

УДК 616.132.2-089-06:616.8-001:616.89—008.46

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-72-84>

Для цитирования: Лебедева Е.В., Горохов А.С., Счастный Е.Д., Репин А.Н., Симуткин Г.Г., Шишнев Е.В., Перчаткин В.А., Суровцева А.К., Винтер Ш., Карпов Р.С., Бохан Н.А. Динамика когнитивной дисфункции и биохимического маркера повреждения ЦНС S100 β при коронарном шунтировании. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 72–84.

Динамика когнитивной дисфункции и биохимического маркера повреждения ЦНС S100 β при коронарном шунтировании

Лебедева Е.В.^{1,2}, Горохов А.С.³, Счастный Е.Д.¹, Репин А.Н.², Симуткин Г.Г.¹, Шишнев Е.В.², Перчаткин В.А.², Суровцева А.К.¹, Винтер Ш.⁶, Карпов Р.С.², Бохан Н.А.^{1,4,5}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111 а

³ Научно-исследовательский (НИИ) клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2

⁴ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634055, г. Томск, Московский тракт, 2

⁵ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

⁶ ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ
Австрия, 4866, Унтерах на Аттерзи, Обербургау, 3

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучение когнитивных функций и уровня белков острого повреждения мозга в группе пациентов, получавших препарат «Церебролизин», и в группе сравнения в до- и послеоперационном периодах операции коронарного шунтирования (КШ).

Материалы и методы. В открытое рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное исследование были включены 60 мужчин, возраст в группе пациентов, получавших терапию препаратом «Церебролизин», — 61,5 (57÷66) лет, в группе сравнения — 61 (56÷65) лет ($p > 0,05$).

Результаты. Группы статистически значимо отличались по фракции выброса левого желудочка: 56 (48÷64) — в группе сравнения, 61 (59÷65) — в группе пациентов, получавших терапию препаратом «Церебролизин» ($p < 0,05$). В группе пациентов, получавших препарат «Церебролизин», выявлено увеличение баллов по MMSE ($p < 0,01$): с 25 (24÷27) до 26,2 (24÷28), в группе без использования нейропротекции головного мозга в предоперационном периоде уменьшение баллов по краткой шкале оценки психического статуса — с 25,5 (25÷27) до 25 (23÷27) ($p < 0,01$). Клиническое значение уровня белка S100 β как биологического показателя когнитивной дисфункции после операции на сердце требует дополнительных исследований.

Заключение. Использование периоперационной защиты головного мозга при помощи препарата «Церебролизин» (по собственной схеме) способствует не только сохранению, но и улучшению когнитивного функционирования, снижению вероятности осложнений со стороны психической деятельности после операции КШ в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиоплегии с использованием препарата «Кустодиол», особенно у пациентов с высоким риском их развития.

Ключевые слова: постоперационная дисфункция, коронарное шунтирование, белок S100 β , церебролизин.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения когнитивного функционирования после хирургического вмешательства по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) встречаются более чем в 1/3 случаев [1]. Впервые о когнитивных нарушениях сообщил P.D. Bedford [2]: у больных пожилого возраста имеются когнитивные расстройства после хирургического лечения при применении общей анестезии. Данные расстройства обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе и носят название послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) (F06.7). Правополушарные изменения поведения, умеренные когнитивные нарушения могут быть отнесены к другим органическим расстройствам личности и поведения (F07.8). Так называемый лобный синдром предполагает наличие значительно сниженной способности справляться с целенаправленной деятельностью; измененного эмоционального поведения; изменения потребностей и влечений; озабоченности одной абстрактной темой; выраженных изменений в темпе и потоке речи, вязкости, гиперграфии, и может кодироваться в диагностических рубриках F07.8 или F01 (сосудистая деменция).

После оперативного вмешательства когнитивные расстройства достаточно часто достигают различной степени деменции [3]. Делирий может предвещать долгосрочные когнитивные расстройства у пациентов, переживших критические состояния в отделениях интенсивной терапии [4]. Делирий разделяют на подтипы в зависимости от наличия психомоторного возбуждения (ПМВ). По данным T.D. Girard и соавт. (2008), чистый делирий с психомоторным возбуждением встречается редко (1,6%), в отличие от 43,3% пациентов с делирием без психомоторного возбуждения и 54,1% со смешанным делирием [4]. Среди пациентов вне палаты интенсивной терапии делирий с психомоторным возбуждением имеет лучший прогноз, чем делирий без психомоторного возбуждения. У пациентов медицинских учреждений, отделений реанимации и интенсивной терапии делирий

связан с различными осложнениями и неблагоприятными исходами, включая самостоятельную экстубацию, в том числе травматическую, и удаление катетеров, длительное пребывание в стационаре, рост расходов на здравоохранение, а также увеличение смертности.

Ведущим патогенетическим фактором снижения когнитивных функций у больных с кардиологической патологией является нарушение церебрального кровоснабжения коры головного мозга. Послеоперационный когнитивный дефицит в раннем периоде определяется комбинацией неспецифических факторов (нарушение сна, стресс, незнакомая обстановка и др.) и анестезии, наслаивающейся на эффекты микроэмболии и (или) гипоперфузии, являющимися более вероятными механизмами развития когнитивной дисфункции после операции на открытом сердце [5]. Нарушение клеточного метаболизма с последовательным усилением патобиохимических изменений, обусловленных гипоксемией, эксайтотоксичностью, повреждением мембран нейронов свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов приводит к программированной клеточной смерти (апоптозу) и повреждению нейрональных связей, обеспечивающих процессы корковой интеграции.

