В.Г. Постнов

Гипоксическая энцефалопатия после протезирования клапанов сердца: этиопатогенез, диагностические критерии, лечение

ФГБУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России,
630055, Новосибирск,
ул. Речуновская, 15,
journal@meshalkin.ru

УДК 616.1
БАК 14.01.20

Поступила в редакцию
13 мая 2013 г.

© В.Г. Постнов, 2013

Рассмотрены современные подходы в интенсивной терапии острых гипоксических энцефалопатий, развивающихся в ряде случаев после протезирования клапанов сердца. Лекция основана на результатах использования неврологических, нейропсихологических и нейрофизиологических (электроэнцефалография) методов, с помощью которых обследовано за период 2011–2013 гг. 240 больных, перенесших операции по поводу приобретенных пороков сердца в условиях экстракорпорального кровообращения, осложнившиеся развитием гипоксических энцефалопатий (ГЭ) различной степени выраженности, и получивших комплексную интенсивную терапию. На основании многолетнего опыта лечения кардиохирургических больных, у которых в раннем послеоперационном периоде либо отсроченно развились проявления ГЭ, мы сформулировали следующие алгоритмы терапии. 1) Поддержание нормального газового состава крови: $Hb > 100$ г/л, $pH_{арт} - 7,45$, $pCO_2_{арт} - 35$ мм рт. ст. 2) Поддержание гемодинамики: АД сист > 90 мм рт. ст. 3) Обеспечение потребности в жидкостях и электролитах: изоосмолярные инфузионные растворы, добавление в инфузии KCl и $MgSO_4$. 4) Противоопиоидная терапия: 15% раствор маннитола или 40% раствор медицинского глицерина. 5) По показаниям (психомоторное возбуждение, судороги) – использование барбитуратов короткого действия (тиопентал натрия), нейролептиков (галоперидол), пропофола. При психозах не использовать бензодиазепины. 6) Стимуляция церебрального метаболизма (не ранее чем через 48 ч после окончания операции) с использованием холиномиметиков, ноотропов, протекторов церебрального кровотока. Применение холиномиметиков допускается с первых суток после операции. Использование описанного алгоритма и перечисленных групп препаратов, особенно центральных холиномиметиков, позволяет быстро и эффективно корректировать нейрокognitive нарушения у обсуждаемой группы пациентов. Ключевые слова: гипоксическая энцефалопатия; кардиохирургия.

Среди приобретенных энцефалопатий для кардиохирургии наиболее типичны острая гипоксическая энцефалопатия и отсроченная гипоксическая энцефалопатия. Развитие энцефалопатии провоцируют факторы, обусловленные: а) особенностями анамнеза – возрастом пациента, цереброваскулярной патологией, сахарным диабетом I и II типов, вредными привычками, черепно-мозговыми травмами в прошлом и др.; б) негативными факторами операционного и периоперационного периодов – продолжительностью операции, длительностью периода искусственного кровообращения (ИК), неэффективной системной гемодинамикой, микроэмболизацией в сосуды виллизиева круга и ряд других.

Отсутствие или снижение органного, в частности церебрального, перфузионного кровотока всегда приводит к тканевой ишемии (ишемическому каскаду). Ишемический каскад ведет к изменению сначала функциональной активности, а затем

структуры клеток в обязательной последовательности (цит. по [1]): 1. Нарушение энергетического метаболизма клеток. 2. Расстройство специфических клеточных функций. 3. Нарушение морфологической целостности клеток, тканей и органов.

При ишемически-гипоксическом каскаде (ИГК) депрессия синтеза АТФ – энергодефицит – сопровождается одновременной активацией выброса высокоактивных свободных радикалов и интермедиатов O_2 со свободной валентностью – оксидативный стресс. Происходит остановка биологического синтеза на промежуточных этапах. Промежуточные метаболиты энергосинтеза, высокоактивные из-за свободных валентностей, легко вступая в химические реакции, становятся эндотоксинами, повреждая всё: от субклеточных структур до органов. Основной механизм повреждения клеток при ИГК – первичный энергодефицит, запускающий глутаматную эксайтотоксичность, что обусловлено активацией глутаматных рецеп-

торов аминокислотами — глутаматом и аспартатом. При дефиците АТФ глутамат высвобождается из синапсов и катализирует ишемический каскад. В итоге морфологические изменения клетки по типу апоптоза (отсроченной энергозависимой клеточной смерти) и некроза (немедленной клеточной смерти) являются финалом ИГК. Терапия должна направляться в частности на раннюю коррекцию синтеза энергии и устранение медиаторного дисбаланса.

