса;
- малоновый диальдегид – конечный продукт перекисного окисления липидов, концентрация которого в норме не должна превышать 1,5 мкмоль/л, а его повышение отражает степень повреждения клеточных мембран;
- ключевой антиоксидантный фермент супероксиддисмутазы, снижение активности которого на 40–60% от исходного уровня указывает на истощение антиоксидантных резервов организма [25, 26].

Результаты клинических исследований подтверждают значимую корреляцию между степенью окислительного стресса и неврологическими исходами. Так, установлена прямая зависимость между интенсивностью окислительных процессов и продолжительностью делириозного состояния ($r = 0,54$), что может быть связано с повреждающим действием свободных радикалов на нейрональные мембраны и нейротрансмиттерные системы. Доказано также, что выраженность окислительного стресса – независимый предиктор развития когнитивного дефицита через месяц после острого события (отношение шансов 3,2; 95%-ный доверительный интервал 1,8–5,7). Это объясняется селективной уязвимостью нейронов гиппокампа и коры головного мозга к окислительному повреждению [27, 28].

Патогенетически окислительный стресс запускает каскад взаимосвязанных патологических процессов, включая апоптоз нейронов, через активацию каспаз, нарушение кальциевого гомеостаза и повреждение митохондриальной ДНК, что в совокупности приводит к прогрессирующей нейрональной дисфункции, клинически проявляется когнитивными и поведенческими нарушениями и указывает на критическую роль антиоксидантных стратегий в нейропротекции и реабилитации пациентов с неврологической патологией [29, 30].

Указанные три механизма часто действуют синергично: микроэмболия инициирует каскад ишемического

повреждения, которое потенцирует воспалительную реакцию, а последняя усиливает окислительный стресс, формируя порочный круг нейродегенерации. Понимание временных закономерностей позволяет оптимизировать нейропротективные стратегии в периоперационном периоде.

Циркадные аспекты неврологических осложнений после ЧКВ: современные данные и клинические перспективы

Особый интерес в современной неврологии и кардиологии вызывают циркадные колебания неврологических показателей, существенно влияющие на исходы после ЧКВ. Исследования последних пяти лет подтвердили наличие суточных вариаций проницаемости гематоэнцефалического барьера с пиком в 04.00, что может объяснять повышенный риск неврологических осложнений в ранние утренние часы. Кроме того, установлена связь между циркадными ритмами и процессами апоптоза нейронов, а также выявлена временная зависимость нейропротективных эффектов, что подчеркивает важность хронобиологического принципа в клинической практике [31–33].

Для систематического анализа таких закономерностей был проведен обзор 85 исследований, опубликованных в период с 2010 по 2024 г. Особое внимание исследователи уделили оценке неврологических показателей, включая когнитивные тесты (MoCA, MMSE), электроэнцефалографические паттерны и динамику биомаркеров повреждения центральной нервной системы (S100 β , NSE, GFAP). Одновременно ученые анализировали хронобиологические параметры, такие как время проведения ЧКВ, циркадные колебания уровня мелатонина и кортизола, влияние генетических полиморфизмов (CLOCK, PER2) на индивидуальную восприимчивость к неврологическим осложнениям [34].

Результаты исследований продемонстрировали четкую временную динамику когнитивных нарушений после ЧКВ с тремя выраженными пиками: первый в течение 24–48 часов (преимущественно корковые функции), второй на 5–7-е сутки (память) и третий в отдаленном периоде (3–6 месяцев, исполнительные функции). Анализ циркадных колебаний нейробиомаркеров показал, что концентрация S100 β достигает максимума в 06.00–08.00 с амплитудой колебаний 42%, что делает его самым предиктором энцефалопатии. В то же время NSE демонстрирует пик в 14.00–16.00 (28% колебаний) и коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита. GFAP, напротив, достигает максимальных значений в ночное время (22.00–02.00) и может служить маркером отсроченных неврологических нарушений [35–37].

Метаанализ 27 исследований, проведенных в 2010–2023 гг., показал, что время проведения ЧКВ существенно влияет на риск осложнений. Утреннее вмешательство (08.00–11.00) ассоциировано со снижением риска когнитивных нарушений на 32% и лучшими показателями церебральной перфузии. Между тем вечерние процедуры (18.00–21.00) сопровождаются



увеличением частоты микроэмболии (отношение шансов 1,9) и более выраженным нейровоспалительным ответом.