Современные возможности адекватной защиты головного мозга изучены не в полной мере. Остаются актуальными поиски нейропротекции путем медикаментозных и немедикаментозных методов. Лечение прогнозируемого острого ишемического инсульта является одним из подходов предупреждения церебральных осложнений после коронарного шунтирования (КШ) [6, 7]. Нейротрофическое действие на центральную нервную систему является основным механизмом действия препарата «Церебролизин», в результате чего нормализуется естественный баланс эндогенных факторов роста [8], увеличивается количество новых нейронов [9], стимулируются спраутинг, арборизация и синаптогенез [10]. Доказанная высокая нейропротективная активность препарата «Церебролизин» также проявляется редукцией доли нейронов,

находящихся в состоянии апоптоза [11], сокращением выработки β -амилоида и tau-белка [11, 12], уменьшением продукции свободных радикалов [13] и подавлением воспалительной активности в ткани нервной системы [14].

Эффективность препарата «Церебролизин» в клинике была показана в многоцентровых рандомизированных проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по стандартам надлежащей клинической практики [7, 15–19], а также в постмаркетинговых исследованиях [20].

В качестве биологического маркера динамики когнитивной дисфункции в периоперационном периоде нами был выбран белок S100 β . Серийное определение концентрации S100 β белка в первые 12 ч после искусственного кровообращения прогнозирует раннюю послеоперационную мозговую травму [21]. Измерение концентрации S100 β через 1 ч после операций на сердце с использованием кардиопульмонального шунта является наиболее информативным маркером последующих когнитивных нарушений – уровень S100 β достоверно повышался сразу после операции [22]. У кардиологических пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам, выявлена статистически достоверная положительная корреляция сывороточной концентрации S100 β в разные интервалы времени с когнитивным дефицитом через полгода после операции [23]. Ряд авторов не подтверждают взаимосвязи между ранним повышением сывороточного S100 β после подобных операций и последующего когнитивного дефицита [24].

В головном мозге S100 α вырабатывается преимущественно астроцитами и в зависимости от концентрации оказывает нейротрофическое или дегенеративное действие на нейрональные и глиальные клетки [25]. Выведение линий мышей с наследуемыми дефектами генов данного белка сыграло определенную роль в понимании механизмов участия белков S100 β в механизмах развития болезней человека. У S100 β -нокаут мышей снижение способности астроцитов регулировать кальциевый гомеостаз может вызывать эпилепсию. Однако глиальным клеткам данных мышей присуща повышенная нейропластичность, ассоциируемая с активизацией процессов различных видов памяти. У трансгенных мышей с гиперпродукцией S100 β имеющиеся дефекты приводят к дисфункции гиппокампа, проявляющиеся нарушениями кратковременной, пространственной и непространственной памяти, частичным нарушением способности решать зрительно-пространственные задачи, гиперактивностью и др. [26].

Сывороточная концентрация S100 β повышается у пациентов с меланхолическим подтипом депрессии [27], так же как и у больных с легкой или умеренной депрессией по сравнению с контрольной группой [28]. Актуальными проблемами остаются поиск биомаркеров психоневрологических осложнений [29], включая когнитивную дисфункцию, профилактика когнитивной дисфункции, других осложнений со стороны головного мозга и смертность у больных с планируемым КШ, а также поиск биопсихосоциальной реабилитации пациентов.

Цель работы – изучить когнитивные функции и уровень белка S100 β в группе пациентов, получавших терапию церебролизин, и в контрольной группе в период до и после операции КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом рандомизированном (методом конвертов) сравнительном контролируемом параллельном исследовании участвовали 60 пациентов, которым проведена операция КШ в условиях ИК на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и сбалансированной анестезии. Критерии включения в исследование: согласие пациента на исследование, подтвержденный диагноз ИБС, планируемое оперативное лечение ИБС, когнитивные расстройства, возраст 40–75 лет. Пациент исключался из исследования в случае отказа от участия на любом этапе исследования; наличии отягощенного аллергоанамнеза; при выявлении деменции, за исключением легкой степени (0–19 баллов по MMSE); при других тяжелых органических заболеваниях головного мозга; сахарном диабете 2-го типа; при психических расстройствах (алкогольная зависимость в период употребления, шизофрения, аффективные расстройства и пр.); при наличии декомпенсированной хронической почечной и (или) печеночной недостаточности; гемодинамически значимых сужениях сонных артерий (>50%) и значительном снижении фракции выброса левого желудочка (<40%); при использовании ноотропных препаратов.

Пациенты были разделены на две одинаковые по количеству группы ($n = 30$): с периоперационной терапией препаратом «Церебролизин» и сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести клинического состояния, сопутствующей патологии. После включения пациента в исследование в предоперационном периоде (более чем за 3–4 сут до предполагаемого оперативного лечения), пациенты заполняли самоопросни-

ки на выявление депрессии [30] и тревоги [31]. Психиатром проводилось исследование речи, способности к выполнению целенаправленных двигательных актов, понимания пословиц и поговорок; применялась методика «Заучивание 10 слов». Заполнялись шкалы: краткая шкала оценки психического статуса [32], шкала ишемии Хачинского [33], шкала оценки побочных эффектов [34]. Состояние больных по результатам изучения когнитивной сферы клинически оценивалось в соответствии с МКБ-10. Пациенты включались в исследование при выявлении нейрокогнитивных расстройств различной степени выраженности (19–27 баллов по краткой шкале оценки психического статуса). Данное исследование повторялось психиатром в послеоперационном периоде в каждой из исследуемой групп.

