

федеральное государственное бюджетное учреждение
**«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н.
МЕШАЛКИНА»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кужугет Росси Александрович

**Профилактика ишемии головного мозга при
каротидной эндартерэктомии**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

по специальности

14.01.26 Сердечно - сосудистая хирургия

14.03.03 Патологическая физиология

Научные руководители:

д.м.н., профессор Карпенко А.А.

д.м.н. Каменская О.В.

Новосибирск 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Медико-социальная значимость осложнений атеросклеротического поражения сонных артерий и проблемы его хирургической коррекции..	15
1.2. Патофизиологические механизмы острой ишемии головного мозга.....	19
1.3. Современные методы диагностики и оценки ишемии головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии	24
1.4. Маркеры повреждения головного мозга в диагностике ишемии головного мозга.....	36
1.5. Методы интраоперационной защиты головного мозга от ишемии при выполнении каротидной эндартерэктомии.....	42
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	47
2.2. Методы исследования.....	57
2.2.1. Клиническое обследование.....	57
2.2.2. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.....	58
2.2.3. Транскраниальное дуплексное сканирование.....	59
2.2.4. Мультиспиральная компьютерная томография брахиоцефальных артерий.....	60
2.2.5. Магнитно-резонансная томография головного мозга.....	60
2.2.6. Транскраниальная церебральная оксиметрия.....	60
2.2.7. Лабораторные методы исследования.....	61
2.3. Анестезиологическое обеспечение проведения каротидной эндартерэктомии.....	61
2.4. Статистическая обработка результатов исследования	62

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОЗОВ СОННЫХ АРТЕРИЙ	64
3.1. Частота интраоперационных ишемических событий у исследуемых больных (первичная конечная точка)	64
3.2. Субанализ шунт-связанных ишемических событий.....	69
3.3. Отдаленные результаты каротидной эндартерэктомии	73
3.4. Субанализ взаимосвязи ретроградного давления и церебральной оксигенации с маркерами повреждения головного мозга.....	82
3.5 Субанализ чувствительности, специфичности и прогностической значимости показателей ретроградного давления и церебральной оксигенации	90
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инсульт по-прежнему является важнейшей медико-социальной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации [93, 154].

При этом цереброваскулярные заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности, как в Российской Федерации, так и во всем мире, уступая лишь ИБС [10, 34, 149]. В подавляющем большинстве случаев (до 80%) в основе ишемического поражения головного мозга (ГМ) лежит экстракраниальная сосудистая патология [166], ведущей причиной (20-45%) которой является атеросклеротическое стенозирующее поражение сонных артерий [7, 73, 85].

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 [24, 50]. Среди всех инсультов у 87% больных они имели ишемический характер [154]. Повторный ишемический инсульт в течение 5 лет развивается примерно у 30% больных [13]. У пациентов после впервые возникшего инсульта риск повторных острых нарушений мозгового кровообращения повышен в 9 раз, а риск развития инфаркта миокарда, включая внезапную сердечную смерть, - в 2-3 раза. Продолжительность жизни пациента, перенесшего первый инсульт, составляет в среднем 8,8 года, а в случае развития повторного инсульта или инфаркта миокарда этот показатель может уменьшаться до 3,9 года [103].

Своевременная хирургическая реваскуляризация брахиоцефальных артерий (БЦА) доказала свою эффективность в снижении риска возникновения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с поражениями экстракраниальных артерий [138, 182]. Одним из методов помощи пациентам с

патологией сонных артерий является оперативное вмешательство. Своевременно выполненные реконструктивные операции на сонных артериях значительно снижают частоту развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу [77], также снижает степень выраженности когнитивных нарушений [40]. В то же время, проведение самой операции на сонных артериях может привести к периоперационным инсультам [196].

Актуальным вопросом каротидной хирургии является поиск эффективных методов интраоперационного мониторинга неврологического статуса. 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 [15, 96, 174]. Поэтому во время основного этапа операции чрезвычайно важно осуществлять контроль функционального состояния ГМ, позволяющий проводить меры по коррекции возникших нарушений в случаях его гипоперфузии [133]. Артерии мозга в ишемизированных зонах максимально расширены для поддержания перфузии и не реагируют на обычные физиологические стимулы. В этих условиях мозговой кровоток определяется системным перфузионным давлением и коллатеральным кровообращением ГМ [95, 115]. В то же время нет единой точки зрения о наиболее информативных показателях, отражающих степень ишемии ГМ в период пережатия сонных артерий [23]. 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 [117]. Другие не используют шунты, даже при наличии критического стеноза или окклюзии сонной артерии с другой стороны [177], учитывая достаточное развитие коллатеральных путей кровоснабжения ГМ даже при критическом двустороннем поражении внутренних сонных артерий [12]. Большинство авторов используют шунты селективно по существующим показаниям [19, 76, 150, 158, 167]. В то же время нет убедительных доказательств целесообразности использования ВШ во время основного этапа операции [127, 197]. Даже значительное поражение одной из магистральных артерий головы не всегда могут приводить к ишемии мозга при хорошем коллатеральном кровообращении [14].

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.