При построении интенсивной терапии ГЭ необходимо учитывать, что «не может быть критического состояния, при котором не возникла бы острая церебральная недостаточность различной степени. Это происходит потому, что при всех критических состояниях наблюдается гипоксия, гиповолемия, нарушение метаболизма и другие расстройства, к которым мозг очень чувствителен, даже если нейроны не были непосредственно травмированы агрессивным фактором» [3].

Об интенсивности метаболизма мозга свидетельствуют артериовенозные различия некоторых показателей: кислорода – 3 ммоль/л, глюкозы – 0,5 ммоль/л, лактата – 0,05 ммоль/л. Поглощение кислорода в мозге за одну минуту составляет 3,5 мл/100 г, скорость утилизации глюкозы – 4,5 мг/100 г, продукция лактата – 0,21 мг/100 г.

При судорогах, стрессах эти показатели резко возрастают (катехоламинемия). В нормальных условиях аэробный гликолиз в мозге составляет 95%, а анаэробный только 5%. Таким образом, адекватное снабжение мозга кислородом – важнейшее условие нормального мозгового метаболизма.

Основными клиническими диагностическими критериями ГЭ у кардиохирургических пациентов являются следующие:

1. Наличие в периоперационном анамнезе эпизодов гипоксии и ишемии.
2. Часто затруднена экстубация пациента.
3. Часто в послеоперационном периоде спутанность сознания, возбуждение и делирий (гипер- и гипопродуктивные расстройства сознания).
4. Реже встречается персевераторный синдром (литеральные и вербальные персеверации).
5. Характерны амнестические расстройства.
6. Суженные зрачки при сохраненных прямой и содружественной реакциях.
7. Симптом Бабинского и оживление спинальных рефлексов по пирамидному типу.
8. Изредка возникают судороги и/или миоклонии.

Кроме клинических симптомов в качестве дополнительных диагностических критериев ГЭ используются нейрофизиологические, психофизиологические, нейropsychологические и томографические методы.

Так, в целом ряде работ [2, 8, 12, 16, 23, 27] были сделаны попытки выявить ЭЭГ-корреляты послеоперационных умеренных нарушений работы мозга у кардиохирургических пациентов, однако их результаты противоречивы. Наиболее стабильно проявляющимся признаком было послеоперационное снижение мощности альфа-ритма, уменьшение частоты пика мощности альфа-ритма также было сопряжено с более выраженными нейрокогнитивными дисфункциями. В случае более грубых энцефалопатий на ЭЭГ регистрируются и более выраженные изменения.

Характеристики когнитивных вызванных потенциалов (ВП), и в частности Р300, позволяют выявить нейрокогнитивные дисфункции, свойственные умеренной ГЭ. Следует отметить, что методика Р300 имеет у здоровых испытуемых низкую вариабельность при повторном проведении у одного и того же пациента [25] и поэтому может использоваться при многократных обследованиях. Недостатком методики Р300, с точки зрения диагностики, является значительная межиндивидуальная вариабельность характеристик когнитивных ВП в здоровой популяции, вследствие чего для применения этого метода требуется проведение предварительного обследования пациента до операции. Наиболее надежный признак дисфункции – существенное увеличение латентности пика Р300 по сравнению с дооперационным показателем [14, 28]. Следует отметить, что описанные изменения параметров как когнитивных ВП, так и ЭЭГ не являются специфическими для гипоксической энцефалопатии, а характерны и для нейрокогнитивных дисфункций другой этиологии. Несмотря на это, данные методы могут быть полезны для контроля эффекта терапии ГЭ в динамике.

