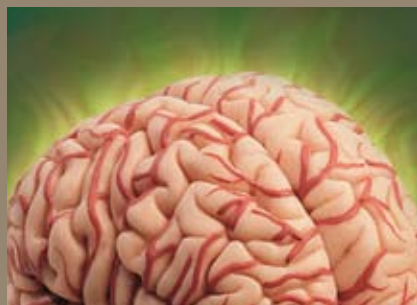


НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



«НАУКА»

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И. А. Мандель, Е. В. Шишневa, М. П. Плотников
НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

Состояние вопроса

Неврологические осложнения после кардиохирургических операций представляют собой довольно широкий спектр патологии от грубых несовместимых с жизнью повреждений мозга до преходящих когнитивных расстройств и астенических состояний различной степени тяжести. Нейрокогнитивные нарушения, включая энцефалопатию, наблюдаются у 80% пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ), у трети больных они сохраняются в течение года и более после операции [5, 6, 7].

Когнитивные нарушения при сосудистых расстройствах почти всегда сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами. Хорошо известно, что легкая депрессия часто отмечается уже на самой ранней стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Более выраженные нарушения сопровождаются эмоциональной лабильностью, уменьшением мотивации и инициативы, снижением критики, нарушением оперативной памяти, что существенно затрудняет процесс реабилитации [12].

Выраженность церебральной недостаточности перед операцией и эффективность ее коррекции относятся к важным прогностическим критериям неосложненного течения послеоперационного периода [3, 10]. Профилактикой сосудистой мозговой недостаточности является выбор оптимального метода анестезии при операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК) при адекватной пред- и интраоперационной тактике ведения больного.

Цель исследования: изучить влияние полипептидного препарата кортексин на когнитивные функции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) атеросклеротического и посттравматического генеза, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методики

В исследование включено 35 мужчин с ИБС и ДЭ, перенесших операцию АКШ в условиях ИК. Средний возраст обследуемых составил $53,4 \pm 6,0$ года (от 46 до 60 лет). По уровню образования пациенты распределились следующим образом: высшее образование — 37,1%

(13 человек), среднее специальное — 57,2% (20 человек), среднее или неполное среднее образование — 5,7% (2 человека).

Кардиологическая характеристика пациентов. Все пациенты страдали стенокардией напряжения III или IV функционального класса по Канадской классификации (27 и 8 пациентов соответственно), длительностью от 2 до 10 лет. По данным анамнеза и ЭКГ, 30 пациентов из 35 (86%) перенесли инфаркт миокарда, из них 71% (25 больных) перенесли один инфаркт, 14,3% (5 больных) — два инфаркта миокарда; 43% респондентов (15 человек) страдали гипертонической болезнью II–III стадии (классификация ВОЗ). Дисциркуляторная энцефалопатия диагностирована у всех пациентов, из них у 80% (28 человек) — атеросклеротического происхождения (перенесенная ОНМК от 1 года до 6 лет тому назад), у 20% (7 человек) — посттравматического генеза (перенесенная 8–10 лет тому назад ЧМТ). Показанием к АКШ послужил стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (3 сосуда и более).

Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю (основную) группу вошли 17 пациентов, которым в течение 9 дней (внутримышечно) до операции и однократно (внутривенно капельно) в начале операции вводилось 10 мг кортексина. Группу сравнения составили 18 пациентов, получавших традиционную терапию. Пациенты обеих групп сопоставимы по возрасту, количеству шунтов, времени пережатия аорты, характеру сопутствующей патологии. Анестезиологическое обеспечение осуществлялось путем тотальной внутривенной анестезии.

Для уточнения механизма антиоксидантного действия кортексина и влияния на метаболические процессы организма исследовались газовый состав крови, уровень гемоглобина, гематокрит, коэффициент утилизации кислорода ($KU O_2$), сатурация гемоглобина кислородом в артериальной и венозной крови, парциальное давление кислорода в венозной крови, содержание кислорода в артериальной и венозной крови, артериовенозная разница по кислороду ($CaVO_2$) и уровень лактата в крови накануне операции и в раннем послеоперационном периоде. Этапы исследования: начало операции, начало ИК, конец ИК, конец операции, 1-е сутки после операции, 2-е сутки после операции.

