

Полипептидная нейропротекция для профилактики когнитивной дисфункции после кардиохирургических вмешательств: пилотное проспективное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

© М.А. Путанов¹, М.М. Соколова^{1,2}, П.И. Ленкин^{1,2}, В.Ю. Сластилин¹, И.Г. Баскакова¹, А.Н. Кирилук², Д.Н. Казаринов², К.М. Чецкая², Т.С. Исакова², М.А. Румянцева², М.Ю. Киров^{1,2}

¹ ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловевич», Архангельск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 25 мая 2017 г. Исправлена 9 ноября 2017 г. Принята к печати 13 ноября 2017 г.

Для корреспонденции: Максим Андреевич Путанов, booger@mail.ru

Цель

Оценка эффективности полипептидной нейропротекции с помощью препарата «Целлекс» для профилактики когнитивной дисфункции после кардиохирургических вмешательств.

Методы

В исследование включено 60 плановых кардиохирургических пациентов, рандомизированных в контрольную группу (плацебо) и группу «Целлекс», получавшую данный препарат по 1,0 мл подкожно в течение 8 сут. начиная с предоперационного дня. Проводилась оценка когнитивной функции за сутки до операции и на 3-и и 7-е сут. раннего послеоперационного периода при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивной функции. Тяжесть нейронального повреждения определяли с помощью белка S100b. Интраоперационно оценивались показатели газообмена, гемодинамики и церебральной оксигенации. Дополнительно проведен анализ зависимости уровня когнитивного дефицита от применения искусственного кровообращения.

Результаты

Время вмешательства, продолжительность искусственной вентиляции легких, показатели гемодинамики и церебральной оксигенации достоверно не различались между группами. В обеих группах наблюдали переходящее снижение когнитивных функций к 3-м сут. после вмешательства и увеличение концентрации белка S100b в плазме крови, $p < 0,05$ по сравнению с предоперационными значениями. К 7-м сут. в контрольной группе сохранялась когнитивная дисфункция, $p = 0,003$, в то время как в группе «Целлекс» когнитивная функция достигала предоперационных значений. Эти эффекты были наиболее выражены при операциях с искусственным кровообращением. Кроме того, обнаружена корреляция парциального давления углекислого газа в крови и церебральной оксигенации на начало и конец оперативного вмешательства, $r_{ho} = 0,305$, $p = 0,033$ и $r_{ho} = 0,533$, $p < 0,001$.

Заключение

Применение препарата «Целлекс» в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств может способствовать более раннему регрессу послеоперационной когнитивной дисфункции, в первую очередь при вмешательствах с искусственным кровообращением.

Ключевые слова

послеоперационная когнитивная дисфункция; искусственное кровообращение; шкала MoCA

Как цитировать: Путанов М.А., Соколова М.М., Ленкин П.И., Сластилин В.Ю., Баскакова И.Г., Кирилук А.Н., Казаринов Д.Н., Чецкая К.М., Исакова Т.С., Румянцева М.А., Киров М.Ю. Полипептидная нейропротекция для профилактики когнитивной дисфункции после кардиохирургических вмешательств: пилотное проспективное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(4):69-78. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-4-69-78>



Введение

Связь между операциями на сердце и увеличением частоты церебральных осложнений стала очевидной с развитием кардиохирургии. Тенденцией последних лет стало изучение так называемых минимальных неврологических дисфункций, включающих нарушение когнитивных способностей (краткосрочная и долговременная память, концентрация внимания, мыслительная функция) и изменение психики (нарушение сна, депрессии, галлюцинации) [1]. Нет полного понимания этиологии поражения мозга при операциях на сердце, не выработан единый подход к профилактике, использованию нейромониторинга, ранней диагностике и лечению неврологических осложнений вмешательств с искусственным кровообращением (ИК) и на работающем сердце [2, 3]. Основная проблема заключается в многофакторной этиологии таких неврологических осложнений [4].

В связи с этим представляет интерес применение препаратов, обладающих нейротрофическими эффектами и способных активизировать репаративные процессы в нервной системе. К данной группе относится «Целлекс» — органоспецифический средне- и высокомолекулярный белково-пептидный комплекс с массой протеинов от 10 до 250 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани свиней. Результаты клинического рандомизированного двойного слепого исследования применения «Целлекс» у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу показали, что применение препарата в остром периоде инсульта способствует более полному восстановлению двигательных и сенсорных функций вне зависимости от локализации очага инфаркта [5]. Одновременно у этих больных было отмечено улучшение состояния когнитивных функций.

Тем не менее у кардиохирургических пациентов применение препарата «Целлекс» не изучено и остается предметом дискуссий. В связи с этим целью исследования является оценка эффективности препарата «Целлекс» для профилактики когнитивной дисфункции после кардиохирургических вмешательств.

Методы

Исследование проведено на базе Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Волосевич и кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) и одобрено больничным этическим комитетом (28.10.2016, протокол № 10). После подписания информированного согласия в проспективном порядке в исследование было

включено 60 пациентов, которым выполнялось плановое кардиохирургическое вмешательство. Критериями исключения служили отказ больного от участия в исследовании, морбидное ожирение (индекс массы тела более 40 кг/м²), симультанные вмешательства с эндартерэктомией в бассейне сонной артерии, перенесенный инсульт (в течение последних 6 мес.), беременность, участие в другом клиническом исследовании в течение прошедших 30 дней.

