

На правах рукописи

Багин Сергей Андреевич

**Эффективность эндоваскулярных вмешательств у пациентов с
асимптомными стенозами внутренних сонных артерий**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Шугушев Заурбек Хасанович**

Официальные оппоненты:

Староверов Илья Николаевич - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, заведующий кафедрой хирургии института последиplomного образования.

Боломатов Николай Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Институт усовершенствования врачей, кафедра грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2022 года в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь

объединенного диссертационного совета 99.1.012.02,

доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) смертность от нарушений мозгового кровообращения занимает третье место в структуре общей смертности уступает лишь смертности от болезней сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах до 11-12%, унося ежегодно до 6 млн. жизней, кроме того, перенесенный ишемический инсульт является причиной умеренной или выраженной инвалидизации, которая наблюдается примерно у 12,6 млн человек в год. Из выживших пациентов только 20% возвращаются к труду, а 80% остаются инвалидами, при этом до 25% из них требуют постороннего ухода или полностью лишены способности к самообслуживанию (Naylor R., 2011, Бокерия Л.А., 2013).

Окклюзионные заболевания сонных артерий, которые не были подвергнуты хирургическому лечению, приводят к развитию инсультов у 5 - 12% пациентов. Эффективность как каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ), так и каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) в предупреждении инсультов у пациентов с атеросклерозом сонных артерий достоверно установлена (). Одновременно с этим, хирургический подход в лечении пациентов с бессимптомными стенозами сонных артерий остается дискуссионным. Однако, за последние годы наметилась тенденция к сближению взглядов неврологов, сердечно-сосудистых хирургов и специалистов по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения этой категории пациентов. Таким образом, выбор наилучшего метода вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения и лечения больных с хронической ишемией головного мозга – это задача первостепенной важности. Воздействие новых лекарств и эндоваскулярных процедур требует осторожной переоценки существующих подходов с тем, чтобы выработать рекомендации для институтов и практикующих врачей, занимающихся лечением заболеваний экстракраниальных артерий.

По данным мультицентрового Исследования бессимптомного каротидного атеросклероза (ACAS) под «асимптомным» понимался стеноз сонной артерии, в бассейне кровоснабжения которой, отсутствовали преходящие или стойкие очаговые неврологические симптомы (при этом у пациента могут иметься те или иные неспецифические признаки дисциркуляторной энцефалопатии). С тактической точки зрения асимптомные каротидные стенозы являются более сложной проблемой.

Рассматривая хирургический аспект проблемы атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий следует сказать, что определяющее значение при выборе

лечебной тактики имеет наличие или отсутствие неврологических осложнений у конкретного пациента. Так, наличие неврологической симптоматики при поражениях МАГ при отсутствии абсолютных противопоказаний к церебральной реваскуляризации само по себе переводит вопрос в «хирургическую плоскость». Таким образом, при «симптомных» стенозах ВСА стоит вопрос лишь в предпочтении вида церебральной реваскуляризации у конкретного пациента – КЭАЭ или КАС.

Конкурирующим по уровню доказательности с эндоваскулярными и открытыми хирургическими методами профилактики ОНМК при асимптомных поражениях экстракраниальных артерий является оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ или Best Medical Treatment – ВМТ), направленная на коррекцию основных факторов риска прогрессирования и осложнений атеросклеротического процесса, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, курение, дезагрегантная, а при необходимости – антикоагулянтная терапия (Marquardt L., 2010).

Соотношение «Польза - Риск» - является определяющим в предпочтении той или иной лечебной тактики. ОМТ сопоставима с хирургическими методами профилактики ОНМК за счет минимального риска своего применения, однако значительно уступает хирургическим методам лечения при благоприятных вариантах их применения. Наличие гемодинамически значимого асимптомного каротидного стеноза, даже при практически полном нивелировании риска развития ОНМК, прогрессивно приводит к развитию атрофических изменений вещества головного мозга, что клинически проявляется снижением когнитивной функции, которое также приводит не только к утрате трудоспособности, но и в дальнейшем к бытовой зависимости и, следовательно, к значительному снижению качества жизни. Следует отметить, что на фоне ОМТ при высоком показателе комплаентности у пациентов в течении 5-летнего периода наблюдения прогрессирование атеросклеротического процесса и возникновение ипсилатерального ОНМК, по данным ряда авторов, возникали в 45% случаев (Dhillon A. S., 2018).

За 2018 год частота хирургического лечения атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий в РФ составила около 15 процедур на 100000 населения или, рассчитывая данный показатель для эндоваскулярных вмешательств, 2,25 процедуры на 100000 населения. Для сравнения в США данные показатели варьировали в период с 1999 по 2014 гг. от 128 до 298 на 100000 и от 38 до 75 на 100000 соответственно (Покровский А.В., Алесян Б.Г., 2013). Приведённые показатели свидетельствуют как о низкой скрининговой активности в отношении церебрального атеросклероза, так и о труднодоступности специализированной хирургической помощи населению.

Эффективная стратегия предотвращения цереброваскулярных событий основывается на внедрении широкомасштабных диагностических мероприятий, а также на деятельности по контролю факторов риска, в том числе по лечению атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, инвазивных вмешательств, таких как КЭАЭ, а также КАС.

Совершенствование эндоваскулярных технологий позволило расширить возможности и, в некоторой степени, показания для каротидного стентирования у пациентов с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий. Однако, доказательная база по эффективности подобных вмешательств остается немногочисленной и имеет ряд противоречий, вследствие специфики данной категории пациентов. Кроме того, нерешенными остаются вопросы, связанные с тактикой ведения больных с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий и оценкой уровня периперационного риска.

Исходя из вышесказанного были сформулированы цели и задачи настоящей работы.

Цель исследования

Обосновать целесообразность эндоваскулярных вмешательств у пациентов с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий и хронической ишемией головного мозга.

