

38. Takekawa H., Miyamoto M., Miyamoto T. et al. Circadian rhythm abnormalities in the acute phase of cerebral infarction correlate with poor prognosis in the chronic phase // *Auton Neurosci.* – 2007. – Vol. 131. – P. 131-136.
39. van der Worp H. B., Sena E. S., Donnan G. A. et al. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis // *Brain.* – 2007. – Vol. 130. – P. 3063-3074.
40. Wandaller C., Holzer M., Sterz F. et al. Head and neck cooling after cardiac arrest results in lower jugular bulb than esophageal temperature // *Am. J. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 27. – P. 460-465.
41. Wartenberg K. E., Schmidt J. M., Claassen J. et al. Impact of medial complication on outcome after subarachnoid hemorrhage // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 617-613.
42. Wong A. A., Davis J. P., Schluter P. J. et al. The time course and determinants of temperature within the first 48h after ischemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 24. – P. 104-110.
43. Wong A. A., Read S. J. Early changes in physiological variables after stroke // *Annals of Indian Academy of Neurology.* – 2008. – Vol. 11, № 4. – P. 207-220.
44. Zhao H., Steinberg G. K., Sapolsky R. M. General versus specific actions of mild-moderate hypothermia in attenuating cerebral ischemic damage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2007. Vol. 27. – P. 1879-1894.

БИОМАРКЁРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д. И. Левиков^{1,2}, В. Л. Шайбакова¹, К. Ю. Борисов², Н. И. Шрадер³,
Е. А. Шмелёва², В. В. Лихванцев²

BIOMARKERS OF BRAIN TISSUE INJURY DURING CARDIAC SURGERY

(A REVIEW OF LITERATURE)

D. I. Levikov^{1,2}, V. L. Shaibakova¹, K. Yu. Borisov², N. I. Shrader³,
E. A. Shmeleva², V. V. Likhvantsev²

¹Городская клиническая больница им. С. П. Боткина,

²НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН,

³Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

Проблема раннего выявления церебральных осложнений кардиохирургических вмешательств имеет важное клиническое значение. В условиях общей анестезии своевременная диагностика неврологических осложнений затруднена. В статье рассмотрены биомаркёры, потенциально способные указать на повреждение мозга в периоперационном периоде кардиохирургических операций, оценены их информативность и специфичность для диагностики указанных состояний.

Ключевые слова: кардиохирургия, послеоперационные когнитивные нарушения, биомаркёры церебральных осложнений, белок S100B, нейронспецифическая енолаза.

The early detection of cerebral complications of cardiac surgical interventions is clinically significant under general anesthesia. The timely diagnosis of neurological complications is difficult. The paper considers the biomarkers that are able to show brain injury in the perioperative period of cardiac surgery and estimates their informative and specificity value for the diagnosis of the above conditions.

Key words: cardiac surgery; postoperative cognitive impairments; biomarkers of cerebral complications; S100B protein; neuron-specific enolase.

Неврологические осложнения при кардиохирургических вмешательствах существенно утяжеляют течение послеоперационного периода, а иногда являются и непосредственной причиной летального исхода, поэтому проблема их раннего выявления имеет важное клиническое значение [7]. В течение последних десятилетий хирургия коронарных артерий и кардиоанестезиология достигли значительных успехов в обеспечении безопасности пациента, сведя к минимуму количество осложнений при операциях, проводимых в условиях искусственного кровообращения (ИК). Это явилось результатом совершенствования хирургической и анестезиологической техники, внедрения новой аппаратуры, углубления знаний о патофизиологии ИК и искусственной гипотермии и появления нейропротекторов [1–3], отношение к которым на сегодняшний день, впрочем, далеко неоднозначно.

Тем не менее количество осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) при кардиохирургических операциях уменьшается куда медленнее, чем хотелось бы. Так, в результате ретроспективного исследования, проведенного в 1970–1983 гг., показано, что доля неврологических осложнений в структуре общих осложнений при операциях с ИК составляет 20% [15]. В другом исследовании у 50% больных был обнаружен тот или иной вид неврологического или нейропсихологического дефицита в течение первой недели после операции, у 10–30% – в более отдаленном послеоперационном периоде, а у 3–5% пациентов инсульт явился причиной смерти. Более поздние исследования, проведенные в 1999–2000 гг., выявили симптоматику дисфункций ЦНС у 70% больных, оперированных на сердце в условиях ИК. На информационном мультимедийном форуме Международного общества малоинвазивной сердечной хирургии (ISMICS) в мае 2000 г. прозвучало, что 90% пациентов, перенёвших аортокоронарное шунтирование (АКШ) с ИК, имеют разные формы неврологических расстройств в послеоперационном периоде [15]. Примечательно, что количественный показатель осложнений со стороны ЦНС колеблется в очень широких пределах: от 0 до 100% в различных исследованиях [12, 17, 18, 20–22, 25, 30]. Это связано, по-видимому, с широким диапазоном возможных нарушений, которые затрагивают все уровни центральной и периферической нервной системы, различием выбранных критериев оценки, характером предпринятого исследования (проспективное или ретроспективное) [33–36].