В периоперационном периоде все пациенты были обследованы по стандартному протоколу, включающему общий клинический анализ крови, биохимическое исследование крови, коагулограмму, рентгенографию органов грудной клетки, электро-, эхо- и коронарографию при симптомах ишемической болезни сердца и/или возрасте более 50 лет. Тяжесть сердечной недостаточности оценивали на основании функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (англ. New York Heart Association). Риск предстоящего хирургического вмешательства рассчитывали с помощью шкалы EuroSCORE II.

За день до операции с использованием метода закрытых конвертов пациенты были разделены на две группы: «Целлекс» (n = 30) и контрольная (n = 30). В группе «Целлекс» пациенты получали данный препарат (АО «ФармСинтез», Россия) по 1,0 мл (0,1 мг) подкожно в течение 8 сут. начиная со дня перед операцией. В контрольной группе пациенты получали эквивалентный объем 0,9% NaCl. Пациенты не были информированы о результатах рандомизации.

Индукция в анестезию осуществлялась пропофолом 1–1,5 мг/кг и фентанилом 5–7 мкг/кг. Миорелаксацию проводили пипекурония бромидом в дозировке 0,1 мг/кг с дальнейшим болюсным введением 0,015 мг/кг каждые 60 мин. Поддержание анестезии осуществляли севофлюраном 0,5–3,0 об%, ориентируясь на поддержание глубины анестезии по биспектральному индексу 40–60. Измерение церебральной оксигенации проводилось с помощью церебрального оксиметра Fore-Sight (CasMed Systems, США), отмечали церебральную оксигенацию в начале операции, после вводной анестезии и в конце операции. Кроме того, фиксировали минимальное значение церебральной оксигенации и продолжительность эпизодов церебральной десатурации в ходе операции. После вводной анестезии, в конце операции и через 24 ч после операции оценивали частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление, сердечный индекс, центральное венозное давление. Частота сердечных сокращений и артериальное давление оценивали также на 3-и и 7-е сут. после

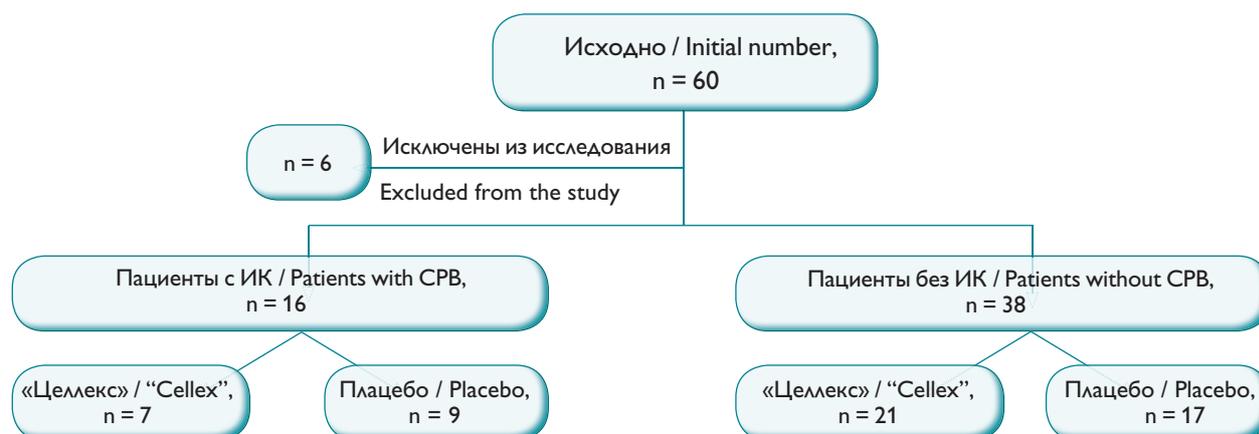


Рис. 1. Распределение пациентов, включенных в исследование
Примечание. ИК — искусственное кровообращение, n — объем выборки

Fig. 1. Randomization of patients included in the study.
CPB, cardiopulmonary bypass; n, sample size

операции. Анализ газов артериальной и венозной крови проводили с помощью аппаратов ABL80 и ABL800Flex (Radiometer, Дания) после вводной анестезии, в конце операции и через 24 ч после операции.

Искусственное кровообращение осуществляли аппаратом Jostra HL 20 (Maquet, Швеция) или Sorin C5 (Sorin Group, Италия). Скорость перфузии рассчитывали исходя из индекса перфузии 2,5 л/мин/м². Для кардиopleгии использовали холодный раствор Бретшнайдера (Кустодиол, Др. Франц Келер Хеми ГмбХ, Германия), который доставляли антеградно, однократно, в объеме 2 л после наложения зажима на аорту. Прекращение ИК осуществляли плавно, поэтапно, с применением электрокардиостимуляции в асинхронном режиме. При развитии сердечной недостаточности (сердечный индекс менее 2,0 л/мин/м²) использовали постоянную внутривенную инфузию добутамин в дозе 3–10 мкг/кг/мин и/или адреналина в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин и/или норадреналина в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин.

В послеоперационном периоде все больные получали комплекс мер интенсивной терапии, включавший инфузионную терапию, респираторную, вазопрессорную и инотропную поддержку, анальгезию, антибиотикопрофилактику, дезагреганты, антикоагулянты, кардиотропные препараты, диуретики, профилактику стрессовых язв желудочно-кишечного тракта. Гипергликемию корригировали подкожным или внутривенным введением инсулина с ориентиром на уровень глюкозы крови в пределах 4–10 ммоль/л.