Исследование когнитивных функций и личностных особенностей проводилось с помощью экспериментально-психологических методов: теста запоминания 10 слов по методике А. Р. Лурия [9], методики «Mini-Mult» (сокращенный вариант ММПІ в модификации Зайцева В. П., 1981), рисуночных тестов [11], шкал самооценки Дембо–Рубинштейн [1, 2]. Обследование проводилось за 3–5 дней до операции и через 5–8 дней после операции.

Результаты и их обсуждение

Известно, что многие патологические процессы в коре головного мозга сопровождаются нарушением механизмов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, что значительно ухудшает прогноз заболевания [4]. Имеются данные о связи церебропротектор-

ного действия кортексина с его антиоксидантной активностью, доказанные *in vitro* и *in vivo* (эксперименты на белых беспородных крысах).

По результатам нашего исследования, показатели гемодинамики, газового состава крови (парциальное давление кислорода венозной крови, содержание кислорода в артериальной и венозной крови, насыщение кислородом гемоглобина венозной крови и коэффициент утилизации кислорода) в основной группе не выходили за пределы нормы. Отмечалось постоянство содержания кислорода в артериальной и венозной крови ($16,81 \pm 0,73$ об.% и $13,54 \pm 1,25$ об.% соответственно, что в рамках допустимых значений).

Уровень лактата, хоть и несколько повышался во время операции до $2,0 \pm 0,2$ ммоль/л, в течение первых суток после операции возвращался к исходному уровню ($1,1 \pm 0,3$ ммоль/л). Таким образом, лактаемия оставалась в пределах нормальных величин на протяжении всех этапов исследования, что свидетельствует об адекватной скорости метаболических процессов в организме.

Наиболее точно соответствие доставки кислорода и потребности в нем организма отражает артериовенозная разница по кислороду [8]. В начале операции данный показатель имел тенденцию к снижению с $3,27 \pm 0,8$ мл/100 мл до $1,33 \pm 0,67$ мл/100 мл, что можно связать с использованием средств для анестезии, снижающих потребность организма в кислороде (рис. 1). При восстановлении сердечной деятельности к концу операции артериовенозная разница по кислороду возвращалась к исходному значению — $3,64 \pm 0,55$ мл/100 мл. Параллельно с этим происходили изменения коэффициента утилизации кислорода, не выходящие за пределы нормы: 19% в начале операции и 25% в конце операции. Снижение КУ O_2 до 11% во время искусственного кровообращения нормализуется после восстановления сердечной деятельности.

Во время нормотермического ИК при гематокрите до 20% не происходило достоверных изменений показателей кислородного баланса организма пациентов. Средний уровень гемоглобина колебался около 123 г/л в начале операции, составлял 86–93 г/л во время ИК, к концу операции возрастал до 108 г/л с возвращением к исходному уровню в раннем послеоперационном периоде. Полученные данные свидетельствуют об адекватном обеспечении кислородом метаболических процессов организма, однако степень участия кортексина достоверно не установлена.

При исследовании мнестических процессов по данным психологического тестирования в пробах с рядами дискретных элементов с удержанием серии изолированных слов выявлено, что у большинства больных еще в предоперационном периоде возможности оперативной памяти снижены и воспроизведение является неполным — $7,7 \pm 1,3$ слова в среднем после 5-го предъявления и $5,7 \pm 2,0$ слова при отсроченном воспроизведении, что существенно ниже нормы. Количество воспроизводимых элементов у больных в целом последовательно увеличивается, но лишь в единичных случаях достигает 9 слов. В основной группе «кривая запоминания» в 88,2% случаев (15 человек) имеет

нарастающий характер, зигзагообразный характер кривой в 11,8% случаев указывал на неустойчивость внимания обследуемых.

