

*На правах рукописи*

**КУЖУГЕТ Росси Александрович**

**ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ**

**14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия;  
14.03.03 Патологическая физиология**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Подпись  
соискателя

**Новосибирск – 2017**

**Работа выполнена в центре сосудистой и гибридной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Научный руководитель:** д-р медицинских наук, профессор  
**КАРПЕНКО Андрей Анатольевич**

**Научный руководитель:** д-р медицинских наук  
**КАМЕНСКАЯ Оксана Васильевна**

**Официальные оппоненты:**

**ФОКИН Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор,**  
(факультет послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
454092, Челябинская область, Челябинск, ул. Воровского, 64;  
заведующий кафедрой хирургии)

**КУЛИКОВ Владимир Павлович, доктор медицинских наук, профессор,**  
(кафедра патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
656043, Барнаул, Ползунова, 34а, заведующий кафедрой)

**Ведущая организация:**

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ). НИИ кардиологии Томского НИМЦ**  
(634012, Томск, Киевская, 111 а)

**Защита состоится 13.09. 2017 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.**  
**Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;**  
**e-mail: Lenko@meshalkin.ru**  
**[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)**

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке**  
**ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России**  
**и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)**

**Автореферат разослан**

**2017 года**

Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций  
д-р мед. наук, профессор

Ленько Евгений Владимирович

### Список сокращений

АД	артериальное давление
АСБ	атеросклеротическая бляшка
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВШ	временный шунт
ГМ	головной мозг
ИРД	индекс ретроградного давления
КЦГ	краниocereбральная гипотермия
КЭ	каротидная эндартерэктомия
КЭК	коэффициент экстракции кислорода
ЛСК	линейная скорость кровотока
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ПМА	передняя мозговая артерия
РД	ретроградное давление
СМА	средняя мозговая артерия
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ХНМК	хроническое нарушение мозгового кровообращения
ЭхоКГ	эхокардиография
$\Delta rSO_2$	снижение церебральной оксигенации в % от исходного уровня
AUC	площадь под ROC-кривой
NSE	нейроспецифическая енолаза
$PaCO_2$	парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
$PaO_2$	парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PI	пульсационный индекс
RI	индекс резистентности
$rSO_2$	церебральная оксигенация
S100	протеин S100

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Инсульт по-прежнему является важнейшей медико-социальной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации [Суслина, 2014; Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update, 2016]. Известно, что в России ежегодно переносят инсульт более 450 тыс. человек, при этом до 200 тысяч случаев заканчивается летальным исходом, а из выживших пациентов до 80% остаются инвалидами разной степени тяжести [Гусев, 2010; Кащица, 2011]. Среди всех инсультов у 87% больных они имеют ишемический характер [Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update, 2016]. Своевременно выполненные реконструктивные операции на сонных артериях значительно снижают частоту развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, а также выраженность когнитивных нарушений [Казанчян, 2012; Покровский 2016]. В то же время, проведение самой операции на сонных артериях может привести к периоперационным инсультам [Rerkasem, 2011].

Одной из особенностей реконструктивной хирургии сонных артерий является необходимость временного выключения магистральной артерии из кровотока, которое может привести к гемодинамическому нарушению перфузии ГМ с последующим развитием ишемического инсульта [Федин, 2011]. Поэтому во время основного этапа операции чрезвычайно важно осуществлять контроль функционального состояния ГМ, позволяющий проводить меры по коррекции возникших нарушений в случаях его гипоперфузии [Deogaonkar, 2005]. В то же время нет единой точки зрения о наиболее информативных показателях, отражающих степень ишемии ГМ в период пережатия сонных артерий [Гулешов, 2008]. Поэтому для уточнения

механизмов интраоперационной ишемии ГМ при каротидной эндартерэктомии (КЭ) необходимо выявление особенностей коллатерального кровообращения и перфузии ГМ с помощью оценки показателей комплексного нейромониторинга и динамики маркеров нейронального повреждения.

За последние десятилетия во время основного этапа КЭ наиболее простым и эффективным методом защиты ГМ является временный шунт (ВШ). Однако использование его имеет ряд известных недостатков: риск материальной и воздушной эмболии, отслоение интимы сонной артерии, удлинение времени операции. Одни авторы рутинно используют ВШ [Bellosta, 2006]. Другие не используют шунты, даже при наличии критического стеноза или окклюзии сонной артерии с другой стороны, указывая при этом на достаточное развитие коллатеральных путей кровоснабжения ГМ [Вавилов, 2006, Melgar, 2005]. Большинство авторов используют шунты селективно по существующим показаниям [Покровский, 2011, Гавриленко, 2007]. В то же время нет убедительных доказательств целесообразности использования ВШ во время основного этапа операции [Rerkasem, 2009].

Таким образом, показания к установке ВШ и целесообразность его использования в хирургии сонных артерий остаются дискуссионными и требуют дальнейших исследований. Это обусловлено и тем, что в настоящее время нет работ, которые бы показали взаимосвязь церебральной перфузии ГМ с повреждением его клеток во время временной окклюзии ВСА.

### **Гипотеза исследования**

Использование комбинированной оценки толерантности головного мозга к ишемии (РД и ЦО) во время основного этапа каротидной эндартерэктомии позволит уменьшить частоту применения временного шунта и ишемических событий (инсульт + ТИА) в раннем послеоперационном периоде.

### **Цель исследования**

Уменьшить частоту ишемических повреждений головного мозга во время основного этапа каротидной эндартерэктомии.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту ишемических событий головного мозга и использования временного шунта при изолированной (на основании ретроградного давления) и комбинированной (на основании ретроградного давления и церебральной оксигенации) оценке толерантности головного мозга к ишемии во время основного этапа каротидной эндартерэктомии
2. Оценить риск ишемических шунт-связанных событий (инсульт + транзиторная ишемическая атака) при операции каротидной эндартерэктомии
3. Оценить отдаленные результаты каротидной эндартерэктомии у наблюдаемых больных
4. Изучить динамику маркеров ишемии головного мозга (S100 и NSE) при каротидной эндартерэктомии
5. Изучить взаимосвязь показателей ретроградного давления и церебральной оксигенации с маркерами ишемии головного мозга (S100 и NSE)

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые определена частота шунт-связанных инсультов + ТИА в раннем послеоперационном периоде каротидной эндартерэктомии
2. Впервые изучено влияние одновременной оценки ретроградного давления и церебральной оксигенации на основании синхронного снижения ретроградного давления ниже 40 мм.рт.ст. в сочетании со  $\Delta rSO_2$  более чем

на 20% от исходного уровня на частоту применения временного шунта при каротидной эндартерэктомии

3. Впервые оценена безопасность временного шунтирования сонной артерии на основании синхронного снижения РД ниже 40 мм.рт.ст. в сочетании со  $\Delta rSO_2$  более чем на 20% от исходного уровня при каротидной эндартерэктомии
4. В ходе исследования получены новые научные знания о влиянии временной окклюзии сонных артерий на интраоперационную ишемию головного мозга по данным кислородного статуса, коллатерального кровотока, биохимических маркеров повреждения головного мозга у больных с асимптомными стенозами.
5. Впервые определена прогностическая значимость методов изолированной оценки ретроградного давления и церебральной оксигенации при оценке ишемии головного мозга у асимптомных больных во время выполнения каротидной эндартерэктомии.

**Отличие полученных новых научных результатов от результатов,  
полученных другими авторами**

В настоящее время существует мнение, что при проведении КЭ не существует идеального метода оценки ишемии ГМ, кроме уровня сознания при выполнении операции под местной анестезией. Также не выявлен идеальный метод защиты ГМ во время временной окклюзии ВСА при КЭ, одним из которых является ВШ. Таким образом, в мире научным сообществом по проблемам каротидной хирургии проводятся многочисленные исследования по изучению данных актуальных проблем при хирургической профилактике ишемического инсульта.

Данная работа является первой, где в рандомизированном исследовании проведено сравнение методов комплексной оценки РД и ЦО с изолированной

оценкой РД, применяемых при определении толерантности ГМ к ишемии при КЭ. Данная работа является первой, где проведено изучение динамики маркеров повреждения ГМ на этапах лечения у больных с асимптомными стенозами сонных артерий. Также работа является первой, где оценивалось прогностическое значение изолированного применения РД и ЦО у асимптомных больных для прогнозирования ишемического повреждения ГМ.

### **Практическая значимость результатов исследования**

Определены и внедрены в клиническую практику показания к применению ВШ на основании комплексной оценки РД и ЦО при проведении КЭ. Доказана безопасность применения разработанных показаний к применению ВШ с улучшением результатов КЭ, оптимизируя частоту использования шунтов.

Выявлено, что РД и ЦО являются лишь отражением коллатерального кровотока и кислородного статуса ГМ, имеющие тесную взаимосвязь между собой, однако они не могут достоверно прогнозировать ишемическое повреждение нейронов, имея низкую чувствительность и специфичность, слабую прогностическую ценность.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику работы ФГБУ «СФБИЦ им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Рандомизированное пилотное исследование с большим количеством клинических наблюдений (456 пациентов), проведение подробного научного анализа данных с применением современных методов статистики и современного программного компьютерного обеспечения свидетельствуют о высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.



### **Использованное оснащение, оборудование и аппаратура**

Использовалось следующее оборудование: система ультразвуковая диагностическая Vivid 7 (General Electric, Норвегия), мультиспиральный компьютерный томограф ONE Aqualion 320 (Toshiba, Япония), оксиметр церебральный INVOS 5100 (Somanetics, США), монитор пациента серии Intellivue MP 70 (Philips, ФРГ), газовый анализатор Rapidlab 865 (Bayer, Англия), микропланшетный фотометр EL 808 (Bio-Rad, США).

### **Личный вклад автора в получении новых научных результатов выполненного исследования**

Автор самостоятельно разработал план обследования пациентов до и после КЭ, обследовал и принимал непосредственное участие в качестве ассистента на всех операциях, включенных в настоящее исследование, и провел статистический анализ полученных данных. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается авторством и соавторством в публикациях по теме диссертации.