Невозможность установления вербального контакта с пациентом и проведения неврологического осмотра в условиях общей анестезии обуславливает важную роль определения биомаркёров, потенциально способных указать на

повреждение нервной ткани [23]. Это особенно важно в свете того, что высокие компенсаторные возможности ЦНС приводят к тому, что ряд скрытых повреждений остаются незаметными для неспециалистов (анестезиологов, хирургов). Имеет значение и ментальность, в том числе и российских больных, склонных утаивать психические и психоневрологические расстройства.

Биомаркёры – биохимические соединения, которые могут быть использованы в качестве индикатора повреждения мозга, оценки его динамики и эффекта лечения [5]. Биомаркёр должен быть устойчив к действию протеолитических ферментов, а его уровень в крови – коррелировать со степенью повреждения ЦНС. Кроме того, методика измерения уровня биомаркёра в биологической среде должна быть простой и доступной [20]. Идеальный неврологический биомаркёр должен обладать специфичностью по отношению к повреждению ЦНС и высокой чувствительностью к ближайшим и отдалённым результатам повреждения [42].

Биомаркёры могут быть разделены на:

- 1) биомаркёры предрасположенности (риска),
- 2) биомаркёры повреждения,
- 3) индикаторные биомаркёры.

Биомаркёры предрасположенности отражают генетически установленный риск развития данного патологического состояния. К ним могут быть отнесены: аполипопротеин Е, являющийся сывороточным ферментом и участвующий во внеклеточном транспорте холестерина, и разнообразные, аномально экспрессируемые при данной патологии гены, например антигены клеточной адгезии и др. [42]. Биомаркёры повреждения отражают первичное структурное или функциональное изменение в затронутых клетках или тканях, или специфическое заболевание и отражают одно из звеньев патогенеза данного процесса. В качестве биомаркёров данной группы могут быть представлены тау-протеин, убиквитин С, воспалительные медиаторы. Индикаторными биомаркёрами являются вещества или их метаболиты, уровень которых коррелирует со степенью повреждения исследуемого органа, например НСЕ, S100в, МП-9, антитела к NMDA-рецепторам, белки, транспортирующие длинноцепочечные жирные кислоты [12].

Нейронспецифическая енолаза (НСЕ) – фермент гликолитического каскада, отвечающий за преобразование 2-фосфо-Д-глицерата в фосфоенолпируват, выявляется в нейронах и нейроэндокринных клетках. Субпопуляции НСЕ α и γ являются специфическими для нейронов. Молекулярная масса НСЕ – 78 кДа, период полураспада – 24 ч. Концентрация НСЕ в сыворотке крови в пределах 2–20 мг/л считается физиологической, более 30 мг/л является патологической, а свыше 115 мг/л связана с высоким риском летального ис-

хода. В результате исследований, проведённых на животных, показано, что уровень НСЕ нарастает после аноксического повреждения коры мозга и определяет тяжесть последующей неврологической симптоматики и способность к выживанию после остановки сердца [50]. У пациентов с ишемическим инсультом уровень этого белка был связан с тяжестью неврологической симптоматики и объёмом инфаркта [50]. Повышение уровня НСЕ отмечается у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой и больных с височной эпилепсией [40].

Результаты большинства исследований показывают, что концентрация данного маркера в сыворотке и ликворе увеличивается во время кардиохирургических операций с использованием ИК и возвращается к исходному уровню через 24 ч после операции [27]. НСЕ присутствует в эритроцитах и тромбоцитах, поэтому интраоперационный гемолиз во время использования ИК и аппарата «Cell Saver» может приводить к повышению этого белка в биологических средах [27]. Применение глубокой гипотермии может приводить к аналогичному увеличению уровня НСЕ, что при нормотермических условиях проведения ИК менее вероятно. Операции на работающем сердце, по результатам ряда исследований, связаны с более низким подъёмом концентрации НСЕ [19].

Данные, полученные в отношении НСЕ как предиктора когнитивных нарушений после кардиохирургических вмешательств, неоднозначны. С одной стороны, у пациентов, которым проводили замену аортального клапана, не отмечено никакой зависимости между уровнями НСЕ, результатами диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и когнитивными нарушениями, с другой – продемонстрирована зависимость между концентрацией НСЕ в сыворотке и уровнем послеоперационных когнитивных нарушений (ПОКН) при АКШ в условиях ИК [19].

В исследованиях, проведённых при хирургическом лечении стенотических процессов сонных артерий, в одном случае уровень НСЕ нарастал и в течение, и после каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ). При этом прослежена его зависимость от используемой тактики анестезии [49]. В другом случае отмечали повышение уровня НСЕ до операции и нормализацию его после КЭАЭ. Ещё в одной работе было показано, что послеоперационный уровень НСЕ у пациентов с неврологическими осложнениями достоверно выше после стентирования сонных артерий, чем после КЭАЭ, что, вероятнее всего, связано с повышенным риском микроэмболии при операции стентирования [15]. В двух других исследованиях уровень биомаркера не стал предиктором когнитивных нарушений и послеоперационного неврологического дефицита у пациентов, перенесших КЭАЭ или стентирование [13].