Задачи исследования

1. Доказать целесообразность выполнения эндоваскулярных хирургических вмешательств у пациентов с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий в сравнении с методом оптимальной медикаментозной терапии.
2. Оценить непосредственные и отдаленные результаты каротидного стентирования у пациентов с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий в сравнении с методом оптимальной медикаментозной терапии.
3. Выявить факторы, неблагоприятно влияющие на результаты каротидного стентирования у пациентов с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий.
4. Изучить взаимосвязь морфологических характеристик каротидных атеросклеротических бляшек и результаты эндоваскулярных вмешательств у пациентов с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий.

Научная новизна

Впервые, у пациентов с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий: доказана целесообразность эндоваскулярных вмешательств как метода вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения. Выявлены факторы неблагоприятно влияющие на отдаленные результаты каротидного стентирования. Установлена взаимосвязь между морфологическими характеристиками атеросклеротических бляшек в сонных артериях и результатами эндоваскулярных вмешательств у пациентов с помощью методов внутрисосудистой визуализации. Доказано, что после каротидного стентирования в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией, отмечается достоверное улучшение нейрокогнитивных функций у пациентов в отдаленном периоде наблюдения, по сравнению с консервативным подходом к профилактике нарушений мозгового кровообращения. Изучено влияние технических характеристик имплантируемых стентов на отдаленные результаты лечения.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Доказано, что на фоне медикаментозной терапии, частота развития нарушений мозгового кровообращения в каротидном бассейне в отдаленном периоде наблюдения, в целом, достоверно выше, чем при комбинированном (эндоваскулярном и медикаментозном) подходе, несмотря на высокую приверженность пациентов к приему лекарственных препаратов и изменению образа жизни. Отмечено, что использование метода внутрисосудистого ультразвукового исследования при каротидном стентировании способствует интраоперационному выявлению протрузий атеросклеротических бляшек через ячейки стента, что позволяет рекомендовать данный метод исследования для контроля результатов эндоваскулярных вмешательств на сонных артериях. Показано, что при I и II типах каротидных атеросклеротических бляшек, целесообразно использование стентов двухслойной структуры, что позволяет значительно снизить риск протрузионных осложнений и, вместе с тем, улучшить ближайшие и отдаленные результаты каротидного стентирования. Выявлено, что сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия и курение, являются факторами, неблагоприятно влияющими на отдаленные результаты каротидного стентирования, наличие которых необходимо учитывать при отборе пациентов для операции.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделений сердечно-сосудистой хирургии рентгенхирургических методов диагностики и лечения ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», а также в учебный процесс кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии и сердечно-сосудистой

хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов. Получен патент РФ № RU 2631478 С2 от 05.02.2016 г. «Способ совместного ангиографического обследования коронарных артерий и магистральных артерий головы билатеральным коронарным катетером».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что стентирование экстракраниального отдела внутренней сонной артерии у пациентов с асимптомными стенозами позволяет выполнять реваскуляризацию каротидного бассейна с уровнем периоперационного риска, сопоставимым с каротидной эндартерэктомией.

2. Каротидное стентирование при асимптомных стенозах внутренних сонных артерий в сравнении с методом оптимальной медикаментозной терапии превосходит последнюю по свободе от острых нарушений мозгового кровообращения, а также сохранению и улучшению когнитивной функции в течение 1 года с момента начала наблюдения.

3. Изучены предикторы неблагоприятных исходов, а также определена их значимость, что позволяет прогнозировать развитие осложнений каротидного стентирования. Протрузия атеросклеротической бляшки через имплантированный стент увеличивает риск возникновения ранних и отсроченных осложнений каротидного стентирования при асимптомном поражении внутренних сонных артерий.

4. Продемонстрировано, что подбор типа каротидного стента приоритетно осуществлять на основании характера атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий.

Полнота опубликования в печати

По теме диссертации опубликованы 6 печатных работ, из них - 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Автор диссертации самостоятельно разработал дизайн исследования и его задачи, участвовал в отборе и формировании групп больных, выполнял эндоваскулярные вмешательства более чем у 50% больных, включенных в исследование, наблюдал и курировал их в послеоперационном периоде, проводил статическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методов исследования, результаты и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 127 источников, из них 14 отечественных и 113 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 10 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ No 266 от 19.06.2003 г.

Диссертационная работа выполнена на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФНМО Медицинского института РУДН в виде проспективного многоцентрового сравнительного исследования.

В исследование включены пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению по поводу асимптомного стеноза внутренней сонной артерии в период с 2012 по 2019 гг. Перед включением в выборку у всех пациентов было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Всего в исследование вошли 205 пациентов с односторонним асимптомным атеросклеротическим гемодинамически значимым поражением внутренних сонных артерий.

Исследование включало 2 этапа.

I этап проходил с 2012 по 2013 год, еще до выхода каких-либо рекомендаций по лечению заболеваний периферических артерий. На данном этапе изучались 2 группы пациентов. В I группу вошли пациенты с бессимптомными атеросклеротическими стенозами сонных артерий, которым вторичная профилактика НМК проводилась комбинированным способом - КАС с медикаментозной терапией, а во II группу – такие же пациенты, которые получали только медикаментозное лечение.

В 2013 году, после выхода Европейских рекомендаций по лечению заболеваний периферических артерий, набор пациентов основной группы был временно приостановлен, тем не менее, продолжалась оценка отдаленных результатов лечения в намеченные ранее сроки. На основании полученных данных, был проведен сравнительный анализ результатов лечения в обеих группах, который показал преимущество комбинированного подхода в лечении асимптомных стенозов сонных артерий.

Основываясь на результатах проведенного анализа, и выхода новой редакции Европейских рекомендаций по лечению заболеваний периферических артерий с 2017 года был возобновлен **II этап** исследования, в ходе которого были доформированы исследуемые изначально группы.

Критерии включения в исследование:

-наличие одностороннего бессимптомного стеноза 70–99% просвета ВСА по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и/или ангиографии магистральных артерий головы;

- отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств на экстракраниальных артериях.

Критерии исключения из исследования:

- КЭАЭ и/или КАС в анамнезе;

- наличие хронической окклюзии одной из ВСА;

- наличие гемодинамически значимого поражения интракраниальных отделов артерий головного мозга;

- наличие ОНМК/ТИА в анамнезе;

- отказ пациента от участия в исследовании.