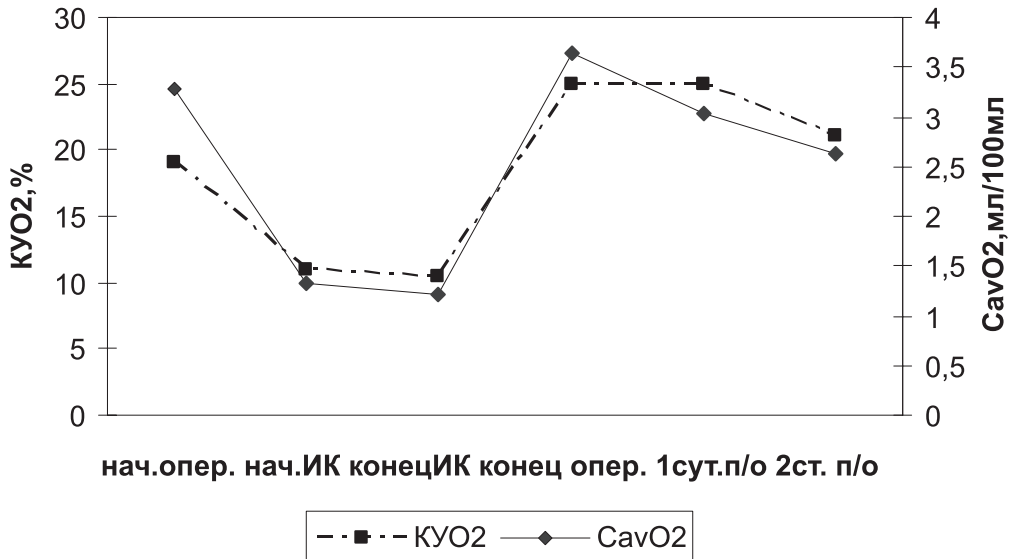


Рис. 1. Динамика артериовенозной разницы по кислороду и коэффициента утилизации кислорода у больных основной группы

В группе сравнения у 22,2% пациентов график воспроизведения имел форму «плато», пациенты предъявляли одно и то же количество одних и тех же слов. Такое медленное нарастание запоминания слов после их повторения свидетельствует об эмоциональной вялости, астенизации больных.

По форме «кривой запоминания» установлено, что до операции пациенты основной группы и группы сравнения демонстрируют равноценное снижение оперативной памяти, ослабление активного внимания, что может быть обусловлено проявлениями ДЭ.

В раннем послеоперационном периоде у больных основной группы воспроизведение в последней пробе снизилось значительно меньше (на 29,8%), чем у больных 2-й группы (на 46% соответственно), — больные воспроизводили в среднем 2,7 слова по сравнению с 5,0 словами до операции. Это свидетельствует о большей сохранности оперативной памяти у пациентов основной группы и более выраженном нарушении запоминания у больных в группе сравнения.

У больных группы сравнения после операции выявлены и другие признаки нарушений мнестических функций: значимая разница объемов непосредственного и отсроченного воспроизведения, увеличение числа повторов и количества «лишних» слов. В группе пациентов, получавших кортексин, число повторов и количество «лишних» слов не наблюдалось.

Тестирование способности к запоминанию с переходом на более высокий уровень со смысловой организацией стимульного материала осуществлялось с помощью метода «пиктограмм».

В целом у пациентов обеих групп в пиктограмме доминировали конкретные образы, содержащие изображение человека, сцен с людьми, основанных на индивидуальном опыте (например, понятие «смелый поступок», отражающее морально-этическую позицию испытуемого, в подавляющем большинстве случаев вызывало стандартную ассоциацию спасения утопающего, пожара или драки).

Рисунки большинства испытуемых были стандартные по содержанию, отображающие сцены с участием людей — в 25% случаях изображения человека встречалось более 10 раз в одном протоколе, что можно расценивать как проявления стереотипизации [11]. Обращают на себя внимание множественные ассоциации в пиктограмме, свидетельствующие об обстоятельности мышления и склонности к детализации, инертности психических процессов, свойственных органическому характеру поражения головного мозга.

Некоторые больные к эмоционально значимым словам подбирали нейтральные и отвлеченные образы, что можно оценить как проявления эмоциональной отгороженности и интровертированности. Это нашло подтверждение в результатах теста ММРІ, приведенных ниже.

При сохранной способности к образованию логических связей, общий уровень ассоциативных процессов у обследуемых больных оказался сниженным с заменой абстрактного по смыслу материала конкретными образами с примитивным графическим решением и неадекватным ситуационным содержанием опосредуемых образов, не способствующих воспроизведению (в среднем больные воспроизводили 9 понятий из 15). Сложные для опосредования понятия вызывали отказные реакции в 30,2% случаев. Неадекватность ассоциативных образов, графическая небрежность приводили к сниженным результатам в тесте на запоминание и косвенно свидетельствовали о сниженном интеллектуальном уровне больных.