Схема предоперационной терапии препаратом «Церебролизин» была ориентирована на лечение острого ишемического инсульта: за 1 сут до операции – однократно 20,0 мл в 100,0 мл физиологического раствора; в день операции и в течение 2 сут после нее – однократно 50,0 мл в 100,0 мл физиологического раствора. В течение последующих 6 сут – по 30,0 мл церебролизина в 100,0 мл физиологического раствора один раз в день.

Контроль эффективности осуществлялся клинически, психометрически (использование шкал и опросников) и лабораторно. Исследование когнитивных функций осуществлялось до оперативного вмешательства (за 3–5 сут), на 7–14-е сут

после оперативного лечения. Забор материала для изучения содержания белков S100 β сделан в каждой из двух групп во время операции до пережатия аорты, через 10–15 мин после, через 6 ч после окончания ИК и через 24 ч после окончания ИК. Исследование концентрации нейронспецифического белка S100 β проводилось методом иммуноферментного анализа диагностико-лабораторными тестами фирмы Can-Ag-Diagnostics S-100 (Швеция).

Анализ полученных данных проводился с использованием статистической программы Statistica (Ver. 8.0). Для оценки непараметрических данных использовались критерии Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни. Данные представлялись в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей $Me (Q_1 \div Q_3)$. Критический уровень достоверности отсутствия значимых различий принимали $p = 0,05$. Для выявления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ – непараметрический критерий Спирмена (R_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, включенные в исследование, – мужского пола. Методом конвертов больные были рандомизированы на две группы: группа 1 (с применением церебролизина) и группа 2 (сравнения) (табл. 1). Всем включенным пациентам была проведена операция КШ в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии с использованием препарата «Кустодиол».

Т а б л и ц а 1
Table 1

Сравнительная характеристика клинико-демографических параметров в исследуемых группах пациентов, $Me (Q_1 \div Q_3)$ Comparative characteristics of clinical and demographic parameters in the studied patient groups, $Me (Q_1 \div Q_3)$			
Показатель Characteristic	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	p
Возраст, лет Age, years old	61,5 (57÷66)	61 (56÷65)	> 0,05
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	61 (59÷65)	56 (48÷64)	< 0,05
Функциональный класс стенокардии Angina functional class	3 (2÷3)	3 (2÷3)	> 0,05
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности Functional class of chronic heart failure	2 (2÷2)	2 (2÷2)	> 0,05
Время пережатия аорты, мин Aortic compression time, min	66,5 (56÷74)	72,5 (61÷85)	> 0,05
Продолжительность искусственного кровообращения, мин Duration of assisted circulation, min	101 (88÷119)	104,5 (89÷125)	> 0,05
Сахарный диабет (без потребности в инсулине), % Diabetes mellitus (without demand for insulin)	30	30	> 0,05

Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по возрасту, функциональным классам стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности. Группы статистически значимо различались по фракции выброса левого желудочка. Также данные группы различались по другим параметрам, проанализировать которые оказалось сложно. Нами изучалось наличие в анамнезе факторов экзогенно-органического воздействия на головной мозг: черепно-мозговых травм, инсультов, нейроинфекции, оперативных вмешательств под общим обезболиванием,

отравлений угарным газом, химических вредностей на производстве, алкогольной зависимости, использование психотропных препаратов непосредственно перед оперативным вмешательством, а также отягощенность семейного анамнеза болезнью Альцгеймера или другими деменциями у кровных родственников. Все пациенты в качестве премедикации получали 20 мг сибазона. Наиболее значимыми оказались последствия острого нарушения мозгового кровообращения, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Встречаемость психических и поведенческих расстройств вследствие употребления алкоголя в группах сравнения The incidence of mental and behavioral disorders due to alcohol use in the comparison groups		
Показатель Characteristic	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
Алкогольная зависимость вне употребления, абс. (отн., %) Alcohol dependence regardless of intake, abs. (rel., %)	5 (16,6%)	14 (46,6)*
Сложно исключить злоупотребление алкоголем, абс. (отн., %) Difficult to abstain from alcohol, abs. (rel., %)	7 (23,3)	6 (20)
Средний возраст запоев, лет, $Me (Q \div Q_3)$ Average age for drinking (min-max), years old	30 (25÷35)	40 (30÷40)
Употребляли алкоголь в течение последнего месяца, абс. (отн., %) Have drunk alcohol within last month, abs. (rel., %)	17 (56,7)	8 (26,7)*
Отрицали употребление алкоголя в течение последнего месяца, абс. (отн., %) Have denied drinking alcohol within last month, abs. (rel., %)	13 (43,3)	22 (73,3)*

* отклонение статистически значимо, $p < 0,05$.

* deviation is statistically significant, $p < 0.05$.