Первичной точкой исследования являлся уровень когнитивных функций, оцениваемый с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивной функции (англ.

Montreal Cognitive Assessment, MoCA) за 12 ч до хирургического вмешательства. Данную шкалу рекомендуют эксперты в области когнитивных нарушений для широкого применения в клинической практике [6]. С помощью Монреальской шкалы оценивают различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время проведения теста составляет 10 мин, максимально возможное количество баллов — 30. Об отсутствии когнитивной дисфункции свидетельствуют 26 и более баллов. Проведение теста обеспечивалось специально обученным сотрудником, который не знал, в какую группу рандомизировали больных. Повторно состояние больного по шкале MoCA оценивали на 3-й и 7-е сут. после операции. Послеоперационный когнитивный дефицит определяли как снижение MoCA к 7-м сут. послеоперационного периода, по сравнению с дооперационным уровнем, на 2 балла и более.

Перед операцией, после оценки по MoCA у 27 пациентов исследовали сывороточную концентрацию белка S100b. Забор образца крови осуществлялся из периферической вены. Концентрацию S100b определяли с использованием полностью автоматизированного иммунолюминесцентного анализа (Cobas e 411, Roche Diagnostic). Повторные заборы образцов сыворотки крови для определения концентрации белка S100b проводили через 3 и 7 сут. после операции.

У всех пациентов регистрировали расход препаратов для анестезии, продолжительность операции и послеоперационной искусственной вентиляции легких, длительность послеоперационного пребывания в от-

Таблица 1 Общие характеристики обследованных пациентов

Показатель	Группа		p
	«Целлекс», n = 28	контрольная, n = 26	
Возраст, лет	65 (60–71)	64 (55–69)	0,32
Пол, женский/мужской, n	14/14	12/14	0,78
EuroSCORE II, %	1,6 (1,0–2,8)	1,3 (0,8–2,4)	0,23
Продолжительность вмешательства, мин	251 (175–250)	198 (168–254)	0,66
Продолжительность искусственной вентиляции легких, ч	7,48 (5,8–9,68)	6,8 (5,43– 8,16)	0,35
Операции с искусственным кровообращением, n (%)	7 (25)	9 (35)	0,62

Примечание. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) — Европейская система оценки риска кардиохирургического вмешательства; n — объем выборки, p — вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (тест Манна – Уитни)

делении реанимации и интенсивной терапии и общую продолжительность госпитализации, смертность на 28-й день. Длительность послеоперационной интенсивной терапии фиксировали при достижении больным критериев для перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение, а именно наличие ясного сознания, SpO₂ более 90% при фракции кислорода во вдыхаемом воздухе менее 0,5, отсутствие желудочковой аритмии и признаков ишемии миокарда по данным электрокардиографии, отсутствие потребности в инотропной и вазопрессорной поддержке, темп дренажных потерь менее 50 мл/ч, темп диуреза более 0,5 мл/кг/ч.

Выписка пациентов из стационара осуществлялась при достижении следующих критериев: гемодинамическая стабильность, независимость в передвижении и кормлении, отсутствие гипертермии более 38 °С, отсутствие очевидных признаков инфекции, нормальные мочеиспускание и дефекация, купирование болевого синдрома оральными препаратами и толерантность к физической нагрузке. Врач, ответственный за выписку из стационара, не знал о группе распределения пациентов.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили, используя пакет программ SPSS (версия 17.0; SPSS Inc., Чикаго). Данные представлены как медиана (25–75-го процентилей). Межгрупповые сравнения производили с использованием критерия Манна – Уитни. Внутригрупповые сравнения проводили при помощи теста Фридмана и *post hoc* критерия Уилкоксона. Анализ дискретных данных выполняли путем оценки критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (*rho*). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Мы не выявили исходных различий групп по возрасту и полу, риску вмешательства по шкале EuroSCORE II, а также когнитивной функции. Начальная оценка по MoCA в общей выборке составила 26 (22–27) баллов. Из дальнейшего исследования исключены 6 пациентов, у которых не удалось оценить когнитивную функцию на 3-и и 7-е сут. после оперативного вмешательства

Таблица 2 Показатели гемодинамики и транспорта кислорода

Показатель	Группа					
	«Целлекс», n = 28			контрольная, n = 26		
	начало операции	после индукции в анестезию	конец операции	начало операции	после индукции в анестезию	конец операции
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	97 (88–110)	75 (65–82)*	74 (69–64)*	90 (85–91)	70 (64–80)*	74 (70–83)*
Церебральная оксигенация, %	68 (65–71)	69 (66–73)	68 (63–76)	67 (65–69)	69 (65–72)	69 (65–72)
Частота сердечных сокращений, уд./мин	75 (65–80)	55 (50–64)*	62 (55–80)	72 (69–80)	57 (49–70)*	70 (56–80)

Примечание. * $p < 0,05$ при внутригрупповом сравнении со значениями в начале операции

Таблица 3 Концентрация белка S100b в плазме крови

Показатель	Группа					
	«Целлекс», n = 28			контрольная, n = 26		
	до операции	на 3-и сут.	на 7-е сут.	до операции	на 3-и сут.	на 7-е сут.
S100b, мкг/л	0,06 (0,044–0,094)	0,104 (0,065–0,207)*	0,058 (0,052–0,139)	0,055 (0,043–0,07)	0,085 (0,059–0,104)*	0,06 (0,050–0,113)

Примечание. * p<0,05 при внутригрупповом сравнении со значениями в начале операции

(рис. 1). Общая длительность вмешательства составила 205 (173–250) мин, продолжительность искусственной вентиляции легких — 423 (343–569) мин, при межгрупповом сравнении эти показатели, а также количество больных, прооперированных с использованием ИК, и время ИК достоверно не различались (табл. 1).

