

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
И МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АППАРАТА ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Наталия Николаевна Петрова¹, Рада Сергеевна Ковальцова¹,
Владимир Владимирович Дорофейков², Ольга Николаевна Машек²,
Андрей Евгеньевич Баутин², Дмитрий Маратович Ташиханов²*

¹Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии,
199106 г. Санкт-Петербург В.О., 21-я линия, д.8а, e-mail: petrova_nn@mail.ru,

²Северо-Западный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Реферат. Представлены данные о личностных характеристиках, особенностях когнитивного функционирования и аффективных расстройств у пациентов, перенесших кардиохирургическое лечение с использованием аппарата искусственного кровообращения. Установлена значительная частота тревожно-депрессивных расстройств у кардиохирургических пациентов перед операцией при отсутствии выраженных когнитивных нарушений. Изучены взаимосвязи когнитивного функционирования и уровня NSE и протеина S100b. Продemonстрировано повышение концентрации нейромаркеров в раннем послеоперационном периоде (12–48 часов) у 80–90% больных. Показано, что нормализация уровня нейромаркеров в течение первых суток после операции является прогностически благоприятным фактором восстановления когнитивных функций больных. Клинико-шкальная оценка выявила положительное влияние кардиохирургического лечения на когнитивную и эмоциональную сферу пациентов на 15-е сутки после операции.

Ключевые слова: аффективные расстройства, когнитивные расстройства, NSE, протеин S100b, искусственное кровообращение.

MENTAL DISORDERS, PSYCHOLOGICAL
CHARACTERISTICS AND MARKERS OF CENTRAL
NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN PATIENTS
UNDERGOING CARDIAC SURGERY WITH
EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Natalya N. Petrova¹, Rada S. Kovaltsova,
¹Vladimir V. Dorofeykov², Olga N. Mashek²,
Andrei E. Bautin², Dmitry M. Tashkhanov².

¹St.-Petersburg State University, Department of Psychiatry
and Narcology, 199106 St.-Petersburg, Vasiljevsky island,
21-st line, 8a, e-mail: petrova_nn@mail.ru,

²North-Western V.A. Almazov medical research center,
197341, St.-Petersburg, Akkuratov street, 2

The article presents data on personal characteristics, features of cognitive and affective disorders in patients having undergone cardiac surgery treatment with extracorporeal circulation. Significant frequency of anxiety and depressive disorders in cardiac patients before surgery in the absence of cognitive impairment was shown. We have examined the relationships

of cognitive functioning and the level of NSE and protein S100b. Increased concentration of neuromarkers in the early postoperative period (12–48 hours) in 80–90% of patients was demonstrated. It is shown that normalization of neuromarkers during the first day after surgery is a favorable prognostic factor in restoring cognitive functions of patients. Clinical-and- scale evaluation revealed a positive effect of cardiac surgery treatment on cognitive and emotional sphere of patients at 15 days after surgery.

Key words: affective disorders, cognitive dysfunction, NSE, S100b, extracorporeal circulation.

Послеоперационные расстройства центральной нервной системы (ЦНС), проявляющиеся нарушениями познавательной и эмоциональной сфер, являются серьезной и дорогостоящей проблемой современной медицины [10]. В литературе имеются данные, что частота когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций составляет около 80% на момент выписки, 50% – через 6 недель после операции и 30% – через 6 месяцев после операции [6, 9]. Эмоциональные и когнитивные расстройства могут не только ухудшать течение послеоперационного периода, но и отрицательно влиять на качество жизни пациентов, перенесших операцию на открытом сердце [7, 8]. Несмотря на значительное число исследований, до настоящего времени нет единого мнения о возможных причинах и факторах риска, способствующих возникновению послеоперационных когнитивных и эмоциональных нарушений, методах их профилактики и коррекции [6]. Перспективным представляется изучение таких нейроспецифических белков, как нейронспецифическая енолаза (NSE) – маркер