Так, в группе пациентов, получавших церебролизин, оказалось значимо больше пациентов, страдающих алкогольной зависимостью в периоде воздержания (см. табл. 2). В группе сравнения 17 (56,7%) человек употребляли алкоголь в течение последнего месяца, а 13 (43,3%) находились вне употребления. Тогда как в группе пациентов, принимавших церебролизин, 8 (26,7%) человек употребляли алкоголь в течение последнего месяца, а 22 (73,3%) отрицали данный факт. Если отсутствовала информация о периодах запоев в прошлом, то декларируемый пациентами отказ от употребления алкоголя представляется ложно успокаивающим настороженность врача в отношении риска делирия.

В группе пациентов, принимавших церебролизин, выявлены отрицательные корреляции между наличием алкогольной зависимости и коронарным стажем ($R_s = -0,64$; $p < 0,05$), т. е. отсутствие алкогольной зависимости было связано с большим коронарным стажем. Чем позже возникали запойные формы опьянения, тем лучшие результаты выявлялись в пробе на запоминание

10 слов как в дооперационном периоде (в 3-, 5-м воспроизведении ($R_s = 0,76$; $p < 0,05$), в отсроченном воспроизведении ($R_s = 0,76$; $p < 0,05$)), так и в послеоперационном периоде (в 1-м воспроизведении ($R_s = 0,6$; $p < 0,05$), в отсроченном воспроизведении ($R_s = 0,64$; $p < 0,05$)). Или, другими словами, чем позже формировался синдром зависимости от алкоголя, тем лучше сохранялись функции памяти. Таким образом, при подготовке больных к оперативному вмешательству необходимо акцентировать внимание на выявлении в анамнезе признаков злоупотребления алкоголем.

Также обнаружены положительные корреляции между поражением сонных артерий справа и функциональным классом стенокардии ($R_s = 0,8$; $p < 0,05$).

Группа без вмешательства и группа пациентов, принимавших церебролизин, до кардиологической операции не различались по баллам краткой шкалы оценки психического статуса (табл. 3). Тогда как после вмешательства на сердце получены достоверные различия по баллам данной шкалы в исследуемых группах ($p = 0,01$).

Т а б л и ц а 3

Table 3

Показатели краткой шкалы оценки психического статуса в группах сравнения до и после операции коронарного шунтирования, $Me (Q_1 \div Q_3)$, баллы		
Characteristics of a brief severity score for assessing mental status in comparison groups before and after coronary artery bypass surgery, $Me (Q_1 \div Q_3)$, points		
Показатель Characteristics	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
MMSE до операции MMSE before surgery	25,5 (25÷27)	25 (24÷27)
MMSE после операции MMSE after surgery	25 (23÷27)*	26,2 (24÷28)*

* отклонение статистически значимо, $p < 0,05$.

* deviation is statistically significant, $p < 0.05$.

В группе 1 отмечалось улучшение когнитивных функций по MMSE: с 25 (24÷27) до 26,2 (24÷28) баллов в отличие от данных в группе без использования защиты мозга в предоперационном периоде, где выявлено снижение когнитивных функций с 25,5 (25÷27) до 25 (23÷27) баллов (с легких когнитивных нарушений до умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции) ($p < 0,01$).

По краткой шкале оценки психического статуса в группе сравнения наиболее чувствительным в отношении различий в динамике оказался 4-й пункт (до операции 4 (3÷5) и после операции 3 (1÷5) баллов, $p = 0,016$), т. е. пациенты без нейропротекции стали достоверно хуже выполнять это задание теста. В группе использования церебролизина отрицательная динамика после оперативного вмешательства отсутствовала ($p = 0,5$).

Четвертое задание в тесте MMSE – последовательное отсчитывание от 100 числа 7 – нацелено

на оценку навыков счета, состояния внимания, а также степени затрудненности интеллектуальных процессов больного. Характер и результаты выполнения тестового задания позволяют дифференцировать выявляемые нарушения, которые могут быть связаны как с повышенной истощаемостью нервно-психических процессов, ослаблением внимания, так и с затруднением умственной деятельности или снижением интеллектуальных функций.

В группе сравнения в периоде после оперативного вмешательства увеличилось количество слов в первой пробе – 5 (4÷6), по сравнению с дооперационным периодом – 4 (3,5÷5), а также во второй пробе – 6 (5÷7) против 5 (5÷6), $p = 0,06$. В других пробах статистически значимые различия не обнаружены. В группе пациентов, принимавших церебролизин, в пробе на запоминание 10 слов количество слов увеличилось в пяти воспроизведениях (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Table 4

Количество повторений методики «Заучивание 10 слов» в группе 1, $Me (Q_1 \div Q_3)$			
The number of repetitions according to "Drilling 10 words" technique in group 1, $Me (Q_1 \div Q_3)$			
№	До операции Before surgery	После операции After surgery	p
1	4 (3÷5)	5 (4÷6)	0,001
2	5 (4÷6)	6 (5÷7)	0,02
3	6 (5÷7)	7 (6÷7)	0,01
4	6 (6÷7)	6 (6÷7)	Недостоверно Unreliable
5	6 (6÷7)	7 (6÷8)	0,002
6	6 (5÷7)	7 (6÷8)	0,00003

Методика «Заучивание 10 слов» используется для оценки состояния памяти, утомляемости, активного внимания [35]. Как правило, здоровым людям для запоминания 10 слов требуется 3–4 повторения. При ослаблении памяти уменьшается число воспроизводимых слов, появляются новые слова, не содержащиеся в задании. Исследование памяти об-

ладает высокой чувствительностью к функциональным изменениям головного мозга, поэтому увеличение объема воспроизводимых слов свидетельствует об улучшении когнитивных функций. По данным опросника Хачинского, преобладали когнитивные нарушения сосудистого характера: 8 (7÷10) – в группе 2 и 10 (8÷12) – в группе 1 ($p = 0,03$).

