

На правах рукописи

КУНИЦЫН НИКОЛАЙ ВИКТОРОВИЧ

**Фармакологическое прекондиционирование при каротидной
эндартерэктомии**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

КУЗНЕЦОВ Максим Робертович

Официальные

доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Московского Государственного Медико-Стоматологического Университета.

оппоненты:

ДИБИРОВ Магомед Дибирович

доктор медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург в ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневого

САПЕЛКИН Сергей Викторович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 на базе **федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого»** Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого» Минздрава России, <https://www.vishnevskogo.ru>

Автореферат разослан «__» _____
Ученый секретарь диссертационного совета
академик РАЕН, доктор медицинских наук,
профессор

2019 г.

Матвеев Сергей Анатольевич

Актуальность исследования

Каротидная эндартерэктомия представляет собой основной метод лечения атеросклеротического стеноза брахиоцефальных артерий, позволяющая не только снизить вероятность развития ишемического инсульта, но и способствовать восстановлению кровоснабжения головного мозга со снижением различных проявлений хронической сосудисто-мозговой недостаточности (Покровский, А. В., 2001, Tendera M. et al., 2011). Основными осложнениями, возникающими во время операции и ближайшем послеоперационном периоде, принято считать развитие острого нарушения мозгового кровообращения, развивающееся вследствие погрешностей хирургической техники. Это может быть связано с дистальной эмболией атероматозными массами во время выделения бифуркации общей сонной артерии или выполнения как таковой эндартерэктомии, подворачиванием интимы и тромбозом внутренней сонной артерии, недооценка путей коллатерального кровообращения и не использование, в связи с этим временного шунта, чрезмерная длительность проведения хирургического пособия и др. (Bates, E. R. et al, 2007).

Однако, при проведении данной процедуры недостаточное внимание уделяется синдрому реперфузии, возникающему после восстановления кровотока по сосудам головного мозга, способному приводить к отеку и повреждению клеточных структур. Он может проявляться как следствие острого повреждения головного мозга после восстановления кровотока по внутренней сонной артерии непосредственно во время операции, так и быть следствием возобновления кровотока при длительно существующей хронической ишемии головного мозга. Проявлением его может быть не только развитие острого нарушения мозгового кровообращения с появлением очаговой симптоматики, но и повреждением глубинных структур головного мозга с формированием других, менее выраженных церебральных функций, в частности усугублением нарушений когнитивной функции.

Одним из методов подготовки головного мозга к предстоящей каротидной эндартерэктомии может быть применение перед ней прекондиционирования – ряду мероприятий, направленных на борьбу с явлениями ишемии-реперфузии. Одним из методов прекондиционирования может быть вариант временного пережатия сонных артерий, который может быть использован при коронарном атеросклерозе и мало применим при атеросклерозе церебральном, поскольку может спровоцировать развитие артерио-артериальных эмболий. В связи с этим, представляется перспективным использование фармакологических препаратов, назначаемых пациенту до хирургического лечения и способных до хирургической агрессии снизить степень хронической ишемии головного мозга и уменьшить проявления реперфузионного синдрома после восстановления мозгового кровотока.

Среди многообразия фармакологических средств, способных достичь этой цели, следует выделить актовегин, обладающий плеiotропным механизмом действия, а именно улучшающий функцию микроциркуляторного русла, увеличивающий утилизацию глюкозы нейронами и обладающий выраженными антиоксидантными свойствами.

Вышесказанное обусловило постановку **цели нашего исследования:** оценить возможности фармакологического прекондиционирования препаратом актовегин при хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности.

В соответствие с целью исследования нами были поставлены следующие конкретные **задачи:**

1. Изучить динамику нарушений ауторегуляции мозгового кровотока на фоне проведения фармакологического прекондиционирования.
2. Определить роль перфузионной сцинтиграфии головного мозга в оценке степени его хронической ишемии.
3. Определить степень нарушения перфузии головного мозга при одностороннем и двустороннем гемодинамически значимом поражении внутренней сонной артерии.

4. Оценить роль фармакологического прекондиционирования в снижении степени хронической ишемии головного мозга в плане подготовки его к каротидной эндартерэктомии.
5. Оценить степень нарушения когнитивной функции головного мозга у больных с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии до и после каротидной эндартерэктомии у больных без и с фармакологическим прекондиционированием.
6. Определить роль асимптомных постпроцедуральных ишемических очагов (АПЦИО) на динамику когнитивной функции в послеоперационном периоде.