Известно, что повышенное содержание биохимических маркеров поражения нервной ткани коррелирует с выраженностью неврологического дефицита, прогнозирует течение и последствия перенесенного инсульта в отдаленном периоде [49]. До настоящего времени влияние временной окклюзии сонной артерии на степень повреждения ГМ при выполнении КЭ остаются неизученным, также не определена взаимосвязь между содержанием маркеров ишемического нейронального повреждения и кислородным статусом мозга при реваскуляризации БЦА.

Таким образом, недостаточное изучение особенностей коллатерального кровообращения и кислородного статуса ГМ, влияние временной окклюзии на степень ишемии мозга, отсутствие единой точки зрения при определении

толерантности ГМ к ишемии для использования ВШ при выполнении КЭ определили актуальность данного исследования.

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 ΔrSO_2 более чем на 20% от исходного уровня на частоту необоснованного 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 ΔrSO_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 при изолированном их применении, 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. При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура (табл. 1):

Табл. 1. Используемая аппаратура в исследовании

Наименование образцов	Страна изготовитель	Фирма изготовитель	Регистрационный номер
Система ультразвуковая диагностическая Vivid 7	Норвегия	General Electric	ФС №2005/100
Мультиспиральный компьютерный томограф ONE Aqualion 320	Япония	Toshiba	ФСЗ №2008/01304
Оксиметр церебральный INVOS 5100	США	Somanetics	98/1536
Монитор пациента серии Intellivue MP 70	ФРГ	Philips	ФС №2005/1788
Газовый анализатор Rapidlab 865	Англия	Bayer	ФС 2004/990
Микропланшетный фотометр EL 808	США	Bio-Rad	Не имеет. Год выпуска 1998

Апробация работы и публикации по теме диссертации:

Основные положения, выводы и практические рекомендации доложены на:

1. The 61st International Congress of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery (Dubrovnik, Croatia, 2012);
2. XXIII, XXVIII, XXXII Международных конференциях Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Санкт-Петербург, 2013; Новосибирск, 2015; Калининград, 2016);
3. XVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов России (НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, 2012).
4. На экспертном Совете ФГБУ «ННИИПК имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, 2017

Автор имеет 22 печатные работы, из них 9 статей в журналах, входящих в перечень ВАК. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

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.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле, изложена на 132 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).

Работа выполнена на базе Центра сосудистой хирургии и гибридных технологий ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России под руководством д.м.н., профессора А.А. Карпенко и д.м.н. О.В. Каменской. Для доказательства основных положений диссертации выполнялись исследования при участии ведущих специалистов института д.м.н., профессора А.А. Карпенко – руководителя Центра сосудистой и гибридной хирургии, д.м.н. О.В. Каменской – в.н.с. группы клинической физиологии, д.м.н. А.Н. Шиловой – руководителя клинко-биохимической лаборатории, которым автор выражает искреннюю признательность.

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).

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Медико-социальная значимость осложнений атеросклеротического поражения сонных артерий и проблемы его хирургической коррекции

Сосудистые заболевания ГМ, в том числе инсульт, представляют собой важнейшую медико-социальную проблему [3, 9, 29]. Всемирной организацией здравоохранения было констатировано, что инсульт является глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира [28].

Цереброваскулярные заболевания во всем мире занимают второе место среди всех причин смерти и являются главной причиной инвалидизации взрослого населения [2]. Ежегодная смертность от инсультов в России – одна из наиболее высоких в мире. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта в России среди лиц трудоспособного возраста за последние 10 лет увеличились более чем на 30% [28]. По данным Росстата смертность от цереброваскулярных заболеваний в России до 2005 года имела тенденцию к ежегодному росту: 287,7 в 1995 году, 318,6 в 2000 году, 325 в 2005 году; с 2005 года имеет тенденцию к ежегодному снижению: 288,4 в 2007 году, 283,1 в 2008 году, 262,5 в 2009 году (на 100 тысяч населения) [31], причем в 2008 году 18,9% больных были лица трудоспособного возраста [36].

Ежегодно в мире регистрируется более 6 миллионов инсультов, половина из которых заканчивается летальным исходом, а из оставшихся – 90% больных нуждаются в длительной реабилитации из-за остаточных явлений, причем 70-80% так и остаются инвалидами [39]. В США ежегодно 795000 людей переносят новые и повторные инсульты. Примерно 610000 из них являются первыми атаками, а 185000 являются повторные инсульты. Из всех инсультов 87% составляют ишемические, 10% внутримозговые геморрагические инсульты и

3% субарахноидальное кровоизлияние [154]. Например, прямые медицинские затраты в США на лечение инсульта по экспертным оценкам составляет 18,8 млрд. долларов в год [175].

Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал, и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество в целом. Стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. руб. в год, т.е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд руб. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта (ВВП) страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в год. Так, по данным ВОЗ, за период 2005–2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин может составить 8,2 трлн. руб. Таким образом, оценки, основанные только на поддающихся экономическому учету данных, свидетельствуют о чрезвычайно высокой «цене» инсульта [28].

