

РИСК РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

А. Хмельницкий, кандидат медицинских наук
НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
E-mail: ibg@gerontology.ru

Приведены данные о риске развития когнитивного дефицита у пациентов старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. Представлены результаты последних исследований о биомаркерах когнитивных нарушений и инновационных разработках путей коррекции когнитивного дефицита у таких пациентов.

Ключевые слова: неврология, аортокоронарное шунтирование, биомаркеры, когнитивные нарушения, послеоперационный когнитивный дефицит, пожилой и старческий возраст.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКОВ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА (КД) У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (АКШ)

Существующие прогностические шкалы обеспечивают высокое качество прогнозирования неблагоприятных событий после АКШ, однако риск развития таких осложнений, как когнитивные расстройства (КР), учитывается недостаточно для создания комплексной модели их профилактики. Поэтому во всем мире ведется поиск новых прогностических биомаркеров, применяемых для стратификации не только сердечно-сосудистого риска, но и риска развития когнитивных нарушений после АКШ [1].

Развитие КР после кардиохирургических операций, в частности АКШ, остается катастрофическим осложнением, частота которого увеличивается у пациентов пожилого возраста. Неврологические осложнения после планового АКШ могут быть классифицированы следующим образом: инсульт (нарушение мозгового кровообращения ишемического характера), энцефалопатия, в том числе делирий, или послеоперационной КД (ПКД). Причинами развития этих состояний могут быть первичные церебральные эмболии, гипоперфузия или развитие системного воспаления. Выявление КР, определение риска их развития у пациентов пожилого возраста, перенесших АКШ, можно считать стратегически значимым для предотвращения прогрессирования церебральной дисфункции. Сам по себе пожилой возраст — предиктор развития заболеваний сосудов головного мозга. У пожилых пациентов после АКШ повышен риск возникновения инсульта и ПКД. Современные методы предопера-

ционной цереброваскулярной оценки состояния головного мозга и разработка комплексной адаптации хирургической стратегии позволяют создать новые подходы к профилактике оперативного лечения [2, 3].

В Великобритании проведено изучение рисков развития ПКД после АКШ у пожилых пациентов путем оценки оксигенации мозговой ткани с помощью ближней инфракрасной спектроскопии [4].

В недавних исследованиях выдвинута гипотеза о связи между церебральной десатурацией и развитием ПКД. Исходя из этого был изучен уровень церебральной кислородной десатурации в диапазоне <40% за время >10 мин. Полученные данные сопоставили с качеством познавательной деятельности спустя 4 дня (ранний послеоперационный период) и 3 мес (поздний) после АКШ. В исследование были включены 60 пациентов (средний возраст — $62,8 \pm 2,3$ года), у которых АКШ проводилось с применением искусственного кровообращения или без него. Церебральная десатурация наблюдалась только у 3 пациентов, причем не отмечено никакой разницы в степени оксигенации головного мозга у пациентом указанных групп на всех этапах исследования. Среди пациентов, которым АКШ проводилось с применением искусственного кровообращения, у 18 (62%) человек в раннем послеоперационном периоде наблюдалось снижение когнитивных способностей; в группе без искусственного кровообращения таких пациентов было 16 (53%); $p=0,50$. Спустя 3 мес после операции у 11 (39%) больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, отмечен КД; в группе, где искусственное кровообращение не применялось, он выявлен у 4 (14%) больных ($p=0,03$). Искусственное кровообращение определено как независимый фактор риска (ФР) развития поздней когнитивной дисфункции (95% доверительный интервал — ДИ — 1,2–33,0; $p=0,027$). Таким образом, церебральная десатурация не играет определяющей роли в развитии ПКД [5].