Научная новизна

Впервые доказано, что при гемодинамически значимом стенозе внутренних сонных артерий имеются признаки нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, более выраженные при двухстороннем поражении и заключающиеся в снижении притока артериальной крови и компенсаторном увеличении венозного оттока из полости черепа, которое имеет тенденцию к истощению. Перфузионная сцинтиграфия является высокоинформативным методом диагностики нарушений кровоснабжения головного мозга и во многом отражает нарушения ауторегуляции мозгового кровотока напрямую коррелируя с функциональными данными ультразвуковых методов исследования. Фармакологическое прекондиционирование препаратом актовегин увеличивает перфузию головного мозга как при одностороннем, так и при двухстороннем поражении сонных артерий, снижая тем самым изначальную степень ишемии и способствуя меньшим проявлениям реперфузионного синдрома после каротидной эндартерэктомии.

Практическая значимость работы

Доказано, что для оценки нарушений ауторегуляции сосудов головного мозга могут использоваться функциональные ультразвуковые методы

исследования с диагностикой притока артериальной и оттока венозной крови. Для топической диагностики и оценки нарушений кровоснабжения головного мозга наиболее предпочтительно применять перфузионную сцинтиграфию, позволяющую во многом прогнозировать степень реперфузионного синдрома и, соответственно, возможные осложнения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Пациентам с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий, особенно с двухсторонним поражением, предпочтительно перед выполнением каротидной эндартерэктомии проведение курса фармакологического прекондиционирования, в течение 1,5 месяцев, способного улучшить результаты хирургического лечения как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде. Показано, что в плане улучшения результатов хирургического лечения каротидного атеросклероза необходимо учитывать не только отсутствие очаговой симптоматики после каротидной эндартерэктомии, но и количество и размеры асимптомных постпроцедуральных ишемических очагов, которые коррелируют со степенью когнитивных расстройств.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушения ауторегуляции мозгового кровотока более выражены при двухстороннем поражении и заключаются в снижении притока артериальной крови и компенсаторном увеличении венозного оттока из полости черепа, которое имеет тенденцию к истощению. Фармакологическое прекондиционирование препаратом актовегин увеличивает приток артериальной крови и более значительно повышает венозный отток, сохраняющий перфузионное давление на достаточном уровне.
2. Нарушения перфузии головного мозга при гемодинамически значимом стенозе внутренних сонных артерий отмечаются преимущественно на ипсилатеральной стороне, при двухстороннем каротидном

атеросклерозе имеющиеся нарушения перфузии, более выраженные, и не имеют достоверной разницы между полушариями головного мозга.

3. Фармакологическое прекондиционирование препаратом актовегин способно снизить изначальную степень ишемии и уменьшить проявления реперфузионного синдрома после каротидной эндартерэктомии за счет предварительного увеличения перфузии головного мозга.
4. Фармакологическое прекондиционирование позволяет снизить когнитивную дисфункцию в послеоперационном периоде за счет уменьшения количества и размеров асимптомных постпроцедуральных ишемические очагов.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Современные технологии функциональной диагностики и лечения сосудистых заболеваний» (Москва, 30-31 марта 2011), на Восемнадцатом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, ноябрь 2012), на V Научно-практической конференции «Возможности диагностики и лечения заболеваний сосудов – современный взгляд и шаг в будущее» (Нижний Новгород, октябрь 2015), на XII Съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, октябрь 2015), на European Society for Vascular Surgery (ESVS) 30th Annual Meeting (Copenhagen, Denmark, September 2016), а также на совместной научно-клинической конференции кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И.Пирогова и сотрудников ЦКБ №1 им. Н.И.Пирогова.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 8 научных работ, из них 5 – в центральной медицинской печати.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы, включающего в себя 122 отечественных и 132 иностранных источников, иллюстрирована 9 таблицами, 33 рисунками и фотографиями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинический материал

Работа основана на результатах обследования и лечения 162 пациентов, 125 из которых имели признаки различной степени хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Контрольную группу составили 37 пациентов разного пола в возрасте от 45 до 70 лет, у которых не было выявлено выраженных признаков системного атеросклероза (тяжелой ИБС, хронической артериальной недостаточности конечностей, сосудисто-мозговой недостаточности), а также тяжелых хронических заболеваний (хроническая сердечная, легочная или почечная недостаточности и хронический гепатит, сахарный диабет и др.).