повреждения нейронов, и протеин семейства S100, входящих в группу уникальных для нервной ткани кислых кальцийсвязывающих белков, отличающихся по заряду и массе, но близких иммунохимически и являющихся маркерами повреждения астроцитов [5, 9]. По последним данным, повышение концентрации этих белков в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную оценку состояния ЦНС и динамики нейродегенеративного процесса. В ряде исследований [7, 8, 10] высказано предположение, что протеин S100b может служить маркером и прогностическим критерием таких патологических состояний, как мозговая травма, нарушение гематоэнцефалического барьера (в том числе после сердечно-сосудистых операций с искусственным кровообращением), церебральная ишемия. В настоящее время обсуждается изменение уровня S100b, как прогностически неблагоприятного показателя для восстановления после операций на сердце [6, 8]. В серии работ X. Hyden и P. Lange (1970) было показано, что изменение концентрации протеина S100b отражает не только последствия повреждения ЦНС, но также коррелирует с процессом обучения [3]. В работе В.В. Шерстнева с соавт. (2002) было продемонстрировано достоверное изменение уровня S100b в структурах мозга до и после экспериментальной выработки у крыс реакции тревоги [2]. Дальнейшее изучение биохимических основ психической деятельности продиктовано потребностью в своевременной и адекватной коррекции когнитивных и аффективных нарушений при кардиохирургических операциях, что может иметь как медико-биологическую, так и социально-экономическую значимость [1, 4].

Целью исследования явилось изучение психологических и психопатологических характеристик кардиологических больных, а также взаимосвязи особенностей аффективных расстройств, когнитивного функционирования и уровня нейромаркеров у пациентов после кардиохирургического вмешательства с длительным периодом искусственного кровообращения.

Материал и методы исследования. Обследовано 33 пациента (из них 17 женщин) в возрасте от 42 до 78 лет (средний возраст – $63,4 \pm 3,3$ года) с изолированным стенозом аортального клапана склеро-дегенеративной природы. Критерием включения были отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов по данным коронарографии и брахиоцефальных

артерий по данным ультразвукового исследования сосудов головного мозга, а также наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Пациенты были обследованы перед плановым оперативным вмешательством и в различные сроки после кардиохирургического лечения.

Всем пациентам выполняли стандартную схему премедикации и анестезии. Применяли общую неингаляционную анестезию с интубацией трахеи и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) на основе пропофола со скоростью введения 6–8 мкг/кг/час и фентанила 5 мкг/кг/час, кровяной кардиopleгией (ККП) и экстракорпоральным кровообращением (ЭКК). Искусственное кровообращение осуществляли в нормотермическом режиме с поддержанием центральной температуры $36,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Объемная скорость перфузии составляла 2,4–2,6 л/мин/м². Адекватность искусственного кровообращения оценивали по уровню среднего артериального давления (60–80 мм рт. ст.), центрального венозного давления (8–10 мм рт. ст.), кислотно-основного состояния (КОС), а также по наличию или отсутствию температурных градиентов. Хирургический доступ и доступ для подключения аппарата искусственного кровообращения (АИК) выполняли посредством срединной стернотомии. По достижении целевого уровня гипокоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время составило около 45 с) проводили канюляцию восходящего отдела аорты, верхней и нижней полых вен. По окончании работы хирургической бригады выполняли реперфузию коронарных артерий в соответствии с длительностью пережатия аорты. Все обследованные пациенты имели сходную продолжительность искусственного кровообращения (от 40 и до 60 минут), время пережатия аорты (35–50 минут), а также время нахождения в палате интенсивной терапии (от 18 до 24 часов).