Общим для актуального эмоционального состояния больных, регистрируемого тестом ММРІ, были тревожные опасения за состояние своего физического здоровья, депрессивные тенденции, пессимистическая оценка перспективы, сензитивность, неуверенность в себе, подчеркнутая беспомощность, стремление вызвать сочувствие (повышение показателей по шкале «соматизация тревоги», «пониженного настроения», «демонстративных тенденций» и «психастении» (табл. 1).

«Пики» в личностном профиле по шкалам «депрессивных тенденций» и «тревожности» различной степени выраженности характерны для большинства больных. Несмотря на колебания эмоционального фона, подобное состояние сопровождается хорошими адаптационными возможностями, удовлетворительными межличностными отношениями. Наличие подъемов по 2 и 7 шкалам при низких показателях шкалы «аффективной ригидности» создает возможности для успешного психотерапевтического вмешательства и коррекции состояния больного.

Таблица 1

Средние значения шкал теста ММРІ больных основной группы до и после операции АКШ

Шкалы	L	F	K	Hs	De	Hу	Pd	Pa	Pt	Sch	Ma
Среднее значение до операции	60,5	47,5	60,2	62,2	60,0	62,3	52,7	51,2	61,5	55,8	55,0
Стандартное отклонение	9,7	3,7	10,4	11,2	8,0	11,8	15,3	11,1	8,0	4,7	16,3
Среднее значение после операции	63,5	41,0	68,0	63,5	49,0	56,5	64,5	51,5	60,5	57,0	47,5
Стандартное отклонение	0,7	0,1	4,2	2,1	2,8	16,2	16,2	4,9	12,0	5,6	4,9

Усредненный личностный профиль больных основной группы до операции характеризуется повышением левой «невротической» части в сочетании с тревогой и фобическими реакциями (код профиля 1 2 3 7/- 4 9) (рис. 2).

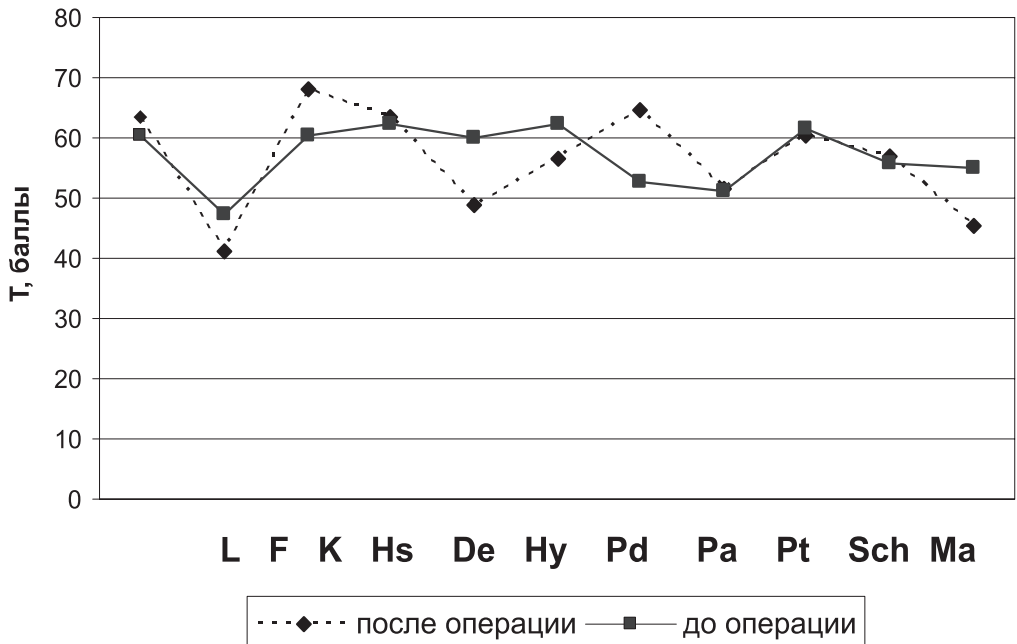


Рис. 2. Усредненные личностные профили теста ММРІ больных основной группы до и после операции АКШ