Данное исследование носило проспективный характер с последовательным набором пациентов, госпитализированных в клинику в 2011–2017 гг. с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий и показаниями к каротидной эндартерэктомии. Критериями исключения являлись: наличие декомпенсированного сахарного диабета и/или некорригированной артериальной гипертонии, факт перенесенного ранее ОНМК, а также необходимость использования в процессе операции временного каротидного шунта (в ходе интраоперационного компрессионного теста общей сонной артерии). Подобные ограничения были введены для сохранения однородности групп и снижения влияния дополнительных факторов на результаты нашей работы.

Все пациенты участвовали в исследовании по оценке нарушений ауторегуляции мозгового кровотока, 80-и из них согласно общепринятым показаниям выполнялась односторонняя эверсионная каротидная эндартерэктомия.

Пациенты были случайным образом распределенных на две группы в зависимости от особенностей предоперационной подготовки:

- 1 группу составили 62 больных с гемодинамически значимым стенозом (более 70%) внутренней сонной артерии (подгруппа 1А – с односторонним поражением, подгруппа 1Б – с двусторонним гемодинамически значимым поражением); 40 пациентов этой группы были оперированы вскоре после поступления в стационар без какой-либо предоперационной подготовки;

- 2 группа была представлена 63 больными с гемодинамически значимым стенозом (более 70%) внутренней сонной артерии (подгруппа 2А – с односторонним поражением, подгруппа 2Б – с двусторонним гемодинамически значимым поражением). Хирургическое лечение также было выполнено 40 пациентам, но после предоперационной подготовки – фармакологического прекондиционирования. Суть методики заключалась в назначении этим больным препарата актовегин в дозе 1200 мг в сутки первые 10 дней внутривенно капельно, в дальнейшем на амбулаторном этапе – peros (по 400 мг три раза в день).

Возраст больных составил от 51 до 84 лет, среди них было 35 женщин и 90 мужчин. Обе группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии и степени поражения сонных артерий.

Степень сосудисто-мозговой недостаточности (СМН) у пациентов, вошедших в наше исследование, варьировала от I до III по классификации А.В.Покровского (табл. 1).

Все больные были клинически обследованы по стандартной схеме, включая выявление длительности заболевания, выраженности клинических симптомов, степени хронической сосудисто-мозговой недостаточности по

классификации А.В.Покровского, связь с курением и другими неблагоприятными факторами.

Осуществлялись как стандартные методы исследования, определяющие показания к каротидной эндартерэктомии и операционный риск (ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией брахиоцефальных артерий, при необходимости КТ-ангиография, эхокардиография, консультации кардиолога и невролога и др.), так и специальные методы исследования, характеризующие интенсивность кровоснабжения головного мозга и когнитивные функции (КФ) пациента.

Таблица 1. Распределение оперированных больных по степени сосудисто-мозговой недостаточности

Степень сосудисто-мозговой недостаточности	Контрольная (I) группа (n=40)		Основная (II) группа (n=40)
	IA (n=20)	IB (n=20)	IIA (n=20)
I	2 (10%)	-	2 (10%)
II	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)
III	16 (80%)	19 (95%)	17 (85%)
Всего:	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

Для этих целей мы использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) перфузии головного мозга с радиофармпрепаратом «Теоксим» и нейропсихологическое обследование по шкале MMSE.

Дополнительные методы исследования (перфузионная сцинтиграфия головного мозга) осуществлялись:

в 1 группе больных – непосредственно до хирургического лечения и на 7-е сутки после операции (перед выпиской из стационара);

во 2 группе – до проведения фармакологического прекондиционирования, после его окончания (непосредственно перед хирургическим лечением) и на 7-е сутки после операции (перед выпиской из стационара).

Оценка КФ, осуществлялась в те же сроки, что и перфузионная сцинтиграфия, а также через 6 месяцев после хирургического лечения.

Кроме этого, до операции и в первые 24-48 часов после каротидной эндартерэктомии пациентам всех групп выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга в режиме диффузионно-взвешенных изображений для обнаружения ишемических очагов.