Обследование включало катamnестический, клинко-психопатологический методы и ряд экспериментально-психологических методик: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) для выявления когнитивных нарушений, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) для оценки различных показателей когнитивного функционирования (внимания, исполнительных функций, памяти, речи, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета

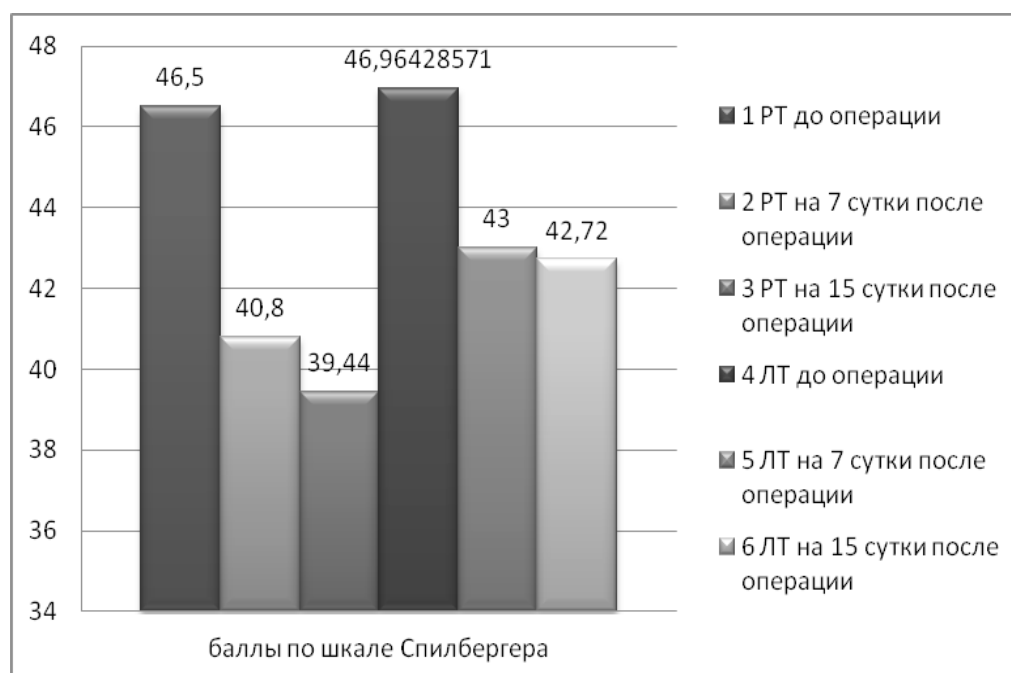


Рис. 1. Динамика личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) у кардиохирургических пациентов.

и ориентации), шкала депрессии Гамильтона (HDRS), шкала тревоги Гамильтона (HARS), шкала тревожности Спилбергера. Клинико-шкальное обследование больных проводилось в динамике в предоперационном периоде и на 7 и 15-е сутки после операции.

Количественное определение нейромаркеров повреждения головного мозга (содержание протеина S100b в сыворотке крови, содержание нейрон-специфической енолазы (NSE) в сыворотке крови) проводили электрохемилюминисцентным методом с использованием анализатора «Cobas E 411» и реактивов «Roche diagnostica» (Швейцария). Забор крови осуществляли до операции и через 6, 12, 24 и 48 часов после операции.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что большинство (61%) пациентов в период подготовки к кардиохирургической операции обнаруживали клинически очерченные психические расстройства. Наиболее часто встречались Легкое когнитивное расстройство (F 06.7 по МКБ-10) и Органическое астеническое расстройство (F 06.6)

(22 и 11% случаев, соответственно). У 8% пациентов были выявлены Тревожное расстройство личности (F 60.6), у 12% – Расстройство адаптации, пролонгированная депрессивная реакция (F 43.21). Аффективные расстройства развивались в рамках нозогенной реакции на реальную соматогенную витальную угрозу, обусловленную предстоящим хирургическим вмешательством в связи с жизнеугрожающим состоянием. Выраженность депрессии достигала $9,0 \pm 0,7$ балла по шкале Гамильтона. Уровень личностной и реактивной (ситуативной) тревожности в среднем по группе обследованных соответствовал умеренной степени выраженности (соответственно $46,9 \pm 2,05$ и $46,5 \pm 1,52$ балла по шкале Спилбергера). Уровень когнитивного функционирования до операции в среднем по группе находился на границе нормативных показателей и составил $28,6 \pm 0,3$ балла по шкале MMSE (норма от 25 баллов и выше) и $26,4 \pm 0,5$ балла по шкале МОСА (возможное максимальное количество баллов по шкале – 30; норма – 26 и больше).