Белок S100B принадлежит к многочисленной группе кальций-опосредованных белков (белки S100). Большинство белков S100 (до 85–90% от общего содержания в нервной ткани) сосредоточены в астроцитах, 10–15% расположены в нейронах, минимальное их количество определяется в олигодендроцитах. Белки S100 синтезируются глиальными клетками, а затем транспортируются в нейроны. В клетке они локализуются преимущественно в цитоплазме, а также в синаптической мембране и хроматине. Белок S100B кодируется на длинном плече 21-й хромосомы и состоит из мономерных субъединиц В–В в отличие от белка S100A, сформированного мономерами А–В или А1–А1. Молекулярная масса белка – 21 кДа. S100B является специфичным для ЦНС, а S100A обнаружен в сердце и аорте. Важно, что пробы на S100B не имеют перекрестного реагирования с S100A. Белок S100B имеет внутриклеточные и внеклеточные цепи и осуществляет регуляторное воздействие на нейроны и глию, участвуя в активации и ускорении нейронального и глиального роста. Экспериментально доказано участие белков группы S100 в регуляции процессов направленного роста отростков нейронов, в завершении нейроонтогенеза как в морфологическом, так и функциональном отношении, в становлении основных форм врождённого поведения, в механизмах памяти и обучения.

Этот белок также вырабатывается и поступает в ликвор из астроцитов после повреждения ЦНС и в настоящее время позиционируется как маркер дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Таким образом, этот белок служит потенциальным маркером в исследовании воспалительных и дегенеративных заболеваний ЦНС. Период его полужизни составляет 25 мин, а выведение не нарушается при умеренной почечной дисфункции. Увеличение уровня S100B в сыворотке крови и ликворе наблюдаются после инфаркта мозга, травмы или токсического повреждения [14, 44]. По данным других исследований, высокие концентрации данного белка в сыворотке обнаруживали также при отсутствии повреждения мозга, что связывают с выделением белка из жировой ткани, где он находится в высоких концентрациях. Примером может служить торакотомия при операции на открытом сердце.

Определяемый уровень S100B в периоперационном периоде зависит от препарата, используемого для общей анестезии [4]. Уровень S100B может существенно отличаться в зависимости от способа обнаружения, в связи с чем, для законности построения прогноза в клинической практике, существует необходимость стандартизации условий исследования этого биомаркера [37].

При моделировании кардиохирургических операций в эксперименте показано, что иммуноре-

активность S100B во время ИК в гипотермических условиях возрастает в астроцитах и взаимосвязана с периваскулярным отёком. Сделано предположение, что это может быть связано с гипоперфузией мозга во время ИК. Однако результаты нескольких клинических исследований показали независимое повышение уровня S100B как при селективной перфузии мозга, так и при общем ИК [39]. Важно отметить, что сывороточная концентрация этого белка была положительно взаимосвязана с возрастом, причём у мужчин в большей степени, чем у женщин, наличием длительной артериальной гипертензии, использованием во время операции аппарата «Cell Saver», гипотермическими условиями и подключением ИК [18]. При длительно текущей гипертензии нарушение ауторегуляции мозгового кровотока предрасполагает к дисфункции ГЭБ. ИК усугубляет этот процесс, что, возможно, приводит к повышению выброса S100B. В связи со значительными колебаниями уровня этого протеина в зависимости от метода, используемого для его определения, было высказано предположение, что до 80% S100B во время операции и в ранний послеоперационный период происходит из источников, расположенных вне ЦНС [10, 37].

В исследовании, включавшем 20 пациентов с развитием послеоперационного инсульта, отмечена корреляция между уровнями сывороточного S100B через 48 ч после операции и размерами инфаркта мозга. При этом пациенты, уровень S100B у которых превышал 0,5 мг/дл, имели более высокий риск смерти после операции. Показано, что уровень данного маркера через 24 ч после операции обладает чувствительностью и специфичностью до 90% в идентификации пациентов с мозговыми повреждениями [28]. Также высокий уровень S100B в сыворотке был связан с более длительным сроком госпитализации. Общая концентрация белков этой группы при обширных ишемических инсультах составляет 0,4 нг/мл в сыворотке крови (при норме 0,2 нг/мл).

Взаимосвязь между уровнем S100B и ПОКН окончательно не определена. ПОКН и делирий отмечают примерно у 70% пациентов после кардиохирургических операций. Через 3 дня после операции выявлены достоверно более высокие уровни сывороточного S100B у больных с развитием послеоперационного делирия по сравнению с остальными пациентами. В небольшой по объёму выборке у пациентов на 8-й неделе после кардиохирургического вмешательства с подключением ИК показана корреляция ПОКН и повышенного уровня S100B в сыворотке. У пациентов с уровнем S100B выше 0,3 мг/л в послеоперационном периоде отмечали нарушение сна. В результате исследования, проведённого на другой, более крупной, выборке из 513 пациентов, перенёвших кардиохирургическую операцию, выявлено, что предопера-

ционный уровень S100B не является предиктором последующего когнитивного снижения. Ещё ряд исследований не продемонстрировал никаких корреляций между уровнями S100B и ПОКН сразу после АКШ и 6 недель спустя [48]. При статистическом анализе только показатель возраста являлся предиктором ПОКН [43].

У пациентов с хронической цервикальной миелопатией, которым выполняли нейрохирургическое вмешательство, уровень S100B не определял степени тяжести последующего неврологического дефицита. При этом у пациентов с осложнённым течением послеоперационного периода уровень данного протеина был повышен [34]. Прогностической ценности уровня этого биомаркера в сыворотке при оценке тяжести послеоперационной неврологической симптоматики не обнаружено и у пациентов с интрадуральной спинальной травмой.