### **Апробация работы**

Основные положения, выводы и практические рекомендации докладывались и обсуждались на The 61st International Congress of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery (Dubrovnik, Croatia, 2012); XXIII, XXVIII, XXXII Международных конференциях Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Санкт-Петербург, 2013; Новосибирск, 2015; Калининград, 2016); XVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов России (НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, 2012), на заседании экспертного совета ФГБУ «СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (2017 г.).

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле, изложена на 136 страницах. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 9 таблиц, 25 рисунков. Указатель литературы насчитывает 229 источника (из них 106 отечественных и 123 зарубежных).

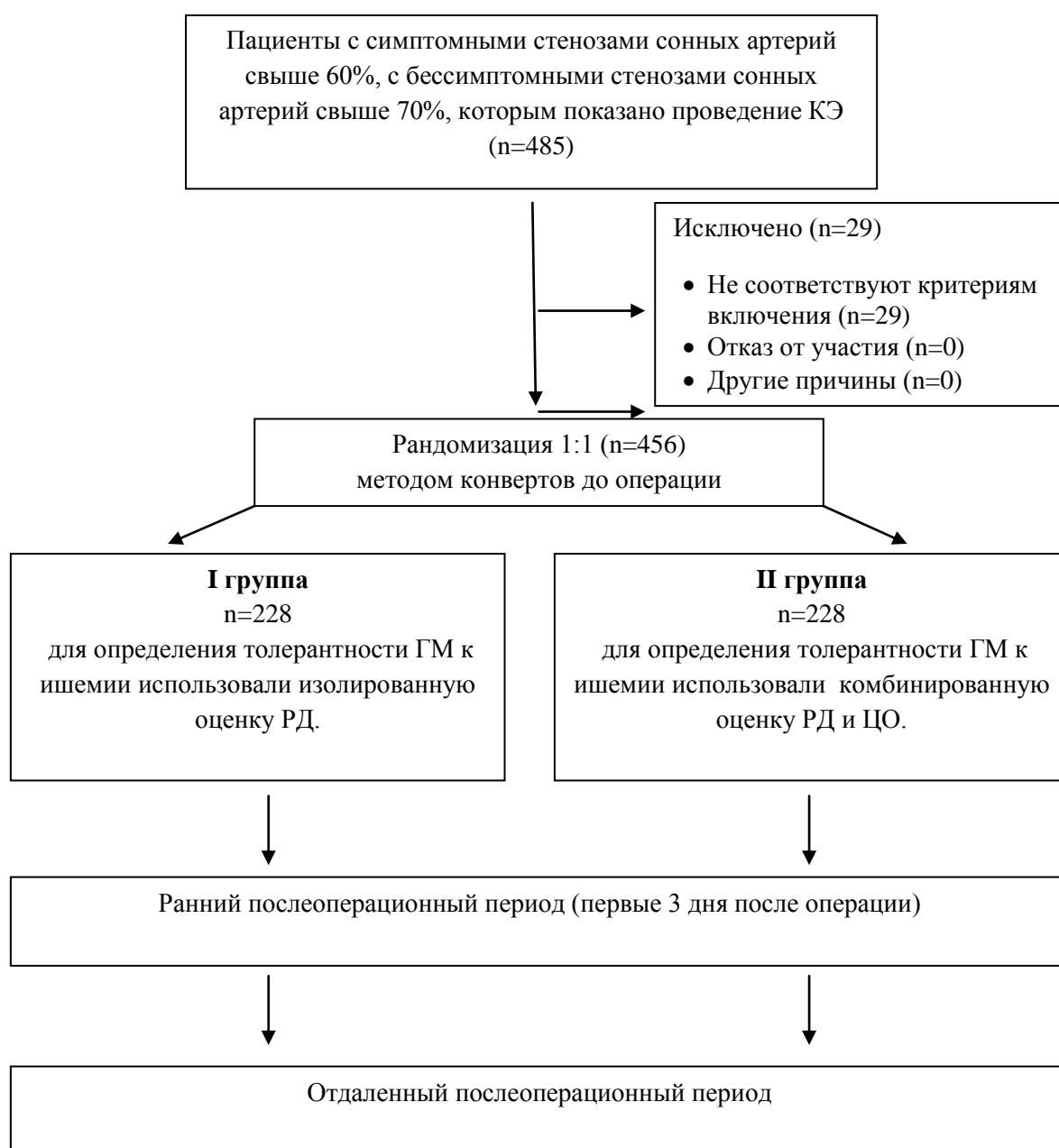
### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Комбинированная оценка РД и ЦО при определении толерантности головного мозга к ишемии во время основного этапа КЭ позволяет уменьшить частоту использования временного шунта и ишемических событий (инсульт + ТИА) в раннем послеоперационном периоде;
2. Применение временного шунтирования при КЭ повышает риск развития шунт-связанных инсульт + ТИА, по сравнению с больными, у которых ВШ не использовались в связи с отсутствием синхронного снижения РД и ЦО, но имеющих значимое изолированное снижение одного из этих названных показателей;
3. В отдаленные сроки кумулятивная выживаемость, частота ишемических событий головного мозга, проходимость реконструированных сонных артерий в сравниваемых группах не отличались;
4. Временное выключение кровотока по сонной артерии во время КЭ у больных с асимптомными стенозами ВСА сопровождается достоверным повышением концентрации маркеров повреждения ГМ (S100, NSE) с последующей нормализацией их уровня на 3-е сутки после операции;
5. Показатели ретроградного давления и церебральной оксигенации, несмотря на имеющуюся линейную зависимость между собой, не имеют достоверную взаимосвязь с маркерами ишемии головного мозга (S100 и NSE).

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В исследование включено 485 пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии, перенесшие операцию КЭ в период с 2008 по 2012 гг. Все пациенты оперированы ангиохирургами равной квалификации. Данное исследование по дизайну – пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное (рис. 1).

### Дизайн исследования (рис 1.)



Критериями включения пациентов в исследование явились: симптомные стенозы сонных артерий свыше 60%, а также бессимптомные стенозы сонных артерий свыше 70%. Критериями исключения из исследования были: пациенты с гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий; пациенты, перенесшие инфаркты миокарда, давностью менее 6 месяцев; пациенты, перенесшие черепно-мозговую травму, давностью менее 6 месяцев; пациенты с ХСН 4 ФК по классификации NYHA; пациенты со злокачественными заболеваниями; пациенты, нуждающиеся в одновременной коррекции коронарного и каротидного бассейнов.

Первичная конечная точка: инсульт + ТИА в раннем послеоперационном периоде (первые 3 дня после операции); вторичная конечная точка: количество установленных ВШ, шунт-связанные инсульты + ТИА, предикторы инсультов + ТИА в раннем послеоперационном периоде, кумулятивная выживаемость, свобода от инсультов + ТИА в отдаленные сроки, кумулятивная проходимость ВСА.

На основании критериев исключения из исследования были исключены 29 больных. Путем слепой рандомизации остальные 456 пациенты разделены на 2 группы: в I группу включено 228 пациентов, где для определения толерантности ГМ к ишемии использовали изолированную оценку РД, во II группу включены 228 пациентов, где для определения толерантности ГМ к ишемии использовали комбинированную оценку РД и ЦО.

С целью исключения влияния оперирующего хирурга на выбор методики определения толерантности ГМ к ишемии дооперационно использован «метод конвертов».

Для оценки целесообразности и безопасности использования ВШ проводился субанализ больных группы риска, у которых имелись показания к временному шунтированию на основании  $rSO_2$  и РД (n=110). Конечной точкой

субанализа являлась комбинированная точка инсульт + ТИА. В подгруппе «А» шунты были применены при снижении РД ниже 40 мм.рт.ст., а в подгруппе «В» шунты не использованы из-за отсутствия синхронного снижения  $rSO_2$  и РД, несмотря на имеющееся изолированное их снижение ниже пороговых значений.

Для оценки влияния временной окклюзии ВСА на развитие ишемии ГМ при выполнении КЭ была выделена отдельная подгруппа в количестве 87 пациентов, которые имели асимптомные стенозы сонных артерий. Оценка ишемии ГМ проводилась на основании маркеров повреждения ГМ (S100 и NSE). Концентрацию маркеров S100 и NSE определяли в пробах крови из луковичи яремной вены оперируемой стороны до этапа временной окклюзии ВСА – 1 этап исследования, после пережатия ВСА – 2 этап, после восстановления кровотока – 3 этап, на 1-е и 3-и сутки после операции (4 и 5 этапы, соответственно) из периферической вены.

Во время окклюзии ВСА применялись умеренная артериальная гипертензия более 20-30% от исходного уровня, которые были стандартными и не имели различий в исследуемых группах.

В I группе, в качестве способа оценки эффективности коллатерального кровотока ГМ, использовалось измерение РД при пробном пережатии ВСА. При значении РД менее 40 мм.рт.ст. пациент считался не толерантным к ишемии во время пережатия сонной артерии, что требовало установки ВШ. В данной группе пациентов церебральная оксигенация не оценивалась.

Во II группе в качестве способа оценки кислородного статуса и эффективности коллатерального кровотока ГМ использовались одновременное измерение  $rSO_2$  и РД. Показанием к использованию ВШ явилось синхронное снижение  $rSO_2$  во время пробной окклюзии на 20% и более от исходного уровня в сочетании с низким значением РД менее 40 мм.рт.ст. При изолированном снижении показателей  $rSO_2$  или РД, в просвет ВСА шунт не

устанавливался. Степень снижения уровня  $rSO_2$  от исходного значения в процентах определяли по формуле:

$$x (\%) = 100\% - \frac{\text{уровень } rSO_2 \text{ во время пробной окклюзии}}{\text{уровень } rSO_2 \text{ до пробной окклюзии}} \times 100\%$$

Клинико-ангиологическая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Табл. 1. Клинико-ангиологическая характеристика пациентов.