Известно, что классическим местом локализации стенотических атером является бифуркация ОСА, где возникают вихревые потоки крови, поражающие сосудистый эндотелий [30, 51, 79, 200]. Показано, что стеноз ВСА более 60% свидетельствует о нарушении нормальных математических связей между геометрическими параметрами артерий и поступательным движением крови в области каротидной бифуркации, что приводит к значимому снижению мозгового кровотока [89].

Своевременная хирургическая реваскуляризация БЦА доказала свою эффективность в снижении риска возникновения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с поражениями экстракраниальных артерий. В

проведенных многоцентровых рандомизированных исследованиях North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) и European Carotid Surgery Trial (ECST) показано значительное снижение летальности и возникновения инсульта в течение 2 лет после каротидной эндартерэктомии по сравнению с больными, лечившимися консервативно [138, 182]. Консервативная терапия, по сравнению с хирургическими методами, не обеспечивает достаточной коррекции и предупреждения прогрессирования цереброваскулярной недостаточности на фоне атеросклеротического поражения БЦА [35].

В настоящее время каротидная ангиопластика и стентирование стали одной из наиболее актуальных и вместе с тем противоречивых проблем сосудистых вмешательств на сонной артерии [1, 73, 159, 187, 207]. При этом частота осложнений эндоваскулярного лечения стенозирующих поражений сонных артерий продолжает снижаться. Это связано с накоплением опыта проведения процедур, разработкой и внедрением новых систем стентов и защиты головного мозга от дистальной эмболии, усовершенствованием техники вмешательств [1, 2, 168].

В рандомизированном исследовании CREST проведено сравнение результатов КЭ и стентирования сонных артерий. Первичной конечной точкой было сочетание любого инсульта, инфаркта миокарда или смерти в течение периоперационного, раннего и позднего послеоперационных периодов. В результате данного исследования установлено, что значимых различий в развитии первичных точек между КЭ и каротидного стентирования не выявлено (6,8% против 7,2%, $p=0,51$). При этом выявленные различия результатов вмешательств в периоперационном периоде заключались в том, что: меньшее количество инсультов наблюдалось в группе пациентов после КЭ (2,3% против 4,1%, $p=0,012$), а меньшая частота инфаркта миокарда отмечено в группе каротидного стентирования (1,1% против 2,3%, $p=0,032$). Оценка результатов хирургического лечения у пожилых пациентов свидетельствует о

том, что в возрасте менее 70 лет они были намного лучше после каротидного стентирования, а у пациентов в возрасте более 70 лет лучшие результаты отмечены после КЭ [124].

Реваскуляризация экстракраниальных артерий не только способствует профилактике инсульта, но и замедляет развитие когнитивных нарушений, связанных с цереброваскулярной патологией [57, 88, 99]. У пациентов, перенесших ранее острое нарушение мозгового кровообращения, КЭ является эффективным методом профилактики инсульта, прогрессирования нарушений мозгового кровообращения и повышения уровня качества жизни [18].

Вместе с тем, в настоящее время одной из наиболее существенных и до сих пор нерешенных проблем является проблема диагностики, профилактики и лечения церебральной ишемии, в особенности во время оперативного вмешательства [62]. В сосудистой хирургии частота осложнений, связанных с ишемией ГМ, перекрывает все другие, так как до сих пор не разработаны относительно простые и клинически просто реализуемые методы диагностики церебральной ишемии [58].

Анализ современных научных данных показывает, что самое пристальное внимание неврологов, ангиологов, ангиохирургов и других специалистов по сосудистой патологии ГМ привлекает выявление наиболее ранних патологических процессов, которые в перспективе могут привести к необратимым изменениям мозга [33, 210]. Это связано с тем, что в ГМ, несмотря на высокий уровень метаболизма, практически отсутствуют резервы энергетических субстратов, а также с тем, что мозг является одним из наиболее чувствительных органов человеческого организма в отношении дефицита кислорода, а перенесшие гипоксическое повреждение нейроны ГМ не регенерируют [63].

Таким образом, оценка эффективности кислородного обеспечения ГМ, интраоперационный мониторинг функционально-метаболических параметров

ГМ в огромной степени влияют на исход оперативного лечения и, соответственно, на качество жизни пациентов [107, 131]. Учитывая вышеизложенное, необходимы дальнейшие научные исследования кислородного обеспечения ГМ при патологии БЦА и широкое внедрение в повседневную клиническую практику их результатов.

1.2. Патофизиологические механизмы острой ишемии головного мозга

Во время выполнения КЭ одним из этапов операции является временное пережатие сонной артерии, что приводит к ишемии ГМ в той или иной степени. Во время основного этапа операции полушарие ГМ на стороне вмешательства получает кровоснабжение за счет контрлатеральной сонной артерии и позвоночных артерий через виллизиев круг.

На протяжении последних десятилетий постепенно развивалось четкое понимание механизмов острой ишемии ГМ [20]. Считается, что степень повреждающего действия ишемии мозга определяется, прежде всего, глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока [25, 80, 83]. Возникновение инсульта всегда является результатом целого комплекса патофизиологических воздействий, ведущего к острой ишемии ГМ в результате нарушения морфофункциональных свойств сосудов ГМ, дисрегуляции системной гемодинамики и гемостаза [20].