Показания к эндоваскулярному вмешательству формулировались в соответствии с национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий.

Госпитальным периодом наблюдения являлось время нахождения пациента в клинике с момента поступления до выписки из стационара.

Критериями ангиографического успеха стентирования считали: восстановление просвета ВСА с возможным остаточным стенозом до 30%, отсутствие диссекции и полное покрытие стентом зоны поражения.

Первичной конечной точкой исследования была частота периоперационных осложнений (нестабильность гемодинамики, протрузия бляшки, ТИА/инсульт, инфаркт миокарда, смерть) в течение 30 суток с момента процедуры и/или начала оптимальной медикаментозной терапии.

Вторичной контрольной точкой исследования считалась частота возникновения ишемических событий в цереброваскулярном бассейне, смерть от инсульта, контрольный визит через 1 год после процедуры каротидного стентирования и/или начала оптимальной медикаментозной терапии приверженность пациентов к приему

лекарственных препаратов, достижение целевого уровня общего холестерина (4,5 ммоль/л и менее, липопротеинов низкой плотности менее 2,7 ммоль/л, триглицеридов – менее 1,7 ммоль/л).

Приверженность к лечению – регулярный (ежедневный) прием назначенных лекарственных препаратов, в течение всего периода наблюдения. В зависимости от указанных критериев, приверженность к лечению разделяли на высокую – прием не менее 80% назначенных препаратов; среднюю – прием 60-80% назначенных препаратов; низкую – менее 60% назначенных препаратов.

Перечень лечебно-диагностических мероприятий в рамках исследования были одобрены этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», от всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Перечень предоперационного обследования включал клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование экстракраниальных артерий, компьютерную томографию головного мозга, фиброгастродуоденоскопию, консультации кардиолога, эндокринолога, невролога с проведением нейрокогнитивного тестирования.

При сопоставлении пациентов по гендерно-возрастному составу, сопутствующим факторам риска не было выявлено значимых межгрупповых различий (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель		Группа 1 n=108	Группа 2 n=97	p
Средний возраст, лет		66,29±7,84	69,41±5,13	0,183
Пол	Мужской, абс.,%	79 (73,15%)	64 (65,98%)	0,097
	Женский, абс.,%	29 (26,85%)	33 (34,02%)	0,267
Средний показатель ИМТ, кг/м ²		26,75±5,17	27,33±4,52	0,117
Ожирение, абс.,%				0,086
Табакокурение, абс.,%		54 (50,00)	38 (39,175)	0,094
Гиперлипидемия, абс.,%		45 (41,67)	39 (40,21)	0,256
Отягощенный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям, абс.,%		21 (19,44)	17 (17,53)	0,093
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс.,%		13 (12,04)	10 (10,31)	0,146
Ишемическая болезнь сердца с доказанной ишемией миокарда		28 (25,92)	34 (35,05)	0,341
ХСН (NYHA), абс.,%		48 (44,44)	39 (40,21)	0,136
Сахарный диабет II типа, абс.,%		33 (30,56)	26 (26,8)	0,309
Фибрилляция/трепетание предсердий, абс.,%		25 (23,15)	18 (18,56)	0,142
Артериальная гипертензия, абс.,%		74 (68,52)	67 (69,07)	0,262
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс.,%		16 (14,81)	15 (15,46)	0,0713

при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено

При ЦДС артерий дуги аорты изучали эхопрозрачность, гетерогенность, однородность, форму, протяженность, а также характер поверхности атеромы (неровность, изъязвленность, подрытость АБ) по Д.Н. Джибладзе, 2002. Оценивали стабильность и эмбологенность атеросклеротического поражения ВСА (таблица 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от типа каротидной АСБ по данным УЗДС (по Д.Н. Джибладзе, 2002)

Тип АСБ (Д.Н. Джибладзе, 2002)*	Группа 1	Группа 2
I	49 (45,37%)	34(35,02%)
II	15(13,9%)	22(22,66%)
III	28(25,93%)	17(17,51%)
IV	16(14,8%)	24(24,81%)

* I - гомогенные гиподенсивные, или «мягкие»;

II гетерогенные с преобладанием гиподенсивного компонента;

III гетерогенные с преобладанием гиперденсивного компонента;

IV гомогенные гиперденсивные, или «плотные».

Степень стеноза определяли по наиболее объективным критериям NASCET, как отношение минимального диаметра просвета стеноза В и диаметра ВСА дистальнее места сужения, включая постстенотическую дилатацию А (в %), которое рассчитывалось по формуле $(A - B)/A$ (рис. 1)

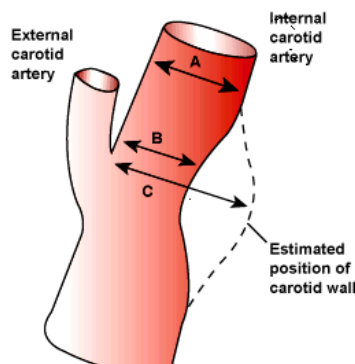


Рисунок 1. Расчет диаметра стеноза по критериям NASCET, 1991. А – диаметр ВСА дистальнее стеноза, включая постстенотическое расширение; В – наименьший диаметр в области стеноза; С – диаметр ВСА, включая атеросклеротическую бляшку.

На основании данных предоперационного ЦДС брахиоцефальных артерий не было выявлено значимого межгруппового различия в протяженности стенотического поражения ВСА (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение протяженности стеноза ВСА в исследуемых группах

	Группа 1	Группа 2	P-value
Протяженность стеноза ВСА, мм	16,38±2,83	17,1±2,17	0,32
Степень стеноза ВСА, %	76,38±8,85	72 ± 8,63	0,49

при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено

Сопоставление результатов ангиографического исследования не выявило значимых межгрупповых различий по изучаемым параметрам (табл. 4). Значимых различий в преоперационных данных ЦДС брахиоцефальных артерий и ангиографическим исследованием в изучаемых группах не было выявлено.