Данные, представленные на рис. 1, отражают наличие тревожной реакции у больных в предоперационном периоде и последующее ее нивелирование после операции. Аналогичную динамику претерпевает депрессия (рис. 2), что отражает ассоциированность тревожных и депрессивных расстройств и их прямой параллелизм со степенью соматогенной витальной угрозы. На 15-е сутки

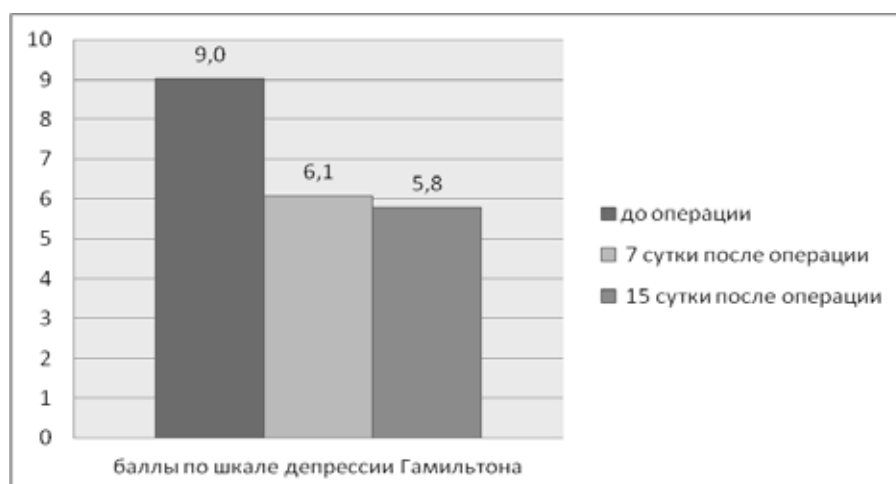


Рис. 2. Динамика депрессии у кардиохирургических пациентов.

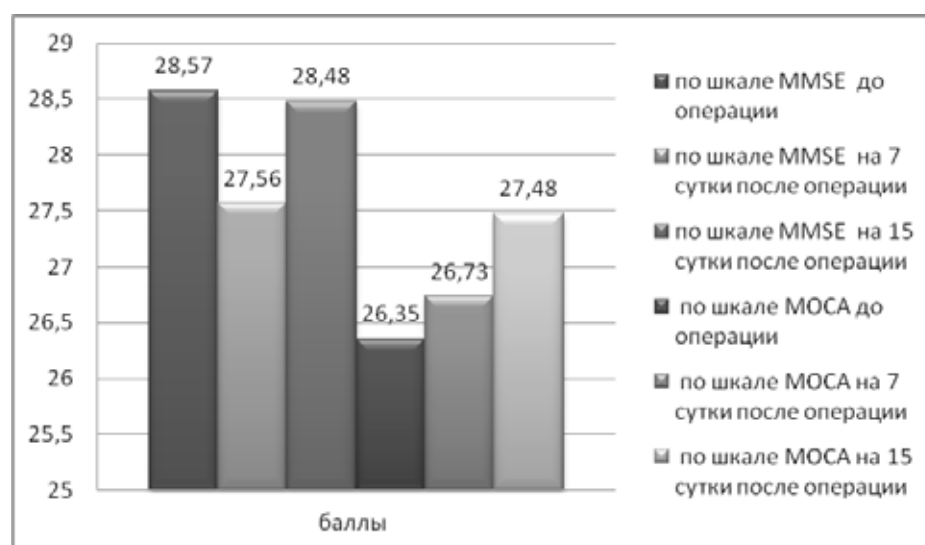


Рис. 3. Характеристика когнитивного функционирования кардиохирургических пациентов.