Относительно неспецифическими считаются и нарушения, выявляемые при гипоксической энцефалопатии психофизиологическими методами. Поскольку большая часть этих методов требует сознательных реакций обследуемого, они могут применяться только у пациентов с умеренной ГЭ. Результаты тестирования в таком случае отражают характерную для энцефалопатий симптоматику, в частности нарушение внимания и концентрации, снижение памяти [11], снижение скорости реакции, нарушение зрительно-пространственных функций [10]. Так, скорость реакции у пациентов, перенесших эпизод острой глобальной ишемии мозга, увеличивалась в разных заданиях на 20–25% по сравнению со здоровыми испытуемыми, существенное (до 30–40%) ухудшение наблюдается при тестировании памяти как предметной, так и пространственной [19]. По данным других авторов, в случае умеренной ГЭ в наибольшей мере нарушается функция вспоминания, тогда как узнавание остается практически сохраненным [26]. Нарушения памяти, как и внимания, характерны как для собственно ГЭ, так и для отсроченной постаноксической лейкоэнцефалопатии [21]. Необходимо отметить, что данные тестирований могут значительно отличаться в группах здоровых испытуемых, различающихся по возрасту, полу и т. д., при этом далеко не для всех тестов существуют соот-

ветствующие нормативные показатели. Поэтому при использовании психофизиологических тестов в диагностике ГЭ у кардиохирургических пациентов предпочтительно использовать сравнительные изменения показателей по отношению к дооперационным результатам.

Нарушения, выявляемые при ГЭ нейропсихологическими методами, имеют тот же этиопатогенез, что и неврологические симптомы. Для умеренно выраженных энцефалопатий характерны нарушения когнитивной критичности, проявляющиеся в частности в ошибках в пробе Эббингауза, снижении речевой продуктивности, нарушениях зрительно-конструктивной деятельности, затруднениях в пробе на серийный счет, а также (при тестировании различных когнитивных модальностей) случаи прекращения деятельности и неспособности ее возобновления, указывающие на дефицитарность в работе стволовых и глубинно-лобных структур [7].

В целом можно выделить четыре основных нейропсихологических паттерна, характерных для ГЭ после кардиохирургических операций [4]. Нейродинамический паттерн не имеет жесткой привязанности к какому-либо топическому очагу, ведущим фактором при нем служит нарушение динамической составляющей протекания психических процессов различных модальностей, проявляющееся в виде трудности «входа» в задания, колебаний темпа их выполнения, инертности, истощаемости и феномена «могу – не могу».

Симультанный (пространственный) паттерн детерминирован преимущественно правополушарными нарушениями, в его основе лежит фактор пространственного и квазипространственного анализа и синтеза в режиме реального времени; для него характерны зрительно-конструктивные нарушения, искажения семантической составляющей речи, особенно в сфере наглядно-пространственных отношений.

При сукцессивном паттерне ведущим будет фактор нарушения последовательности протекания психических процессов во времени, он связан главным образом с нарушениями работы лобных и височных структур левого полушария и проявляется в нарушениях динамической составляющей движений, в частности в пробе «кулак-ребро-ладонь» и пробах на воспроизведение ритмических структур.

Регуляторный (программирующий) паттерн связан с фактором дефицитарности произвольной регуляции и избирательности высших психических процессов при относительной сохранности произвольного уровня активности, он аффилирован преимущественно с билатеральными и лобными отделами коры и их связями с ростральными субкортикальными структурами; важнейший признак этого паттерна – утрата когнитивной и рефлексивной критичности, то есть понимания ошибок при выполнении заданий и тяжести собственного состояния и общей ситуации, в которой находится больной.

Для исключения связанной или сходной по симптомам с ГЭ патологии могут использоваться также томографические методы [15]. Рентгеновская компьютерная томография (КТ) позволяет выявить только относительно малоспецифические признаки, такие как отек головного мозга, сглаживание борозд и снижение дифференциации серого и белого вещества. Более чувствительны в оценке повреждений головного мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии методы магнитно-резонансной томографии (МРТ). Метод диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) наиболее успешно применяется в острой фазе, поскольку в это время имеют место цитотоксические отеки, которые на Т2-взвешенных изображениях отличаются позже, в раннем подостром периоде. В позднем подостром периоде ДВИ позволяет выявить постановкисческую лейкоэнцефалопатию. В хронической фазе атрофические изменения преобладают над изменениями сигнала от тканей мозга и видны на Т2-взвешенных изображениях.

Цель настоящей лекции – показать современные подходы в трактовке этиопатогенеза, типические критерии диагностики и терапевтические алгоритмы при острых гипоксических энцефалопатиях, развивающихся в ряде случаев после протезирования клапанов сердца.