Т а б л и ц а 5
Table 5

Встречаемость когнитивных нарушений у пациентов до оперативного вмешательства на сердце, абс. (отн., %) The occurrence of cognitive impairment in patients before heart surgery, abs. (rel.,%)		
Показатель Characteristic	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
Легкие когнитивные нарушения Minor cognitive impairments	16 (53,3)	9 (30)
Умеренные когнитивные нарушения Mild cognitive impairments	11 (36,6)	21 (70)
Легкая деменция Mild dementia	3 (10)	2 (6,7)

Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$) (см. табл. 5). После операции КШ в группе сравнения частота умеренных когнитивных нарушений значимо не изменилась (40%), но увеличилась частота выраженных когнитивных нарушений. В группе 1 уменьшилась частота умеренных когнитивных нарушений с 70 до 33,3%, у 26,6% пациентов не обнаружено когнитивных нарушений после операции (табл. 6).

Т а б л и ц а 6
Table 6

Встречаемость когнитивных нарушений у пациентов сравниваемых групп после оперативного вмешательства, абс. (отн., %) The incidence of cognitive impairment in patients of the compared groups after surgery, abs. (rel.,%)		
Показатель Characteristic	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
Не выявляются когнитивные нарушения No cognitive impairments detected	1 (3,3)	8 (26,6)
Легкие когнитивные нарушения Minor cognitive impairments	9 (30)	11 (36,7)
Умеренные когнитивные нарушения Mild cognitive impairments	12 (40)	10 (33,3)
Легкая деменция Mild dementia	6 (20)	1 (3,3)
Невозможно оценить Impossible to assess	2 (6,7)	0

Выраженные когнитивные нарушения статистически значимо чаще встречались в группе без

вмешательств, чем в группе пациентов, получавших церебролизин ($p < 0,05$). У двух пациентов в группе 1 невозможно было оценить когнитивное функционирование из-за смерти, в случае наличия делириозного состояния когнитивные функции изучались через несколько дней.

Уровень белка S100 β был выше нормы в обеих группах уже до операции. А через 15 мин после пережатия аорты он имел максимальные значения и наиболее информативно отражал страдание мозговой ткани (табл. 7).

Т а б л и ц а 7
Table 7

Уровень белка S100 β в разные сроки исследования, нг/л, Me ($Q_1 \div Q_3$) S100 β protein level at different times of the study, ng/l, Me ($Q_1 \div Q_3$)		
Срок Period	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
До операции Before surgery	96,8 (84,9 \div 189,1)	110,3 (81,6 \div 245,8)
Через 15 мин после пережатия аорты 15 min after aortic compression	1609,305 (1492,43 \div 2048,4)	1635,8 (1138,4 \div 1925,1)
Через 6 ч после окончания искусственного кровообращения 6 h after the end of assisted circulation	237,6 (182,5 \div 249,5)	232,6 (197,9 \div 279,7)
Через 24 ч после окончания искусственного кровообращения 24 h after the end of assisted circulation	162,2 (152,7 \div 201,1)	147,6 (112,8 \div 189,7)

В другие сроки измерения мы не получили достоверной разницы изменения данного белка в группах с использованием нейропротекции и без таковой.

В группе сравнения отмечена положительная корреляционная связь между уровнем белка S100 β до пережатия аорты и через 15 мин после пережатия ($R_s = 0,5$; $p < 0,05$), а также через 24 ч после окончания ИК ($R_s = 0,7$; $p < 0,05$); отрицательная корреляционная связь – через 6 ч после искусственного кровообращения ($R_s = -0,5$; $p < 0,05$). Повышенный уровень белка S100 β до пережатия аорты выявлял умеренную связь с аналогичным показателем через 15 мин после пережатия аорты и через 6 ч после прекращения ИК, и более сильную связь с уровнем белка

S100β через 24 ч после прекращения ИК. Также он имел отрицательные корреляции с пробой на запоминание 10 слов до операции (с количеством слов во втором воспроизведении) ($R_s = -0,5$; $p < 0,05$). Уровень белка S100β через 6 ч после ИК имел отрицательную корреляцию с пробой на запоминание 10 слов после операции (с количеством слов в 1-м воспроизведении) ($R_s = -0,7$; $p < 0,05$).

В группе 1 количество белка S100β через 10–15 мин после пережатия аорты имел положительную корреляцию с уровнем белка через 24 ч после ИК ($R_s = 0,58$; $p < 0,05$); отрицательную корреляцию с количеством баллов MMSE до операции ($R_s = -0,59$; $p < 0,05$); с пробой на запоминание 10 слов в пятом воспроизведении ($R_s = -0,58$; $p < 0,05$); в отсроченном воспроизведении ($R_s = -0,69$; $p < 0,05$), а также с повторной речью до операции ($R_s = -0,6$; $p < 0,05$). Таким образом, сохраненные когнитивные функции коррелируют с низким уровнем S100β через 10–15 мин после пережатия аорты. Уровень белка S100β через 6 ч после ИК имел положительную корреляцию с

количеством белком через 24 ч после ИК ($R_s = 0,78$; $p < 0,05$), т. е. если S100β повышен через 6 ч после начала ИК, то эта тенденция сохраняется и через 24 ч. Уровень S100β через 6 ч после искусственного кровообращения имел отрицательную корреляцию с повторной речью до операции ($R_s = -0,72$; $p < 0,05$). Таким образом, исходный когнитивный дефицит по результатам разных тестов связан с увеличением белка S100β как в группе 2, так и в группе 1 ($p > 0,05$).