Для оценки состояния мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва на микроциркуляторном уровне мы использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратом Теоксим^{99m} Tc-НМРАО [24, 25].

Дуплексное сканирование проводилось всем больным на аппаратах:

Toshiba Aplio MX, Voluson F8, Toshiba Aplio 500, Philips HD – 11 с применением широкополостного, линейного, мультимодального датчика с рабочей частотой 7,5–12 МГц и секторального датчика с частотой 3,5МГц.

Диагностику ауторегуляции мозгового кровотока проводили по методу, разработанному в нашей клинике (патент РФ №2311133 от 27.11.2007).

Дигитальная субтракционная ангиография каротидного и вертебро-базилярного бассейнов выполнялась у ряда пациентов для уточнения данных о гемодинамически значимых поражениях БЦА и артерий полости черепа.

Однопроекционная ангиографическая система INNOVA 3100 с плоскопанельным детектором Revolution TM, стабильно обеспечивает высокое качество изображения, предназначена для всех видов диагностических и интервенционных ангиографических процедур. Благодаря высокому качеству изображения и новой системе снижения дозы, простоте позиционирования пациента удовлетворяет всем клиническим потребностям для диагностических исследований и эндоваскулярных операций.

Для непосредственного исследования степени и протяженности атеросклеротического поражения БЦА использовалась мультиспиральная или мультidetекторная компьютерная томография. МСКТ было выполнено 62 пациентам. В нашей больнице МСКТ выполнялась на 160-срезовом мультidetекторном компьютерном томографе фирмы Toshiba Aquilion DRIME. Зоны интереса контрастировались болюсным введением контрастного вещества омнипак 350.

80 пациентам была выполнена односторонняя каротидная эндартерэктомия, с той лишь разницей, что пациенты первой группы (контрольной) были оперированы без какой-либо предоперационной подготовки, а больным второй группы (основной) оперативное вмешательство производилось после фармакологического прекондиционирования по схеме, приведенной выше.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием непараметрических методов. Перфузию полушарий головного мозга и их долей рассчитывали как среднюю арифметическую (M) перфузии соответствующих сегментов. При сравнении независимых (несвязанных) групп использован U-критерий Манна–Уитни, который рассчитывали по показателям перфузии отдельных мозговых структур (сегментов). При сравнении связанных групп (анализ динамики в процессе лечения) применялся критерий Вилкоксона, который рассчитывали с использованием средних величин (M) перфузии полушарий и долей.

Результаты исследования

Как показало наше исследование, при оценке ауторегуляции мозгового кровотока разработанным в нашей клинике методом, у здоровых добровольцев после снятия компрессии с бедренных артерий происходит усиление артериального притока к головному мозгу за счет появления в крови недоокисленных продуктов обмена, накапливающихся во время моделированной ишемии нижних конечностей во время компрессии. Это

является компенсаторным механизмом, способствующим увеличению перфузионного давления в полости черепа (рис. 1).

Рис. 1. Нормальные показатели изменения максимальной скорости кровотока до и после компрессионной пробы (в %) по средней мозговой артерии и внутренней яремной вене.

Максимум увеличения притока артериальной крови приходится на интервал от 60 до 90 сек. после прекращения компрессионной пробы. В дальнейшем интенсивность артериального кровотока падает. Перфузионное давление в тканях головного мозга продолжает оставаться на высоком уровне еще в течение некоторого времени. Это обусловлено опережающим увеличением оттока венозной крови из полости черепа. Максимальное увеличение скорости тока крови по внутренней яремной вене соответствует временному интервалу от 90 до 120 секунд после снятия манжет с бедренных артерий. Иными словами, в физиологических условиях проведения теста, близких к основному обмену, течение 2 минут после прекращения 5-минутной компрессии обеих бедренных артерий отмечается рост перфузионного давления в тканях головного мозга. Причинами этого феномена можно считать, во-первых, увеличение притока артериальной крови на первом этапе и, во-вторых, опережающее повышение оттока венозной крови из полости черепа на втором этапе. Оба эти компонента, дополняя друг друга, играют значительную роль в поддержании адекватного кровоснабжения головного мозга. От взаимодействия этих компонентов зависит эффективность ауторегуляции мозгового кровообращения.