после оперативного лечения тревожно-депрессивные расстройства нивелируются, и показатели шкальной оценки депрессии и тревоги нормализуются.

Рис. 3 иллюстрирует некоторое ухудшение когнитивного функционирования в целом в ближайшем послеоперационном периоде с восстановлением его исходного уровня через 2 недели после операции (по данным MMSE).

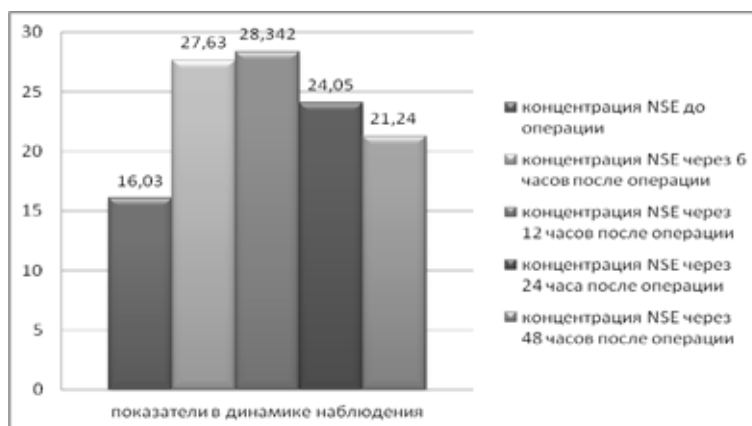
Результаты обследования по шкале МОСА отражают улучшение когнитивного функционирования пациентов по сравнению с исходным уровнем уже на 7-е сутки после кардиохирургического вмешательства, с сохранением дальнейшей позитивной динамики и превышением предоперационного показателя.

Параллелизм улучшения эмоционального состояния и когнитивного функционирования уже

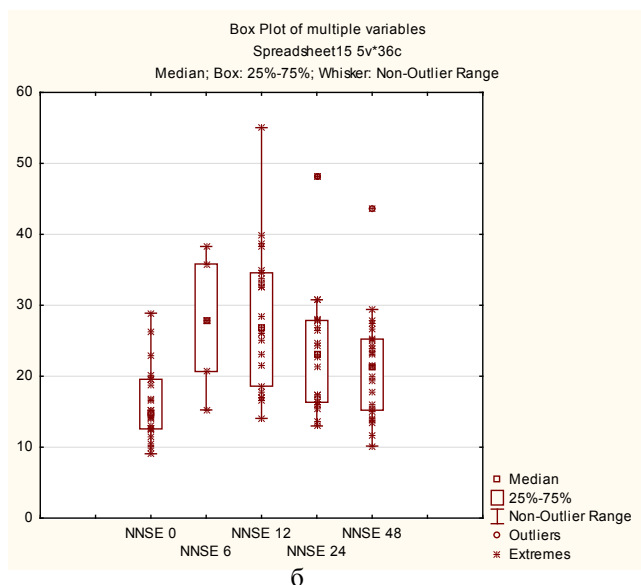
через 2 недели после операции, возможно, свидетельствует о влиянии аффективных расстройств на когнитивные функции больных, опосредованность когнитивных нарушений наличием тревоги и депрессии.

Выявлено, что дооперационный уровень NSE в сыворотке крови составил $16,0 \pm 1,1$ нг/мл, протеина S100b в сыворотке крови – $0,09 \pm 0,008$ мкг/л, что соответствует нормальному уровню референсной группы здоровых лиц.