Признак		Всего n=456	I группа (n=228)	II группа (n=228)	p
Возраст, лет		63±7,7	62±7,7	63±7,3	0,24
Пол	Мужчины, абс. (%)	343 (75%)	176 (77%)	167 (73%)	0,33
	Женщины, абс. (%)	113 (25%)	52 (23%)	61 (27%)	0,33
Степень ХНМК (по классификации Покровского А.В.)	I степень, абс. (%)	12 (3%)	5 (2%)	7 (3%)	0,55
	II степень, абс. (%)	45 (10%)	19 (8%)	26 (11%)	0,28
	III степень, абс. (%)	286 (63%)	149 (65%)	140 (61%)	0,38
	IV степень, абс. (%)	110 (24%)	55 (24%)	55 (24%)	1,00
Степень стеноза ВСА оперируемой стороны, %		73,1±10,1	73±11,1	72±10,7	0,88
Двустороннее поражение ВСА (в сочетании со стенозом контралатеральной ВСА более 60% и окклюзии ВСА), абс. (%)		154 (32%)	75 (32%)	79 (34%)	0,69
Гемодинамически значимое поражение позвоночных артерий (в сочетании со стенозом более 60% и окклюзии), абс. (%)		148 (32%)	78 (34%)	70 (31%)	0,42
Контралатеральная окклюзия ВСА, абс. (%)		42 (9%)	20 (9%)	22 (10%)	0,74
Разомкнутый виллизиев круг		273 (64%)	141 (61%)	132 (58%)	0,39
Мультифокальное поражение		411 (88%)	198 (86%)	206 (90%)	0,23

артерий атеросклерозом				
Ишемическая болезнь сердца	408 (89%)	199 (87%)	209 (91%)	0,12
Перенесенный инфаркт миокарда	108 (23%)	55 (24%)	53 (23%)	0,82
Реваскуляризация миокарда:		132 (58%)	128 (56%)	0,70
из них проведенных операций:	260 (57%)			
- АКШ	187 (41%)	98 (45%)	89 (36%)	0,39
- ЧТКА со стентированием	96 (20%)	43 (19%)	53 (23%)	0,25
Перенесенные КЭ на контрлатеральной ВСА	54 (12%)	25 (11%)	29 (13%)	0,56
Перенесенное стентирование контрлатеральной ВСА	9 (2%)	4 (2%)	5 (2%)	0,73
2-3 функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA	358 (78%)	180 (79%)	178 (78%)	0,82
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	188 (41%)	89 (39%)	99 (43%)	0,34
Артериальная гипертензия	429 (94%)	212 (92%)	217 (95%)	0,32
Сахарный диабет	108 (24%)	53 (23%)	55 (24%)	0,82
Общий холестерин	5,55±0,3	5,55	5,56	0,99
Курящие до операции	176 (38%)	87 (38%)	89 (39%)	0,84
Время окклюзии ВСА	29,3±8,3	29,7±7,8	29,0±8,7	0,16
Ретроградное давление в ВСА	65,6±21,7	66,0±23,9	65,2±19,3	0,92

Примечание: \* – достоверность отличий с I группой, где  $p < 0,05$ .

По клинко-ангиологической характеристике групп пациентов принципиальных различий по возрасту, полу, тяжести состояния, по выраженности стенозирования сонных артерий, по тяжести сопутствующей патологии, по виллизиеву кругу и интраоперационным параметрам не выявлено.

В данном исследовании до операции оценивались неврологический и соматический статус пациентов, параметры диагностических лабораторно-инструментальных исследований. В интраоперационном периоде изучались использование оптимального способа реконструкции сонных артерий, необходимость использования ВШ проводили на основании методов оценки толерантности ГМ к ишемии. В зависимости от рандомизации интраоперационно пациентам выбирали метод оценки толерантности ГМ к

ишемии для установления показаний к временному шунтированию. В раннем послеоперационном периоде (госпитальный период) оценивались летальность и периоперационные осложнения: инсульт, ТИА, инсульт + ТИА, острый инфаркт миокарда, тромбоз оперированного сегмента сонной артерии, повреждение черепных нервов, послеоперационное кровотечение, гематома в области раны, инфицирование послеоперационной раны и продолжительность временной окклюзии ВСА.

### **Частота интраоперационных ишемических событий у исследуемых больных (первичная конечная точка)**

В соответствии с научной гипотезой, нами проведено пилотное рандомизированное исследование безопасности использования ВШ при синхронном снижении РД и ЦО (комбинированная оценка). В соответствии с критериями включения и исключения больные были рандомизированы 1:1 в две группы. В I группу вошли 228 пациентов, которым ВШ устанавливался только на основании диагностического снижения РД. Во II группу вошли 228 больных, которым ВШ устанавливался только при синхронном снижении РД и ЦО.

Хирургические вмешательства выполнены с применением различных способов: каротидная эндартерэктомия (КЭ) с пластикой заплатой из ксеноперикарда – 233 (53%), эверсионная КЭ - 207 (45%), протезирование внутренней сонной артерии – 16 (3%). Структура операций описана на таб. 2.

Табл. 2. Структура операций на сонных артериях.

Способ выполнения КЭ	Группы больных (n=456)		
	I группа (n=228)	II группа (n=228)	p
КЭ с пластикой заплатой из ксеноперикарда	120 (51%)	113 (49%)	0,51
Эверсионная КЭ	101 (49%)	106 (51%)	0,63
Протезирование ВСА	7 (44%)	9 (56%)	0,60



Как видно из табл. 2. достоверной разницы в способе выполнения КЭ в группах не выявлено.

Среднее время пережатия ВСА составило  $29,3 \pm 8,3$  минут. Во время выполнения основного этапа операции ВШ использованы в обеих группах всего в 45 (9,8%) случаях. Из них в I группе пациентов на этапе пробного пережатия сонной артерии показания к ВШ определены в 16% случаев (37 из 228 пациентов). У пациентов II группы низкие значения РД ниже 40 мм.рт.ст. выявлены в 39 (16%) случаях. Из них только у 8 (3%) больных были использованы ВШ, когда одновременно с РД отмечалось и синхронное снижение  $\Delta rSO_2$  более чем на 20% (рис. 2.).

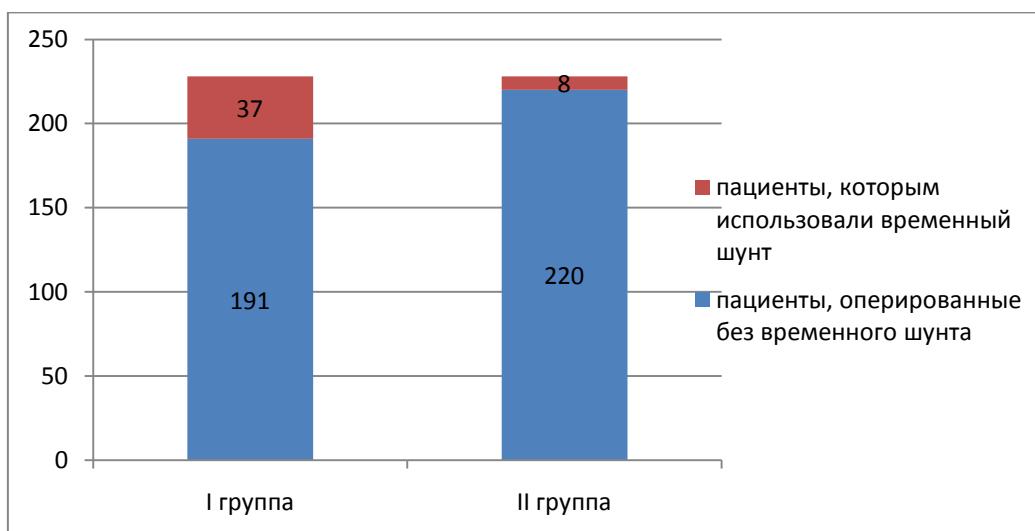


Рис. 2. Количество случаев использования ВШ в I и II группе.

Остальному 31 пациенту из II группы с РД ниже 40 мм.рт.ст. шунты не использованы из-за отсутствия синхронного снижения РД с показателями  $\Delta rSO_2$ . Изолированное снижение  $\Delta rSO_2$  более чем на 20% наблюдалось у 34 больных, у них шунты не использованы, так как не происходило одновременного снижения РД.

Таким образом, использование метода синхронной оценки РД и ЦО, позволило достоверно снизить частоту применения ВШ с 16% до 3% случаев ( $\chi^2=20,74$ ;  $p<0,00001$ ).

Для выявления безопасности использования одновременной оценки РД и ЦО (II группа), по сравнению с I группой, провели анализ развития осложнений в группах (табл. 3).

Табл. 3. Послеоперационные осложнения в группах

Осложнение	I группа (n=228)	II группа (n=228)	ОШ	p
Летальность	1 (0,4%)	0	3,01 (ДИ 0,12-74,26)	0,50
Инсульт	6 (2,6%)	2 (0,9%)	3,05 (ДИ 0,61-15,29)	0,17
ТИА	4 (1,7%)	0	9,16 (ДИ 0,49-171,14)	0,13
<b>Инсульт + ТИА</b>	<b>10 (4,4%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>5,08 (ДИ 1,10-23,49)</b>	<b>0,03</b>
Инфаркт миокарда	0	0	1,0 (ДИ 0,02-50,61)	1,00
Тромбоз ВСА	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1,0 (ДИ 0,06-16,08)	1,00

Общая летальность в обеих группах составила 0,2% (1 случай) у пациента из I группы. Причиной смерти явился инсульт в бассейне ипсилатеральной сонной артерии, несмотря на использование ВШ.