По результатам проведенного исследования у пациентов с гемодинамически значимым каротидным атеросклерозом (первой и второй групп по сравнению с контрольной группой) до лечения установлено неадекватное возрастание тока крови по средней мозговой артерии на стороне поражения, достоверно отличающееся от контрольной группы (рис. 2).

Рис. 2. Диагностика ауторегуляции мозгового кровотока. Показатели изменения максимальной скорости кровотока по средней мозговой артерии (в %) после компрессионной пробы до лечения.

После проведенного курса препаратом актовегин, в целом, мы наблюдали положительную динамику в обеих подгруппах второй группы (с односторонним и двухсторонним поражением сонных артерий), заключающуюся в увеличении притока артериальной крови. Следует, однако отметить, что усиление притока артериальной крови во 2А группе после лечения не достигло показателей контрольной группы, которые по-прежнему достоверно превышали соответствующие величины пациентов с каротидным атеросклерозом. Связано это, на наш взгляд, с сохраняющимся гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии, не позволяющим значительно скорректировать артериальный кровоток (рис.3).

Рис. 3. Диагностика ауторегуляции мозгового кровотока. Показатели изменения максимальной скорости кровотока по средней мозговой артерии (в %) после компрессионной пробы после лечения.

У больных 2Б клинической группы (с двухсторонним поражением сонных артерий, прошедших предварительный курс лечения) мы обнаружили лишь незначительную положительную динамику прироста артериального кровотока по средней мозговой артерии. Однако, как показали наши исследования, консервативные мероприятия и, в частности применение курса актовегина, способны улучшить состояние ауторегуляции мозгового

кровотока за счет изменения венозного оттока из полости черепа, тем самым увеличивая перфузионное давление на уровне клеток головного мозга.

Таким образом, наше исследование показало, что у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом внутренних сонных артерий имеются выраженные нарушения ауторегуляции головного мозга, проявляющиеся дискоординацией реактивности мозговых сосудов как в артериальном, так и в венозном звене. Низкий приток артериальной крови вследствие стеноза брахиоцефальных артерий в какой-то степени компенсируется увеличением оттока крови по внутренней яремной вене из полости черепа, что увеличивает разницу между артериальным и тканевым давлениями, сохраняя перфузионное давление и в целом перфузию головного мозга в жизнеспособных пределах. Однако подобные компенсаторные механизмы не могут существовать в течение длительного времени и быстро истощаются. При этом более выраженные нарушения ауторегуляции были выявлены при двухстороннем поражении внутренних сонных артерий.

Различные перепады артериального давления у таких пациентов могут приводить к возникновению острой ишемии головного мозга с развитием более или менее выраженной очаговой неврологической симптоматики, появлению асимптомных ишемических очагов, рубцов и кист, способствующих появлению различных клинических симптомов хронической ишемии коры головного мозга и подкорковых структур. Особую опасность могут нести оперативные вмешательства у таких пациентов, направленные на восстановление магистрального артериального кровотока по брахиоцефальным артериям – каротидная эндартерэктомия и стентирование ВСА. Связано это не только с возможными случаями артерио-артериальными эмболиями во время хирургического пособия или с временным пережатием сонных артерий во время операции, еще больше снижающим перфузионное давление. Отдельную опасность представляет развитие реперфузионного синдрома, способного привести к тяжелым последствиям со стороны центральной нервной системы на фоне длительно существующей хронической

сосудисто-мозговой недостаточности и грубых нарушений ауторегуляции мозгового кровотока.

В не всякого сомнения, возникает вполне естественное желание клиницистов провести перед оперативным вмешательством на брахиоцефальных артериях ряд лечебных мероприятий, направленных на нормализацию (во многих случаях речь может идти только об улучшении) ауторегуляции головного мозга, на снижение исходной степени сосудисто-мозговой недостаточности, что, в целом, может улучшить результаты хирургического лечения таких больных.

Оценка исходной перфузии головного мозга у больных, включенных в исследование, выявила изменения, которые указывали на серьезную дезорганизацию механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и расстройство мозговой гемодинамики в целом, как в случаях односторонней, так и при двусторонней локализации каротидного поражения. Минимальные значения перфузии тех или иных сегментов полушарий мозга находились в пределах от 39% до 55%, максимальные значения – от 54% до 88% (табл. 2).