Таблица 4. Ангиографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 n=108	Группа 2 n=97	p
Диаметр внутренней сонной артерии, мм	5,22 ±0,073	5,17 ±0,069	0,098
Протяженность поражения, мм	15,88±1,61	16,1±1,93	0,098
Средняя степень стенозирования просвета артерии, %	77,17±6,35	73,27 ± 5,09	0,066
Кальциноз, абс.,%	32 (29,63)	27 (27,84)	0,079
Замкнутый Виллизиев круг, абс.,%	101 (93,52)	89 (91,75)	0,085
Незамкнутый Виллизиев круг, абс.,%	7 (6,48)	8 (8,25)	0,104
Извитость внутренней сонной артерии, абс.,%	12 (11,1)	9 (9,28)	0,063

при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено

Целевыми значениями уровня гликемии принимались суточные колебания глюкозы крови в пределах 3-10 ммоль/л. На протяжении всего периода наблюдения пациенты получали двойную дезагрегантную терапию (Аспирин 100 мг + Клопидогрель 75 мг в сутки). Достигнутым целевым максимумом артериального давления считался уровень 140/90 мм ртутного столба (мм рт. ст.). Целевым уровнем общего холестерина крови считался показатель менее 4,5 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – менее 2,5 ммоль/л, триацилглицеридов (ТАГ) – менее 1,7 ммоль/л. С пациентами проводилась беседа в ходе которой разъяснялся оптимальный образ жизни, диета, а также настоятельно рекомендовался отказ от вредных привычек.

Целевые значения уровня гликемии, холестеринемии, артериального давления у пациентов основной группы были аналогичны контрольной. Также в послеоперационном периоде с пациентами группы 1 проводилась беседа по коррекции образа жизни, отказу от вредных привычек и назначение двух компонентной дезагрегантной терапии.

По исходным лабораторным показателям, группы достоверно не различались. Следует отметить, что средние показатели углеводного обмена находились в пределах целевых показателей. Однако средние значения показателей липидного обмена, с учетом

категории риска пациентов по развитию сердечно – сосудистых осложнений, значительно превышали целевые значения (табл. 5).

Таблица 5. Результаты лабораторных исследований липидного и гликемического профиля в основных группах

Показатель	Группа 1 n=108	Группа 2 n=97	p
Общий холестерин, ммоль/л; M[Q1;Q2]	5,76 [5,2;6,5]	5,85 [5,6;6,4]	0,627
ЛПВП, ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,22 [1,0;1,5]	1,1 [0,9;1,3]	0,153
ЛПНП, ммоль/л; M[Q1;Q2]	3,25 [2,8;3,4]	3,3 [3,1;3,5]	0,214
Триглицериды, ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,6 [1,4;1,9]	1,8 [1,5;2,0]	0,439
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; M[Q1;Q2]	4,9 [4,4;5,5]	4,9 [4,1;5,7]	0,659
Уровень гликозилированного гемоглобина, %; M[Q1;Q2]	5,2 [4,5;6,0]	5,0 [4,4;5,6]	0,484

при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено

На этапе включения пациентов в исследование пристальное внимание уделялось оценки степени их приверженности к назначенной консервативной медикаментозной терапии. В целом, в исследуемых группах превалировала высокая степень комплаентности пациентов (рис. 2), что не давало достоверного межгруппового различия.

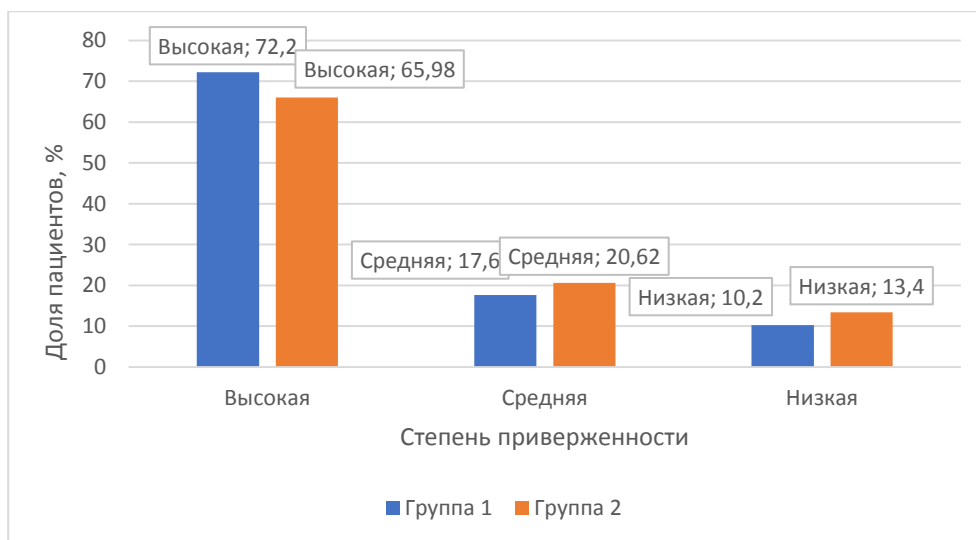


Рисунок 2. Приверженность пациентов к консервативной терапии на момент включения в исследование

Нейрокогнитивное тестирование выполнялось с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination - MMSE) - одной из наиболее эффективных методик для оценки состояния когнитивных функций

(кратковременной и оперативной памяти, способности к концентрации внимания, понимания обращенной речи, восприятия речи на слух и в письменном виде, праксиса.

Таблица 6. Исходный уровень когнитивной функции в исследуемых группах

	Группа 1, n=108, 95% ДИ	Группа 2, n=97, 95% ДИ	p
Количество баллов MMSE, M [Q1;Q2]	24 [22; 27]	24 [23; 26]	0,56

при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено

Исходные данные нейрокогнитивного тестирования в исследуемых группах были сопоставимы и соответствовали преддементным нарушениям и деменции лёгкой степени. Проведение повторного тестирования в послеоперационном периоде из-за короткого койко-дня у пациентов основной группы не проводилось.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При КАС в 100% случаев применялся бедренный доступ. Всего выполнено 108 имплантаций каротидных самораскрывающихся стентов. Ангиографический успех, которым считался резидуальный стеноз не более 30%, достигнут у 100% пациентов

Во всех случаях использовали системы защиты от дистальной эмболии. У 97 больных (89,81%) применяли дистальную (фильтр-протекционная система RX AccUNET Embolic Protection System, Abbott Vascular, USA), а в 11 случаях (10,19%) - проксимальную (Mo.Ma Ultra Proximal Cerebral, Medtronic, USA) системы защиты церебрального кровотока).