ФР развития ПКД у пациентов, перенесших АКШ, изучали и китайские ученые. В общей сложности обследованы 147 пациентов. Диагноз ПКД ставили по результатам нейропсихологического тестирования (*Neuropsychological Test Battery*). Пациентов обследовали в день перед операцией, на 7-й день и через 3 мес после АКШ. В качестве ФР оценивали возраст пациентов, пол, индекс массы тела, уровень образования, сопутствующие заболевания, вредные привычки (курение, прием алкоголя), фракцию выброса левого желудочка, метод операции, ее продолжительность, церебральную десатурацию, низкий уровень гемоглобина, уровень послеоперационной боли по визуальной аналоговой шкале и степень системного воспалительного ответа. На 7-й день и через 3 мес после операции ПКД выявлен соответственно у 38 и 21 больного. Корреляционный анализ позволил определить основные ФР возникновения ПКД: пожилой возраст ($r=1,177$; 95% ДИ — 1,071–1,292; $p=0,001$) и низкий уровень гемоглобина ($r=1,334$; 95% ДИ — 1,152–1,545; $p<0,05$). Таким образом, сам по себе пожилой возраст и снижение гемоглобина являются независимыми ФР развития ПКД у пациентов пожилого возраста, перенесших АКШ [6].

ПОИСК НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КД ПОСЛЕ АКШ

Среди биомаркеров стратификации сердечно-сосудистого риска выделяют N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP) и сердечный тропонин, которые связаны с повреждением кардиомиоцитов. В последних исследованиях показано, что NT-proBNP

связан с мультиморбидным состоянием, когнитивными нарушениями и смертностью. Эти его свойства делают NT-proBNP информативным биомаркером не только нарушения функции сердечной мышцы, но и риска развития КР после АКШ у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Последние исследования зарубежных авторов посвящены изучению нового молекулярного маркера p16NK4a, известной способностью ингибировать циклинзависимую киназную активность. Длительная экспрессия p16NK4a способствует физиологическому старению клетки вследствие угнетения ее регенеративной способности и инициации необратимого ареста клеточного цикла. В 2015 г. в США проведено исследование, посвященное оценке роли маркера старения p16INK4a в прогнозировании риска развития КР после АКШ у пожилых людей. Средний возраст обследованных составил 68,5 года. Путем регрессионного анализа была оценена связь этого маркера старения с частотой развития КД, наличием синдрома старческой астении, церебральной оксигенацией и развитием системного воспалительного ответа. Выявлены сильная связь маркера старения p16INK4a с хронологическим возрастом (увеличение на 0,06 за каждый год), развитием системного воспаления, определяемого по уровню интерлейкина (ИЛ)-6 (увеличение на 0,09 на каждый пг/мл), и его сильная положительная корреляция с развитием КР ($r=+0,88$; $p<0,05$). Таким образом, по уровню p16INK4a можно судить о риске развития КР, однако этот вопрос подлежит дополнительному исследованию [7].

В Германии ведутся работы по оценке роли 1,25-дигидроксивитамина D в развитии системного воспаления (уровень ИЛ6 и ИЛ8) с целью определения риска развития КР у пациентов старших возрастных групп, перенесших плановое АКШ. Выяснено, что уровень в крови витамина D и маркеров системного воспалительного ответа значительно ниже у пациентов старших возрастных групп, нежели у больных среднего возраста. Установлено, что низкий уровень 1,25-дигидроксивитамина D связан с развитием КР и воспалительных реакций [8].