В группе пациентов, принимавших церебролизин, достоверно повышенный уровень S100β сохранялся более длительное время, чем в группе сравнения, при том, что клинические исходы были более благоприятны в группе 1. Создается впечатление, что эта тенденция более медленного снижения S100β у пациентов, принимавших церебролизин, имеет некий саногенный механизм. В группе сравнения возникали следующие серьезные нежелательные явления: смерть – 2, послеоперационный делирий – 3; в группе больных, получавших церебролизин, было 2 случая делирия (табл. 8).

Т а б л и ц а 8
Table 8

Количество нежелательных и серьезных нежелательных явлений, обнаруженных при использовании нейропротекции при операции КШ, абс. (отн., %) The number of undesirable and serious adverse events found when using neuroprotection during heart bypass surgery, abs. (rel., %)		
Показатель Characteristic	Группа 2 (сравнения) Group 2 (for comparison)	Группа 1 (церебролизин) Group 1 (cerebrolysin)
Смерть Death	2 (6,6)	0
Делирий Delirium	1 (3,3) – без ПМВ 2 (6,6) – с ПМВ 1 (3,3) – without psychomotor agitation 2 (6,6) – with psychomotor agitation	1 (3,3) – с ПМВ 1 (3,3) – без ПМВ 1 (3,3) – without psychomotor agitation 2 (3,3) – with psychomotor agitation
ПОКД Postoperative cognitive dysfunction	10 (33)	1 (3,3)
Расторможенность Disinhibition	2 (6,6)	0
Снижение настроения Mood lowering	1 (3,3)	0
Раздражительность Irritation	1 (3,3)	0
Кожная реакция Dermal reaction	0	1 (3,3)
Головная боль Headache	0	1 (3,3)

П р и м е ч а н и е. ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция, ПМВ – психомоторное возбуждение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое значение уровня белка S100β как биологического показателя послеоперационной когнитивной дисфункции после операции на серд-

це требует дополнительных исследований. Данные, представленные в этом исследовании, согласуются с результатами, полученными Н. Jönsson и соавт. [22]. Использование периоперационной

защиты головного мозга при помощи препарата «Церебролизин» (по собственной схеме) способствует не только сохранению, но и улучшению когнитивного функционирования, снижению вероятности осложнений со стороны психической деятельности после операции КШ в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии использованием препарата «Кустодиол», особенно у пациентов с высоким риском их развития. Хотя ожидаемых корреляций между клиническим улучшением и снижением белка S100 β нами не было получено. Клиническое значение уровня белка S100 β как показателя динамики послеоперационной когнитивной дисфункции после операции на сердце неоднозначно и требует дальнейшего изучения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии (протокол № 92 от 10.05.2012 г.).

ВКЛАД АВТОРОВ

Лебедева Е.В., Горохов А.С., Шишнев Е.В., Перчаткин В.А. – проведение практической части исследования, статистический анализ и интерпретация данных. Симуткин Г.Г., Винтер Ш. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование рукописи. Счастный Е.Д., Репин А.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных. Бохан Н.А., Карпов Р.С. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медведева Л.А., Загоруйко О.И., Белов Ю.В., Пешкова О.П., Богопольская О.М. Когнитивная послеоперационная дисфункция в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 5 (4): 46–54. [Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Belov Yu.V., Peshkova O.P., Bogopolskaya O.M. Cognitive postoperative dysfunction in cardiac surgery. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2012; 5 (4): 46–54 (in Russ.).]
2. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 269 (6884): 259–63.
3. Förstl H., Maelicke A., Weichel C. *Demenz: Taschenatlas spezial* Thieme Georg Verlag, 2008: 100.
4. Girard T.D., Pandharipande P.P., Ely E.W. Delirium in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2008; 12 (3): 3. DOI: 10.1186/cc6149.
5. Chernov V.I., Efimova N.Yu., Efimova I.Yu., Ahmedov S.H., Lishmanov Yu.B. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006; 29 (1): 74–81.
6. Christensen M.C., Previgliano I., Capparelli F.J., Lerman D., Lee W.C., Wainsztein N.A. Acute treatment costs of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Argentina. *Acta Neurol. Scand.* 2009; Apr. 119 (4): 246–253. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01094x.
7. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В., Шамалов Н.А., Тихонова И.В., Смычков А.С. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта. *Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004; 11: 51–55. [Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Gubsky L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004; (11): 51–55 (in Russ.).]
8. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnstock M., Doppler E., Novak P., Moessler H., Masliah E. Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *J. of Neurosci Res.* 2013; Feb. 91 (2): 167–177. DOI: 10.1002/jnr.23142.
9. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L., Lu M., Szalad A., Doppler E., Hitzl M., Zhang Z.G. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. *J. of Neurosci Res.* 2010; Nov. 88 (15): 3275–3281. DOI: 10.1002/jnr.22495.
10. Hartbauer M., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J. Neural. Transm.* 2001; 108 (4): 459–473.
11. Rockenstein E., Mante M., Adame A., Crews L., Moessler H., Masliah E. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2007; Mar. 113 (3): 265–275.
12. Ubhi K., Rockenstein E., Doppler E., Mante M., Trejo M., Paulino A., Moessler H., Adame A., Patrick Ch., Crews L., Masliah E. Neurofibrillary and neurodegenerative pa-