В случае стеноза ВСА более 80% выполняли предилатацию области стеноза.

В основной группе исходная степень стенозирования просвета ВСА составила $76,38 \pm 8,85\%$. После проведения процедуры КАС степень сужения находилась в пределах $28,11 \pm 5,82\%$ от нативного просвета (табл. 7).

Средний койко-день в основной группе составил $4,45 \pm 1,47$.

Таблица 7. Сравнение степени стеноза ВСА до и после КАС (КЭАЭ)

Степень стеноза ВСА, %	Группа 1
До КАС (КЭАЭ)	$76,38 \pm 8,85$
После КАС (КЭАЭ)	$28,11 \pm 5,82$
p-value	0,0017

Протрузия каротидных бляшек через ячейки стента отмечалась в 10 случаях (7,4%),

при этом исходные данные УЗДС относили эти бляшки к I и II типам. Интраоперационно протрузия подтверждалась проведение внутрисосудистого УЗИ. В 6 случаях подобное осложнение корригировалось дополнительной экспозицией баллона с ангиографическим успехом, у двоих пациентов потребовалась имплантация «стент в стент».

Нестабильность гемодинамики интраоперационно и в течение первых послеоперационных суток была отмечена у 10 пациентов (9,25%). К подобным случаям были отнесены ситуации требовавшие применения инотропных препаратов. Всего периоперационно ОНМК по типу ТИА возникло у 3 пациентов (2,78%). ОНМК по типу инсульта, инфаркта миокарда, госпитальной летальности не отмечено (рис. 3).



Рисунок 3 Периоперационные осложнения при проведении КАС

Совокупные частоты возникновения таких интраоперационных осложнений как нестабильность гемодинамики, протрузия атеросклеротической бляшки, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда не превышали таковые в соответствующих многоцентровых исследованиях, о чем свидетельствуют данные, представленные на рис. 2.

Достоверного различия в частоте возникновения ОНМК в исследуемых группах в течение 30 суток с момента начала исследования выявлено не было, однако в основной группе к данному временному интервалу возник 1 случай ишемического инсульта с остаточными неврологическими явлениями. Первичная конечная точка выявила достоверное преимущество ОМТ перед КАС на отметке в 30 суток с момента процедуры, но следует отметить, что подобный результат объясняется особенностями распределения случаев ОНМК при проведении реваскуляризации головного мозга, ввиду суммации частот периоперационных осложнений и в целом в группе (таблица 8).

Таблица 8. Структура распределения случаев ОНМК в исследуемых группах в течение 30-дневного периода с момента КАС / начала ОМТ

Вариант ОНМК, количество случаев, %	Группа 1	Группа 2
ТИА	4 (3,7%)	2 (2,06%)
Инсульт	1 (0,92%)	0
Суммарно	5 (4,62%)	2 (2,06%)
p	0,043	

при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено

При контрольном УЗДС экстракраниальных артерий с прицельной оценкой зоны эндоваскулярной реконструкции через 1 год с момента выполнения процедуры выявлено достоверное нарастание степени стеноза ВСА в области установленного стента. (Таблица 9).

Таблица 9. Сравнение степени стеноза ВСА до, непосредственно после КАС и через 1 год.

Степень стеноза ВСА, %	Группа 1
До КАС	76,38±8,85
После КАС	28,11±5,82 ^Δ
Через 1 год	45,79 ± 8,64 ^Δ
p	0,0017 / 0,029

^Δ – внутрigrупповые различия достоверны по сравнению с исходным значением стеноза ВСА после КАС ($p < 0,05$).

Наличие интраоперационной протрузии АСБ является дополнительным фактором риска отсроченных нарушений мозгового кровообращения. Наиболее значимым фактором профилактики протрузионного процесса является детальная оценка характера атеросклеротического поражения каротидного бассейна и подбор оптимального инструментария с учетом ультразвукового типа АСБ и анатомических особенностей экстракраниальных артерий.

Структура вариантов нарушения мозгового кровообращения в исследуемых группах была схожа и была представлена в большинстве случаев обратимыми клиническими ситуациями по типу транзиторной ишемической атаки. Всего в выборке в течение 1 года наблюдения возникло 3 ишемических инсульта со значимой остаточной неврологической симптоматикой (табл. 10).

Таблица 10. Структура распределения случаев ОНМК в исследуемых группах в течение 1 года с момента процедуры/начала ОМТ.

Вариант ОНМК, количество случаев. %	Группа 1	Группа 2	p-value
ТИА	6 (5,56%)	10 (10,31%)	
Инсульт	1 (0,93%)	2 (2,06%)	
Суммарно	7 (6,48%)	12 (12,37%)	0,032

При проведении оценки и сравнения степеней свободы от церебральных ишемических событий в изучаемых группах в течение 1 года с момента выполнения КАС или начала ОМТ было установлено, что данный показатель колебался в среднем от достоверно различался и составил в основной группе 93,486% против 86,7294% - в контрольной (рис. 4).