Из таблицы 4 видно, что достоверных различий между группами по частоте летальных исходов не было (ОШ 3,01 (ДИ 0,12-74,26),  $p=0,50$ ). Развитие послеоперационного инсульта отмечено у 8 больных (1,8%): из них 6 (2,6%) случаев в I группе, 2 (0,9%) случая во II группе, при этом достоверных различий между группами также не выявлено (3,17 (ДИ 0,63-15,87),  $p=0,16$ ). Следует отметить, что из 8 инсультов в 2-х случаях они произошли при применении ВШ. Эти 2 инсульта отнесены к шунт-связанным инсультам, а остальные 6 – к шунт-несвязанным инсультам. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) отмечены в 4 случаях (0,9%) у больных только I группы, при этом

достоверных различий между группами не выявлено (ОШ 9,16 (ДИ 0,49-171,14),  $p=0,13$ ). Показатель послеоперационных инсультов + ТИА составил 2,6% (12 случаев): из них инсульт + ТИА достоверно реже встречались во II группе - 2 случая (0,9%) по сравнению с I группой - 10 случаев (4,4%) (ОШ 0,18 (ДИ 0,04-0,84),  $p=0,03$ ). Шунт-связанные инсульты + ТИА встречались в 6 случаях из 12, а остальные 6 отнесены к шунт-несвязанным инсультам + ТИА. Периоперационных инфарктов миокарда в обеих группах не отмечено (ОШ 1,0 (ДИ 0,02-50,61),  $p=1,00$ ). Риск развития тромбоза оперированной ВСА в группах не различались, они встречались по 1 случаю в каждой группе (ОШ 1,0 (ДИ 0,06-16,08),  $p=1,00$ ).

На графике Каплана-Мейера (рис. 3) наглядно показана свобода от развития послеоперационных инсультов + ТИА в изучаемых группах.

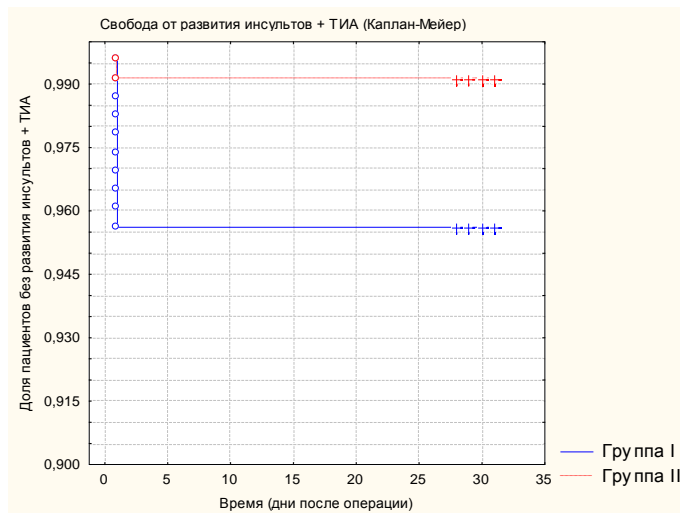


Рис. 3. Свобода от развития инсультов + ТИА в I и II группе.

Доля пациентов без развития инсульта и инфаркта миокарда в раннем послеоперационном периоде составила в I группе - 0,95, во II группе - 0,99, при этом выявлено достоверное значимое различие в группах (logrank test,  $p=0,019$ ).

Проведенное исследование показало, что при определении толерантности ГМ к ишемии комплексная оценка показателей РД и ЦО по сравнению с изолированной оценкой РД привела к достоверному снижению

риска развития периоперационного инсульта + ТИА на 82% (2 (0,9%) против 10 (4,4%) соответственно, ОШ 0,18 (ДИ 0,04-0,84),  $p=0,03$ ).

### Резюме

Таким образом, при применении комплексной оценки РД и ЦО (II группа) достоверно снижается частота использования ВШ по сравнению с изолированной оценкой РД (I группа) (II группа - 8 (3%) против I группы - 37 (16%) соответственно,  $\chi^2= 20,74$ ;  $p<0,00001$ ) – вторичная конечная точка. Комплексная оценка ЦО и РД на основании синхронного  $\Delta rSO_2$  более чем на 20% от исходного уровня в сочетании со снижением РД ниже 40 мм.рт.ст. (II группа) является безопасным методом, достоверно снижающая риск развития периоперационного инсульта + ТИА на 82% по сравнению с изолированной оценкой РД (I группа) (II группа - 2 (0,8%) против I группы - 10 (4,4%) ОШ 0,18 (ДИ 0,04-0,84),  $p=0,03$ ) – первичная конечная точка.

### Субанализ шунт-связанных ишемических событий

С целью выявления осложнений у больных группы риска в зависимости от применения ВШ проведен следующий субанализ больных из обеих групп. Критериями включения пациентов в субанализ явились больные, у которых были показания к установке ВШ при снижении РД ниже 40 мм.рт.ст., и при снижении ЦО более чем на 20% от исходного уровня.

В подгруппу «А» вошли больные из I группы, у которых устанавливались ВШ ( $n=37$ ). В подгруппу «В» вошли больные из II группы, у которых имелись показатели РД ниже 40 мм.рт.ст. и пациенты со снижением ЦО ниже 40%, или снижением ЦО более чем на 20% от исходного уровня, но без синхронного их снижения ( $n=65$ ). Структура подгрупп и осложнений, связанных с установкой ВШ приводим в таблице 4.

Табл. 4. Послеоперационные осложнения в зависимости от применения ВШ.

	Подгруппа «А»	Подгруппа «В»		
Осложнение	( $n=37$ )	( $n=65$ )	ОШ	p

Летальность	1 (2,7%)	0	5,38 (ДИ 0,2-135,5)	0,31
Инсульт	2 (5,4%)	0	3,65 (ДИ 0,3-41,8)	0,30
ТИА	3 (8,1%)	1 (1,5%)	5,65 (ДИ 0,6-56,4)	0,14
<b>Инсульт+ТИА</b>	<b>5 (13,5%)</b>	<b>1 (1,5%)</b>	<b>10,00 (ДИ 1,1-82,2)</b>	<b>0,039</b>
Тромбоз ВСА	1 (2,7%)	1 (1,5%)	1,77 (ДИ 0,1-29,3)	0,68

Как видно из таблицы 4, у 37 пациентов подгруппы «А», которым был применен ВШ, в двух (5,4%) случаях все-таки развился ишемический инсульт в бассейне оперированной сонной артерии. Перенесенные инсульты верифицированы методом МРТ головного мозга. Данные случаи связаны в одном случае (2,7%) с тромбозом оперированной ВСА, в другом случае не связаны с нарушением проходимости оперированной сонной артерии. В то же время у 65 пациентов из подгруппы «В» с изолированным снижением РД ниже 40 мм.рт.ст. (n=31), либо снижением ЦО ниже 40%, или снижением ЦО более чем на 20% от исходного уровня (n=34), послеоперационные инсульты не отмечены. Однако достоверной разницы риска в развитии инсультов в подгруппах не выявлено (ОШ 3,65 (ДИ 0,3-41,8), p=0,30). ТИА встречались в 3 случаях в подгруппе «А», 1 случай в подгруппе «В», достоверной разницы риска в развитии ТИА в подгруппах не выявлено (ОШ 5,65 (ДИ 0,6-56,4, p=0,14). Однако при суммарной оценке риска развития инсульта + ТИА в подгруппах достоверно больше они встречались в подгруппе «А» по сравнению с подгруппой «В» (5 (13,5%) против 1 (1,5%) соответственно, ОШ 10,00 (ДИ 1,1-82,2), p=0,039), но имеющих показания к установке шунта в случае изолированной оценки этих показателей. Риск развития тромбоза оперированной ВСА в подгруппах не различались (ОШ 1,77 (ДИ 0,1-29,3), p=0,68). Также не различался риск летальности в подгруппах (ОШ 5,38 (ДИ 0,2-135,5), p=0,31).

Таким образом, применение временного шунтирования при КЭ повышает риск развития инсульт + ТИА, по сравнению с больным, у которых ВШ не использовались в связи с отсутствием синхронного снижения РД и ЦО (подгруппа «А» 5 (13,5%) против подгруппы «В» 1 (1,5%) соответственно, ОШ 10,00 (ДИ 1,1-82,2),  $p=0,039$ ), но имеющих показания к установке шунта в случае изолированной оценки этих показателей.

С целью определения предикторов развития первичной конечной точки инсульт + ТИА в раннем послеоперационном периоде проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ.

Результаты однофакторного анализа с изучением дооперационных и интраоперационных предикторов приведены в таблице 5.

Табл. 5. Однофакторный регрессионный анализ предикторов, влияющих на развитие инсульта + ТИА.

Предикторы первичной конечной точки	Парам	ДИ -0,95	ДИ 0,95	Ст. Ош	t	p
<b>Дооперационные данные</b>						
<b>Возраст</b>	<0,001	<-0,001	<0,001	<0,001	0,955	0,340
<b>Пол</b>	-0,024	-0,058	0,010	0,017	-1,372	0,170
<b>Окклюзия контрлатеральной ВСА</b>	-0,029	-0,080	0,023	0,026	-0,102	0,271
<b>Стеноз контрлатеральной ВСА более 60% или окклюзия</b>	-0,008	-0,040	0,024	0,016	-0,495	0,621
<b>Наличие значимого стеноза позвоночных артерий более 60%</b>	0,001	-0,040	0,043	0,021	0,072	0,942
<b>Виллизиев круг</b>	-0,017	-0,047	0,014	0,015	-1,074	0,283
<b>ОНМК в анамнезе</b>	>0,001	-0,034	0,035	0,017	0,035	0,971
<b>Симптомность стеноза</b>	<-0,001	-0,032	0,031	0,016	-0,033	0,974
<b>ИБС</b>	-0,042	-0,092	0,006	0,025	-1,697	0,090
<b>ФВ ЛЖ (%)</b>	<-0,001	-0,002	0,002	0,001	0,071	0,943
<b>Артериальная гипертензия</b>	0,029	-0,023	0,081	0,026	1,109	0,268
<b>Сахарный диабет</b>	0,027	-0,007	0,063	0,017	0,550	0,122
<b>Уровень холестерина</b>	<0,001	-0,002	0,002	0,001	0,254	0,799
<b>Курение</b>	-0,021	-0,051	0,009	0,015	-1,375	0,170
<b>Интраоперационные данные</b>						
<b>Ретроградное давление</b>	-0,0007	-0,001	-0,0001	0,0003	-2,427	0,015*
<b>Время пережатия ВСА</b>	-0,0009	-0,002	0,0003	0,0006	-1,450	0,148

<b>Продолжительность операции</b>	-0,0007	-0,003	0,001	0,001	-0,665	0,506
<b>метод КЭАЭ</b>	0,014	-0,012	0,040	0,013	1,032	0,302
<b>Системное систолическое АД во время пережатия ВСА</b>	-0,0007	-0,001	<- 0,0001	0,0003	-2,210	0,027*
<b>Использование ВШ</b>	0,119	0,070	0,167	0,024	4,833	<0,001 *

Примечание: \* - достоверное различие, где  $p < 0,05$

Из таблицы 5 видно, что на развитие инсульта + ТИА оказывали только предикторы в интраоперационном периоде: уровень РД (0,015), системное систолическое АД во время пережатия ВСА ( $p=0,027$ ), установка ВШ ( $p < 0,001$ ).