Нарушения перфузии, как правило, превалировали на стороне более выраженного атеросклеротического поражения, т. е. стороне запланированной операции. У больных с односторонним каротидным стенозом перфузия ипсилатерального и контралатерального полушарий мозга различалась статистически значимо, у пациентов с двусторонним каротидным стенозом – статистически незначимо. В результате прекондиционирования перфузия сегментов с исходными наихудшими показателями увеличилась в среднем на 19%, перфузия всех анализируемых структур – в среднем на 8%. Вместе с тем, несмотря на улучшение накопления РФП, сохранялась значительная неравномерность его распределения, что в условиях неустранимого каротидного поражения представлялось вполне закономерным.

У пациентов основной клинической группы в результате комплексного лечения (прекондиционирования и операции) перфузия сегментов, которые

исходно имели наихудшие показатели, увеличилась в среднем на 30%, перфузия всех анализируемых структур – в среднем на 19%.

Таблица 2. Исходная перфузия различных отделов головного мозга по результатам ОФЭКТ с Теоксимом у 33 пациентов с односторонним гемодинамически значимым каротидным стенозом.

		Перфузия (% от показател я мозжечка)	средняя (Me)	минимальная – максимальная
Стор она пора жени я (опер ации)	полушарие	58,8%	50,7% – 71,8%	
	затылочная доля	54%	44,5% – 70,5%	
	теменно-височная доля	59%	46% – 69%	
	лобная доля	62%	42,5% – 78%	
Конт ралат ераль ная сторо на	полушарие	60,8%	49,7% – 70,2%	
	затылочная доля	57,5%	50% – 77,5%	
	теменно-височная доля	62%	49,5% – 72,5%	
	лобная доля	62%	46% – 76,5%	

Примечание: различия перфузии ипси- и контралатерального полушарий мозга при сравнении по сегментам – статистически значимые (U-критерий Манна–Уитни, $p=0,024$).

У пациентов контрольной группы, оперированных без предоперационной подготовки, перфузия сегментов с исходными наихудшими показателями увеличилась в среднем на 21%, перфузия всех структур – в среднем на 11%. Таким образом, у пациентов основной клинической группы при обследовании в послеоперационном периоде мы регистрировали лучшую положительную динамику, проявляющуюся в восстановлении и

интенсивности, и равномерности перфузии различных мозговых структур. Сравнение показателей перфузии сегментов обоих полушарий мозга подтвердило наличие статистически значимых различий послеоперационного состояния мозгового кровообращения в основной и контрольной группах больных.

Следует отметить, что ни в одном случае после хирургического лечения не отмечено осложнений в виде ОНМК, однако при контрольной магнитно-резонансной томографии в режиме диффузно-взвешенных изображений у ряда больных было обнаружено появление новых ишемических очагов, не проявляющихся какой-либо новой очаговой клинической симптоматикой. Как правило, они имели небольшие размеры (от 1 до 21 мм) и локализовались как на стороне операции, так и контрлатерально. В основном они выявлялись в области коры и субкортикальных отделах, в единичных случаях в подкорковых ядрах и белом веществе, у некоторых пациентов наблюдалась сочетанная локализация. Поскольку данные образования не вели к появлению очаговой неврологической симптоматики, их можно расценивать как клинически асимптомные послеоперационные церебральные ишемические очаги (АПЦИО). У больных 1 группы, оперированных без предоперационной подготовки, мы выявили АПЦИО в 21% наблюдений с односторонним и в 48% наблюдений с двусторонним поражением сонных артерий. Во второй группе (с фармакологическим прекондиционированием) частота появления данных ишемических очагов была значительно меньше и составила 5 и 12%, соответственно при одностороннем и двустороннем поражении сонных артерий.

Наше исследование показало, что восстановление адекватного кровотока в сосудах головного мозга без предварительной медикаментозной подготовки, несмотря на отсутствие явных неврологических нарушений, может привести к снижению когнитивной функции. Это может быть связано с неадекватной ауторегуляцией мозгового кровотока, существующей на фоне

длительной хронической ишемии головного мозга, и усугублением поражения церебральных структур при реперфузионном синдроме.