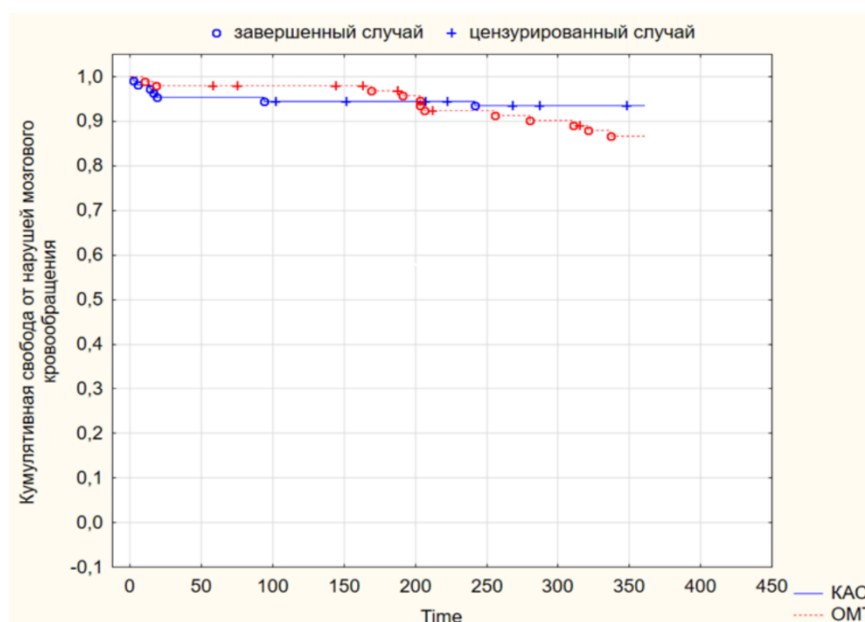


Рисунок 4. Кумулятивная свобода от нарушений мозгового кровообращения в течение 1 года с момента проведения КАС или начала оптимального медикаментозного лечения и коррекции факторов риска.

Основным фактором эффективности медикаментозных методов профилактики, в том числе и церебрального атеросклероза, является приверженность (комплаентность) пациентов к ним.

Целевыми значениями уровня гликемии принимались суточные колебания

глюкозы крови в пределах в пределах 3-10 ммоль/л. На протяжении всего периода наблюдения пациенты получали двойную дезагрегантную терапию (Аспирин 100 мг + Клопидогрель 75 мг в сутки). Достигнутым целевым максимумом артериального давления считался уровень 140/90 мм ртутного столба (мм рт. ст.). Целевым уровнем общего холестерина крови считался показатель менее 4,5 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – менее 2,5 ммоль/л, триацилглицеридов (ТАГ) – менее 1,7 ммоль/л. С пациентами проводилась беседа в ходе которой разъяснялся оптимальный образ жизни, диета, а также настоятельно рекомендовался отказ от вредных привычек.

Достоверное снижение уровня общего холестерина было отмечено в обеих исследуемых группах, при этом, при общей положительной динамике по снижению фракций ЛПНП и ТАГ на фоне комплексной терапии достоверного их изменения зарегистрировано не было (рис. 5-6).

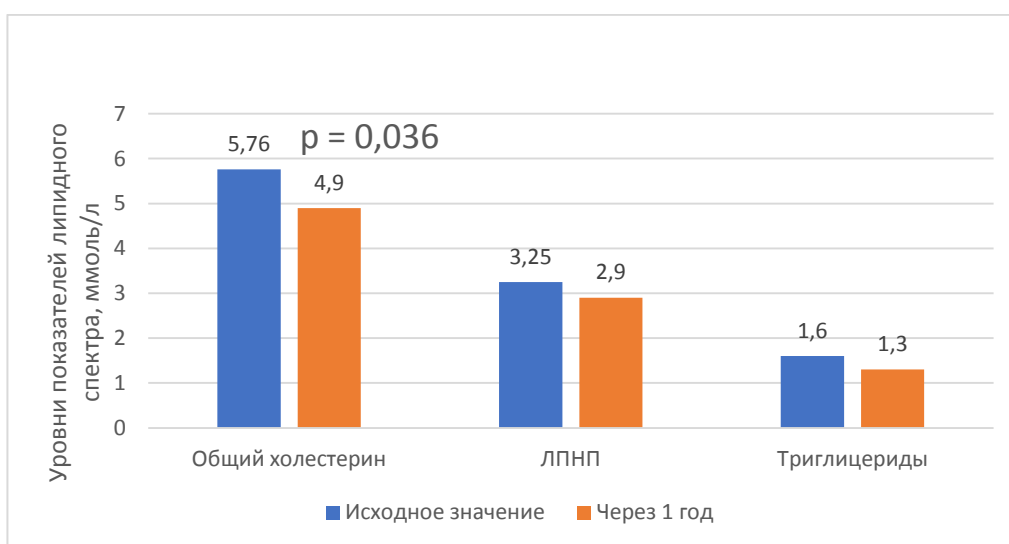


Рисунок 5 Динамика показателей липидного спектра в основной группе в течение 1 года с момента проведения КАС.

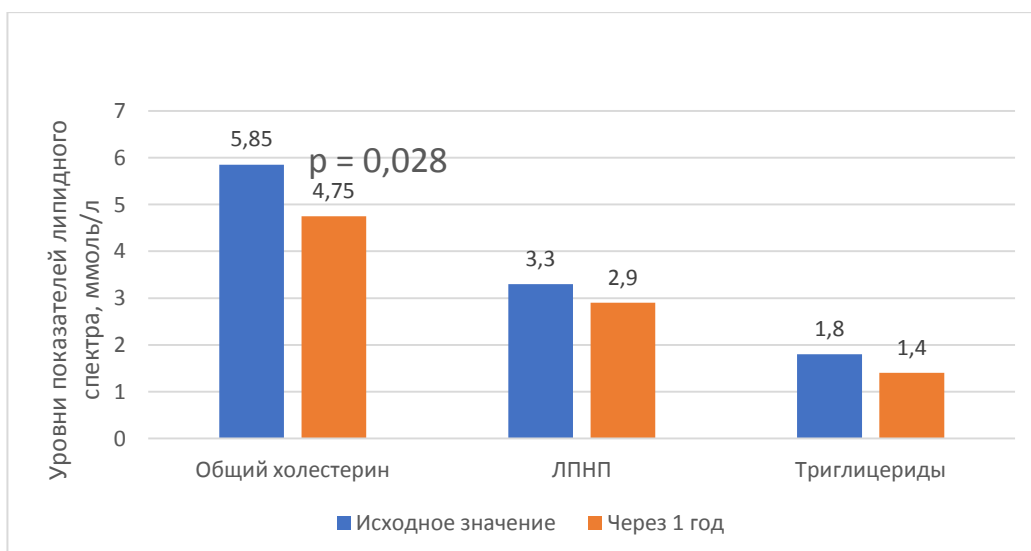


Рисунок 6 Динамика показателей липидного спектра в контрольной группе в течение 1 года с момента начала ОМТ.