Далее проведен многофакторный регрессионный анализ предикторов, оказывающих достоверное влияние на развитие инсульт + ТИА, выявленных в однофакторном анализе. Сводные данные приведены в таблице 6.

Табл. 6. Многофакторный регрессионный анализ предикторов, влияющих на развитие инсульта + ТИА.

<b>Предикторы первичной конечной точки</b>	<b>Парам</b>	<b>ДИ -0,95</b>	<b>ДИ 0,95</b>	<b>Ст. Ош</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Интраоперационные данные</b>						
<b>Ретроградное давление</b>	<0,000 1	-0,0006	0,0007	0,0003	0,016	0,907
<b>Системное систолическое АД во время пережатия ВСА</b>	-0,0006	-0,001	<- 0,0001	0,0003	-1,973	0,050
<b>Использование ВШ</b>	0,117	0,063	0,171	0,027	4,243	<0,000 01*

Примечание: \* - достоверное различие, где  $p < 0,05$

Итак, многофакторный регрессионный анализ определил, что на развитие инсульта + ТИА существенное влияние оказывает установка ВШ во время пережатия ВСА ( $p < 0,00001$ ). Установлено, что уровень РД ( $p=0,907$ ) и системное систолическое АД во время пережатия ВСА ( $p=0,049$ ) достоверного влияния на развитие инсульта + ТИА не оказывает.

Таким образом, на развитие первичной конечной точки инсульта + ТИА достоверное влияние оказывает использование ВШ во время основного этапа операции ( $p < 0,00001$ ).

### **Резюме**

У больных, которым применяли ВШ при синхронном снижении РД и ЦО риск развития инсульт + ТИА достоверно выше, чем у больных, которым шунты не использовались в связи с отсутствием синхронного снижения РД и ЦО (ОШ 10,0 (ДИ 1,1-82,2),  $p = 0,039$ ), но имеющих показания к установке шунта в случае изолированной оценки этих показателей. При проведении многофакторного регрессионного анализа определен предиктор - использование ВШ во время основного этапа операции, достоверно оказывающее влияние на развитие первичной конечной точки инсульта + ТИА ( $p < 0,00001$ ).

### **Отдаленные результаты каротидной эндартерэктомии**

Проведена оценка эффективности КЭ всех оперированных пациентов в отдаленные сроки. В период от 6 месяцев до 4 лет были обследованы 445 (98%) больных из 455 оперированных пациентов: в I группе - 224, во II группе - 221. С 10 пациентами связь была потеряна. Средний период наблюдения составил  $25,3 \pm 6,7$  месяцев. Для профилактики осложнений все пациенты получали стандартное лечение. Схема наблюдения включала: на 6-ой месяц после выписки из стационара проводился осмотр больного с оценкой клинического статуса, проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. Последующее наблюдение включало анкетирование пациентов в сроки от 6 месяцев до 4 лет.

Всего за время наблюдения из 445 больных умер 31 (6,9%) оперированный пациент, при этом достоверного различия в группах по летальности не выявлено: из I группы умерли 16 (7,1%), из II группы – 15



(6,7%) больных ( $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,88$ ). Причиной летальности явились ишемические инсульты в 6 (1,3%) случаях, инфаркты миокарда в 13 (2,9%) случаях, другие причины в 12 (2,7%) случаях, при этом достоверного различия в группах не выявлено ( $p>0,05$ ).

Кумулятивная выживаемость через 4 года после КЭ составила 0,81. В I группе пациентов, у которых оценивалось только РД, составила 0,79, во II группе пациентов, у которых измерялось РД и rSO<sub>2</sub> – 0,84. При этом достоверно значимого различия в группах не выявлено (logrank test,  $p=0,73$ ) (рис. 4).

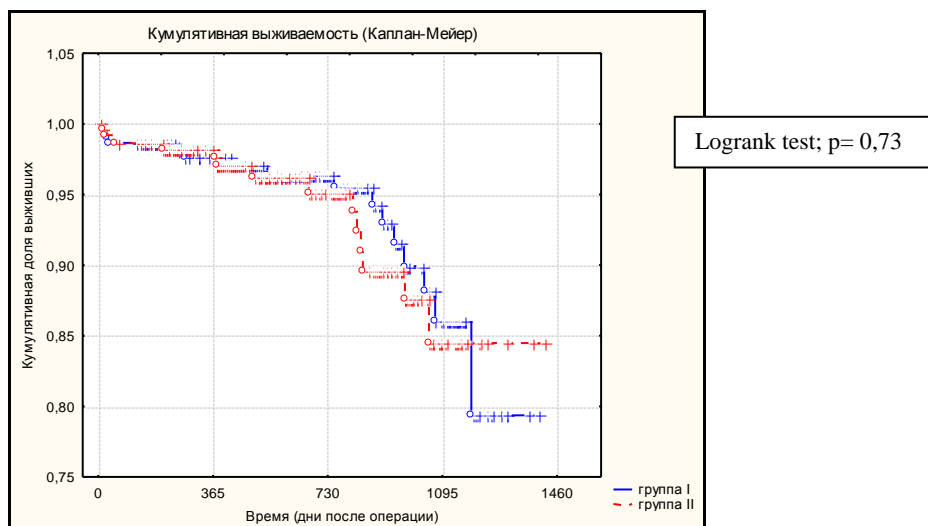


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость через 4 года после КЭ

В I группе пациентов ишемический инсульт развился у 7 (3%) больных, во II группе - у 6 (2,5%) больных ( $\chi^2=0,07$ ;  $p=0,80$ ). Свобода от инсультов через 4 года наблюдения составила в I группе - 0,90, во II группе – 0,88; при этом достоверного различия в группах не выявлено (logrank test,  $p=0,68$ ) (рис. 5).

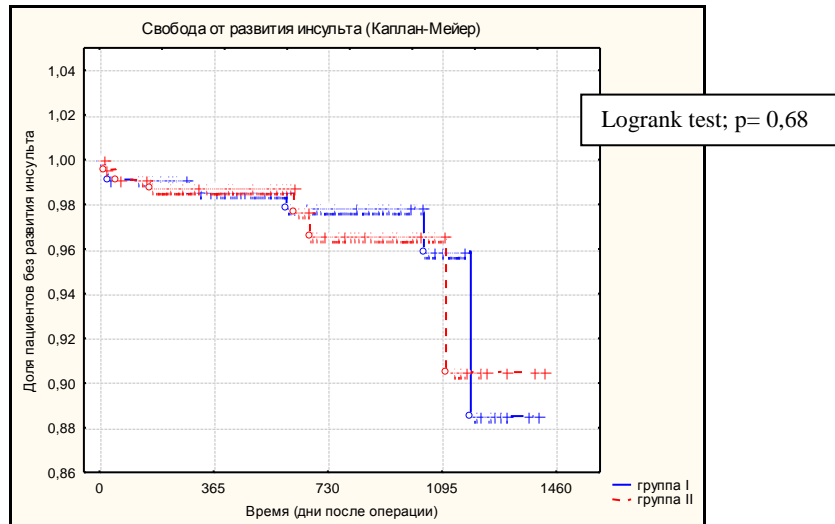


Рис. 5. Свобода от развития инсульта

В отдаленном периоде дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проведено 396 (89%) пациентам. Анализ выполненных исследований показал, что кумулятивная доля проходимости реконструированной ипсилатеральной ВСА через 4 года наблюдения составила 0,94 в I группе и 0,95 - во II группе. При этом достоверного различия в группах не выявлено (logrank test,  $p=0,70$ ) (рис. 6).

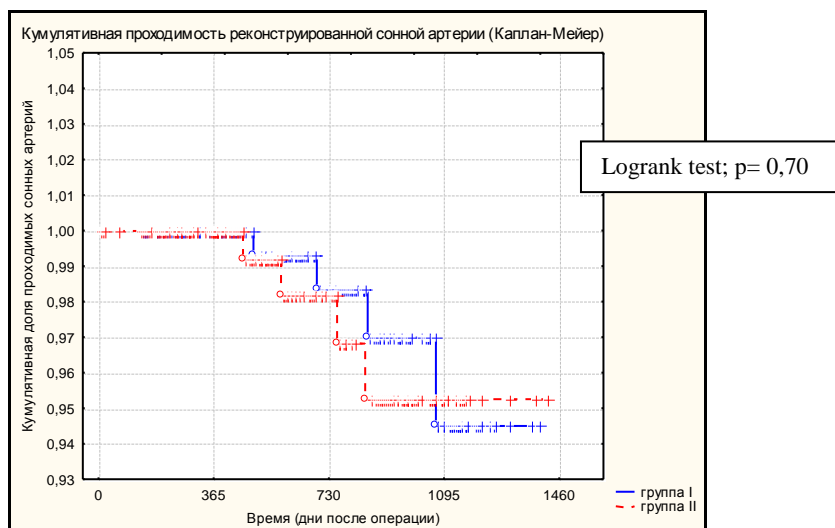


Рис. 6. Кумулятивная проходимость реконструированной сонной артерии

## Резюме

Итак, проведенное исследование в отдаленном послеоперационном периоде через 4 года показало, что кумулятивная выживаемость (logrank test,  $p=0,24$ ), свобода от инсультов (logrank test,  $p=0,68$ ) и кумулятивная проходимость ВСА (logrank test,  $p=0,70$ ) в сравниваемых группах не отличалась.