Принято считать, что основная причина появления АПЦИО связана с микроэмболией во время выполнения стентирования или каротидной эндартерэктомии. Вероятно, такой механизм появления этих ишемических очагов действительно имеет место, однако, как было показано в нашей работе, возникновение их на контрлатеральной стороне и значительное снижение количества при проведении фармакологического прекондиционирования свидетельствует о том, что одним из основных факторов, приводящих к появлению АПЦИО следует считать реперфузионное повреждение. В нашем исследовании мы выявили четкую взаимосвязь между количеством асимптомных ишемических очагов в полушариях головного мозга и снижением КФ после каротидной эндартерэктомии. Медикаментозная подготовка к операции позволила значительно уменьшить количество и размеры АПЦИО как на стороне операции, так и на контрлатеральной стороне, что существенно улучшило КФ.

Таким образом, следует заключить, что применение медикаментозной предоперационной подготовки в виде фармакологического прекондиционирования способно улучшить состояние ауторегуляции мозгового кровообращения, увеличить перфузию головного мозга еще до хирургического лечения, тем самым снизив степень ишемии, что, при восстановлении артериального кровотока уменьшает реперфузионное повреждение тканей головного мозга. Одним из таких препаратов может быть актовегин.

ВЫВОДЫ

1. При гемодинамически значимом стенозе внутренних сонных артерий имеются признаки нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, более выраженные при двухстороннем поражении и заключающиеся в снижении притока артериальной крови и компенсаторном увеличении венозного оттока из

полости черепа, которое имеет тенденцию к истощению. При фармакологическом прекондиционировании препаратом актовегин в случаях одностороннего поражения увеличивается, в среднем на 39% приток артериальной крови и более значительно – на 89%, повышается венозный отток, сохраняющий перфузионное давление на достаточном уровне.

2. Перфузионная сцинтиграфия является высокоинформативным методом диагностики нарушений кровоснабжения головного мозга и во многом отражает нарушения ауторегуляции мозгового кровотока напрямую коррелируя с функциональными данными ультразвуковых методов исследования.
3. При гемодинамически значимом стенозе внутренних сонных артерий отмечаются достоверные признаки нарушения перфузии головного мозга с ипсилатеральным дефицитом кровотока при одностороннем поражении, в среднем на 41%, характеризующего слабые компенсаторные возможности Велизиева круга. При двухстороннем каротидном атеросклерозе имеющиеся нарушения перфузии, более выраженные, достигают 47% и не имеют достоверной разницы между полушариями головного мозга.
4. Фармакологическое прекондиционирование препаратом актовегин увеличивает перфузию головного мозга как при одностороннем (на 13%), так и при двухстороннем поражении сонных артерий (на 15%), снижая тем самым изначальную степень ишемии и уменьшая проявления реперфузионного синдрома после каротидной эндартерэктомии.
5. У 85% пациентов с гемодинамически значимым поражением сонных артерий до лечения имеются нарушения когнитивной функции коры головного мозга, которые более выражены при двухстороннем поражении и усиливаются после каротидной эндартерэктомии. Превентивное фармакологическое прекондиционирование позволяет на 20 и 45%, соответственно при одностороннем и двухстороннем

поражении, снизить когнитивную дисфункцию в послеоперационном периоде.

6. После каротидной эндартерэктомии могут возникать асимптомные постпроцедуральные ишемические очаги, не приводящие к очаговой симптоматике и локализующиеся не только на стороне оперативного вмешательства, но и контрлатерально. Их количество и размеры во многом коррелируют со степенью когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Фармакологическое preconditionирование способно уменьшить количество и размеры этих очагов, в среднем в 4 раза, что проявляется улучшением когнитивной функции головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед выполнением каротидной эндартерэктомии необходимо тщательное обследование пациентов с использованием не только стандартных методов исследования, но и специфических методик, направленных на диагностику и оценку степени тяжести нарушений ауторегуляции мозгового кровотока.
2. Для оценки нарушений ауторегуляции сосудов головного мозга могут использоваться функциональные ультразвуковые методы исследования с диагностикой притока артериальной и оттока венозной крови.
3. Для топической диагностики и оценки нарушений кровоснабжения головного мозга наиболее предпочтительно применять перфузионную сцинтиграфию, позволяющую во многом прогнозировать степень реперфузионного синдрома и, соответственно, возможные осложнения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.
4. Пациентам с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий (более 70%), особенно с двухсторонним поражением,

предпочтительно перед выполнением каротидной эндартерэктомией проведение курса фармакологического прекондиционирования, в течение 1,5 месяцев, способного улучшить результаты хирургического лечения как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде.