Неврологическими, нейропсихологическими по А.Р. Лурия, нейрофизиологическими (ЭЭГ) и психофизиологическими методами обследовано за период 2011–2013 гг. 240 больных, перенесших операции по поводу приобретенных пороков сердца в условиях нормотермического экстракорпорального кровообращения, осложнившихся развитием в раннем послеоперационном периоде либо отсроченно гипоксических энцефалопатий разной степени выраженности. Все пациенты получали комплексную интенсивную терапию, принятую в отделении реанимации взрослых ННИИПК.

На основании многолетнего опыта лечения кардиохирургических больных, у которых в раннем послеоперационном периоде либо через 3–10 суток после операции развились проявления ГЭ, мы сформулировали следующие алгоритмы [5] и руководствуемся ими.

1. Поддержание нормального газового состава крови: $Hb > 100$ г/л, рН арт – 7,45, pCO_2 арт – 35 мм рт. ст.

Проведение ИВЛ у данной категории больных в режиме гипервентиляции со снижением pCO_2 арт ниже 30–25 мм рт. ст. нам представляется рискованным по ряду причин. Во-первых, нельзя предсказать развитие феномена снижения регионального мозгового кровотока [9]. Во-вторых, возможно увеличение содержания лактата в мозге [13]. В-третьих, в эксперименте на обезьянах еще в 1973 г. было показано, что длительная гипервентиляция (2 ч) после окклюзии средней мозговой артерии увеличивала скорость снижения уровня АТФ и накопления лактата [20].

2. Поддержание гемодинамики: АД сист > 90 мм рт. ст.

Необходимость в инотропной поддержке нередко возникает в раннем послеоперационном периоде у больных с сердечной недостаточностью, особенно если значения систолического давления снижаются ниже 80 мм рт. ст., что может привести к падению перфузионного церебрального кровотока и вторичной церебральной ишемии. Норадреналин – препарат выбора, 2–4 мкг/(кг · мин) до достижения церебрального перфузионного давления (ЦПД) 70 мм рт. ст. или АД сист >90 мм рт. ст. Расчет ЦПД и среднего артериального давления (СрАД) производится следующим образом: $\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{АД сист} - \text{ДАД})/3$, где АД сист – систолическое, а ДАД – диастолическое артериальное давление; $\text{ЦПД} = \text{СрАД} - \text{ВЧД}$ (= ЦВД), где ВЧД – внутрочерепное давление, условно равное центральному венозному давлению (ЦВД).

3. Обеспечение потребности в жидкостях и электролитах.

а) Изоосмолярные инфузионные растворы – раствор Рингера, стерофунгин.

б) Полиионные кристаллоидные растворы с добавлением в инфузии КСI (20–40 ммоль/л) и MgSO_4 (25% – 0,05–0,1 мл/кг/сут.). Последние не только стабилизируют сердечный ритм, но и позитивно влияют на метаболизм в ишемизированных тканях мозга за счет конкурентного антагонизма с ионами кальция в глутаматных рецепторах. Здесь же имеются седативный, сосудорасширяющий и гипотензивный эффект, а также диуретическое, противосудорожное и снижающее внутрочерепное давление действие.

4. Противоотечная терапия.

а) 15% раствор маннитола в дозе 0,25 г/кг массы тела в сутки, однократно. Однократно – во избежание эффекта отдачи. Показания – клинические признаки повышения ВЧД в составе гипоксической энцефалопатии.

б) Медицинский глицерин 40% в количестве 0,5–1,0 г/кг массы тела каждые 6 ч в течение 24–48 ч с фруктовым соком через назогастральный зонд. Действует медленнее, чем маннитол (примерно через 12 ч), но длительнее и без феномена отдачи.

От использования глюкокортикостероидов, в частности метипреда и дексаметазона, у кардиохирургических пациентов с признаками ГЭ в последние годы мы отошли, так как они снижают эффект диуретиков, инсулина и пероральных противодиабетических средств, антикоагулянтов, вызывают гипокалиемию с ухудшением переносимости сердечных гликозидов.

5. По показаниям (психомоторное возбуждение, судороги).

а) Барбитураты короткого действия – (натрия тиопентал) – внутривенно капельно от 2 до 4 г в сутки или внутримышечно по 300–500 мг 2–4 раза в сутки, при контроле дыхания и гемодинамики. Дозировка в зависимости от массы тела и состояния системной гемодинамики. Иногда хорошо сочетается с краниocereбральной гипотермией.