### **Субанализ взаимосвязи ретроградного давления и церебральной оксигенации с маркерами повреждения головного мозга**

Для оценки влияния временной окклюзии сонной артерии на развитие ишемического повреждения ГМ в зависимости от уровня кислородного статуса и коллатерального кровотока проведено исследование 87 пациентов с бессимптомными стенозами ВСА более 70% из II группы. Операции КЭ проводились под общей анестезией. Толерантность ГМ к ишемии определяли на основании церебральной оксигенации ( $rSO_2$ ), степени снижения церебральной оксигенации от исходного уровня ( $\Delta rSO_2$ ) и ретроградного давления (РД) на этапе пробного пережатия сонной артерии. Пациенты, которым использовались ВШ, в последующем были исключены из исследования.

Уровень снижения  $rSO_2$  при пробной окклюзии сонной артерии оценивали через 2 минуты от начала окклюзии сонной артерии. Уровни протеина S100 и NSE были измерены на каждом этапе исследования. Референтные значения нейронального повреждения ГМ данных маркеров расценивали согласно инструкциям производителей S100 – 105 нг/л и NSE – 13 мкг/л, при превышении в сыворотке крови их принято считать имеющее повреждение нейронов ГМ. Вторичной конечной точкой исследования являлось значение AUC более 0,70, означающее хорошее прогностическое качество методов исследования ЦО и РД.

Послеоперационный период протекал без осложнений: инфарктов миокарда, инсультов и летальности до 30 дней после КЭ не было отмечено. Среднее время пережатия сонной артерии составило 26 (20-30) мин. Ретроградное давление в среднем составило 68 (48-87) мм.рт.ст. В среднем  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$  составляли 51 (46-62) и 11 (7-17) соответственно. 3 пациента с синхронным снижением показателей РД,  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$ , у которых были использованы ВШ, исключены из исследования. Таким образом, в исследовании остались 84 пациента.

На следующем рисунке 7 представлена динамика концентрации S100 по этапам исследования.

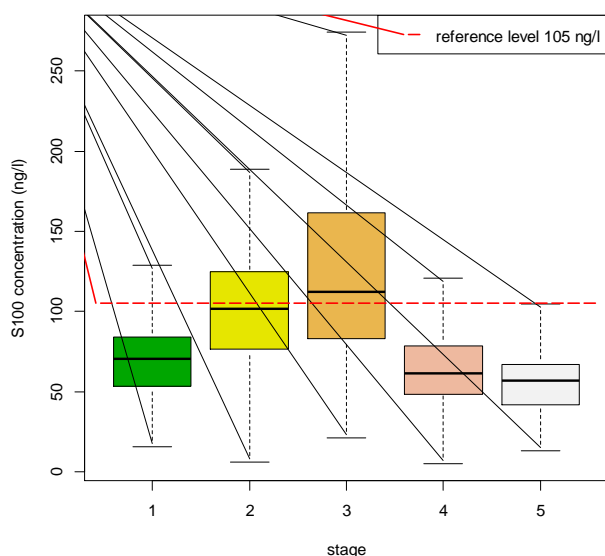


Рис. 7. Динамика концентрации S100 на этапах исследования.

Как видно из рисунка 7, на 1 этапе концентрация S100 составила в среднем 70,5 (53,5-84,2) нг/л. На 2 этапе отмечалось достоверное увеличение концентрации протеина S100 до 101,4 (76,6-124,2) нг/л ( $p < 0,0001$ ). На 3 этапе отмечается дальнейший достоверный рост S100 от исходного уровня до 112,3 (83,1-159,7) нг/л ( $p < 0,0001$ ). При этом следует отметить, что концентрация S100

на данном этапе превышала референтное значение (норма 0-105 нг/л) как для низких, так и для высоких показателей РД,  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$ . На 4 этапе отмечается восстановление концентрации S100 до исходных значений, что составило 61,4 (48,2-77,6) нг/л. На третьи сутки отмечается дальнейшее снижение уровня S100 до 56,6 (48,2-77,6) нг/л ниже исходных значений.

На следующем рисунке 8 представлена динамика концентрации NSE по этапам исследования.

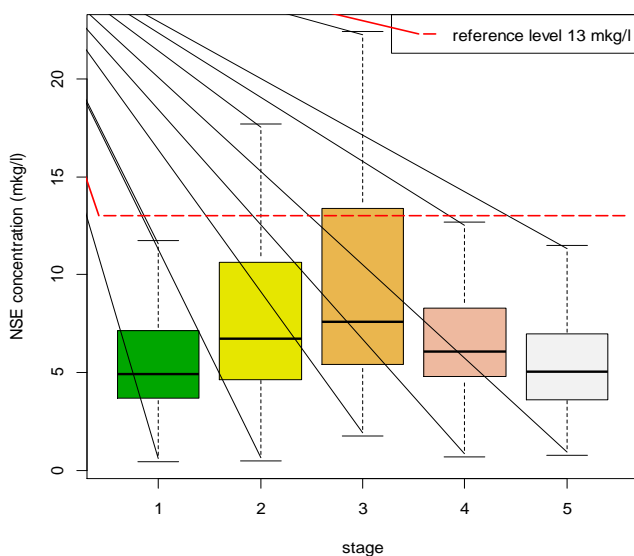


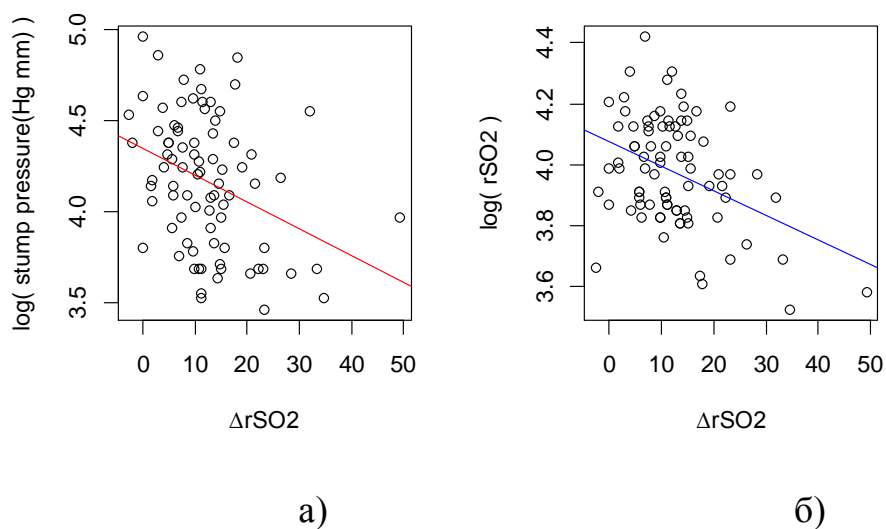
Рис. 8. Динамика концентрации NSE на этапах исследования.

На 1 этапе концентрация NSE составила в среднем 4,9 (3,7-7,1) мкг/л. 2 этап сопровождается достоверно значимым ростом концентрации NSE в среднем до 6,7 (4,7-10,5) мкг/л ( $p=0,0008$ ). На 3 этапе отмечается дальнейший прирост концентрации NSE от исходного уровня до 7,6 (5,4-13,3) мкг/л ( $p<0,0001$ ). При этом следует отметить, что в отличие от S100, средняя концентрация NSE не превышает референтные значения (норма 0-13 мкг/л). На 4 этапе концентрация NSE не восстановилась до исходных значений (6,1 (4,8-

8,1) мкг/л). Только на 5 этапе отмечается снижение концентрации NSE до исходных значений, что составило 5,1 (3,6-6,9) мкг/л.

Таким образом, временное выключение кровотока по сонной артерии во время КЭ сопровождается обязательным достоверным повышением концентрации маркеров повреждения ГМ (S100,  $p < 0,0001$ ; NSE,  $p < 0,0001$ ) с последующим восстановлением маркеров на 3-е сутки после операции.

Чтобы проверить взаимосвязь между  $\Delta rSO_2$  и уровнями РД,  $rSO_2$  на этапе пробного пережатия сонной артерии построены модели линейной регрессии. Для более точных оценок вместо значений РД и  $rSO_2$  использовались логарифмы этих значений, так как это позволило считать сами наблюдения и остатки в линейной регрессии нормальными. Графики линейной регрессии выглядят таким образом (рис. 9):



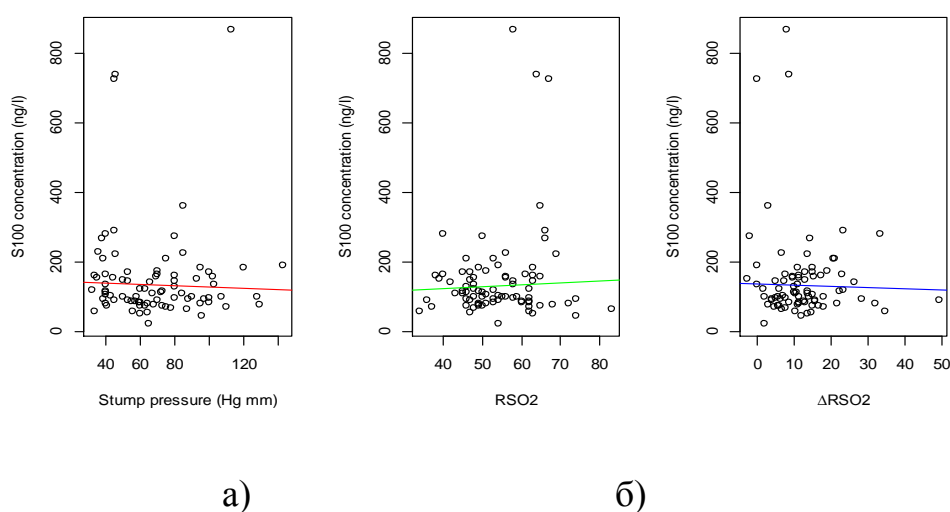
Примечание:

- а) взаимосвязь между РД и  $\Delta rSO_2$
- б) взаимосвязь между  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$

Рис. 9. Графики линейной регрессии взаимосвязи между  $\Delta rSO_2$  и уровнями РД,  $rSO_2$  на этапе пробного пережатия сонной артерии.