Периоперационные показатели гемодинамики, церебральной оксигенации и концентрация S100b в плазме крови достоверно не различались между группами (табл. 2, 3). В обеих группах в ходе операции отмечали снижение среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений. Концентрация белка S100b на 3-и сут. после операции повышалась на 30–40% от исходных значений обеих групп, p<0,05.

До операции когнитивная дисфункция (менее 26 баллов по шкале MoCA) отмечалась у 13 (46%) больных в группе «Целлекс» и у 11 (42%) больных в контрольной группе, p = 0,761. В обеих группах наблюдали преходящее снижение когнитивных функций по шкале MoCA к 3-м сут. после вмешательства (табл. 4) по сравнению с предоперационными значениями, p<0,01. К 7-м сут. в контрольной группе сохранялась когнитивная дисфункция по сравнению с исходом, p = 0,003, в то время как в группе «Целлекс» количество баллов по MoCA не отличалось от предоперационных значений, p = 0,466. При этом в контрольной группе было в 3 раза больше пациентов, имеющих когнитивный дефицит (снижение MoCA к 7-м сут. раннего послеоперационного периода на 2 и более балла), по сравнению с группой «Целлекс»,

p = 0,001. Кроме того, в группе «Целлекс» наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности когнитивной дисфункции по шкале MoCA через 7 сут. после оперативного вмешательства по сравнению с контрольной группой, p = 0,063.

После применения ИК количество баллов по MoCA снижалось к 3-м сут. на 22%, а к 7-м сут. — на 11% по сравнению с исходными значениями, p<0,01 (табл. 5), что свидетельствует о когнитивном дефиците, в то время как в группе без использования ИК количество баллов по MoCA достоверно уменьшалось лишь на 3-и сут., а на 7-е сут. не отличалось от предоперационных значений, p = 0,807.

Кроме того, пациенты, оперированные с применением ИК, имели более высокую оценку риска по шкале EuroSCORE — 2,5 (1,2–3,0) % по сравнению с вмешательствами без ИК — 1,3 (0,9–2,0) %, p = 0,01. В группе пациентов с аортокоронарным шунтированием на работающем сердце (n = 38) не выявлено достоверных различий по MoCA между теми, кто получал «Целлекс» и плацебо. У больных, оперированных с ИК, отмечали достоверное снижение количества баллов по MoCA к 3-м сут. как в группе «Целлекс», так и в контрольной группе. Однако при назначении препарата «Целлекс» оценка по MoCA к 7-м сут. не отличалась от предоперационных значений, p = 0,339, в контрольной же группе когнитивная дисфункция сохранялась, p = 0,011 (рис. 2). Межгрупповой разницы на 7-е сут. не обнаружено.

Таблица 4 Показатели когнитивной функции по Монреальской шкале

Показатель	Группа					
	«Целлекс», n = 28			контрольная, n = 26		
	до операции	на 3-и сут.	на 7-е сут.	до операции	на 3-и сут.	на 7-е сут.
MoCA, балл	25 (22–24)	23 (19–26)*	25 (24–27)	25 (22–28)	24 (21–24)*	24 (22–26)*
Периоперационный когнитивный дефицит к 7-м сут., чел. (%)		5 (18)**			16 (62)	

Примечание. MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивной функции; * p<0,05 при внутригрупповом сравнении со значениями в начале операции; ** p<0,05 при сравнении с контрольной группой

Таблица 5 Количество баллов по Монреальской шкале у пациентов с искусственным кровообращением и без искусственного кровообращения

Показатель	Операции					
	с искусственным кровообращением			без искусственного кровообращения		
	до операции	на 3-и сут.	на 7-е сут.	до операции	на 3-и сут.	на 7-е сут.
MoCA, балл	27 (25–28)	21 (22–28)*	24 (22–28)*	25 (22–27)	23 (20–24)*	25 (23–27)

Примечание. MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивной функции; * p<0,05 при внутригрупповом сравнении со значениями в начале операции

Примечательно, что в ходе работы выявлена корреляционная связь между показателем церебральной оксигенации от обоих полушарий головного мозга и уровнем парциального давления углекислого газа в крови на начало и конец оперативного вмешательства, $\rho = 0,305$, $p = 0,033$, $n = 49$ и $\rho = 0,533$, $p < 0,001$, $n = 48$ соответственно (рис. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании показано, что применение препарата «Целлекс» может способствовать более полному восстановлению когнитивных функций после операции на сердце.