Дальнейший анализ результатов тестирования позволил сравнить личностные профили больных основной группы, получавших кортексин, до и после операции АКШ. График наглядно иллюстри-

рует нюансы актуального эмоционального состояния больных после перенесенной операции (код профиля К 1 4 7/- 2 9) и демонстрирует выраженное снижение (на 1 σ) шкалы 2 «депрессивных тенденций» в сочетании с сохраняющимся беспокойством о состоянии своего физического здоровья. Больные, вошедшие в группу сравнения, характеризуются усредненным профилем личности с кодом К 1 3 7/- 4 9 (табл. 2; рис. 3).

Таблица 2

Средние значения шкал теста ММРІ больных группы сравнения до и после операции АКШ

Шкалы	L	F	K	Hs	De	Hу	Pd	Pa	Pt	Sch	Ma
Среднее значение до операции	63	47,6	62,6	62,3	57,6	60,3	59,3	53,6	61,6	58,6	46,0
Стандартное отклонение	13,8	2,3	16,4	9,4	11,2	18,0	21,5	5,5	8,5	12,0	19,0
Среднее значение после операции	53,3	44,6	56,0	66,0	52,6	59,6	42,3	48,6	52,3	42,0	41,3
Стандартное отклонение	0,5	6,1	8,5	7,0	9,7	11,0	14,0	7,5	7,5	3,0	6,5

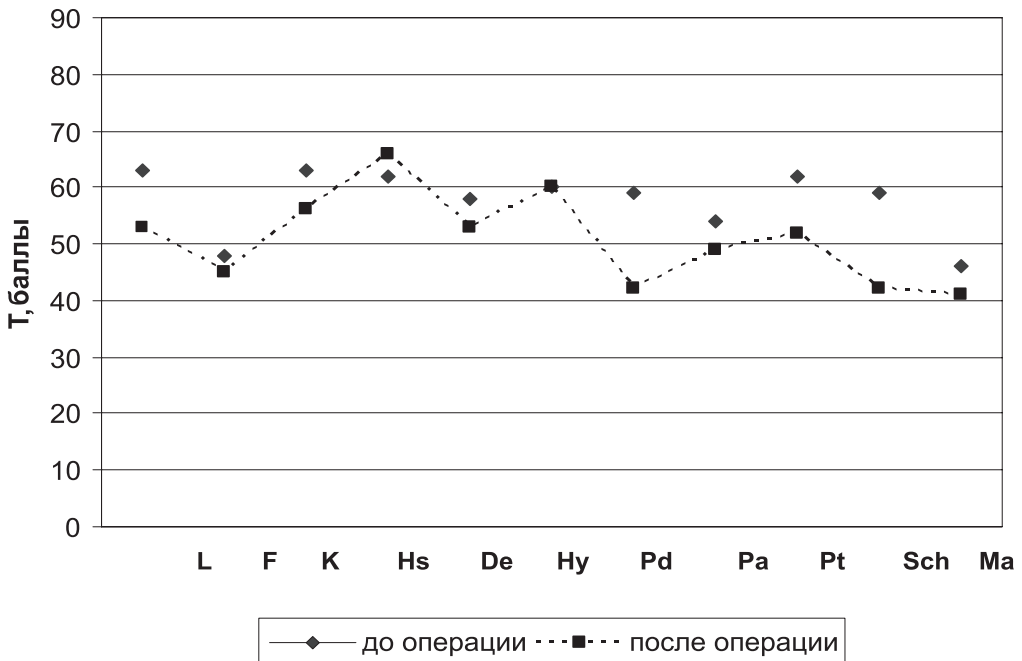


Рис. 3. Усредненные личностные профили теста ММРІ больных группы сравнения до и после операции АКШ

В актуальном состоянии больных этой группы доминируют склонность к волнениям, тревожным реакциям, эмоциональная лабильность, погруженность в переживания отрицательного характера, потребность во внимании и сочувствии со стороны окружающих.