Анализ показал достоверную взаимосвязь между  $\Delta rSO_2$  и уровнем РД ( $p=0,001$ ,  $R^2=0,12$ ) и между  $\Delta rSO_2$  и  $rSO_2$  ( $p=0,0002$ ,  $R^2=0,16$ ), который означает, что большему проценту падения  $\Delta rSO_2$  при пробном пережатии сонной артерии соответствуют более низкие показатели РД и  $rSO_2$ .

Для изучения взаимосвязи концентрации маркеров S100 и NSE на этапе восстановления кровотока по сонной артерии (3-й этап) от показателей РД,  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$  использована модель множественной линейной регрессии. Ситуация с зависимостью концентрации маркеров от перечисленных показателей для других этапов операции аналогична. Для маркера S100 полученные коэффициенты (значение (95% ДИ в предположении нормальности остатков):  $-0,18$  ( $-0,81, 0,45$ ),  $0,50$  ( $-1,19, 2,18$ ),  $-0,30$  ( $-2,24, 1,65$ ) для РД,  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$  соответственно) и значение статистики  $R^2=0,01$  близкое к нулю ( $\text{adjusted } R^2 = -0,03$ ) говорят об отсутствии взаимосвязи этих показателей с концентрацией S100. Для иллюстрации приведем графики линейной регрессии, построенные (в отличие от модели множественной регрессии выше) для каждого показателя отдельно (рис. 10).



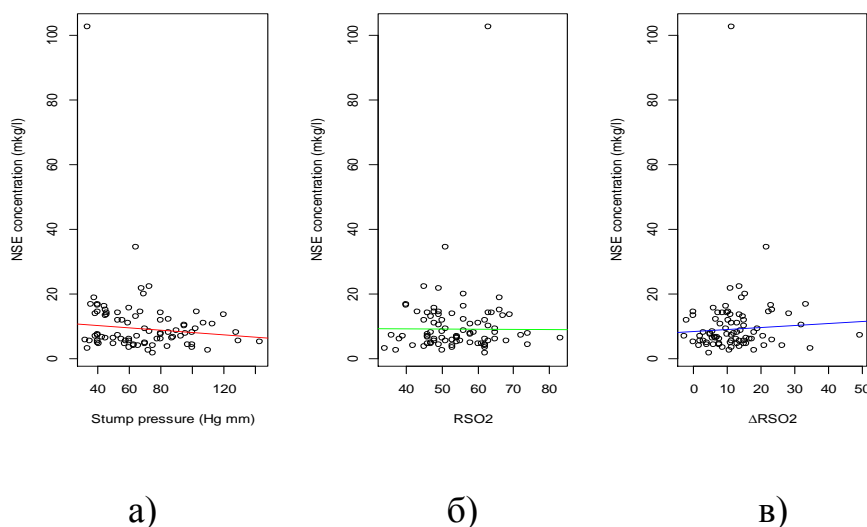
Примечание:

- а) взаимосвязь между концентрацией S100 и РД
- б) взаимосвязь между концентрацией S100 и  $rSO_2$

в) взаимосвязь между концентрацией S100 и  $\Delta rSO_2$

Рис. 10. Графики линейной регрессии взаимосвязи показателей РД,  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$  с концентрацией S100.

Аналогичная ситуация возникает при построении модели множественной линейной регрессии для концентрации NSE. Коэффициенты РД,  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$  (95% ДИ в предположении нормальности остатков) составили  $-0,030$  ( $-0,075, 0,015$ ),  $0,016$  ( $-0,11, 0,14$ ),  $0,042$  ( $-0,097, 0,18$ ) соответственно. Значение статистики  $R^2 = 0,04$  ( $\text{adjusted } R^2 = -0,0008$ ) свидетельствует об отсутствии взаимосвязи этих показателей с концентрацией NSE. Для иллюстрации приведем графики линейной регрессии зависимости концентрации NSE от каждого перечисленных показателей отдельно (рис. 11).



Примечание:

- а) взаимосвязь между концентрацией NSE и РД
- б) взаимосвязь между концентрацией NSE и  $rSO_2$
- в) взаимосвязь между концентрацией NSE и  $\Delta rSO_2$

Рис. 11. Графики линейной регрессии взаимосвязи показателей РД,  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$  с концентрацией NSE.



Таким образом, анализ показал достоверную взаимосвязь между  $\Delta rSO_2$  и уровнем РД ( $p=0,001$ ,  $R^2=0,12$ ). Значение статистики  $R^2=0,01$  близкое к нулю ( $\text{adjusted } R^2 = -0,03$ ) и  $R^2 = 0,04$  ( $\text{adjusted } R^2 = -0,0008$ ) показателей РД,  $rSO_2$  и  $\Delta rSO_2$ , свидетельствует об отсутствии взаимосвязи этих показателей с концентрацией S100 и NSE соответственно.

### **Резюме**

Проведен анализ динамики концентрации маркеров ишемии головного мозга, оценка взаимосвязи между РД и ЦО, также влияние этих показателей на маркеры ишемии головного мозга на этапах исследования у асимптомных больных. Выявлено, что временное выключение кровотока по сонной артерии во время КЭ у больных с асимптомными стенозами ВСА сопровождается достоверным повышением концентрации маркеров повреждения ГМ (S100, NSE) с последующей нормализацией их уровня на 3-е сутки после операции.

Анализ показал, что показатели РД и ЦО, несмотря на имеющуюся линейную зависимость между собой, не имеют достоверной взаимосвязи с маркерами ишемии головного мозга (S100 и NSE).

### **Субанализ прогностической значимости показателей церебральной оксигенации и ретроградного давления при оценке ишемии головного мозга**

Для оценки диагностической значимости параметров РД,  $\Delta rSO_2$  и  $rSO_2$  для прогнозирования ишемического повреждения нейронов ГМ при КЭ проведен ROC-анализ. Из 84 пациентов у 54 (62%) S100 превышал порог референтных значений. Определяется низкая чувствительность при пороговых значениях показателей РД  $\leq 40$  мм.рт.ст.,  $rSO_2 \leq 40\%$  и  $\Delta rSO_2 \geq 20\%$  по отношению к прогнозированию повышения референтных значений S100 ( $\geq 105$  нг/л), что составляет 7,41 (95% ДИ 2,1 – 17,9), 16,67 (95% ДИ 7,9 – 29,3), 5,56 (95% ДИ 1,2 – 15,4) соответственно. Однако специфичность при пороговых

значениях показателей  $PD \leq 40$  мм.рт.ст.,  $rSO_2 \leq 40\%$  и  $\Delta rSO_2 \geq 20\%$  по отношению к прогнозированию повышения референтных значений S100 высокая, что составляет 100,00 (95% ДИ 89,4 – 100,0), 90,91 (95% ДИ 75,7 – 98,1), 90,91 (95% ДИ 75,7 – 98,1) соответственно.

Для оценки преимущества  $PD$ ,  $\Delta rSO_2$  и  $rSO_2$  на прогнозирование выше порога референтных значений протеина S100 проведено попарное сравнение площадей под ROC-кривыми (AUC) (рис. 12).

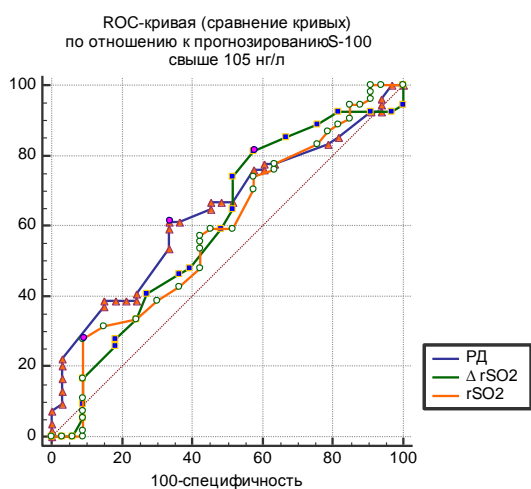


Рис. 12. Сравнение ROC-кривых параметров  $PD$ ,  $\Delta rSO_2$  и  $rSO_2$  по отношению к прогнозированию повышения S100 выше референтных значений.

Выявлено, что преимуществом прогнозирования обладает  $PD$ , где AUC 0,63 (95% ДИ 0,52 – 0,73), однако он имеет слабое качество прогнозирования. Неудовлетворительным качеством обладает  $\Delta rSO_2$ , где AUC 0,59 (95% ДИ 0,48 – 0,70) и  $rSO_2$ , где AUC 0,58 (95% ДИ 0,47 – 0,69). При этом значимого различия AUC между параметрами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Такой же анализ проведен по заданным параметрам для прогнозирования NSE. Из 84 пациентов у 25 (29%) NSE превышал порог референтных значений. Определяется низкая чувствительность параметров при пороговых значениях  $PD \leq 40$  мм.рт.ст.,  $rSO_2 \leq 40\%$  и  $\Delta rSO_2 \geq 20\%$  по отношению к прогнозированию повышения референтных значений NSE ( $\geq 13$  мкг/л) и

составляет 8,00 (95% ДИ 1,0 – 26,0), 28,00 (95% ДИ 12,1 – 49,4), 4,00 (95% ДИ 0,1 – 20,4) соответственно, однако при этом выявлена высокая специфичность – 96,77 (95% ДИ 88,8 – 99,6), 91,94 (95% ДИ 82,2 – 97,3), 91,94 (95% ДИ 82,2 – 97,3) соответственно.