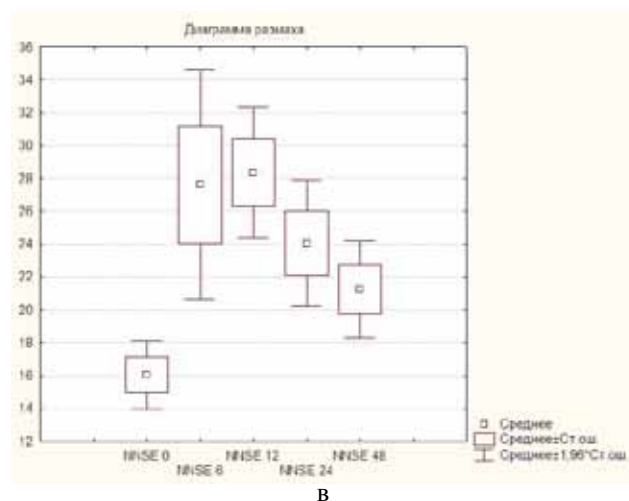
В раннем послеоперационном периоде отмечено повышение уровня нейромаркеров. Через 6 часов уровень NSE повысился в среднем почти в два раза и достиг максимума через 12 часов после операции ($28,3 \pm 7,8$ нг/мл). В дальнейшем происходило снижение концентрации фермента через 24 и 48 часов после операции, однако через 48 часов показатель в среднем по группе оста-



а



б



в

Рис. 4 а, б, в. Концентрация NSE в сыворотке крови кардиохирургических больных до операции и в течение 48 часов после оперативного лечения.

вался выше дооперационного уровня (рис. 4 а, б, в). У 52% пациентов через 48 часов уровень NSE вернулся к нормальным показателям. В 20% случаев концентрация NSE за все время наблюдения не выходила за границы референсных значений, хотя через 12 часов после операции у этих пациентов повышение в среднем достигало 50% от исходных значений.

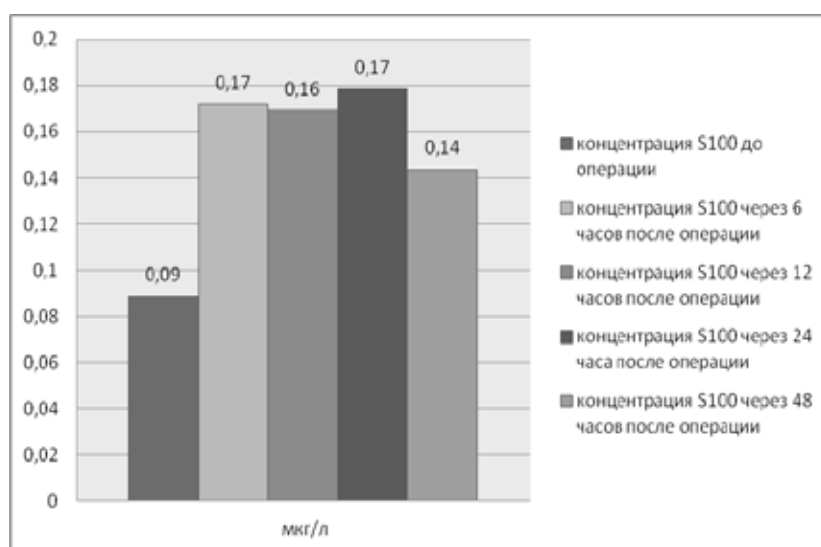
Критическое снижение уровня NSE наблюдалось преимущественно в период с 12 до 24 часов после операции, в то время как снижение показателя в интервале с 24 до 48 часов было отмечено лишь у 12% пациентов.