Тревога чаще всего обусловлена беспокойством о своем здоровье, подкрепленном реальными соматическими расстройствами, невозможностью реализации ситуационно возникающих желаний. Выраженное снижение показателей по шкале «реализации эмоциональной напряженности в непосредственном поведении» и «тревоги» (на 1–2 σ) в послеоперационный период свидетельствует о принятии своего статуса, образовании терапевтически полезных связей в реабилитационном процессе. Депрессивные тенденции, регистрируемые 2 шкалой, значимых изменений не претерпели.

Тест Дембо–Рубинштейн выявил улучшение самооценки обследуемых в отношении собственного здоровья и представления о счастье после операции. Часть больных отметили более высокий уровень умственных способностей. До операции доминировали депрессивная самооценка, сниженный уровень притязаний. Достоверных различий в определении своего состояния по избранным для самооценки шкалам «здоровья», «характера», «ума» и «счастья» у больных основной группы и больных группы сравнения не выявлено.

Заключение

Сравнительная оценка влияния кортексина на интегральную функцию мозга показала **достоверно** более быстрое и полное восстановление сознания, абстрактно-логического и ассоциативного мышления. Выявлено **достоверное** снижение показателей личностного теста ММРІ по шкале «депрессивных тенденций» и повышение значений шкалы «реализации эмоциональной напряженности», что косвенно может свидетельствовать о росте уровня активности у больных основной группы, получавших нейропротектор кортексин. У пациентов группы сравнения, получавших традиционную терапию, в послеоперационном периоде отмечались снижение способности к концентрации внимания, увеличение времени, затраченного на тесты, снижение возможностей оперативной памяти в отличие от исходных показателей.

В послеоперационном периоде у пациентов основной группы не отмечалось развития острых психотических реакций, что в контрольной группе составило 3 случая.

Динамика лактатемии на протяжении всех этапов исследования указывает на адекватность скорости метаболических процессов в организме. Полученные данные свидетельствуют об адекватном обеспечении кислородом метаболических процессов организма [8], однако не позволяют выявить тонкости механизма действия исследуемого препарата на антиоксидантную систему организма человека и требуют дополнительного изучения.

При доминировании в структуре личностных расстройств умеренно выраженной депрессивной симптоматики тимолептический эф-

фект препарата, повышение активности, чувство субъективной удовлетворенности общими результатами лечения наблюдались в среднем на 5–8-й день послеоперационного периода.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о положительном терапевтическом действии кортексина на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию АКШ в условиях искусственного кровообращения.

2. Целесообразность и обоснованность применения нейропротекции у рассматриваемой категории больных не вызывает сомнения и может рассматриваться как «метод выбора».

Список литературы

1. Анастаси А. Психологическое тестирование. Личностные опросники. Кн. 2. М.: Педагогика, 1982. С. 122–153.
2. Березин Ф. Б., Мирошников М. Н., Рожанец Р. В. Методика многостороннего исследования личности (в клинической медицине и психогигиене). М., 1976. — 186 с.
3. Бобринская И. Г., Иминова Х. М. Изменение церебрального кровотока и кислородного обеспечения мозга и методы их коррекции и мониторинга у больных с черепно-мозговой травмой // Реаниматология, интенсивная терапия, анестезиология. 2002. № 2. С. 1–8.
4. Бурлаков Е. Б. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. 1980. Т. 20. № 9. С. 48–52.
5. Бурлаков А. В., Бочарова М. В. Психические расстройства в предоперационном периоде аортокоронарного шунтирования // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 6.
6. Гогин Г. Е., Седов В. П., Шмырев В. И. и др. Ультразвуковой мониторинг в сердечно-сосудистой хирургии: кардионеврологические аспекты // Материалы V Междунар. симпозиума «Повреждения мозга (минимально инвазивные способы диагностики и лечения)». СПб., 1999. С. 184–189.
7. Зильбер А. П. Медицина критических состояний: Общие проблемы. Петрозаводск: ПГУ, 1995. — 360 с.
8. Караськов А. М., Ломиворотов В. В., Сидельников С. Г. и др. Кислородтранспортная функция системы кровообращения в условиях экстракорпоральной гипотермии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2001. № 1. С. 48–53.
9. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1962. — 432 с.
10. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии. М.: Воентехлит, 1998.
11. Херсонский Б. Г. Метод пиктограмм в психодиагностике. СПб.: СЕНСОР, 2000. — 124 с.
12. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии. 2005. № 2. С. 13–17.