Дисфункция центральной нервной системы увеличивает сроки госпитализации и стоимость лечения, приводит к возникновению осложнений со стороны других органов и систем и ухудшает качество жизни больного [7, 8]. По классическому определению L.S. Rasmussen [9], послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) — это когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный период, клинически проявляющееся в виде нарушений памяти и других высших корковых функций и подтвержденное данными нейропсихологического тестирования в виде снижения показателей в послеоперационный период не менее чем на

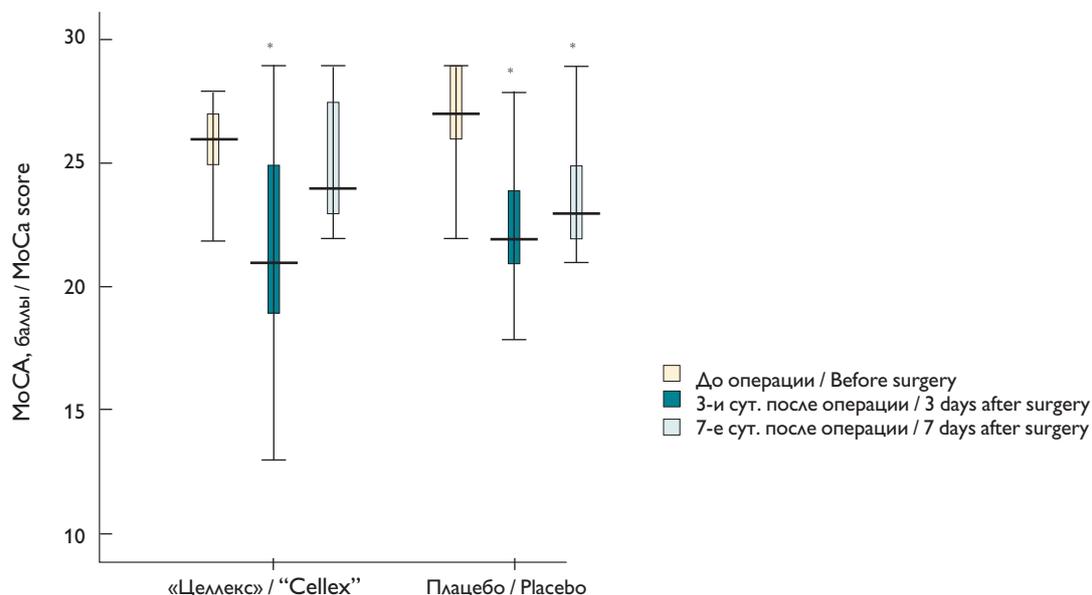


Рис. 2. Динамика количества баллов по Монреальской шкале оценки когнитивной функции (MoCA) в обследованных группах при операциях с искусственным кровообращением

Примечание. * p<0,05 при внутригрупповом сравнении со значениями в начале операции

Fig. 2. Montreal Cognitive Assessment (MoCa) score dynamics in groups under study when performing on-pump surgery. * p<0.05 when performing intergroup comparison with baseline values

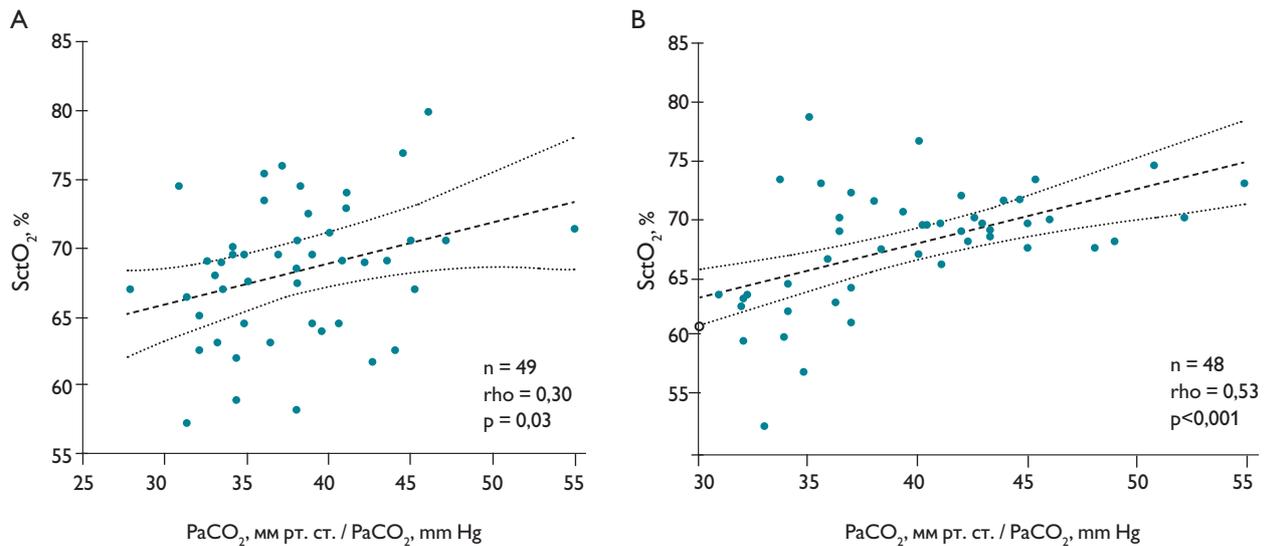


Рис. 3. Взаимосвязь между показателями церебральной оксигенации (SctO₂) и уровнем парциального давления углекислого газа в крови (PaCO₂) на начало (А) и конец (В) оперативного вмешательства

Fig. 3. Interrelationship between the cerebral oxygenation variables and the level of CO₂ partial pressure in blood by the beginning (A) and at the end (B) of intervention. SctO₂, cerebral oxygenation; PaCO₂, CO₂ partial pressure in blood

10% от дооперационного уровня. Результаты крупных исследований показали, что ПОКД чаще развивается при кардиохирургических вмешательствах, что связано с потенциально большим риском периоперационных осложнений [10].