б) Нейролептики. Мы предпочитаем использовать, как и многие зарубежные коллеги [18, 24], галоперидол. При острых нейрокогнитивных расстройствах с элементами ажитации, агрессии, спутанности сознания, нарушении рефлексивной критичности мы используем небольшие – от 10 до 30 мг в сутки дозы галоперидола дробно внутривенно и/или внутримышечно. Здесь важно также состояние и контроль за системной гемодинамикой. Следует помнить, что известны случаи злокачественного нейролептического синдрома, развившегося даже после однократного введения малых доз галоперидола [22]. Не следует использовать бензодиазепины.

в) Общие внутривенные анестетики, седатирующие – мы предпочитаем пропофол в дозировке 20–40 мкг/(кг · мин) инфузия через инфузomat. Преимущества пропофола – короткий период полувыведения и широкий терапевтический диапазон.

6. Стимуляция церебрального метаболизма.

При развитии клинической картины ГЭ стимуляция церебрального метаболизма до этого нами проводилась, особенно в случаях коматозных состояний, не ранее чем через 48 ч после окончания операции. В основе такого решения лежала идея о нецелесообразности стимуляции в поврежденных клетках мозга процессов катаболизма. С появлением холиномиметиков с доказанным направленным ноотропным эффектом (глиатилин, цитиколин), а также препаратов янтарной кислоты, в первую очередь мексидола и цитофлавина, схема стимуляции церебрального метаболизма заметно изменилась.

При варьировании времени начала лечения ГЭ препаратами с ноотропной активностью (глиатилин, цитиколин) в сочетании с антиоксидантными ноотропами (мексидол, реже цитофлавин) оказалось, что более раннее начало, в первые 24 часа после операции, с появлением симптомов ГЭ приводило к положительной неврологической динамике уже к концу вторых – третьих суток. Яркие результаты мы неоднократно наблюдали в случаях острых ГЭ вследствие аэроэмболии в сосуды Вилизиева круга – быстрое (24–72 ч после начала лечения) восстановление сознания и речевого контакта с пациентом, исчезновение миоклоний, гармонизацию церебрального электрогенеза.

Цитиколин – естественный промежуточный метаболит биосинтеза фосфолипидов клеточных мембран. В организме распадается на холин и цитидин, далее ресинтезируется в клетках мозга. Как предшественник ацетилхолина, обеспечивает усиление синтеза и высвобождение ацетилхолина с повышением активности холинергической системы. Также имеет ряд мультимодальных нейротропных эффектов. Цитиколин – единственный на сегодня известный препарат с нейротропной активностью, эффективность которого при инсультах показана в плацебо-контролируемых исследованиях [17]. Интенсивная терапия ГЭ, включающая различные комбинации препаратов, не спасает от 5–15% летальности

этой категории пациентов. Исходя из общего положения, что постишемическая глутаматная эксайтотоксичность в первой своей ступени определяется дефицитом только кислорода (при гипоксии) или одновременно кровотока и кислорода (при ишемии), мы приняли решение использовать цитиколин как холинопротекторный ноотроп в последовательном сочетании с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сукцинатом). Мы исходили, в частности, из рекомендаций С.А. Румянцевой и др. [6] о коэргизме по антиоксидантному и антигипоксическому действию цитиколина с мексидолом. Ранее мы использовали сочетание цитофлавина – цераксон (цитиколин) – мексидол последовательно в первой половине дня, с хорошим клиническим результатом. Позднее, с учетом того что основным действующим началом в цитофлавине и мексидоле является янтарная кислота, но при этом в составе цитофлавина есть дополнительные фармакологические компоненты, мы приняли решение проверить чистое действие янтарной кислоты (мексидол) и временно приостановили использование цитофлавина.

В настоящее время (2011–2013 гг.) мы в случаях развития ГЭ у взрослых пациентов после протезирования клапанов сердца используем следующую схему: цераксон 1 000–2 000 мг плюс раствор Рингера 250–300 мл внутривенно капельно в 10 ч утра; мексидол 8,0–10,0 мл плюс раствор Рингера 250–300 мл внутривенно капельно в 12 ч дня. Длительность проводимого курса от 10 до 15 суток. Использование этой достаточно несложной схемы допускается с первых суток после операции.