Для оценки преимущества методов оценки толерантности ГМ к ишемии РД,  $\Delta rSO_2$  и  $rSO_2$  для прогнозирования повышения референтных значений NSE построена ROC-кривая, при этом проведено попарное сравнение площадей под ROC-кривыми (AUC) (рис. 13).

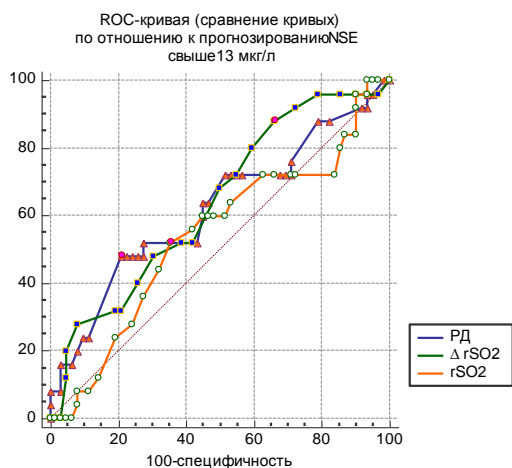


Рис. 13. Сравнение ROC-кривых параметров РД,  $\Delta rSO_2$  и  $rSO_2$  по отношению к прогнозированию повышения NSE выше референтных значений.

Преимуществом прогнозирования свыше референтных значений NSE обладает  $\Delta rSO_2$ , где AUC составляла 0,63 (95% ДИ от 0,52 до 0,73), следующим по значимости параметром является РД, где AUC 0,61 (95% ДИ 0,50 до 0,72), однако оба параметра обладают слабым качеством прогнозирования. Неудовлетворительным качеством обладает  $rSO_2$ , где AUC 0,54 (95% ДИ 0,42 до 0,64). При этом значимого различия AUC между параметрами не выявлено ( $p > 0.05$ ).

Таким образом, ROC-анализ показал, что методы оценки толерантности ГМ к ишемии на этапе пробного пережатия сонной артерии при заданных

порогах  $РД \leq 40$  мм.рт.ст.,  $\Delta rSO_2 \geq 20\%$  и  $rSO_2 \leq 40\%$  являются слабыми прогностическими критериями ишемического повреждения нейронов ГМ. Это связано с низкой чувствительностью прогнозирования повышения референтных значений нейромаркеров и слабым качеством модели данных параметров, оцененной по экспертной шкале AUC.

### **Резюме**

Для установления диагностической значимости показателей РД и ЦО определена чувствительность, специфичность методов и ROC-анализ. Определяется низкая чувствительность параметров при пороговых значениях  $РД \leq 40$  мм.рт.ст.,  $rSO_2 \leq 40\%$  и  $\Delta rSO_2 \geq 20\%$  по отношению к прогнозированию повышения референтных значений S100 ( $\geq 105$  нг/л) и NSE ( $\geq 13$  мкг/л) при нормальной специфичности.

Хорошим прогностическим качеством (AUC более 0,70 по экспертной шкале оценки) не обладает ни одна из методов оценки толерантности ГМ к ишемии. Удовлетворительным, но слабым качеством прогнозирования повышения референтных значений нейромаркера S100 обладает РД, а для маркера NSE -  $\Delta rSO_2$ . В то время для S100 по показателям  $\Delta rSO_2$  и  $rSO_2$  и для NSE по показателям РД и  $rSO_2$  AUC более 0,60 не превышали. При значении AUC ниже 0,60 метод прогнозирования расценивается как метод, обладающий неудовлетворительным качеством прогнозирования.

### **ВЫВОДЫ**

1. При использовании комбинированной оценки РД и ЦО, по сравнению с изолированной оценкой РД, достоверно снижается частота применения ВШ и на 82% снижается частота ишемических событий (инсульт + ТИА) в раннем послеоперационном периоде КЭ;

2. Применение ВШ при КЭ достоверно повышает риск развития инсульт + ТИА, по сравнению с больными, у которых ВШ не использовались из-за отсутствия синхронного снижения РД и ЦО, но имеющих показания к установке шунта в случае изолированной оценки этих показателей;
3. В отдаленные сроки кумулятивная выживаемость, частота ишемических событий ГМ, проходимость реконструированных сонных артерий в сравниваемых группах не отличались;
4. Временное выключение кровотока по сонной артерии во время КЭ у больных с асимптомными стенозами ВСА сопровождается достоверным повышением концентрации маркеров повреждения ГМ (S100, NSE) с последующей нормализацией их уровня на 3-е сутки после операции;
5. Выявлено, что РД и ЦО имеют между собой достоверную линейную зависимость, при этом они не имеют достоверную взаимосвязь с уровнем маркеров ишемии головного мозга (S100, NSE).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При проведении КЭ рекомендуется проведение комплексной оценки РД и ЦО для определения толерантности головного мозга к ишемии (синхронный мониторинг РД и ЦО) во время основного этапа операции;
2. Временное шунтирование при КЭ показано при сочетанном снижении РД ниже 40 мм рт. ст. и ЦО более чем на 20% от исходного уровня;
3. При выборе способа пластики бифуркации сонной артерии предпочтительно использование эверсионной каротидной эндартерэктомии.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

Всего опубликованных работ – 22, из них работ по теме диссертации – 10 (общим объемом 26 печатных листов), среди них:

1. Работ (статей), опубликованных в отечественных ведущих научных журналах и изданиях, определенных ВАК – 3

2. Монографий – 0
3. Работ в зарубежных научных изданиях – 0
4. Патентов – 0
5. Работ, опубликованных в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов (тезисов) – 7
6. Публикаций в электронных научных изданиях и депонированных рукописей – 0

## **РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **1. Работы, опубликованные в отечественных ведущих научных журналах и изданиях, определенных в действующем перечне ВАК**

1.1. Пути улучшения ближайших и отдаленных результатов каротидной эндартерэктомии / Кужугет Р.А. Карпенко А.А., Каменская О.В. Игнатенко П.В., Стародубцев В.Б. Постнов В.Г. // **Ангиология и сосудистая хирургия.** - 2016. - Т. 22, № 1. - С. 111-117.

1.2. Прогностическое значение церебральной оксигенации и ретроградного давления при каротидной эндартерэктомии / Карпенко А.А., Кужугет Р.А., Каменская О.В., Игнатенко П.В., Стародубцев В.Б., Шилова А.Н. // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** - 2016. - Т. 20, № 2. - С. 95-103.

1.3. Эффективность и безопасность временного шунтирования при каротидной эндартерэктомии / Кужугет Р.А., Карпенко А.А., Каменская О.В., Игнатенко П.В., Стародубцев В.Б. // **Ангиология и сосудистая хирургия.** - 2017. – Т. 23, №1. – С. 117-123.

### **2. Работы, опубликованные в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов (тезисов)**

2.1. Long-term results of carotid artery patency after carotid endarterectomy / Karpenko A., Starodubtsev V., Kim I., Ignatenko P., Gorbatykh V., Chernyavsky

M., Kuzhuget R. // The Journal of Cardiovascular Surgery - published by Minerva Medica The 61st International Congress of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Dubrovnik, Croatia, 2012. – Vol. 53 – Suppl. 1-2. – С. 120-120.

2.2. Accuracy of cerebral oximetry in predicting of the protection of the brain in carotid endarterectomy / Starodubtsev V., Karpenko A., Levicheva E., Chernyavsky M., Kamenskaya O., Edemskiy A., Kuzhuget R. // The Journal of Cardiovascular Surgery - published by Minerva Medica The 61st International Congress of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Dubrovnik, Croatia, 2012. – Vol. 53 – Suppl. 1-2. – С. 107-107.

2.3. The role of cerebral oximetry in the evaluation of collateral reserve of the brain during carotid endarterectomy / Karpenko A., Starodubtsev V., Levicheva E., Chernyavsky M., Ignatenko P., Kuzhuget R. // The Journal of Cardiovascular Surgery - published by Minerva Medica The 61st International Congress of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Dubrovnik, Croatia, 2012. – Vol. 53 – Suppl. 1-2. – С. 109-109.

2.4. Роль церебральной оксиметрии в определении показаний к применению временного шунта при каротидной эндакртерэктомии / Карпенко А. А., Стародубцев В. Б., Левичева Е. Н., Логинова И. Ю., Чернявский М. А., Игнатенко П. В. // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания XVI Ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых, г. Москва, 2012. - Том.12. - № 3, прил. Материалы. – С. 105-105.

2.5. Сравнительный анализ различных методов реконструкции сонных артерий. Карпенко А.А., Стародубцев В.Б., Кужугет Р.А., Игнатенко П.В., Горбатов В.Н. / Материалы «XXVIII международной конференции «Новые направления и отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных

вмешательств в лечении сосудистых больных» // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т. 19, №2. – С. 158-160.

2.6. Динамика маркеров повреждения головного мозга при каротидной эндартерэктомии. Карпенко А.А., Стародубцев В.Б., Игнатенко П.В., Шилова А.Н., Кужугет Р.А. / Материалы «XXVIII международной конференции «Новые направления и отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств в лечении сосудистых больных» // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2015. – Т. 21, №2. – С. 282-283.

2.7. Пути улучшения ближайших и отдаленных результатов каротидной эндартерэктомии. Кужугет Р.А., Карпенко А.А., Каменская О.В. Игнатенко П.В., Стародубцев В.Б., Постнов В.Г. Материалы «XXXII международной конференции Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов «Открытые и эндоваскулярные операции в сосудистой хирургии» // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2016., - Т. 22, №2, - 2016. - С. 200-201.