5. В плане результатов хирургического лечения каротидного атеросклероза необходимо учитывать не только отсутствие очаговой симптоматики после каротидной эндартерэктомии, но и количество и размеры асимптомных постпроцедуральных ишемических очагов, которые коррелируют со степенью когнитивных расстройств.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузнецов М.Р., Вирганский А.О., Косых И.В., Юмин С.М., Куницын Н.В., Голосницкий П.Ю., Кузнецова В.Ф., Толстихин В.Ю., Магнитский Л.А., Мнацаканян Г.Т., Фукалов А.С. Возможности метаболической терапии при атеросклерозе. //Лечебное дело.- 2014.- №2.- С.28-33.
2. Кузнецов М.Р., Каралкин А.В., Федин А.И., Вирганский А.О., Куницын Н.В., Холопова Е.А., Юмин С.М. Фармакологическое прекондиционирование при каротидной эндартерэктомии //Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. Т. 21. № 3. С.27-35.
3. Кузнецов М.Р., Федин А.И., Каралкин А.В., Фролов К.Б., Куницын Н.В., Юмин С.М., Холопова Е.А., Князев А.В. Эффективность фармакологического прекондиционирования при каротидной эндартерэктомии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 2. С.34-41.
4. Кузнецов М.Р., Каралкин А.В., Федин А.И., Вирганский А.О., Куницын Н.В., Холопова Е.А., Юмин С.М. Возможности фармакологического прекондиционирования при хирургическом лечении гемодинамически значимых стенозов сонных артерий //Фарматека. 2015. № 7 (300). С. 37-44.
5. Кузнецов М.Р., Каралкин А.В., Федин А.И., Вирганский А.О., Куницын Н.В., Мишакина Н.Ю., Холопова Е.А. Подготовка к каротидной эндартерэктомии. //Тезисы - Материалы V Научно-практической конференции «Возможности диагностики и лечения заболеваний сосудов – современный взгляд и шаг в будущее», Нижний Новгород, 23 октября 2015 года, С.601.
6. Кузнецов М.Р., Куницын Н.В., Магнитский Л.А. Применение нафтидрофурила в ангиологии // Издательство «Группа Ремедиум»

- (Москва). «Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия» 2017. № 3-4. С. 30-35.
7. Кузнецов М.Р., Каралкин А.В., Федин А.И., Вирганский А.О., Куницын Н.В., Мишакина Н.Ю., Золотарева Л.В. Фармакологическое прекондиционирование при хирургическом лечении хронической сосудисто-мозговой недостаточности. //Тезисы IV Международного медицинского научно-практического Форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца», г.Челябинск, 11-13 марта 2015 г., С.91.
8. Кузнецов М.Р., Каралкин А.В., Федин А.И., Вирганский А.О., Куницын Н.В., Мишакина Н.Ю., Холопова Е.А. Предоперационная подготовка к каротидной эндартерэктомии //Тезисы - Материалы XII Съезда хирургов России, Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г., С. 990-991.

Список сокращений

АД - артериальное давление

АПЦИО - асимптомные постпроцедуральные ишемические очаги

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота

БСК - болезни системы кровообращения

ВСА - внутренняя сонная артерия

ГБ - гипертоническая болезнь

ГМ - головной мозг

ДС ВСА - доплеровское сканирование внутренней сонной артерии

ЖКБ - желчнокаменная болезнь

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИИ - ишемический инсульт

ИМ - инфаркт миокарда

КН - когнитивные нарушения

КТ - компьютерная томография

КЩР - кислотно-щелочное равновесие

КФ - когнитивные функции

КЭАЭ - каротидная эндартерэктомия

ЛСК - линейная скорость кровотока

НМК - нарушение мозгового кровообращения

НСА - наружная сонная артерия

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

ОМК - объемный мозговой кровоток

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА - общая сонная артерия

ОФЭКТ(ОЭКТ) - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПД - перфузионное давления

ПОЛ - перекисное окисление

ПНМК - преходящее нарушение мозгового кровообращения

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

рМК - региональный мозговой кровоток

РФП - радиофармацевтический препарат

СД - сахарный диабет

СМН - сосудисто-мозговой недостаточности

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ЦНС - центральная нервная система

ЦПД - церебральное перфузионное давление

ЭИКМА - экстра-интракарниальным анастомозом