При проведении многочисленных экспериментальных исследований установлено, что при падении уровня кровотока ГМ до 50–55 мл/100 г/мин (при средней норме 70 мл/100 г/мин), т.е. до первого критического уровня, уже возникает торможение белкового синтеза. При уменьшении кровотока на 50% от нормальной величины (35 мл/100 г/мин) – второй критический уровень – происходят активация анаэробного гликолиза, развитие лактат-ацидоза и тканевого цитотоксического отека. Снижение кровотока до 20 мл/100 г/мин – третий критический уровень – приводит к формированию энергетической недостаточности с соответствующими изменениями реакций переноса кислорода в митохондриальной дыхательной цепи до его конечного

потребителя – цитохромоксидазы. В то время возникают дисфункция каналов активного ионного транспорта, избыточный выброс возбуждающих аминокислот. При снижении мозгового кровотока менее 10 мл/100 г/мин развивается аноксическая деполяризация мембран с формированием в этой зоне инфаркта мозга [125, 156].

Показано, что формирование большей части инфаркта ГМ заканчивается через 3–6 ч, однако процесс его «доформирования» продолжается еще 2–3 сут с момента появления первых клинических симптомов заболевания [22].

При развитии ишемии ГМ всегда развивается каскад патобиохимических изменений или «ишемический каскад». Основными звеньями «ишемического каскада» являются [25, 219]:

1. Снижение мозгового кровотока (энергетический дефицит).
2. Избыток глутамата, глутаматная «эксайтотоксичность».
3. Внутриклеточное накопление Ca^{2+} .
4. Активация внутриклеточных ферментов.
5. Повышение генерации активных форм кислорода (АФК), активация свободно–радикальных процессов (СРП) («оксидантный стресс»).
6. Экспрессия генов раннего реагирования.
7. «Отдалённые» последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждения гематоэнцефалического барьера и др.).
8. Некроз, апоптоз и прочие формы гибели нейронов.

Инициаторным механизмом в запуске «ишемического каскада» является снижение мозгового кровотока с развитием дефицита кислорода, а, следовательно, и энергии. В аэробных условиях продукты гликолиза, окисления жирных кислот и аминокислоты окисляются с участием кислорода в дыхательной цепи митохондрий в цикле Кребса, а энергия аккумулируется в форме аденозинтрифосфата (АТФ), причем окисление 1 молекулы глюкозы дает 38 молекул АТФ [25, 80, 125]. При ишемии энергопродукция

осуществляется путем анаэробного гликолиза, реакции которого завершаются образованием только 2 молекул АТФ и накоплением лактата. Клетка в этих условиях расходует гликоген, однако такая стабилизация обычно бывает недолгой и сопровождается достаточно быстрым истощением запасов последнего [25, 156]. Увеличение конечного продукта анаэробного гликолиза – лактата провоцирует внутриклеточный ацидоз. На ранних этапах ишемии его можно рассматривать в качестве защитной реакции, так как снижение водородного показателя (рН) оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны. Но прогрессирование ацидоза вызывает денатурацию некоторых белков и формирование в цитоплазме характерных включений, что проявляется в форме помутнения цитоплазмы («мутное набухание», «зернистая дистрофия»). Дальнейшая усиленная продукция лактата приводит к лимитирующему адаптации метаболическому лактацидозу. На этой стадии гипоксии в клетке формируется истинный дефицит АТФ, поскольку аэробный механизм не функционирует из-за кислородного дефицита, а анаэробный – из-за ацидоза [156]. Наибольшие нарушения возникают в градиент–создающих и сократительных системах клетки, в частности, Na^+ - K^+ -АТФазе. Дефицит энергии не дает этому ферменту нормально работать, что выражается в утрате Na^+ - K^+ -градиента. В результате клетки теряют ионы K^+ , а вне клеток возникает его избыток. Частичная утрата потенциала покоя делает клетки менее возбудимыми. Важнейшим из прямых последствий повреждения Na^+ - K^+ -насоса является проникновение в клетку избытка Na^+ , вызывающего гипергидратацию и церебральный отек [20]. По своей сути локальный отек ГМ является адаптативным саногенетическим процессом, т.к. способствует снижению концентрации гистотоксических веществ в очаге и пограничной с ним зоне, а также обеспечивает свободный доступ иммунокомпетентных клеток в эти области. Одновременно, в связи с первичным повреждением сосудов и вторичным нарушением проницаемости сосудистой стенки начинают формироваться геморрагические очаги с распадом форменных элементов