При исследовании концентрации S100B в ликворе у пациентов, перенёвших удаление аневризмы грудного или брюшного отдела аорты, показано, что развитие неврологических осложнений достоверно связано с более высокими уровнями S100B. К сожалению, концентрация этого биомаркера начинала возрастать уже после манифеста клинических проявлений, что ограничило его пользу как предиктора. В другом небольшом исследовании пациентов, которым выполнено удаление аневризмы аорты с применением ИК в условиях гипотермии, уровень S100B в ликворе на раннем послеоперационном этапе увеличился как у пациентов с послеоперационными неврологическими осложнениями, так и у пациентов без осложнений. Ещё в одном небольшом исследовании у пациентов, перенёвших хирургическое вмешательство на аорте, периоперационные уровни S100B в сыворотке увеличились, а уровень в ликворе остался низким. Результаты исследования этого белка через 5 и 24 ч после хирургического вмешательства продемонстрировали, что уровни его были достоверно выше у пациентов, которым операцию выполняли с использованием ИК с гипотермией, чем у пациентов без ИК.

Несколько исследований коснулись определения прогностической ценности S100B при КЭАЭ. Отмечена положительная взаимосвязь между увеличением уровня биомаркера в сыворотке и неврологическими осложнениями после КЭАЭ. Возможно, это результат гипоперфузии при наложении каротидного зажима, и связано с нарушением функционирования ГЭБ. При стентировании сонных артерий отмечены более высокие уровни S100B, чем при КЭАЭ, возможно, из-за большего количества микроэмболий во время операции [15, 48].

S100B был также исследован у небольшой группы пациентов, перенёвших обширную реконструктивную челюстно-лицевую операцию. От-

мечено повышение уровня S100B в сыворотке, которое авторы исследования связали с низким послеоперационным уровнем гормонов щитовидной железы.

Тау-протеин – белок, ассоциированный с микротрубочками, стабилизирующими цитоскелет нейронов. Он кодируется геном MAPT на 17-й хромосоме. Существует большое количество изоформ тау-протеина, молекулярная масса которых варьирует от 45 до 48 кДа. Фосфорилирование тау-протеина является патологическим процессом и происходит при нейронной гибели. При нейродегенеративных заболеваниях, относящихся к группе таупатий, выявляется фосфорилированный тау-протеин. Увеличение его содержания в ликворе является чувствительным и специфическим признаком прогрессирования болезни Альцгеймера [24, 25]. Periоперационные гипотермия или эпизоды преходящей ишемии мозга способны вызвать гиперфосфорилирование тау-протеина, поэтому его обнаружение может рассматриваться как предиктор неврологических осложнений [41]. Уровень тау-протеина нарастает в периоперационный период при кардиохирургических операциях. Использование аппарата «Cell Saver» не влияет на уровень данного протеина [16].

На экспериментальных моделях животных продемонстрировано прогрессирующее увеличение концентрации тау-протеина во время проведения ИК в гипотермических условиях и в период после ИК [7].

У людей максимальный уровень этого белка выявлен через 6 ч после операции с возвратом к базовому уровню на 4-е сутки. Важно, что уровень тау-протеина в сыворотке был значительно выше у пациентов с ПОКН. При определении этого маркера у пациентов, перенёвших операцию на грудной или брюшной аорте, уровень его был достоверно выше у больных с послеоперационным ишемическим инсультом и ПОКН по сравнению с пациентами без неврологических нарушений [45].

Металлопротеиназы (МП) – Zn-зависимые эндопептидазы, которые могут расщеплять практически все внеклеточные структурные белки. МП продуцируются различными клетками, которые обнаружены в стенках кровеносных сосудов (миоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги). МП секретируются в неактивном состоянии и нуждаются в проактиваторах. МП подразделяются на подгруппы, включающие желатиназы (МП-2,-9), коллагеназы (МП-1,-8,-13), matrilysins (МП-7), мембранный тип МП (МП-14,-15, -16,-17) и другие (МП-11,-12) [30]. МП-9 на этапе воспалительного ответа вовлечена в патогенез таких болезней, как рак и атеросклероз [38]. Поскольку выброс этого пептида лейкоцитами ведёт к сосудистому отеку, МП-9 была предложена как биомаркер дисфункции ГЭБ. Также отмечено, что уровень МП-9

возрастает вокруг повреждённого сосуда [17]. Уровень МП-9 достигает максимума у пациентов с инсультом и, кроме того, высоко коррелирует с нейрональной гибелью в зоне пенумбры [32]. Изучение МП-9 в периоперационном периоде продемонстрировало, что хирургический стресс увеличивает ее выброс и ферментативную активность. При этом чрезвычайно важно, что системный уровень данного фермента не связан с наличием у пациента диабета, артериальной гипертензии или курением [20]. Уровень МП-9 достигает высоких значений при КЭАЭ и коррелирует с длительностью каротидной окклюзии. Исследование продемонстрировало, что пациенты с ПОКН после КЭАЭ имели более высокие уровни МП-9 в плазме до и после операции, чем пациенты без нарушений [46]. Подъём послеоперационного уровня МП-9 может быть результатом системного воспалительного ответа, локального выброса фермента при манипуляции в зоне атеросклеротической бляшки, микроэмболии или транзиторной ишемии с результатом в виде нарушения проницаемости ГЭБ. Более высокий предоперационный уровень этого фермента у пациентов с ПОКН может быть обусловлен исходно более высоким уровнем системных воспалительных реакций или немными зонами ишемии, ассоциированными с субклинической дисфункцией ГЭБ. Это подтверждено результатами исследования, в котором у пациентов с повышенным предоперационным уровнем МП-9 выявлены более выраженные изменения при нейровизуализации [26].