Уровень протеина S100b в сыворотке крови через 6 часов после операции повысился в среднем более, чем в два раза и в дальнейшем достоверно не изменялся в период до 24 часов. Через 2 суток после операции наблюдалась тенденция к снижению его концентрации у боль-

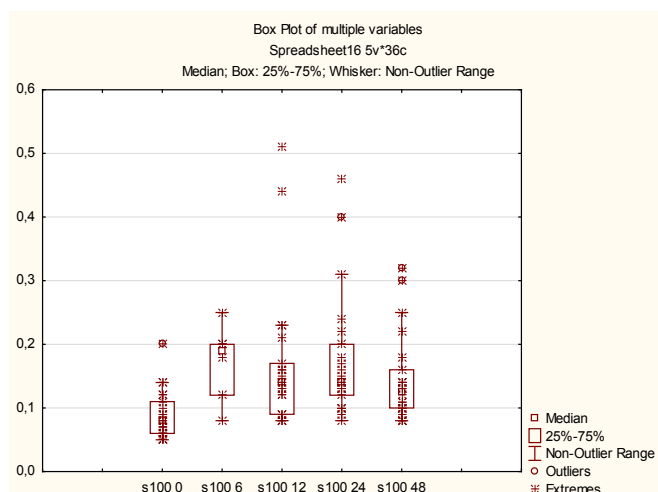
шинства больных, однако показатель не достигал дооперационного уровня (рис. 5 а, б, в).

Представленные данные о динамике нейромаркеров свидетельствуют о наличии повреждения ЦНС и неполном его восстановлении в раннем послеоперационном периоде.

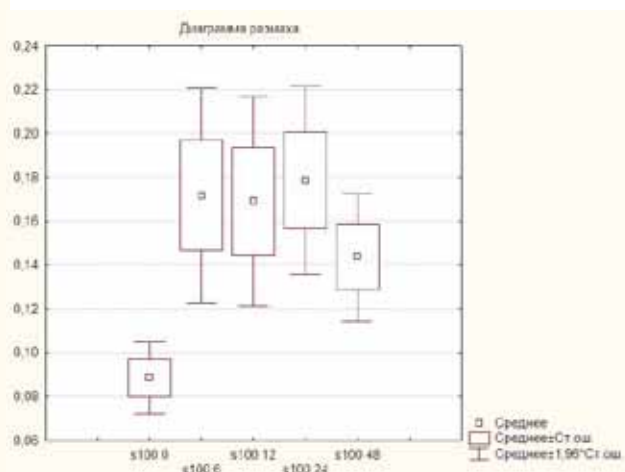
Важно отметить, что чем выше был уровень как реактивной, так и личностной тревожности больных перед операцией, тем медленнее происходила нормализация концентрации NSE на вторые сутки после операции ($r=-0,4528$ и $r=-0,4281$, соответственно; $p<0,05$). Это может быть связано с истощением адаптационных механизмов организма в виду выраженного психического стресса и, как следствие, меньшей устойчивостью к воздействию таких повреждающих факторов, как гипоксия. Быстрое восстановление нормального уровня концентрации NSE является прогностически благоприятным критерием



а



б



в

Рис. 5 а, б, в. Концентрация протеина S100 в сыворотке крови кардиохирургических больных до операции и в течение 48 часов после операции.

успешного исхода операции в отношении когнитивного функционирования пациентов.

У больных с аортальным пороком перед оперативным вмешательством наблюдается значительная частота психических расстройств, преимущественно в рамках нозогенной реакции личности, связанной с реальной соматогенной витальной угрозой. Кардиохирургическое лечение с применением АИК приводит к повреждению ЦНС, количественной характеристикой которого может служить повышение концентрации N-SE и протеина S100b в сыворотке крови пациентов уже в ближайшие часы после операции. На 15-е сутки после операции обнаруживается положительное влияние кардиохирургического лечения