При операциях без использования ИК повреждающими факторами могут служить гипотензия, анемия, гипоксемия, генетические факторы, воздействие препаратов для анестезии, наличие предшествующей неврологической патологии [11]. Операции с применением ИК дополнительно могут сопровождаться более выраженной системной воспалительной реакцией, реперфузионными осложнениями, а также эмболизацией пузырьками воздуха и твердыми (артериальная атеросклеротическая бляшка) частицами как из места операции, так и при наложении или снятии зажима с аорты [12].

Несмотря на большое количество публикаций в области изучения причин проблемы ПОКД, факторы риска и предикторы развития до сих пор остаются до конца не выявленными. Тем не менее установлены отдаленные последствия данных нарушений, доказано, что они ассоциируются с ранней утратой трудоспособности и повышением зависимости от общества. Это является значимой проблемой для пациентов, их родственников и медицинских работников и ведет к увеличению потребности в медицинской помощи и росту расходов системы здравоохранения. Более того,

ПОКД ассоциируется с повышенной смертностью в течение 10 лет после операции [13].

В нашем исследовании мы наблюдали преходящее снижение когнитивных способностей к 3-м сут. у 100% больных в обеих группах, с последующей регрессией когнитивного дефицита к 7-м сут. в группе «Целлекс». Динамика развития когнитивного дефицита к 3-м сут. согласуется с другими работами, в которых изучали выраженность ПОКД в кардиохирургии [14]. В литературе появляется все больше данных о роли нейровоспаления как универсального механизма, лежащего в основе многих заболеваний нервной системы [15, 16]. Помимо этого, установлено, что общая анестезия вызывает повышение проницаемости мембран митохондрий, приводя к их дисфункции, нарушает кальциевый гомеостаз в нейронах, угнетает энергетические процессы, запуская в итоге апоптоз нейрона [17]. Это подтверждается повышением белка S100b, характеризующего тяжесть нейронального повреждения, в нашей работе и согласуется с результатами исследований других авторов по этой проблеме [18, 19].

С учетом мультифакторного генеза ПОКД и участия в ее развитии таких механизмов, как нейровоспаление и апоптоз, представляется перспективным исследование у этой категории больных препаратов с нейропротекторными эффектами. Вместе с тем в опубликованном обзоре результатов 24 рандомизированных клинических

ких исследований, в которых изучали влияние различных фармакологических агентов (лидокаин, сульфат магнесии, эритропоэтин, аторвастатин, парацетам, ривастигмин, 17 β -эстрадиол и др.), отмечено значительное методологическое несоответствие ряда исследований и, как следствие, противоречивость полученных результатов [20]. Отсутствие большого количества клинических работ при возрастающей потребности практического здравоохранения в методах защиты головного мозга во время анестезии делает актуальным дальнейшее изучение методов фармакологической профилактики и коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции.

Одним из препаратов, обладающих нейрорепаративным действием за счет стимуляции концентрации пула нейротрансмиттеров, является «Целлекс». Прямое репаративное действие «Целлекс» на нейрональный и глиальный клеточные пулы нервной ткани доказано в экспериментах на лабораторных животных в моделях острого ишемического повреждения мозга и глутаматной токсичности [21]. Установлено, что первичное нейропротективное действие «Целлекс» обусловлено прерыванием апоптоза в зоне пенумбры с уменьшением перифокального отека и увеличением реперфузии, стимуляцией нейрогенеза с направленной миграцией нейрональных стволовых клеток и нейробластов к области повреждения. Следует отметить, что контролируемые исследования по применению «Целлекс» в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов до настоящего времени не выполняли.

В проведенном исследовании установлено, что периоперационное применение «Целлекс» в дозе 0,1 мг в сутки уменьшало выраженность ПОКД, согласно шкале MoCA, на 7-е сут. послеоперационного периода, что, на наш взгляд, связано с тканеспецифичным репаративным действием препарата. Схожие результаты были получены при использовании «Целлекс» у больных после острого нарушения мозгового кровообращения [5].

При дополнительном анализе пациентов, которым проводились операции с применением ИК и без него, обнаружена разница между количеством баллов по MoCA до операции и на 7-е сут. послеоперационного периода, $p = 0,011$. Более того, в отличие от операций на работающем сердце, в группе с ИК когнитивные функции у пациентов, получавших «Целлекс», были ближе к предоперационным значениям по сравнению с контрольной группой. Данные результаты объясняются агрессивным влиянием ИК на центральную нервную

систему, а также более тяжелой степенью сердечной недостаточности у пациентов, которым требуется применение ИК. Ускоренное восстановление центральной нервной системы с комплексным воздействием факторов роста и дифференцировки сигнальных молекул является одним из эффектов «Целлекс». В связи с этим, кардиохирургические больные, оперированные с ИК, могут представлять интерес для продолжения исследования данного препарата.

Кроме того, нами отмечена корреляционная связь между показателем церебральной оксигенации от обоих полушарий головного мозга и уровнем парциального давления углекислого газа в крови на начало и конец оперативного вмешательства. Это объясняется естественным физиологическим влиянием уровня парциального давления углекислого газа в крови на реактивность сосудов головного мозга. Взаимосвязь интраоперационной гипоксии с ухудшением церебральной оксигенации подтверждается и другими исследованиями [22, 23].

Заключение

Применение препарата «Целлекс» в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств может способствовать более раннему регрессу послеоперационной когнитивной дисфункции; этот эффект наиболее выражен у пациентов, которым требовалось искусственное кровообращение.

