

Гама-глутамілтрансфераза як біохімічний маркер післяопераційного розладу когнітивних функцій

О.Е.Доморацький, І.П.Шлапак

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
кафедра анестезіології та інтенсивної терапії (завідувач — професор І.П.Шлапак)
Київ, Україна

Негативний вплив загальних анестетиків на вищу нервову діяльність людини все більше привертає увагу дослідників. Методом діагностики пошкодження когнітивних функцій є нейрофізіологічне тестування, але досі продовжуються пошуки простого біохімічного маркера післяопераційної когнітивної дисфункції. У статті розглядається сучасний стан проблеми, інтраопераційна динаміка гама-глутамілтрансферази та її зв'язок із післяопераційним когнітивним пошкодженням.

Ключові слова: гама-глутамілтрансфераза, післяопераційна когнітивна дисфункція, біохімічні маркери.

Вступ

Пошкодження вищої нервової діяльності в післяопераційному періоді проявляється у вигляді делірію або післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД). ПОКД — це порушення уваги, пам'яті, зниження швидкості психомоторних реакцій, порушення емоційної сфери, що виникають у ранньому післяопераційному періоді та можуть зберігатися протягом років [1]. В усіх роботах, присвячених ПОКД, пошкодження вищої нервової діяльності визначається за допомогою різноманітних нейрофізіологічних тестів. Також на теперішній час ведеться активний пошук маркерів визначення ПОКД. У рамках дослідження ISPOCD 2 в якості маркерів вивчалися нейрон-специфічна енолаза (NSE) та S-100 β -протеїн (S-100 bP). Було показано достовірне зниження NSE та підвищення S-100 bP у післяопераційному періоді. Також було виявлено достовірне підвищення концентрації S-100 bP у хворих, які мали делірій, але не виявлено кореляції між виникненням ПОКД та концентраціями в крові як нейрон-специфічної енолази, так і сірковмісного білка [2]. Потім був досліджений рівень церебрального кровотоку за допомогою фотонно-емісійної комп'ютерної томографії. Виявлено достовірне зниження рівня церебрального кровотоку під час операції та в післяопераційному періоді, відсутність зв'язку між результатами нейрофізіологічних тестів та зниженням церебрального кровотоку. [3]. Також досліджувалась сатурація крові у

внутрішній яремній вені, та була виявлена кореляція між зниженням сатурації крові, що відтікає від мозку, та короточасним порушенням когнітивних функцій у хворих старшого віку після операції аортокоронарного шунтування [4]. У 2010 р. закінчена та опублікована робота, у якій в якості маркерів вивчалися NSE, S-100 bP, д-дімер, В-тип натрійуретичного пептиду, С-реактивний пептид, матрична металопротеїназа-9. Рівень маркерів контролювався через 4, 5, 24 та 48 год. після операції. Також досліджувався генотип аполіпопротеїну (APOE4), який пов'язують із підвищеним ризиком виникнення хвороби Альцгеймера. По закінченні дослід-

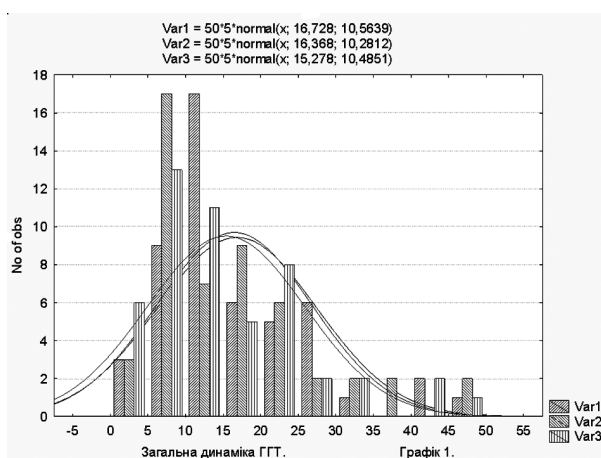


Рис. 1. Загальна динаміка гама-глутамілтрансферази.

Примітки: Var1, Var2, Var3 — значення концентрації ГГТ до операції, під час операції та після пробудження відповідно.