на когнитивную и аффективную сферу пациентов. В нашем исследовании мы использовали автоматизированные, стандартизованные методы определения NSE и протеина S100, имеющие разрешение МЗ РФ для диагностического применения у больных. Коэффициент вариации указанных тестов не превышал 8%. Таким образом, полученные результаты характеризуются высокой достоверностью и могут быть использованы в рутинной работе медицинских учреждений для оценки степени повреждения головного мозга после обширных, длительных операций, в том числе с применением аппарата искусственного кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киспаева Т.Т., Грудень М.А., Черных Н.П., Скворцова В.И. Биохимические аспекты когнитивного дефицита при различных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии. 2008. №11. С.102–105.
2. Шерстнев В.В., Грудень М.А., Скворцова В.И., Таболин В.А. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга // Вестник РАМН. 2002. № 3. С. 48–52.
3. Hyden X.H., Lange P.W. Protein changes in nerve cells related to learning and conditioning. In: *The Neurosciences*, F.O. Schmitt (ed.). The Rockefeller University Press: New York, 1970.
4. Payton A., Gibbons L., Davidson Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population // *Mol Psychiat.* 2005. №10. P. 1133–1139.
5. Pisani M.A., Redlich C., McNicoll L. et al. Under-recognition of Preexisting Cognitive Impairment by Physicians in Older ICU Patients // *Chest*. 2003. Vol. 124. P. 2267–2274.
6. Rogers A. Con: preventing stroke after cardiopulmonary bypass does not require pharmacologic neuroprotection // *J. Cardiothorac. Vase. Anesth.* 1997. Vol. 11, №6. P. 796–800.
7. Schaefer B.W., Heizmann C.W. The S100 family of EF-hand calzi- um-binding proteins: function and pathology // *Trends Biochem Sci.* 1996. №21. P. 134–140.
8. Seines O.A., Goldsborough M.A., Borowicz L.M. et al. Neurobehavioural sequelae-of cardiopulmonary bypass // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 1601–1606.
9. Toumpoulis I.K., Anagnostopoulos C.E., DeRose J.J., Swistel D.G. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after coronary artery bypass grafting? // *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 105, № 1. P. 19–25.
10. Wiesmann M., Missler U., Hagenstrom H., Got-tman D. S100 protein concentrations after aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Acta Neurochir (Wien)*. 1997. № 139. P. 1155–1160.

REFERENCES

1. Kispaeва T.T., Gruden' M.A., Chernykh N.P., Skvortsova V.I. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii*. 2008. №11. pp.102–105. (in Russian)
2. Sherstnev V.V., Gruden' M.A., Skvortsova V.I., Tabolin V.A. *Vestnik RAMN*. 2002. № 3. pp. 48–52. (in Russian)
3. Hyden X.H., Lange P.W. Protein changes in nerve cells related to learning and conditioning. In: *The Neurosciences*, F.O. Schmitt (ed.). The Rockefeller University Press: New York, 1970.
4. Payton A., Gibbons L., Davidson Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population. *Mol Psychiat.* 2005. №10. pp. 1133–1139.
5. Pisani M.A., Redlich C., McNicoll L. et al. Under-recognition of Preexisting Cognitive Impairment by Physicians in Older ICU Patients. *Chest*. 2003. Vol. 124. pp. 2267–2274.
6. Rogers A. Con: preventing stroke after cardiopulmonary bypass does not require pharmacologic neuroprotection. *J. Cardiothorac. Vase. Anesth.* 1997. Vol. 11, №6. pp. 796–800.
7. Schaefer B.W., Heizmann C.W. The S100 family of EF-hand calzi- um-binding proteins: function and pathology. *Trends Biochem Sci.* 1996. №21. pp. 134–140.
8. Seines O.A., Goldsborough M.A., Borowicz L.M. et al. Neurobehavioural sequelae-of cardiopulmonary bypass. *Lancet*. 1999. Vol. 353. pp. 1601–1606.
9. Toumpoulis I.K., Anagnostopoulos C.E., DeRose J.J., Swistel D.G. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after coronary artery bypass grafting? *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 105, № 1. P. 19–25.
10. Wiesmann M., Missler U., Hagenstrom H., Got-tman D. S100 protein concentrations after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997. №139. pp. 1155–1160.

Поступила 05.07.16.