Показатели углеводного обмена в исследуемых группах не показали достоверных изменений, при этом комплаентность пациентов по приему гипогликемической терапии стабильно сохранялась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения.

	Исходное количество пациентов, абс., %	Количество пациентов, продолжавших придерживаться ОМТ через 1 год, абс.,%	Комплаентность, %
Двойная дезагрегантная терапия	97 (100,0%)	91 (93,8%)	93,8%
Гипотензивная терапия	67 (69,07%)	60 (61,85%)	89,55%
Гиполипидемическая терапия	39 (40,21%)	21 (21,65%)	53,84%
Гипогликемическая	26 (26,8%)	24 (24,74%)	92,3%

Таблица 11. Показатель приверженности лечению пациентов контрольной группы через 1 год с момента назначения оптимальной медикаментозной терапии

терапия			
Отказ от табакокурения	38 (39,175%)	15 (15,46%)	39,47%

Наименьший показатель комплаентности отмечен при отказе от курения и приёме гиполипидемической терапии (табл. 11). Целевые значения всех указанных лабораторных показателей и коррекции образа жизни были достигнуты у 70 пациентов (72,16%).

При контрольном осмотре невролога через 1 год выявлен достоверный прирост баллов MMSE, что свидетельствует о положительном клиническом эффекте каротидного стентирования (табл. 12).

Таблица 12. Динамика уровня когнитивной функции в исследуемых группах

Количество баллов MMSE, М [Q1;Q2]	Группа 1	Группа 2	р
До КАС или начала ОМТ	24 [22; 27]	24 [23; 26]	0,64
Через 1 год	27 [25; 29]	25 [24; 26]	0,015
р	0,028	0,09	

Наименьший показатель комплаентности отмечен при отказе от курения и приёме гиполипидемической терапии (таблица 10). Целевые значения указанных лабораторных показателей были достигнуты у 28 пациентов (71,8%).

В качестве субанализа была проведена оценка факторов риска рестеноза в зоне имплантации каротидного стента у пациентов основной группы. Пациенты были распределены на 4 подгруппы в зависимости от типа имплантированного стента: подгруппа 1А - пациенты с имплантированными стальными саморасширяющимися стентами, подгруппа 1Б - пациенты с имплантированными нитиловыми конусными и цилиндрическими стентами, подгруппа 1В - пациенты, которым была выполнена имплантация каротидных стентов двухслойной структуры, 1Г - пациенты с имплантированными двухслойными стентами с внутренним слоем из полиэтилентерфталата. Многофакторный анализ позволил определить факторы риска, при наличии которых, у больных с асимптомным поражением одной из сонных артерий имелась большая вероятность развития рестеноза в зоне проведенного хирургической коррекции.

В качестве возможных факторов риска рассматривались количественные: возраст, длина поражения артерии, диаметр пораженной артерии, степень стенотического

поражения артерии до вмешательства, индекс массы тела, и качественные признаки: пол, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, тип АСБ. Всего анализу подверглись 11 предполагаемых факторов риска (рис. 7).

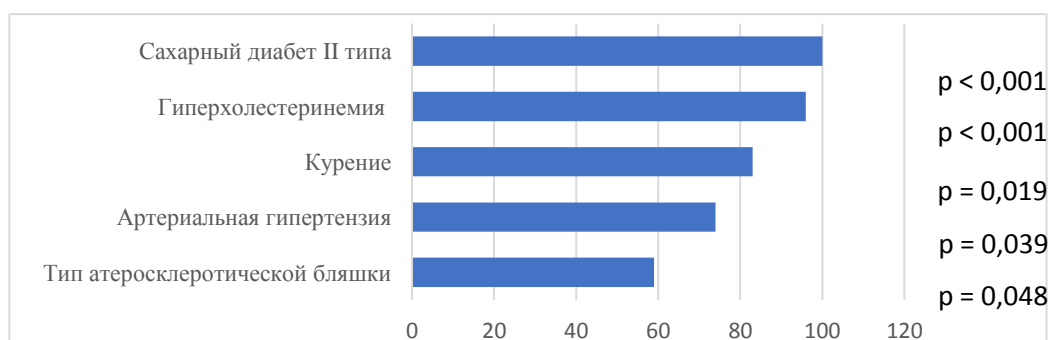


Рисунок 7. Факторы риска развития рестеноза в зоне вмешательства

Факторы размещены в таблице классификационных рангов, в зависимости от их значимости. К наиболее достоверным факторам, способствующим развитию рестеноза сонной артерии в зоне хирургического вмешательства отнесены сахарный диабет, уровень холестерина крови > 6.5 ммоль/л, курение, артериальная гипертензия, тип атеросклеротической бляшки* (достоверно не для всех групп).

В зависимости от характера атеросклеротического поражения каротидного бассейна не было выявлено достоверной зависимости между рестенозированием ВСА в области стента и типом АСБ во всех исследуемых группах.

Однако, обращает внимание тот факт, что в 1А и 1Б подгруппах имелась более выраженная тенденция к рестенозированию при КАС у пациентов с «гиподенсными» АСБ, в то время как рестенозирование в 1В и 1Г подгруппах имело более гладкий характер распределения среди всех 4 типов АСБ ВСА.

Достоверное влияние сахарного диабета и гиперлипидемии на рестеноз в зоне имплантированного стента в подгруппе 1А позволяет заключить, что «мягкие» АСБ ВСА с их активными процессами пролиферации, интенсифицирующимися на фоне эндоваскулярного воздействия, являются потенциально неблагоприятным фактором при использовании стальных стентов.

Таким образом, при проведении оценки влияния различных факторов на развитие рестенозирования в зоне имплантированного стента, выявлено, что стенты двухслойной структуры имеют наибольшую устойчивость к развитию подобного рода отсроченных осложнений КАС.

Таблица 13. Коэффициенты корреляции факторов риска и развития рестеноза в изучаемых подгруппах.