Таблиця 1
Зниження результатів нейрофізіологічного тестування

Назва тесту	Вихідний рівень КФ	На 3-ю добу після операції
Тест П'єрона-Рузера (ранги)	4-5	3-2
Числові ряди (правильні відповіді)	30-40	36-27
Шкала стурбованості (бали)	31-44	52-66
Індекс втомлюваності	1,0-0,9	0,9-0,7

ження зв'язку між вище названими ознаками та ПОКД не виявили [5].

Відомо, що гама-глутамілтрансфераза (ГГТ) бере участь у катаболізмі глутатіону (трипептид глутамінової кислоти — γ -глутамілцистеїн-гліцин) на поверхні клітин (S.Dominici et al., 2005), транспорті амінокислот через гематоенцефалічний бар'єр, є незалежним маркером оксидантного стресу та метаболічного синдрому (J.S.Lim et al., 2004). Також ГГТ бере участь у γ -глутаміловому циклі, що є регуляторним механізмом транспорту глутамату з головного мозку (R.A.Hawkins et al., 2006), який є основним збуджуючим медіатором у центральній нервовій системі людини. Також відомо, що вміст ГГТ у крові корелює з концентрацією в ЦНС [6]. Ми припустили, що під впливом загальних анестетиків має змінюватись динаміка активності ензиму в ЦНС і, відповідно, у крові та що ці зміни можуть корелювати з виникненням ПОКД, — це і склало мету дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Усього було досліджено 50 пацієнтів, яким виконувалась ургентна операція апендектомії, вік пацієнтів склав 18-35 років, операційний ризик за ASA не перевищував II ступеня. Схема знеболювання, яка була застосована до всіх хворих: пропофол у дозі 2-2,5 мг/кг для індукції наркозу та 4-6 мг/кг/год. — підтримуюча доза, фентаніл 5-7 мкг/кг — індукція, 3-5 мкг/кг/год. — підтримка анестезії, за необхідністю застосування міорелаксантів — піпекуроніум бромід у дозі 0,04-0,05 мг/кг, штучна вентиляція легень на рівні нормокапнії. Адекватність анестезії оцінювалась клінічно згідно з Гарвардським стандартом та інтраопераційним моніторингом глікемії. Післяопераційне знеболювання: дексалгін у дозі 50 мг кожні 8 год. Оцінка болю за візуально-аналоговою шкалою на момент тестування складала не більше 10 мм. Стан вищої нервової діяльності досліджувався за допомогою батареї нейрофізіо-

логічних тестів, а саме тест П'єрона-Рузера для вивчення концентрації уваги, тест на дослідження оперативної пам'яті, опитувальник Спілберга-Ханіна для вивчення емоційної складової (персональної та ситуаційної тривожності), модифікована коректурна проба В.Н.Аматуні для вивчення переключення уваги. Пацієнти проходили тестування на 3 добу після оперативного втручання. Концентрація ГГТ оцінювалась до початку знеболювання, під час основного етапу операції та після закінчення операції, коли оцінка пацієнта за шкалою Альдрета (RSP) складала 10 балів. Статистична обробка проводилась за допомогою програми Statistica 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Середня тривалість операцій склала $M=57,5$, у жодному випадку не було інтраопераційних ускладнень, жоден із пацієнтів не повідомив про випадки інтраопераційного збереження свідомості. Середні значення (M) ГГТ до операції (M1), інтраопераційно (M2) та після пробудження (M3) склали: $M1=16,72\pm 10,56$, $M2=16,36\pm 10,28$, $M3=15,27\pm 10,48$. На рис. 1 показана загальна динаміка ГГТ.

Зниження результатів нейрофізіологічного тестування було відмічено: за тестом концентрації уваги у 4 хворих, за тестуванням оперативної пам'яті у 6 пацієнтів, підвищення тривожності у 6 хворих, підвищення втомлюваності у 5 респондентів. Отримані дані нейрофізіологічного тестування дають підставу діагностувати зниження когнітивних функцій у 8-12% прооперованих.

Результати наведені в табл. 1.