Убиквитин С – чрезвычайно специфичный нейронный белок, который сконцентрирован в перикарионе нейронов серого вещества. В отличие от HSE и S100B, источниками которых является большое количество структур вне ЦНС, только небольшое количество убиквитина С является продуктом других тканей. Его приблизительная молекулярная масса составляет 24 кДа. Ферментативная функция убиквитина С связана с удалением из нейрона патологических и окисленных белков [47]. Недавнее исследование на животных показало, что убиквитин С попадает в ликвор после травмы головного мозга, а также при экспериментальном инсульте [33]. Таким образом, в эксперименте данный фермент является потенциальным биомаркером острого повреждения мозга. В результате клинических исследований установлена связь убиквитина С с такими дегенеративными заболеваниями ЦНС, как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [22]. Мутации гена, кодирующего этот фермент, выявлены у родных братьев с болезнью Паркинсона. Повышение уровня убиквитина С в ликворе отмечали в исследовании у пациентов спустя 2 недели после субарахноидального кровоизлияния, что, однако, не коррелировало с максимальным уровнем S100B. До на-

стоящего времени не существует исследований, определяющих прогностическую роль убиквитина С в периоперационном периоде или оценивающих эффект препаратов для общей анестезии на уровень этого фермента.

На протяжении многих лет исследователи пытались связать ПОКН с воспалительным процессом, запускаемым ИК [14]. Активация системной воспалительной реакции вызывается нарушением целостности эндотелия, контактом компонентов крови пациента с системой аппарата ИК и на этапе реперфузии при снятии аортального зажима, приводя к выбросу цитокинов, микроциркуляторным нарушениям, дисфункции ГЭБ и нарушению холинергической передачи. В связи с этим медиаторы воспаления потенциально могут быть рассмотрены как маркёры повреждения мозга. Проведение МРТ в течение часа после кардиохирургического вмешательства с использованием ИК показало наличие отёка мозга у 100% исследованных, при этом ни у одного из пациентов не выявлен инсульт. Такой отёк может рассматриваться как совокупность цитотоксических и вазогенных реакций на фоне нарушения функционирования ГЭБ. Исследование уровня сывороточных интерлейкинов-6 и -8 при кардиохирургических операциях с использованием ИК продемонстрировало их повышение, коррелировавшее с повышением уровня S100B. Выявлено также более существенное и более раннее повышение уровня С-реактивного белка, интерлейкина-1b и интерлейкина-10 у пациентов с ПОКН по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений. В одном из исследований показана корреляция между ПОКН и степенью активности системы комплемента, С3a-компонента в частности, после кардиохирургических операций с применением ИК. Установлено постепенное уменьшение активности системы комплемента в течение первых 5 дней после оперативного вмешательства с сохранением более высоких уровней активности у пациентов с ПОКН. При этом уровень интерлейкина-6 не показал взаимосвязи с когнитивными нарушениями [29]. Ряд факторов, называемых хемокинами (MIP-1a, MIP-1b, MIG, Eotaxin, RANTES и CCL2) и отвечающих за быстрое продвижение лейкоцитов к зоне воспаления, в том числе через ГЭБ, в одном из исследований показали ассоциацию с развитием послеоперационного делирия. Уровни других цитокинов через 6 ч и на 4-е сутки после кардиохирургического вмешательства с использованием ИК не различались у пациентов с развитием послеоперационного делирия и у пациентов без делирия. При исследовании концентрации в плазме S100B и интерлейкинов-6, -8 и -10 в ходе кардиохирургических операций с применением ИК на фоне гипотермии до 32°C не выявлено артериовенозных градиентов для этих маркёров на этапе завершения ИК, через

2, 4 и 6 ч после окончания операции. Их уровень в плазме нарастал во время этапа ИК с применением гипотермии и оставался повышенным в течение всего периода исследования по сравнению с дооперационным, отражая, прежде всего, продукцию из источников, локализованных вне ЦНС. В исследованиях, посвящённых проблеме развития ранней и поздней ПОКН после АКШ в условиях ИК, продемонстрировано отсутствие ассоциации между максимальными уровнями воспалительных маркёров, относящихся к системе комплемента (С4a и С5в-9), и результатами нейропсихологического тестирования. Уровни воспалительных маркёров, таких как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли и интерлейкин-6, на послеоперационном этапе несколько отличались в группах пациентов, перенесших АКШ с ИК и без ИК. При этом в работах, где сравнивают ранние и поздние ПОКН у пациентов, перенёвших кардиохирургические вмешательства с ИК и без ИК, существенных различий в результатах не отмечено [35]. Более того, в крупном проспективном исследовании не выявлено различий в степени выраженности когнитивных нарушений в группах пациентов, перенёвших кардиохирургическую операцию с ИК, по сравнению с неоперированными пациентами, страдающими ИБС, через 3 месяца и через год [14].