	Сахарный диабет	Гиперхолестеринемия	Курение	АГ	Тип АСБ			
					I	II	III	VI
Подгруппа 1А	r = 0,54 p = 0,0017	r = 0,62 p = 0,032	r = 0,38 p = 0,043	r = 0,22 p = 0,025	r = 0,30 p=0,068	r = 0,23 p=0,072	r = 0,31 p=0,076	r = 0,28 p=0,14
Подгруппа 1Б	r = 0,63 p = 0,0027	r = 0,44 p = 0,029	r = 0,41 p = 0,036	r = 0,19 p = 0,024	r = 0,42 p=0,053	r = 0,46 p=0,032	r = 0,58 p=0,049	r = 0,28 p=0,033
Подгруппа 1В	r = 0,57 p = 0,0034	r = 0,28 p = 0,018	r = 0,30 p = 0,048	r = 0,15 p = 0,037	r = 0,26 p=0,045	r = 0,39 p=0,041	r = 0,37 p=0,074	r = 0,35 p=0,066
Подгруппа 1Г	r = 0,47 p = 0,0019	r = 0,23 p = 0,032	r = 0,34 p = 0,053	r = 0,18 p = 0,044	r = 0,52 p=0,18	r = 0,34 p=0,22	r = 0,43 p=0,083	r = 0,26 p=0,108

	-корреляционная связь недостоверна
	- умеренная корреляция
	- слабая корреляция
	- очень слабая корреляция

Наибольший вклад в развитие рестеноза в зоне вмешательства в настоящей выборке внесли наличие сахарного диабета и гиперхолестеринемии - достоверные корреляционные связи во всех группах (табл. 13).

В большинстве сопоставлений не было выявлено достоверной тенденции между типом АСБ и степенью рестеноза, за исключением группы 2, где выявлена положительная корреляция для III типа АСБ. Подобные результаты свидетельствуют о необходимости применения стентов с наибольшей радиальной силой в случаях плотных АСБ с минимальным, либо отсутствующим липидным ядром.

Артериальная гипертензия не оказывала достоверного влияния на прогрессирование рестеноза во всех группах. Наибольшая теснота связи между АГ и рестенозом в зоне операции отмечена в подгруппе 1А.

Наиболее значимое влияние курения на рестенозирование после КАС также было отмечено в подгруппе 1А, при этом не было выявлено достоверного влияние данного фактора риска на рестеноз стента во всех исследуемых группах.

В настоящей работе было выявлено что степень рестеноза зоны вмешательства (КАС или КЭАЭ) спустя 1 год после операции, в большей степени коррелировала с сахарным диабетом, гиперхолестеринемией и курением, то есть с факторами, доказанно ухудшающими функциональное состояние эндотелия и, соответственно, увеличивающим вероятность развития гиперплазии интимы прогрессирования атеросклеротического процесса в области хирургического вмешательства на ВСА.

Операции по реваскуляризации головного мозга — каротидная эндартерэктомия и каротидное стентирование — следует рассматривать не только как методы профилактики ишемического инсульта, но и как методы лечения хронической ишемии головного мозга. Именно поэтому, в том числе и опираясь на результаты настоящего исследования, лечебный подход к проблеме окклюзионно-стенотических поражений экстракраниальных артерий и, в частности, асимптомных стенозов ВСА должен быть направлен не только на минимализацию возможных осложнений, но и на достижение физиологических показателей внутримозговой гемодинамики за счет нормализации объёмной скорости кровотока. Последнее возможно достичь лишь хирургическим методами.

ВЫВОДЫ

1. Вторичную профилактику острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с асимптомными стенозами внутренних сонных артерий целесообразно проводить комбинированным способом – каротидная ангиопластика и стентирование в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией, так как это позволяет снизить частоту осложнений в отдаленном послеоперационном периоде, а также сохранить и улучшить когнитивную функцию в сравнении с группой только медикаментозного лечения.
2. Результаты каротидной ангиопластики и стентирования в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с асимптомными стенозами сонных артерий достоверно превосходили таковые при применении исключительно оптимальной медикаментозной терапии в отношении сохранения и улучшения когнитивной функции, а также по кумулятивной свободе от нарушений мозгового кровообращения в течение 1 года - 93,49% против 86,73%.
3. Сахарный диабет вносит значительный вклад в развитие рестеноза в области имплантированного каротидного стента, что наряду с интраоперационной протрузией атеросклеротической бляшки значительно увеличивает риск отсроченных нарушений мозгового кровообращения.
4. Протрузия через имплантированный стент, в большей степени характерная для I и II типов атеросклеротических бляшек, требует дополнительной интраоперационной коррекции и значительно увеличивает риск периоперационных и отсроченных осложнений. Применение внутрисосудистой визуализации позволяет достоверно оценить степень протрузии атеросклеротической бляшки через ячейки стента, являющуюся прогностически неблагоприятным фактором, ухудшающим отдаленные результаты лечения, и своевременно выполнить ее коррекцию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование при стентировании сонных артерий является эффективным инструментом в случаях подозрения на протрузию атеросклеротической бляшки через стент и позволяет в режиме реального времени варьировать хирургическую тактику.
2. При I и II типах каротидных атеросклеротических бляшек целесообразно использовать стенты двухслойной структуры, что позволяет значительно снизить риск протрузионных осложнений и вместе с тем улучшить ближайшие и отдаленные результаты каротидного стентирования.
3. Использование средств противоэмболической защиты является обязательным компонентом процедуры каротидного стентирования, при этом ни дистальный, ни проксимальный ее вариант не имеет достоверных преимуществ перед другим.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых научных изданиях:

1. **Багин С.А.** Результаты каротидного стентирования при асимптомных стенозах сонных артерий / Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Крайнюков П.Е., Борисов И.А., Волков С.В., Коробков А.О., Зуевская Т.В., Павлов П.И., Аксенов В.В. // Медицинская наука и образование Урала. – 2021, Т. 22, №1, С. 71-77.
2. **Багин С.А.** Выбор устройств церебральной защиты при каротидном стентировании / Коробков А.О., Волков С.В., Лавренко С.В. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2021, № 1, С. 29-37.
3. **Багин С.А.** Средне-отдаленные результаты каротидного стентирования при асимптомных стенозах сонных артерий / Крайнюков П.Е., Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Саидов С.С., Волков С.В., Коробков А.О. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2021, № 2, С. 18-27.