Таким образом, использование вышеизложенного алгоритма и перечисленных групп препаратов, особенно центральных холиномиметиков, позволяет быстро и эффективно корректировать нейрокогнитивные нарушения у обследуемой группы пациентов.

Список литературы

1. Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Румянцева С.А. и др. Фармакотерапия синдромов ишемии. СПб.; М., 2011.
2. Васяткина А.Г., Постнов В.Г., Левин Е.А. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 3. С. 56–60.
3. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. М., 1984.
4. Постнов В.Г., Караськов А.М., Ломиворотов В.Н. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 3. С. 23–29.
5. Постнов В.Г., Ломиворотов В.В., Железнев С.И. и др. // Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». М., 2011. С. 267.
6. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Алгоритмы и схемы терапии заболеваний часто встречающихся в клинической практике. М.; СПб., 2012.
7. Третьякова Т.В., Железнев С.И., Постнов В.Г. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 3. С. 61–66.
8. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Салмина А.Б. Постоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение). Красноярск, 2005.
9. Brock M., Hadjimos A.A., Schurmann K. Possible adverse effects of hyperventilation on rCBF during the acute phase of total proximal occlusion of a main cerebral artery. Brock V., Fieschi C., Inguar D. et al. (eds.): Cerebral blood flow: clinical and experimental results. Berlin, 1969.
10. Dardiotis E., Giamouzis G., Mastrogiannis D. et al. // Cardiology research and practice. 2012. Article ID 595821. <http://www.hindawi.com/journals/crp/2012/595821/abs>.
11. Garrido M.M., Bayarri J.G. Hypoxic Encephalopathy. Tanasescu R. (Ed.) Miscellanea on Encephalopathies – A Second Look, 2012. http://cdn.intechopen.com/pdfs/35737/InTech-Hypoxic_encephalopathy.pdf.
12. Golukhova E.Z., Polunina A.G., Lefterova N.P. et al. // Stroke Res. Treat. 2011. Article ID 980873. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138153/pdf/SRT2011-980873.pdf>.
13. Granholm L., Lukjanova L., Siesjo B.K. // Acta Physiol. Scand. 1969. V. 77 (1–2). P. 179–190.
14. Grimm M., Czerny M., Baumer H. et al. // Eur. J. Cardio-thorac. Surg. 2000. V. 18. P. 270–275.
15. Gutierrez L.G., Rovira A., Portela L.A. P. et al. // Neuroradiology. 2010. V. 52 (11). P. 949–976.
16. Hauser E., Seidl R., Rohrbach D. et al. // Electroen. Clin. Neurophys. 1993. V. 87(5). P. 284–290.
17. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. // Stroke. 2011. V. 42 (suppl 1). P. S33–S35.
18. Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B. et al. // Crit. Care Med. 2002. V. 30 (1). P. 119–141.
19. Mecklinger A., von Cramon D.Y., Matthes-von Cramon G. // Brain. 1998. V. 121, № 10. P. 1919–1935.
20. Michenfelder J.D., Sundt T.M. // Anesthesiology. 1973. V. 38 (5). P. 445–453.
21. Shprecher D., Flanigan K., Smith A.G. et al. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2008. V. 20 (4). P. 473–477.
22. Strawn J., Keck P., Caroff S. // Am. J. Psychiatry. 2007. V. 164 (6). P. 870–876.
23. Toner I., Taylor K.M., Newman S. et al. // Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. 1998. V. 13. P. 13–20.
24. Van den Boogaard M., Schoonhoven L., van Achterberg T. et al. // Crit. Care. 2013. V. 17 (1). P. R9.
25. Walhovd K.B., Fjell A.M. // Int. J. Psychophysiol. 2002. V. 46 (1). P. 29–40.
26. Yonelinas A.P., Quamme J.R., Widaman K.F. et al. // Cog. Affect. Behav. Neurosci. 2004. V. 4 (3). P. 393–400.
27. Zeitlhofer J., Asenbaum S., Spiss C. et al. // Eur. Heart J. 1993. V. 14 (7). P. 885–890.
28. Zimpfer D., Czerny M., Schuch P. et al. // An. Thorac. Surg. 2006. V. 81. P. 29–33.