крови, образованием гемосидерина и фибрина. На второй стадии «ишемического каскада», через 10-30 мин. с момента его возникновения, происходит высвобождение из пресинаптических нервных окончаний избыточных количеств глутамата, который оказывает цитотоксическое воздействие и является основной причиной разрушения клеточных мембран (феномен «глутаматной эксайтотоксичности») [104]. Возбуждение глутаматных N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов приводит к активации Ca²⁺-каналов, усилению поступления внеклеточного Ca²⁺ в клетку и высвобождению внутриклеточного Ca²⁺ из депо, активизируя различные ферментные системы. Это обуславливает нарушение фосфорилирования белков, расщепление фосфолипидов, высвобождение арахидоновой кислоты, образование токсичных продуктов, свободных радикалов, повреждающих рибонуклеиновую кислоту (РНК) и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и оказывающих цитотоксическое, иммуно- и мутагенное действия. Свободные радикалы — это отдельные атомы, группы атомов или молекулы с неспаренным электроном, занимающим наружную орбиту, которая придает молекуле отчетливые химические и физические свойства: высокую реактивность и магнитный момент (магнетизм). Реакции и процессы, идущие с участием свободных радикалов, называют свободнорадикальными процессами (СРП), при этом электронную потерю называют окислением. Наряду с набуханием митохондрий процесс смещается в цитоплазму и выходит на межклеточный уровень, делая гипоксию тканевой. Эти стадии «ишемического каскада» уже не могут быть реверсированы путем восстановления притока кислорода или реперфузией [8, 98]. Образование токсичных свободных радикалов или продуктов, их генерирующих, обуславливает формирование пятой стадии «ишемического каскада», которая характеризуется повышенным синтезом NO, генерацией активных форм кислорода, активацией СРП с развитием оксидантного стресса [20, 92]. В организме человека и животных выявлена сложная сеть СРП. Среди них особое место отводят образованию

двух типов свободных радикалов: активные формы кислорода, а также радикалам органического происхождения, появляющимся при перекисном окислении липидов [84]. Основным механизмом токсичности активных форм кислорода заключается в их способности инициировать перекисное окисление липидов, основным субстратом которого являются полиненасыщенные жирные кислоты плазмолеммы [70]. Агрессивные метаболиты кислорода и продукты перекисного окисления липидов потенцируют нейротоксический эффект глутамата, ведут к постепенному нарастанию концентрации метаболитических ядов (эндогенной интоксикации) и включают механизмы гибели нервных клеток. При этом реакция тканей, граничащих с очагами деструкции, направлена на противостояние их повреждающим воздействиям, которые при неэффективности механизмов детоксикации обуславливают прогрессирование ишемии ГМ [104]. Далее возникают отдаленные последствия «ишемического каскада», такие как реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, выраженные морфофункциональные нарушения гематоэнцефалического барьера и др. Они приводят к проникновению в кровь нейроспецифических белков, стимулирующих образование аутоантител, появление которых способствует еще более значимому повреждению нервной ткани и еще большему нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера с активацией уже вторичной аутоиммунной реакции [25, 26, 27, 80].

Таким образом, ишемия ГМ приводит к целому ряду общих и локальных метаболических и функциональных нарушений, характеризующих сложность, многофакторность и во многом неясность патогенетической структуры данного процесса [20].

1.3. Современные методы диагностики и оценки ишемии головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии

Известно, что КЭ может уменьшить риск инсульта, но несет в себе риск развития послеоперационных осложнений [151, 196]. Это связано с тем, что при выполнении данного вмешательства необходимым условием является временное пережатие сонной артерии, которое может привести к гипоперфузии ГМ и, как следствие, к острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) [174]. Отмечено, что во время выполнения операции чрезвычайно важно осуществить эффективный контроль над функциональным состоянием ГМ, что позволяет своевременно выявлять эпизоды его гипоперфузии и принимать меры по предупреждению или коррекции возникающих нарушений [133], на фоне отсутствия механизмов ауторегуляции артерий ГМ [97].

Во время выполнения КЭ одним из самых эффективных методов мониторинга адекватной перфузии ГМ является оценка неврологического статуса у пациентов, которым операция проводится под местной анестезией [6, 48, 55, 111].

Выполнение КЭ под общей анестезией требует непрямых методов неврологического мониторинга, включающих электрофизиологические методики: электроэнцефалография (ЭЭГ), транскраниальная доплерография (ТКДГ), метод соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), а также измерение ретроградного давления (РД) в сонной артерии дистальнее места окклюзии, исследование кислородного обеспечения ГМ путем измерения насыщения гемоглобина кислородом и парциального насыщения в крови луковицы яремной вены на стороне оперативного вмешательства [5, 42, 72]. Иногда используют комбинацию методик контроля над адекватным кровоснабжением ГМ – мультимодальный нейромониторинг [4].

Оценка функционального состояния мозгового кровообращения неинвазивными методами остаются одной из основных проблем в каротидной

хирургии. Всем методам оценки кислородного статуса ГМ во время проведения операции на сонных артериях присущи определенные, порой весьма существенные недостатки, основным из которых является относительно высокая вероятность получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Однако, у части больных с высоким риском церебральной ишемии в ходе операции необходимо проведение противоишемической защиты, что ограничивает использование электрофизиологических методик [63].

Итак, одним из неинвазивных методов мониторинга внутримозгового кровообращения является ТКДГ, который дает постоянную информацию о скорости кровотока в горизонтальном сегменте средней мозговой артерии (СМА) и других базальных артериях.