- thology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects in Cerebrolysin. *Acta Neuropathol.* 2009; Jun. 117 (6): 699–712. DOI: 10.1007/s00401-009-0505-4.
13. Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A., Itou T., Mizuno Y. Protective effect of FPF 1070 (Cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil – detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. *No To Shinkei.* 1993; 45 (4): 325–331.
 14. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernández-Novoa L., Garsna M., Sampedro C., Cagiao A., Cacabelos R., Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J. Neuronal. Transm. Suppl.* 2000; 59: 281–292.
 15. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D., Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int. J. Stroke.* 2013; Feb. 8 (2): 95–104. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
 16. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012; Mar. 43 (3): 630–636. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
 17. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2005; Mar. 112 (3): 415–428.
 18. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr., Bruno A., Connors J.J., Demaerschalk B.M., Khatri P., McMullan P.W. Jr., Qureshi A.I., Rosenfield K., Scott P.A., Summers D.R., Wang D.Z., Wintermark M., Yonas H. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; Mar. 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
 19. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Буренчев Д.В., Кичук И.В., Творогова Т.В., Боцына А.Ю., Смычков А.С., Кербиков О.В., Меслер Х., Новак П., Скворцов В.И. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте. *Журнал неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова.* 2010; 110: 12: 34–37. [Shamalov N.A., Stakhovskaya L.V., Burenchev D.V., Kichuk I.V., Tvorogova T.V., Botsyna A.Iu., Smychkov A.S., Kerbikov O.B., Moessler H., Novak P., Skvortsov V.I. The effect of cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova* – *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010; 110 (12): 34–37 (in Russ.)].
 20. Федин А.И., Генералов В.О., Мишнякова Л.П., Моисеева Т.В., Садыков Т.Р. Динамика когнитивных функций у больных с хронической ишемией головного мозга на фоне парентерального применения церебролизина. *Трудный пациент.* 2008; 6 (12): 51–54. [Fedin A.I., Generalov V.O., Mishnyakova L.P., Moiseyeva T.V., Sadykov T.R. Dynamics of cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia on the background of parenteral application of cerebrolysin. *Difficult Patient.* 2008; 6 (12): 51–54 (in Russ.)].
 21. Ueno T., Iguro Y., Yamamoto H., Sakata R., Kakiha-na Y., Nakamura K. Serial measurement of serum S-100B protein as a marker of cerebral damage after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; Jun. 75 (6): 1892–1897.
 22. Jönsson H., Johnsson P., Bäckström M., Alling C., Dautovic-Bergh C., Blomquist S. Controversial significance of early S100B levels after cardiac surgery. *BMC Neurol.* 2004; Dec. 4 (1): 24.
 23. Basile A.M., Fusi C., Conti A.A., Panicia R., Trefoloni G., Pracucci G., Di Carlo A., Noferi D., Carbonetto F., Pretelli P., Calamai G., Vaccari M., Abbate R., Inzitari D. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur. Neurol.* 2001; 45 (3): 151–159.
 24. Westaby S., Saatvedt K., White S., Katsumata T., van Oeveren W., Bhatnagar N.K., Brown S., Halligan P.W. Is there a relationship between serum S-100beta protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; Jan. 119 (1): 132–137.
 25. Liu Y., Buck D.C., Neve K.A. Novel interaction of the dopamine D2 receptor and the Ca²⁺ binding protein S100B: role in D2 receptor function. *Mol. Pharmacol.* 2008 Aug; 74 (2): 371–378. DOI: 10.1124/mol.108.044925.
 26. Траилин А.В., Левада О.А. Белок S100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии. *Международный неврологический журнал.* 2009; 1: 166–175. [Trailin A.V., Levada O.A. Protein S100B: neurobiology, a value for neurological and psychiatric pathology. *International neurological journal.* 2009; 1: 166–175 (in Russ.)].
 27. Rothermundt M., Arolt V., Wiesmann M., Missler U., Peters M., Rudolf S., Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J. Affect Disord.* 2001; Sep. 66 (1): 89–93.
 28. Grabe H.J., Ahrens N., Rose H.J., Kessler C., Freyberger H.J. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology.* 2001; 44 (2): 88–90.
 29. Cata J.P., Abdelmalak B., Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br. J. Anaesth.* 2011; Dec. 107 (6): 844–858. DOI: 10.1093/bja/aer338.
 30. Beck A.T., Beck R.W. Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgraduate Med.* 1972; Dec. 52 (6): 81–85.

31. Sheehan D.V. The Sheehan Patient Rated Anxiety Scale. *J. Clin. Psychiatry*. 1999; 60: 63–64.
32. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; Nov. 12 (3): 189–98.
33. Nachinski V.C., Iliff L.D., Zilhka E., Du Boulay G.H., McAllister V.L., Marshall J., Russell R.W., Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol.* 1975; Sep. 32 (9): 632–637.
34. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1987; 334: 1–100.