Полученные данные открывают новые перспективы для разработки нейропротективных стратегий, основанных на хронобиологических принципах. Одним из наиболее перспективных направлений считается хронооптимизация антиагрегантной терапии. Например, прием тикагрелора в утренние часы ассоциирован с улучшением церебральной перфузии [38]. Другим важным аспектом является циркадная модуляция нейровоспаления: вечерний прием мелатонина (21.00) снижает уровень провоспалительного интерлейкина 6 на 41% [39].

С клинической точки зрения эти результаты обосновывают необходимость мониторинга неврологического статуса в критические периоды (24–48 часов и 5–7 суток после вмешательства), внедрения хронотип-адаптированной реабилитации и подбора

времени проведения ЧКВ с учетом индивидуальных циркадных ритмов пациента [40].

Заключение

Неврологические осложнения после ЧКВ демонстрируют выраженную зависимость от циркадных факторов, что требует интеграции хронопатологического подхода в клиническую практику. Оптимизация времени вмешательства, применение хроноориентированной фармакотерапии и индивидуальный подбор реабилитационных стратегий призваны улучшить неврологические исходы у 28–35% пациентов и снизить риск когнитивных нарушений и энцефалопатии. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят разработать новые стандарты ведения пациентов, перенесших ЧКВ, с учетом их хронобиологических особенностей. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Jurga J., Tornvall P., Dey L., et al. Does coronary angiography and percutaneous coronary intervention affect cognitive function? *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (10):1437–1441.
2. Lappalainen L., Rajamaki B., Tolppanen A.-M., Hartikainen S. Coronary artery revascularizations and cognitive decline – a systematic review. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47 (10): 100960.
3. Hamon M., Baron J.C., Viader F., Hamon M. Periprocedural stroke and cardiac catheterization. *Circulation.* 2018; 137 (8): 783–791.
4. Gottesman R.F., Grega M.A., Bailey M.M., et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann. Neurol.* 2010; 67 (3): 338–344.
5. McKhann G.M., Grega M.A., Borowicz L.M.Jr., et al. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. *Arch. Neurol.* 2002; 59 (9): 1422–1428.
6. Knipp S.C., Matatko N., Wilhelm H., et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (3): 872–879.
7. Stygal J., Newman S.P., Fitzgerald G., et al. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychol.* 2003; 22 (6): 579–586.
8. Hassanabad A.F., Bahrami N., Novick R.J., Ali I.S. Delirium and depression in cardiac surgery: a comprehensive review of risk factors, pathophysiology, and management. *J. Card Surg.* 2021; 36 (8): 2876–2889.
9. Sabolova G., Kocan L., Rabajdova M., et al. Association of inflammation, oxidative stress, and deteriorated cognitive functions in patients after cardiac surgery. *Vessel Plus.* 2024; 8: 27.
10. Indja B., Woldendorp K., Vallely M.P., Grieve S.M. silent brain infarcts following cardiac procedures: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (9): e010920.
11. Hamon M., Lipiecki J., Carrie D., et al. Silent cerebral infarcts after cardiac catheterization: a randomized comparison of radial and femoral approaches. *Am. Heart J.* 2012; 164 (4): 449–454.
12. Bendszus M., Stoll G. Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (4): 364–372.
13. Dittrich R., Ringelstein E.B. Occurrence and clinical impact of microembolic signals during or after cardiosurgical procedures. *Stroke.* 2008; 39 (2): 503–511.
14. Vermeer S.E., Prins N.D., Heijer T., et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (13): 1215–1222.
15. Browndyke J.N., Moser D.J., Cohen R.A. Acute neuropsychological functioning following cardiosurgical interventions associated with the production of intraoperative cerebral microemboli. *Clin. Neuropsychol.* 2002; 16 (4): 463–471.
16. Werring D.J., Gregoire S.M., Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.* 2010; 299 (1–2): 131–135.
17. Ransohoff R.M., Brown M.A. Innate immunity in the central nervous system. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (4): 1164–1671.
18. Gelderblom M., Leypoldt F., Steinbach K., et al. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. *Stroke.* 2009; 40 (5): 1849–1857.
19. Hampel H., Sunderland T., Kotter H.U., et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in central nervous system inflammatory diseases. *Brain Res.* 1998; 780 (2): 356–359.

20. Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L., et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol. Psych.* 2010; 68 (10): 930–942.
21. Cherbuin N., Walsh E., Leach L., et al. Systemic inflammation predicts Alzheimer pathology in community samples without dementia. *Biomedicines.* 2022; 10 (6): 1240.
22. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J. Neurochem.* 2006; 97 (6): 1634–1658.
23. Chen H., Yoshioka H., Kim G.S., et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 14 (8): 1505–1517.
24. Fiskum G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death. *J. Neurotrauma.* 2000; 17 (10): 843–855.
25. Ock C., Kim E., Choi D., et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine: not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (4): 302–308.
26. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А. Патогенетическое обоснование использования показателей, характеризующих антиоксидантный статус организма, в диагностике заболеваний нервной системы. *Академический журнал Западной Сибири.* 2019; 15 (1): 48–49.
27. Maldonado J.R. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit. Care Clin.* 2008; 24 (4): 789–856.
28. Popa-Wagner A., Badan L., Walker L., et al. Accelerated infarct development, cytogenesis and apoptosis following transient cerebral ischemia in aged rats. *Acta Neuropathol.* 2007; 113 (3): 277–293.
29. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2000; 1 (2): 120–129.
30. Butterfield D.A., Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019; 20 (3): 148–160.
31. Schurhoff N., Toborek M. Circadian rhythms in the blood-brain barrier: impact on neurological disorders and stress responses. *Mol. Brain.* 2023; 16 (1): 5.
32. Tamaru T., Ikeda M. Circadian adaptation to cell injury stresses: a crucial interplay of BMAL1 and HSF1. *J. Physiol. Sci.* 2016; 66 (4): 303–306.
33. Горбачевский А.В., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль астроцитов, циркадианных ритмов и «светового загрязнения» в патогенезе болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024; 124 (6): 20–25.
34. Morris N.A., Sarwal A. Neurologic complications of critical medical illness. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2023; 29 (3): 848–886.
35. Kunzelman J.E., Gabor R., Scrobotovici M., Blades N.J. Abstract P348: long-term cognitive decline in older adults after incident coronary heart disease or after first receipt of coronary artery bypass grafting surgery or percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2020; 141 (Suppl 1): 348.
36. Polyakova M., Mueller K., Arelin K., et al. Increased serum NSE and S100B indicate neuronal and glial alterations in subjects under 71 years with mild neurocognitive disorder mild cognitive impairment. *Front. Cell. Neurosci.* 2022; 16: 788150.
37. Fallahtafti P., Soleimani H., Ebrahimi P., et al. Comparative analysis of PCI strategies in aortic stenosis patients undergoing TAVI: a systematic review and network meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2024; 47 (8): e24324.
38. Torngren K., Rylance R., Gan L.-M., et al. Ticagrelor Treatment is associated with increased coronary flow reserve in survivors of myocardial infarction. *Heart Lung Circ.* 2023; 32 (6): 702–708.
39. Драпкина О.М., Концевая А.В., Будневский А.В. и др. Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизма действия к возможностям клинического применения (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 8 (1): 106–113.
40. Lim Y., Kim M.C., Ahn J.H., et al. Optimal timing of percutaneous coronary intervention for non-ST elevated myocardial infarction with congestive heart failure. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2024; 67: 87–93.

Pathogenetic Aspects of Neurological Disorders in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

O.A. Kicherova, PhD, L.I. Reikher, PhD, Prof., Yu.I. Doyan, PhD, M.T. Bimusinova

Tyumen State Medical University

Contact person: Oksana A. Kicherova, pan1912@mail.ru

Percutaneous coronary intervention (PCI), being the gold standard for the treatment of acute coronary syndrome, is associated with a complex of neurological changes in the postoperative period. This literature review systematically analyzes the chronobiological aspects of neurological complications after PCI, including cognitive impairment, cerebral microembolism, and neuroinflammation. Based on the analysis of 40 sources, key temporal patterns were identified: the peak of postoperative cognitive impairment on days 3–7 ($p < 0.01$), daily fluctuations in neurodegeneration markers (S100 β , NSE), and the dependence of neurological outcomes on the time of intervention (morning PCI is associated with a 32% reduction in the risk of encephalopathy). Particular attention is paid to the role of circadian genes (CLOCK, BMAL1) in the regulation of the blood-brain barrier and the prospects for chronotherapeutic approaches in neurological rehabilitation.

Keywords: percutaneous coronary intervention, chronopathology, cognitive impairment, cerebral microembolism, neuroinflammation, circadian rhythms