Финансирование

Исследование проводилось при грантовой поддержке АО «Фарм-Синтез». Грант использован на приобретение препарата, гонорар авторскому коллективу и покупку набора для определения концентрации белка S100b. Спонсорская поддержка не оказывала влияния на дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных. Написание и публикация статьи также проводились без участия представителей АО «Фарм-Синтез».

Конфликт интересов

Исследование проведено при поддержке АО «Фарм-Синтез».

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: М.А. Путанов, М.М. Соколова, П.И. Ленькин, М.Ю. Киров

Сбор и анализ данных: М.А. Путанов, М.М. Соколова, П.И. Ленькин, И.Г. Баскакова, А.Н. Кирилук, Д.Н. Казаринов, К.М. Чецкая, Т.С. Исакова, М.А. Румянцева, В.Ю. Сластилин

Статистическая обработка данных: М.М. Соколова

Написание статьи: М.А. Путанов, М.М. Соколова

Исправление статьи: М.Ю. Киров

Утверждение окончательной версии для публикации: М.А. Путанов, М.М. Соколова, П.И. Ленькин, В.Ю. Сластилин, И.Г. Баскакова, А.Н. Кирилук, Д.Н. Казаринов, К.М. Чецкая, Т.С. Исакова, М.А. Румянцева, М.Ю. Киров

Список литературы / References

1. Alston R.P. Brain damage and cardiopulmonary bypass: is there really an association? *Perfusion*. 2011;26 Suppl 1:20-6. PMID: 21933818. <https://doi.org/10.1177/0267659111408756>
2. Tanaka H., Katura T. Classification of change detection and change blindness from near-infrared spectroscopy signals. *J Biomed Opt*. 2011;16(8):087001. PMID: 21895328. <https://doi.org/10.1117/1.3606494>
3. Ghanayem N.S., Mitchell M.E., Tweddell J.S., Hoffman G.M. Monitoring the brain before, during and after cardiac surgery to improve long-term neurodevelopmental outcomes. *Cardiol Young*. 2006;16 Suppl 3:103-9. PMID: 17378048.
4. Послеоперационная когнитивная дисфункция и принципы церебропротекции в современной анестезиологии: Учебное пособие для врачей. Под ред. А.М. Овезова. М.: Тактик-Студио, 2015. 56 с. [Ovezov A.M., editor. Postoperative cognitive dysfunctions and postoperative cerebroprotection principles in modern anesthesiology; tutorial for doctors, Moscow: Taktik-Studio Publ.; 2015. 56 p. (In Russ.)]
5. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):22-26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454> [Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. The results of russian multicenter clinical trial: cellex in patients with stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(5):22-26. (In Russ.) Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>]
6. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. PMID: 15817019. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
7. Liitz A., Spies C. ICU delirium: Consequences for management of analgesia and sedation in the critically ill. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2011;46(9):568-72. (In German). PMID: 21894588. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286607>
8. Paarmann H., Hanke T., Heringlake M., Heinze H., Brandt S., Brauer K., Karsten J., Schön J. Low preoperative cerebral oxygen saturation is associated with longer time to extubation during fast-track cardiac anaesthesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(3):400-5. PMID: 22691376. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs228>
9. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., Skovgaard L.T., Hanning C.D., Moller J.T., IPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3):275-89. PMID: 11207462.
10. Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B., Gaver V., Grocott H., Jones R.H., Mark D.B., Reves J.G., Blumenthal J.A.; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344(6):395-402. PMID: 11172175. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440601>
11. van Harten A.E., Scheeren T.W., Absalom A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(3):280-93. PMID: 22321085. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x>
12. Slogoff S., Girgis K.Z., Keats A.S. Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1982;61(11):903-11. PMID: 6753642.
13. Price C.C., Garvan C.W., Monk T.G. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):8-17. PMID: 18156877. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296072.02527.18>
14. Bak E., Marcisz C. Quality of life in elderly patients following coronary artery bypass grafting. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:289-99. PMID: 253986284. <https://doi.org/10.2147/PPA.S55483>
15. Terrando N., Eriksson L.I., Ryu J.K., Yang T., Monaco C., Feldmann M., Jonsson Fagerlund M., Charo I.F., Akassoglou K., Mazer M. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*. 2011;70(6):986-95. PMID: 22190370. <https://doi.org/10.1002/ana.22664>
16. Tang J.X., Baranov D., Hammond M., Shaw L.M., Eckenhoff M.F., Eckenhoff G. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 2011;115(4):727-32. PMID: 21857497. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31822e9306>
17. Vacas S., Degos V., Feng X., Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*. PMID: 23558082. 2013;106:161-78. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldt006>
18. Rasmussen L. S., Christiansen M., Hansen P.B., Moller J.T. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(5):495-500. PMID: 10341995.
19. Захаров В.И., Сметкин А.А., Бедило Н.В., Вашукова О.В., Долобородова Е.А., Киров М.Ю. Взаимосвязь концентрации белка S100b с изменениями когнитивной функции при реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2014;11(5):3-8. Режим доступа: <http://vair-journal.com/article/78> [Zakharov V.I., Smetkin A.A., Bedilo N.V., Vashukova O.V., Dologoborodova E.A., Kirov M.Yu. The relationship between S100b protein concentration and changes in cognitive function during off-pump coronary artery bypass grafting. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2014;11(5):3-8. (In Russ.) Available from: <http://vair-journal.com/en/article/78>]
20. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2013;110 Suppl 1:i113-20. PMID: 23562933. <https://doi.org/10.1093/bja/aet059>

21. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(9-2):52-56. [Romanova G.A., Shakova F.M., Barsov I.V., Stelmashuk E.V., Petrov T.V., Sokolov M.A. Effect of celledex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(9-2):52-56. (In Russ.)]
22. Ленькин А.И., Захаров В.И., Сметкин А.А., Ленькин П.И., Киров М.Ю. Взаимосвязь между церебральной оксигенацией и показателями гемодинамики и транспорта кислорода при хирургической коррекции комбинированных приобретенных пороков сердца. *Общая реаниматология*. 2012;8(6):23-30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-23> [Lenkin A.I., Zakharov V.I., Smetkin A.A., Lenkin P.I., Kirov M.Yu. Relationship between cerebral oxygenation and hemodynamic and oxygen transport parameters in surgery for acquired heart diseases. *Obshhaja reanimatologija* = *General Reanimatology*. 2012;8(6):23-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-23>]
23. Faulkner J.T., Hartley M., Tang A. Using cerebral oximetry to prevent adverse outcomes during cardiac surgery. *Perfusion*. 2011;26(2):79-81. PMID: 21173035. <https://doi.org/10.1177/0267659110393298>

Use of polypeptide neuroprotection for prevention of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a pilot prospective randomized placebo-controlled clinical study

Maksim A. Putanov¹, Mariya M. Sokolova^{1,2}, Pavel I. Lenkin^{1,2}, Valeriy Yu. Slastilin¹, Inna G. Baskakova¹, Andrey N. Kiriluk², Denis N. Kazarinov², Kristina M. Checkaya², Tatyana S. Isakova², Margarita A. Rumyancheva², Mikhail Yu. Kirov^{1,2}

¹ City Hospital No. 1 of Arkhangelsk, Arkhangelsk, Russian Federation;

² Northern State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Arkhangelsk, Russian Federation

Corresponding author: Maksim A. Putanov, boorger@mail.ru

Aim. The study was designed to evaluate the efficacy of polypeptide neuroprotection using brain protein “Cellex” for prevention of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery.

Methods. Our study included 60 patients undergoing elective cardiopulmonary operations, who were randomized into two groups. In the “Cellex” group, the patients received 1.0 ml of “Cellex” subcutaneously daily during 8 days, beginning from the preoperative day, while the control group patients were given a saline placebo. The cognitive function was assessed using a Montreal cognitive assessment (MoCA) test on the day before surgery and also at Days 3 and 7 postoperatively. The plasma concentrations of S100b protein were measured before surgery, and at Days 3 and 7. The patients’ gas exchange, hemodynamics and cerebral oxygenation were monitored. In addition, the efficacy of “Cellex” and the severity of cognitive dysfunction were evaluated intraoperatively under cardiopulmonary bypass.

Results. The duration of intervention and mechanical ventilation, as well as hemodynamics and cerebral oximetry data did not differ significantly between the groups. There was a transient decline of cognitive functions and an increase in plasma concentration of S100b at Day 3 after surgery in both groups ($p < 0.05$). At Day 7, the MoCA score was still decreased in the control group ($p < 0.003$), but returned to the baseline in the “Cellex” group. These effects became more pronounced after cardiopulmonary bypass. The intraoperative PaCO₂ correlated with cerebral oxygenation surgery by the beginning and at the end of surgery ($\rho = 0.305$, $p = 0.033$ and $\rho = 0.533$; $p < 0.001$).

Conclusion. The perioperative use of “Cellex” can attenuate cognitive dysfunction after cardiac surgery, especially when following interventions under cardiopulmonary bypass.

Key words: postoperative cognitive dysfunction; cardiopulmonary bypass; MoCA score

Received 25 May 2017. Revised 9 November 2017. Accepted 13 November 2017.

Funding: The study was carried out with support of the “Farm-Sintez” company’s grant. The money was spent for purchase of the preparation, the authors’ honoraria and purchase of a kit for determining S100b protein concentration. The sponsors’ support had no impact on the study design and data acquisition, analysis and interpretation. The “Farm-Sintez” company’s representatives were not participating in the preparation and publication of the article.

Conflict of interest: The study was carried out with support of the “Farm-Sintez” company’s grant.

Author contributions

Conception and study design: M.A. Putanov, M.M. Sokolova, P.I. Lenkin, M.Yu. Kirov

Data collection and analysis: M.A. Putanov, M.M. Sokolova, P.I. Lenkin, I.G. Baskakova, A.N. Kiriluk, D.N. Kazarinov, K.M. Checkaya, T.S. Isakova, M.A. Rumyancheva, V.Yu. Slastilin

Statistical data analysis: M.M. Sokolova

Drafting the article: M.A. Putanov, M.M. Sokolova

Critical revision of the article: M.Yu. Kirov

Final approval of the version to be published: M.A. Putanov, M.M. Sokolova, P.I. Lenkin, V.Yu. Slastilin, I.G. Baskakova, A.N. Kiriluk, D.N. Kazarinov, K.M. Checkaya, T.S. Isakova, M.A. Rumyancheva, M.Yu. Kirov

Copyright: © 2017 Putanov et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

How to cite: Putanov M.A., Sokolova M.M., Lenkin P.I., Slastilin V.Yu., Baskakova I.G., Kiriluk A.N., Kazarinov D.N., Checkaya K.M., Isakova T.S., Rumyancheva M.A., Kirov M.Yu. Use of polypeptide neuroprotection for prevention of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a pilot prospective randomized placebo-controlled clinical study. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya* = *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(4):69-78. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-4-69-78>