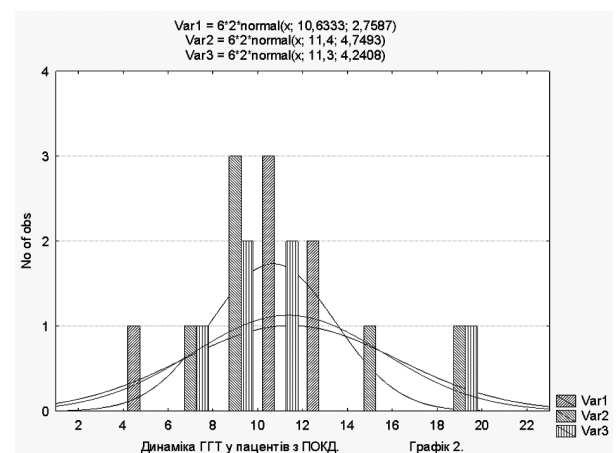


Рис. 2. Динаміка гама-глутамілтрансферази у пацієнтів з післяопераційною когнітивною дисфункцією.

Примітки: Var1, Var2, Var3 — значення концентрації ГГТ до операції, під час операції та після пробудження.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для хворих з діагностованими розладами когнітивних функцій середні значення концентрації ГГТ склали: $M1=10,63\pm 2,75$, $M2=11,4\pm 4,7$, $M3=11,3\pm 4,2$ (рис. 2).

При вивченні динаміки ГГТ у хворих з ПОКД відмічено незначне зниження концентрації ГГТ під час операції та в період відновлення. Кореляція між динамікою ГГТ і зниженням результатів нейрофізіологічного тестування не виявлена.

Висновки

1. Пошкодження вищої нервової діяльності виникає у 8-12% прооперованих в умовах тотальної інтравенозної анестезії.

2. Динаміка концентрації гама-глутамілтрансферази в крові, що була досліджена на даному масиві хворих, не дає підстав вважати гама-глутамілтрансферазу маркером виникнення післяопераційних когнітивних пошкоджень.

Література

1. Шнайдер Н.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция / Н.А.Шнайдер // Неврол. журн. — 2005. — №4 — С. 37-43.
2. Rasmussen L. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? / L.Rasmussen, M.Christiansen, H.Rasmussen [et al.] // Br. J. Anaesth. — 2000. — Vol. 84. — №2. — P. 242-244.
3. Abildstrom H. Cerebral blood flow and cognitive dysfunction after coronary surgery / H.Abildstrom, P.Hough, B.Sperling [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2002. — Vol. 73. — №4. — P. 1174-1178.
4. Kadoi Y. Decrease in jugular venous oxygen saturation during normothermic cardiopulmonary bypass predicts short-term postoperative neurologic dysfunction in elderly patients / Y.Kadoi, S.Shigeru, G.Fumio [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 38. — P. 1450-1455.
5. David L. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury / L.David, D.Willam, B.Laskowitz [et al.] // Anesthesiol. — 2010. — Vol. 112. — №4. — P. 852-859.
6. Живолупов С.А. Нейропластичность: патофизиология и перспективы терапевтической модуляции / С.А.Живолупов, I.H.Самарцев // Журн. неврол. ім. С.С.Корсакова. — 2009. — №4 — С. 78-89.

О.Е.Доморацкий, И.П.Шлапак. Гамма-глутамилтрансфераза как биохимический маркер послеоперационного расстройства когнитивных функций. Киев, Украина.

Ключевые слова: гамма-глутамилтрансфераза, послеоперационная когнитивная дисфункция, биохимические маркеры.

Негативное влияние общих анестетиков на высшую нервную деятельность человека все больше привлекает внимание исследователей. Методом диагностики повреждения когнитивных функций является нейрофизиологическое тестирование, но до сих пор продолжают поиски простого биохимического маркера послеоперационной когнитивной дисфункции. В статье рассматривается современное состояние проблемы, интраоперационная динамика гамма-глутамилтрансферазы и ее связь с послеоперационным когнитивным повреждением.

O.Ye.Domoratsky, I.P.Shlapak. Gamaglutamiltransferase as a biochemical marker of postoperative disorders of cognitive functions. Kyiv, Ukraine.

Key words: gamaglutamiltransferase, postoperative cognitive dysfunction, and biochemical markers.

The negative impact of general anesthetics on the higher nervous activity of human is receiving increasing attention of researchers. The method of diagnostic of cognitive functions damage is a neurophysiological testing, but the search for a simple biochemical marker of postoperative cognitive dysfunction continuing. The article discusses the current state of the problem, intraoperative gamaglutamiltransferase dynamics and its relationship with postoperative cognitive damage.

Надійшла до редакції 14.02.2010 р.