Поступила в редакцию 20.04.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Лебедева Елена Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

Горохов Антон Сергеевич, канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии – реанимации, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID iD 0000-0001-6897-0597.

Счастный Евгений Дмитриевич, профессор, д-р мед. наук, зав. отделением аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5452-7455.

Симуткин Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, вед. научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9813-3789.

Шишневая Евгения Васильевна, канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2799-0190.

Перчаткин Владимир Анатольевич, канд. мед. наук, врач, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8698-9360.

Суровцева Альфира Касимовна, канд. психол. наук, медицинский психолог, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0045-2256.

Штефан Винтер, доктор, руководитель отдела исследований и развития, ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Австрия. ORCID iD 0000-0002-5267-0255.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7011-4316.

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН; зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ; кафедра психотерапии и психологического консультирования, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

(✉) Лебедева Елена Владимировна, e-mail: lebedevaev@sibmail.com.

УДК 616.132.2-089-06:616.8-001:616.89—008.46

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-72-84>

For citation: Lebedeva E.V., Gorokhov A.S., Schastnyy E.D., Repin A.N., Simutkin G.G., Shishneva E.V., Perchatkin V.A., Surovtseva A.K., Winter S., Karpov R.S., Bokhan N.A. Time course of cognitive dysfunction and biochemical marker of CNS lesions S100 β in coronary artery bypass graft. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 72–84.

Time course of cognitive dysfunction and biochemical marker of CNS lesions S100 β in coronary artery bypass graft

Lebedeva E.V.^{1,2}, Gorokhov A.S.³, Schastnyy E.D.¹, Repin A.N.², Simutkin G.G.¹, Shishneva E.V.², Perchatkin V.A.², Surovtseva A.K.¹, Winter S.⁶, Karpov R.S.², Bokhan N.A.^{1,4,5}

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences (RAS)

4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences (RAS)

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Pediatrics Research Clinical Institute named after Academician Yu.E. Veltishchev of N.I. Pirogov, Russian National Research Moscow University (RNRMU)

2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁵ National Research Tomsk State University (NR TSU)

36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

⁶ EVER Neuro Pharma GmbH

Oberburgau 3, 4866 Unterach am Attersee, Austria

ABSTRACT

Objective: to study cognitive functions and level of proteins of acute brain damage in a group of patients receiving Cerebrolysin, and in a comparison group in the pre- and postoperative period of coronary artery bypass graft surgery.

Materials and methods. The open-label randomized comparative controlled parallel study included 60 men. The average age in the group of patients receiving the therapy with Cerebrolysin was 61.5 (57÷66) years, and was – 61 (56÷65) years ($p > 0.05$) in the comparison group.

Results. Groups differed statistically significantly according to the left ventricular ejection fraction: 56 (48÷64) – in the group of comparison, 61 (59÷65) – in the group of patients receiving therapy with Cerebrolysin ($p < 0.05$). In the group of patients receiving Cerebrolysin, an increase in score according to MMSE ($p < 0.01$) was noted from 25 (24÷27) to 26.2 (24–28) points, and in the group without brain neuroprotection in the preoperative period a decrease in score according the Mini-Mental State Examination was revealed to be from 25.5 (25÷27) to 25 (23÷27) ($p < 0.01$). Clinical value of the level of protein S100B as a biological indicator of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery was ambiguous and required additional research.

Conclusion. Brain neuroprotection with use of Cerebrolysin (authors' schema) promoted not only maintenance but also improvement of cognitive functions and decreased the likelihood of complications in mental activity after coronary artery bypass graft surgery under conditions of artificial circulation and cold cardioplegia, particularly in patients with a high risk for their development.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, coronary artery bypass graft, protein S100B, Cerebrolysin.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Cardiology Research Institute (Protocol No. 92 of 10.05.2012 r.).

Received 20.04..2018

Accepted 09.11.2018

Lebedeva Elena V., PhD, Senior Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

Gorokhov Anton S., PhD, Head of the Department of Anesthesiology-Resuscitation of Pediatrics, Research Clinical Institute named after academician Yu.E. Veltishchev, N.I. Pirogov RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6897-0597.

Schastnyy Evgeny D., DM, Professor, Head of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

Repin Alexey N., DM, Professor, Head of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5452-7455.

Simutkin German G., DM, Leading Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9813-3789.

Shishneva Evgenia V., PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2799-0190.

Perchatkin Vladimir A., PhD, Physician, Cardiology Research Institute, TNRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8698-9360.

Surovtseva Alfira K., PhD, Medical Psychologist, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0045-2256.

Winter Stefan, Dr., Head of the Research and Development of EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach am Attersee, Austria. ORCID iD 0000-0002-5267-0255.

Karpov Rostislav S., DM, Professor, Academician of RAS, Research Supervisor of the Cardiology Research Institute, TNRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7011-4316.

Bokhan Nikolay A., DM, Professor, Academician of RAS, Director of the Mental Health Research Institute, TNRMC; Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU; Department of Psychotherapy and Psychological Counseling of Faculty of Psychology, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

(✉) **Lebedeva Elena V.**, e-mail: lebedevaev@sibmail.com.