Однако, ограничением метода ТКДГ является отсутствие ультразвуковых височных окон, при котором невозможно проведение доплеровского мониторинга [190]. Учитывая данные об отсутствии ультразвукового височного окна у 9-25% больных (R.Giali et. al., 1997), Кунцевич Г.И. с соавторами [54] предложил использовать глазничную артерию для оценки мозгового кровотока в бассейне реконструируемой внутренней сонной артерии (ВСА). При этом, основным критерием оценки гемодинамической ситуации в глазничной артерии и СМА, по данным интраоперационного ультразвукового исследования, была исходная линейная скорость кровотока (ЛСК), величина индекса периферического сопротивления (ИПС) и изменение этих параметров в течение хирургического вмешательства. Снижение ЛСК в глазничной артерии и СМА на 50% и более от исходного уровня явилось показанием к временному шунтированию. Следовательно, результаты этих исследований указывают на то, что мониторинг кровотока по глазничной артерии обладает наибольшей диагностической ценностью. [54].

По данным I.M. Williams et al., 1993 г. у некоторых больных, во время КЭ, несмотря на значительное снижение кровотока по СМА, определяемого при помощи ТКДГ-мониторинга, показатели транскраниальной церебральной оксиметрии оставались неизменными, что свидетельствует о сохранении адекватного уровня мозгового кровотока за счет подключения коллатерального кровообращения [222].

Другим недостатком метода ТКДГ является ослабление сигнала, характеризующееся резким снижением кровотока, вызванное смещением ультразвукового детектора [109, 130].

По данным Игнатъева И.М., 2010 г. решающее значение в определении степени ишемии ГМ во время основного этапа операции имеют данные ЭЭГ в случае невозможности использования ТКДГ [38]. Установлено, что интраоперационные инсульты встречаются реже при селективном использовании шунтов на основе показателей ЭЭГ и мониторинга ССВП, чем при рутинном применении шунтов при выполнении КЭ [38, 225].

Нейромониторинг методом ЭЭГ использует стандартную 16-канальную схему и требует специальную интерпретацию показателей. Но при спектральной обработке данных, некоторые отделы мозга, снабжаемые СМА, могут оказаться вне мониторинга [90, 91]. При снижении мозгового кровотока менее 10–15 мл на 100 грамм ткани в 1 минуту развиваются грубые нарушения клеточного электрогенеза, регистрируемые на ЭЭГ. При снижении мозгового кровотока менее 25 мл/ 100г/ мин во время операции наблюдается патологические изменения на ЭЭГ, что потребует использованию противоишемических методов защиты ГМ [90].

Мониторинг соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) непосредственно связан с кровотоком по СМА, образуясь от 100–250 повторных стимуляций. Увеличение латентности ответа отражает появление эпизода фокальной церебральной ишемии. Однако, несмотря на простоту

метода, фармакологическая протекция и применение метода гипотермии во время операции оказывают влияние на электрофизиологический мониторинг, затрудняя интерпретацию данных [42].

Наиболее распространенным методом оценки ишемии ГМ при КЭ является измерение РД в сонной артерии дистальнее места окклюзии. Однако вопрос об оптимальном уровне РД и способах его увеличения не решен окончательно [74]. Большинство авторов при установлении показаний к установке ВШ на этапе пробного пережатия сонной артерии порогом значения РД используют его снижение ниже 40 мм.рт.ст. [19, 108, 126, 152].

Тем временем снижение РД в ВСА не считается достаточно информативным в связи с высокой частотой ложно-негативных и ложно-положительных результатов. Более информативным представляется индекс ретроградного давления (ИРД), то есть отношение РД к системному артериальному давлению, выраженное в процентах [72] (рис. 1):

$$\text{ИРД (\%)} = \frac{\text{ретроградное давление в ВСА}}{\text{антеградное давление в ВСА}} \times 100\%$$

Рис 1. Формула индекса ретроградного давления.

Одни авторы нормативные значения этого индекса определяют в границах 30-40% [140, 178], другие считают, что допустимый и безопасный уровень составляет 40-50% [73, 78].

Информативность РД и ИРД при непродолжительной окклюзии, может быть недостаточной при длительном пережатии ВСА [73].

Высокой информативностью в оценке кислородного статуса ГМ при КЭ обладает транскраниальная церебральная оксиметрия [17, 43, 47, 106, 190]. Измерение транскраниальной rSO₂ позволяет в реальном времени оценить

кислородный баланс мозговой ткани в бассейне кровоснабжения БЦА как с оперируемой, так и контралатеральной сторон. Динамика rSO_2 на этапе пробного пережатия ВСА при КЭ отражает эффективность коллатерального кровоснабжения и толерантность ГМ к временной ишемии [44, 214], что, возможно, позволит использовать данные параметры при определении показаний к временному шунтированию.

Транскраниальная церебральная оксиметрия позволяет оценить адекватность перфузии мозга и реактивность сосудистого русла при КЭ, имеет выраженную прямую корреляционную связь с линейной скоростью мозгового кровотока [82], является неинвазивным, легко проводимым методом исследования при выполнении КЭ почти у всех пациентов. [191]. Мониторинг в реальном времени во время основного этапа операции позволяет оценить признаки декомпенсации кровообращения ГМ, это дает возможность экстренному принятию мер для его компенсации [16, 17, 56, 64, 105, 163, 203, 222], а после завершения реконструктивного этапа операции, позволяет оценить эффективность реваскуляризации [42].