В зарубежных публикациях приводятся противоречивые данные о пользе статиноterapiи. Так, в Китае изучалось влияние улинастатина на послеоперационный воспалительный статус (уровень фактора некроза опухоли- α – ФНО α , ИЛ6, ИЛ10); доказано, что послеоперационные осложнения (воспаление легких, почек и нарушения в центральной нервной системе) в группе лиц, получавших статиноterapiю, возникали значительно реже, чем у пациентов, не принимавших статины. Показано также, что статиноterapiя снижает системную воспалительную реакцию и концентрацию маркеров повреждения миокарда [9]. В России проведено исследование, посвященное влиянию статинов (розувастатин) на профилактику развития КД после АКШ. В исследование включили 109 мужчин в возрасте 45–70 лет; 1-ю группу составили 69 пациентов (средний возраст – $56,8 \pm 5,2$ года), которым был назначен розувастатин (20 мг) на 10–14 дней до и после операции вплоть до выписки. Пациенты 2-й группы ($n=40$; средний возраст – $55,9 \pm 5,3$ года) не принимали розувастатин. Показано, что пациенты 1-й группы имели лучшие нейропсихологические показатели после АКШ по сравнению со 2-й группой. У пациентов 1-й группы была ниже концентрация в крови ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ФНО α , высокочувствительного С-реактивного белка и выше концентрация ИЛ10. Эти данные свидетельствуют

о снижении иммунного воспаления и повышении активности противовоспалительных механизмов на фоне приема розувастатина. У пациентов 2-й группы нейропсихологические показатели были хуже, что связано с более высокими концентрациями провоспалительных цитокинов [10]. Эти данные показывают, что предоперационная терапия розувастатином вызывает снижение выраженности системного воспалительного ответа и уменьшает вероятность развития раннего КД после АКШ [11].

В заключение необходимо отметить, что выявление когнитивных нарушений у пациентов старших возрастных групп с ИБС, которым планируется проведение АКШ, – весьма перспективный метод профилактики ПКД. Современное здравоохранение нуждается в разработке новых алгоритмов стратификации риска КД у таких больных.

Литература

- Goto T., Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery // *J. Anesth.* – 2014; 28 (2): 242–8.
- Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца // *Клин. медицина.* – 2013; 11: 14–20.
- Murakami T., Iwagaki H., Saito S. Equivalence of the acute cytokine surge and myocardial injury after coronary artery bypass grafting with and without a novel extracorporeal circulation system // *J. Int. Med. Res.* – 2015; 33 (2): 133–49.
- Rothenburger M., Tjan T., Schneider M. The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2013; 53 (1): 70–4.
- Kok W., van Harten A., Koene B. et al. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass // *Anaesthesia.* – 2014; 69 (6): 613–22.
- Ge Y., Ma Z., Shi H. et al. Incidence and risk factors of postoperative cognitive dysfunction in patients underwent coronary artery bypass grafting surgery // *Cardiovasc. Surg.* – 2014; 39 (10): 1049–55.
- Pustavoitau A., Barodka V., Sharpless N. et al. Role of senescence marker p16NK4a measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults // *Experimental Gerontology.* – 2016; 74: 29–36.
- Börgermann J., Lazouski K., Kuhn J. 1,25-Dihydroxyvitamin D fluctuations in cardiac surgery are related to age and clinical outcome // *Crit. Care Med.* – 2012; 40 (7): 273–81.
- Martinez-Comendador J., Alvarez J., Sierra J. Preoperative statin therapy in cardiac surgery is more effective in patients who display preoperative activation of the inflammatory system // *Tex. Heart Inst. J.* – 2013; 40 (1): 42–9.
- Zhou Q., Wang G., Gao C. Effect of ulinastatin on perioperative inflammatory response to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass // *Med. Report.* – 2010; 35 (2): 107–10.
- Trubnikova O., Maleva O., Tarasova I. et al. Effect of Statins on Development of Early Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Grafting // *Cardiology.* – 2015; 55 (4): 49–56.

THE RISK OF COGNITIVE DEFICITS IN PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH CORONARY HEART DISEASE, WHICH PLANS CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

A. Khmelitsky, Candidate of Medical Sciences
Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology

The article presents the review data to identify risks of development of cognitive deficit in patients of senior age groups with coronary heart disease, which shows coronary artery bypass grafting. We presents the latest research on biomarkers of cognitive impairment, and the innovation of ways of correction of the cognitive deficit in these patients.

Key words: neurology, coronary artery bypass grafting, biomarkers, cognitive impairment, postoperative cognitive dysfunction, elderly and senile age.