К потенциальным биомаркёрам повреждения мозга относят также **основной белок миелина (ОБМ)** и **растворимый тромбомодулин**. ОБМ синтезируется олигодендроцитами и относится к мембранным липопротеидам. В одном из исследований отмечено, что максимальные концентрации ОБМ, HSE и S100B через 24 ч после инсульта были связаны с более высокой оценкой по Национальной шкале инсульта (NYHSS) и соответствовали большему объёму инфаркта по данным МРТ [50]. Уровни мембраностабилизирующего гликопротеида эндотелия – тромбомодулина, являющегося потенциальным маркёром эндотелиальной раны – не продемонстрировали взаимосвязи с различными тактиками проведения АКШ или развитием ПОКН [14].

В одном из исследований изучено поведение **антител к NMDA-рецепторам** во время проведения операций с подключением ИК. Установлено, что при нейрональной гибели или ишемическом повреждении клетки происходит разрушение NR2 подтипа NMDA-рецепторов и вырабатываемые к ним антитела (NR2Ab) могут быть обнаружены в сыворотке крови и использованы в качестве биомаркёров. У пожилых пациентов с развитием послеоперационного ишемического инсульта показана корреляция уровня NR2Ab с выраженностью изменений при нейровизуализации и степенью ПОКН. У 96% пациентов (24/25) с концентрацией NR2Ab > 2,0 нг/мл выявлены неврологические осложнения в течение 48 ч после операции с подклю-

чением ИК и только у 5,4% пациентов (20/373) – с концентрацией NR2Ab < 2,0 нг/мл. Таким образом, риск послеоперационных неврологических осложнений возрастал в 18 раз при высоких концентрациях NR2Ab [12].

Существует две разновидности специфических мелких эндоплазматических белков, транспортирующих длинноцепочечные жирные кислоты (FABPs), с молекулярной массой около 15 кДа. Н-FABP преимущественно находятся в теле нейрона, тогда как В-FABP находятся в глиальных клетках. Путём изменения внутриклеточной концентрации жирных кислот они влияют на активность мембранных ферментов и ионных каналов, состояние клеточных мембран и рецепторов, экспрессию генов, процессы клеточного роста и дифференцировки. В некоторых исследованиях показано повышение концентрации FABPs при травматическом повреждении мозга, после электросудорожной терапии у пациентов с ишемическими и геморрагическими инсультами. Высокие концентрации Н-FABP в течение 120 ч после начала развития клинической симптоматики инсульта были взаимосвязаны с выраженностью неврологического дефицита и объёмом инфаркта, оценённого при помощи компьютерной томографии.

В роли потенциальных биомаркёров повреждения мозга при АКШ исследованы также парвальбумин (кальций-связанный белок ГАМК-ергических нейронов), активин А (гликопротеид ЦНС), оксид азота и его метаболиты.

Несмотря на известные стандартные факторы риска неврологических осложнений в кардиохирургии (возраст, хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, признаки существующего сосудистого заболевания или предшествующего инсульта) и изученные механизмы повреждения мозга (эмболия, гипоперфузия и системная воспалительная реакция) результаты клинических исследований, посвящённых этой проблеме, противоречивы [1, 2, 6, 8]. В связи с этим в настоящее время рассматривают возможность генетической предрасположенности к развитию неврологических осложнений в ходе сердечно-сосудистых вмешательств [9, 31].

Аполипопротеин Е (АроЕ) – серологический белок, участвующий во внеклеточном транспорте холестерина и регулирующий многочисленные метаболические пути. Установлено, что носительство аллельного гена АроЕ 4 связано с высоким риском развития болезни Альцгеймера, а также с более тяжёлой неврологической симптоматикой в исходе внутримозгового кровоизлияния, черепно-мозговой травмы и операций с подключением ИК. Отчётливая взаимосвязь продемонстрирована между носительством аллельного гена АроЕ 4 и ухудшением результатов послеоперационного нейропсихологического тестирования, особенно

при оценке кратковременной памяти через 6 недель после кардиохирургических вмешательств [36]. В нескольких исследованиях у носителей аллельного гена АроЕ 4 определяли значительно более высокие уровни НСЕ и протеина S100В в сыворотке на периоперационном этапе, чем у носителей АроЕ 2 и 3 [31]. Возможно, что генетическая предрасположенность отвечает и за увеличенные уровни биомаркёров после кардиохирургических операций и за повышенный риск когнитивных нарушений [36].

Сравнение транскрипционных процессов м-РНК в норме и при патологии позволяет получить данные о механизмах заболеваний, реакциях на введение лекарственных препаратов, регуляторных генах непосредственно на уровне генной экспрессии. В одном из недавно проведённых исследований получены существенные отличия экспрессии генов от нормы при неврологических осложнениях операций в условиях ИК. М-РНК была изолированно выделена из крови у 42 пациентов до операции и через 6 ч после. По специальной методике оценено > 40 000 генов из образцов м-РНК. У 40,5% пациентов с ПОКД отмечены реакции экспрессии генов, что существенно отличало их от пациентов без когнитивных нарушений. Различия генной экспрессии наблюдали в отношении воспалительных медиаторов, включая FAS, IL2RB, CD59, презентационные антигены, включая HLA-DQ1, TAP1, TAP2, и гены, отвечающие за клеточную адгезию (ICAM2, ICAM3, CAD7). Данное исследование открывает перспективы для идентификации генетически обусловленных механизмов повреждения мозга в условиях кардиохирургических операций с подключением ИК и выявления соответствующих биомаркёров [42].