По данным обзора, проведенного Pennekamp C.W. et al., 2009 г. на основе баз данных PubMed и EMBASE, показано, что церебральная оксиметрия хорошо коррелирует со значениями ТКДГ и ЭЭГ, указывающие на ишемию ГМ. Однако на основании 14 проведенных исследований порог значений оксиметрии для проведения селективного шунтирования ВСА четко не определен, так как показания к установке шунта существенно различаются. Рекомендовано проведение дальнейших исследований данной методики для мониторинга ишемии ГМ [190].

Тем временем, Friedell M.L. et al., 2008 г. показано, что опираясь только на показатели церебральной оксиметрии, установить показания к временному шунтированию потенциально опасно, так как его излишнее применение может привести к интраоперационным ишемическим инсультам [143].

Некоторыми авторами установлено, что метод транскраниальной церебральной оксиметрии при сравнении с югулярной оксиметрией (измерение rSO_2 в яремной вене) имеет большую чувствительность к изменениям церебрального перфузионного давления [176].

Важно, что, получаемая с помощью транскраниальной церебральной оксиметрии информация, не подвержена эффекту внутривенных анестетиков в отличие от всех электрофизиологических методик. Это позволяет использовать данную методику для контроля церебрального оксидативного метаболизма даже на фоне фармакологической противоишемической защиты ГМ [58, 106].

Касаясь сущности метода церебральной оксиметрии, следует отметить, что измерение степени абсорбции света проходит в диапазоне волн от 700 до 1000 нм, способные проникать через биологические объекты. В пределах данного диапазона единственными биологическими субстанциями, имеющими кислородозависимые спектры поглощения, являются гемоглобин и цитохромоксидаза. Окисленная форма цитохромоксидазы демонстрирует широкую полосу поглощения в диапазоне от 780 до 870 нм, с максимумом в области 840 нм. В восстановленной форме, то есть при дефиците кислорода в клетке, эта полоса исчезает. Пик поглощения дезоксигемоглобина приходится на 780 нм, и по мере его перехода в окисленную форму, то есть оксигемоглобин, возникает широкая полоса поглощения в области 900 нм. Содержание окси- и дезоксигемоглобина в мозговой ткани в десятки раз превышает содержание всех других хромофоров. Поэтому данный метод позволяет оценивать кислородный статус гемоглобина, находящегося в исследуемой области ГМ. Главным образом оценивается насыщение кислородом гемоглобина в крови церебральных венозных сосудов, так как на венозные сосуды приходится 85% объема сосудистого русла ГМ [63, 65, 81, 173].

В современных условиях для мониторинга кислородного статуса ГМ широко используется прибор Invos 5100 фирмы Somanetics, USA (рис. 2).



Рис. 2. Прибор Invos 5100.

Используется следующая конструкция сенсора (рис.3). Дальний из детекторов датчика воспринимает излучение, прошедшее через кожу, мышечные ткани, кости черепа и мозг, ближний – только излучение, прошедшее через ткани скальпа и черепа.

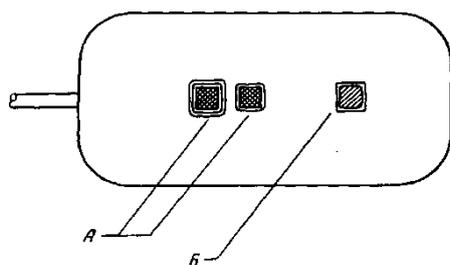


Рис. 3. Сенсор церебрального оксиметра.

А — детекторы, Б — источник света.

Во время исследования датчик накладывается пациенту на неволосистую часть головы на правую и левую лобно-височные области (рис. 4).

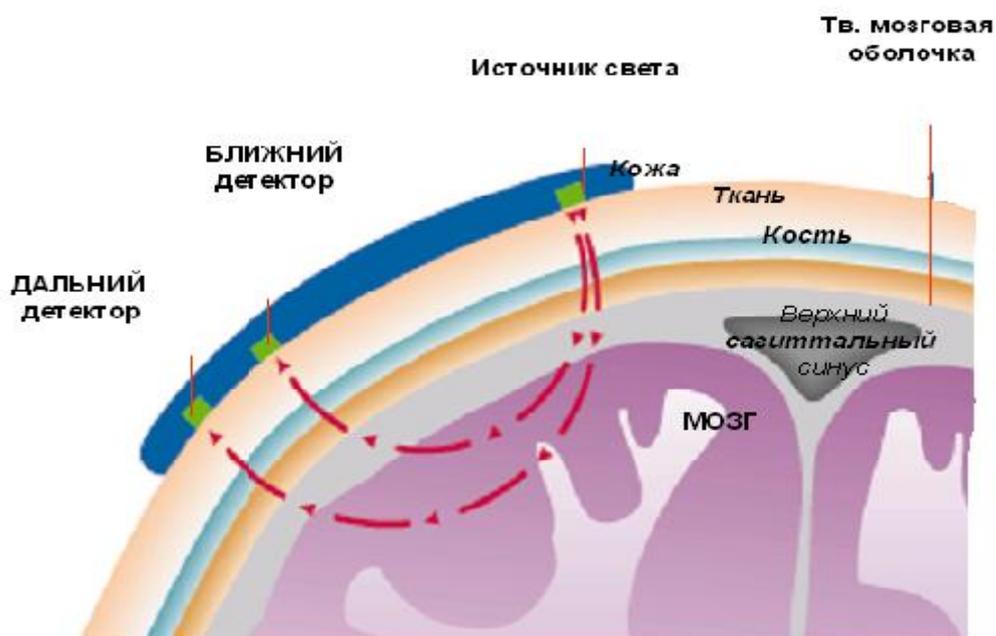


Рис. 4. Схема расположения датчика и прохождения фотона через кожные покровы, мышечные ткани, кость и мозговое вещество.