Заключение

Итак, в настоящее время не предложено «идеального» биомаркёра церебрального повреждения. Среди маркёров, определение которых не требует крайне дорогостоящего оборудования и расходных материалов и доступно относительно «продвинутому» клинику, наиболее изучены НСЕ, S100В и тау-протеин. Все три теста обладают неплохой чувствительностью, но невысокой специфичностью. Так, увеличение концентрации НСЕ при кардиохирургических операциях связано, возможно, не только с повреждением нервной ткани, но и с травмой эритроцитов и тромбоцитов во время ИК. Уровень белка S100В повышается как при травме, инфаркте или токсическом повреждении мозга, так и при повреждении жировой ткани, например при стернотомии. Кроме того, на уровень данного белка влияют возраст, пол, использование аппарата «Cell Saver», гипотермия, ИК. Наиболее информативным, но и наименее изученным из об-

суждаемых маркёров, представляется определение тау-протеина, на содержание которого, по предварительным данным, влияют ИК и гипотермия.

Определение МП-9, убиквитина С и антител к NMDA-рецепторам возможно только в специализированных лабораториях, а малое число исследований, посвящённых их роли в развитии ПОКН, не позволяет рекомендовать использование этих биомаркёров в качестве предикторов неврологических осложнений при кардиохирургических операциях.

Результаты генетических исследований носят пока сугубо предварительный характер, а роль генетически детерминированных повреждений головного мозга в условиях кардиохирургических операций нуждается в дальнейшем осмыслении.

Таким образом, для оценки степени повреждения ЦНС в клинических условиях на сегодняшний день может быть использована динамика НСЕ, S100B и тау-протеина, однако при интерпретации полученных результатов необходимо учитывать вышеописанные ограничения.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Городская клиническая больница

им. С. П. Боткина,

125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 22.
Тел.: +7 (495) 945-80-74.

Левиков Дмитрий Ильич

кандидат медицинских наук, заведующий

отделением АР ССП № 52.

E-mail: dmitry248@mail.ru.

Шайбакова Вероника Леонидовна

врач анестезиолог-реаниматолог.

E-mail: veronicus-80@mail.ru.

Шрадер Наталья Игоревна

врач-невролог, кафедра неврологии РМАПО.

125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 19.
Тел.: 252-93-63.

E-mail: nevronatulya@yandex.ru.

НИИ общей реаниматологии

им. В. А. Неговского РАМН,

107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

Тел./факс: +7(495)694-27-08.

E-mail: archont210@mail.ru,

lik0704@gmail.com.

Борисов Кирилл Юрьевич

врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант.

Шмелева Екатерина Алексеевна

научный сотрудник лаборатории критических состояний периоперационного периода.

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,

руководитель лаборатории

критических состояний

периоперационного периода.

Литература

1. Афанасьев В. В., Румянцев С. А. и др. Патология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга // Мед. совет. – 2008. – № 9-10. – С. 1-5.
2. Бузиашвили Ю. И., Амбатьелло С. Г. Влияние искусственного кровообращения на состояние когнитивных функций у больных ишемической болезнью сердца // Ж. неврол. и психиатр. – 2005. – № 1. – С. 30-35.
3. Захаров С. Л., Ломиворотов В. В. и др. Биохимические аспекты реконструктивных операций на дуге аорты в условиях глубокой гипотермической остановки кровообращения с ретроградной перфузией головного мозга // Патолог. кровообращ. и кардиохирург. – Новосибирск. – 2010. – № 1. – С. 49-55.
4. Лихванцев В. В., Тимошин С. С. и др. Анестезиологическое preconditioning миокарда в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8, № 6. – С. 4-10.
5. Скоромец А. А., Дамбинова С. А. и др. Биохимические маркёры в диагностике ишемии головного мозга // Междунар. неврологич. ж. – 2009. – № 5. – С. 27.
6. Суслина З. А., Бокерия Л. А. и др. Нейропротекция в кардиохирургии // Анн. клин. и экспериментал. неврологии. – 2009. – № 1(2). – С. 4-7.
7. Шабалова А. В., Джибладзе Д. Н. и др. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования: виды, патогенез, профилактика // Атмосфера. Нерв. болезни. – 2004. – № 4. – С. 9-13.
8. Шипулин В. М., Козлов Б. Н. и др. Сравнительный анализ неврологических последствий коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения // Патология кровообращ. и кардиохирургия. – 2004. – № 4. – С. 26-30.
9. Ahonen J., Salmenpera M. Brain injury after adult cardiac surgery // Acta Anaesthesiol Scand. – 2004. – Vol. 48, № 1. – P. 4-19.
10. Babin-Ebell J., Roth P. et al. Serum S100B levels in patients after cardiac surgery: possible sources of contamination // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 55. – P. 168-172.
11. Bokesch P. M., Izykenova G. A. et al. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 1432-1436.
12. Bonser R. S., Domenico P. et al. Brain Protection in Car-

- diac Surgery // Springer-Verlag London Limited. – 2011. – Vol. 6. – P. 45-55.
13. Cakir Z., Aslan S. et al. S-100beta and neuronspecific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury // *Am. J. Emerg. Med.* – 2010. – Vol. 28. – P. 61-67.
 14. Capoccia L., Speziale F. et al. Comparative study on carotid revascularization (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51. – P. 584-591.
 15. Carrier M., Denault A. et al. Randomized controlled trial of pericardial blood processing with a cell-saving device on neurologic markers in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 82. – P. 51-55.
 16. Castellanos M., Leira R. et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 40-46.
 17. Castren M., Silfvast T. et al. Scandinavian clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and postresuscitation care after cardiac arrest // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 280-288.
 18. Cata J., Abdelmalak B. et al. Neurological biomarkers in the perioperative period // *British Journal of Anaesthesia.* – 2011. – Vol. 107, № 6. – P. 844-858.
 19. Gao F., Harris D. N. et al. Time course of neuron-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting // *Br. J. Anaesth.* – 1999. – Vol. 82. – P. 266-267.
 20. Gaudet J. G., Yocum G. T. et al. MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery // *J. Clin. Neurosci.* – 2010. – Vol. 17. – P. 436-440.
 21. Gerriets T., Schwarz N. et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1095-1101.
 22. Gong B., Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders // *Drug. News Perspect.* – 2007. – Vol. 20. – P. 365-370.
 23. Gottesman R. F., McKhann G. M. et al. Neurological complications of cardiac surgery // *Semin. Neurol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 703-715.
 24. Gustaw-Rothenberg K., Lerner A. et al. Biomarkers in Alzheimer's disease: past, present and future // *Biomark Med.* – 2010. – Vol. 4. – P. 15-26.
 25. Hanger D. P., Seereeram A. et al. Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Expert Rev. Neurother.* – 2009. – Vol. 9. – P. 1647-1666.
 26. Heider P., Pelisek J. et al. Evaluation of serum matrix metalloproteinases as biomarkers for detection of neurological symptoms in carotid artery disease // *Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 43. – P. 551-560.
 27. Johnsson P., Blomquist S. et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation // *Ann. Thorac. Surg. Mar.* – 2000. – Vol. 69, № 3. – P. 750-754.
 28. Jonsson H., Johnsson P. et al. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 1433-1437.
 29. Kalman J., Juhasz A. et al. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline // *Neurochem. Int. Feb.* – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 177-180.
 30. Karapanagiotidis G. T., Antonitsis P. et al. Serum levels of matrix metalloproteinases -1,-2,-3 and -9 in thoracic aortic diseases and acute myocardial ischemia // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 4. – P. 59.
 31. Kofke W. A., Konitzer P. et al. The effect of apolipoprotein E genotype on neuron specific enolase and S-100beta levels after cardiac surgery // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1323-1325.
 32. Laskowitz D. T., Kasner S. E. et al. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 77-85.
 33. Liu M. C., Akinyi L. et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats // *Eur. J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 31. – P. 722-732.
 34. Marquardt G., Setzer M. et al. Significance of serial S100b and NSE serum measurements in surgically treated patients with spondylotic cervical myelopathy // *Acta Neurochir (Wien).* – 2009. – Vol. 151. – P. 1439-1443.
 35. Mazzone A., Gianetti J., et al. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass // *Perfusion.* – 2003. – Vol. 18. – P. 3-8.
 36. McDonagh D. L., Mathew J. P. et al. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112. – P. 852-859.
 37. Muller K., Elverland A. et al. Analysis of protein S-100B in serum: a methodological study // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44, № 9. – P. 1111-1114.
 38. Newby A. C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture // *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85. – P. 1-31.
 39. Ozatik M. A., Kocabeyoglu S. et al. Neurochemical markers during selective cerebral perfusion via the right brachial artery // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 10. – P. 948-952.
 40. Palmio J., Keranen T. et al. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: a video-EEG study // *Epilepsy Res.* – 2008. – Vol. 81. – P. 155-160.
 41. Planel E., Richter K. E. et al. Anaesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27. – P. 3090-3097.
 42. Ramlawi B., Otu H. et al. Genomic expression pathways associated with brain injury after cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Oct.* – 2007. – Vol. 134, № 4. – P. 996-1005.
 43. Rasmussen L. S., Christiansen M. et al. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery – time profile and correlation with cognitive dysfunction // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2002. – Vol. 46, № 5. – P. 547-551.

44. Schultke E., Sadanand V. et al. Can admission S-100beta predict the extent of brain damage in head trauma patients? // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 36. – P. 612-616.
45. Shiya N., Kuniyama T. et al. Tau protein in the cerebrospinal fluid is a marker of brain injury after aortic surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 77. – P. 2034-2038.
46. Taurino M., Raffa S. et al. Metalloproteinase expression in carotid plaque and its correlation with plasma levels before and after carotid endarterectomy // *Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 41. – P. 516-521.
47. Tongaonkar P., Chen L. et al. Evidence for an interaction between ubiquitin-conjugating enzymes and the 26S proteasome // *Mol. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 4691-4698.
48. Whitaker D. C., Green A. J. et al. Evaluation of an alternative S100b assay for use in cardiac surgery: relationship with microemboli and neuropsychological outcome // *Perfusion.* July. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 267-272.
49. Wijeyaratne S. M., Collins M. A. et al. Jugular venous neuron specific enolase (NSE) increases following carotid endarterectomy under general, but not local, anaesthesia // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 38. – P. 262-266.
50. Wunderlich M. T., Lins H. et al. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2006. – Vol. 108. – P. 558-563.