Результаты исследования здоровых испытуемых без внутричерепной патологии показали, что нормальные величины показателя церебральной оксигенации (rSO_2) при измерении в лобно-височных областях находятся в пределах 60 – 80% [183]. Williams et al., 1993 г. установил наличие статистически значимой корреляции между величиной линейного кровотока по

BCA и значениями rSO_2 ($r=0,25$; $p=0,0013$). По его данным при нормальном мозговом кровотоке все пациенты имели rSO_2 63% и выше, а при снижении кровотока в СМА <120 см/с rSO_2 была $<60\%$ [222].

Gross et al., 1994 г. отметил, что снижение значений rSO_2 до 45% может служить ранним диагностическим критерием развивающегося вазоспазма еще при субкомпенсированной ишемии и до появления очаговой неврологической симптоматики [148]. Рядом авторами установлено, что изменения rSO_2 реагировали на гипоксические эпизоды раньше, чем аналоговая ЭЭГ (32 ± 27 сек и 132 ± 60 сек соответственно, $p < 0,05$) [143, 173].

Прогностическая и диагностическая ценность церебральной оксиметрии возрастает при комплексном анализе изучаемых критериев. При ишемии ГМ компенсаторным механизмом, направленным на ликвидацию тканевого дефицита кислорода, является увеличение его экстракции из притекающей крови, то есть повышение уровня коэффициента экстракции кислорода (КЭК, %) выше нормальных значений (более 30-35%) [63]. Комплексный подход, который состоит в параллельном измерении насыщения кислородом артериальной крови методом пульсоксиметрии и данных церебральной оксиметрии позволяет вычислять артерио-венозную разницу и КЭК.

Другим расчетным показателем является индекс гемодинамического соответствия (ИГС, у.е.), который служит для оценки адекватности кровотока метаболическим потребностям мозговой ткани. В норме ИГС колеблется от 0,67 до 1,0, составляя в среднем 0,84 [94].

Для увеличения диагностической ценности метода церебральной оксиметрии предлагается исследование бифронтального rSO_2 [147], когда осуществляется параллельная регистрация показателей кислородного обеспечения обоих полушарий ГМ. Разность цифровых значений между правым и левым полушариями расценивается как межполушарная асимметрия [94]. Выраженность асимметрии увеличивается у пациентов с

окклюзирующими заболеваниями сосудов каротидного бассейна, пациентов с очаговой неврологической, нейрохирургической патологией [147].

Общность гемодинамики определяет неразрывную связь процесса кровообращения в ГМ и в сердечно-сосудистой системе. [87, 186]. Используя показатели сердечного индекса и концентрации гемоглобина, можно рассчитать такие важные параметры как индексы потребления и доставки кислорода тканям мозга (иПО₂ и иДО₂, соответственно). По изменению уровня иПО₂ и/или иДО₂ можно судить о вовлечении разных звеньев кислородтранспортной системы в патологический процесс.

С помощью физиологических проб можно оценить резервные возможности не только системного, но и мозгового кровотока [71]. Классическими пробами для оценки резервных возможностей сердечно-сосудистой системы являются пробы с физической, с психоэмоциональной нагрузками, а также пробы на толерантность к гипоксии (проба Штанге). Использование нагрузочных проб при проведении ЦО позволяет оценить резервные возможности церебрального кровотока, а также определить механизмы компенсации при его нарушениях.

Физическая нагрузка является естественным видом провокации, позволяющая оценивать функциональную неполноценность гемодинамического обеспечения организма [67].

Кроме того, существуют и другие нагрузочные тесты, как, например, психоэмоциональные, которые доказали свою эффективность в оценке церебрального кровообращения у пациентов как сердечно-сосудистого, так и неврологического профиля. При интеллектуальной деятельности, связанной с обдумыванием, напряжением памяти и выбором решения, наряду с очаговым повышением мозгового кровотока имело место и общее повышение кровотока по всему полушарию в среднем на 10%. Генерализованное повышение мозгового кровотока наблюдалось особенно отчетливо в тех случаях, когда

испытуемые имели трудности при выполнении тестов и испытывали значительное эмоциональное напряжение [32, 212]. Измерение КЭК в покое и при выполнении повышенной умственной нагрузки позволяет оценить резервные возможности мозгового кровотока. Если при выполнении нагрузки артерио-венозная разность снижается на 4% и более, то можно сделать вывод о повышении резервного церебрального кровотока. Если же артерио-венозная разность при выполнении умственной нагрузки не изменяется, можно заключить, что резервный церебральный кровоток отсутствует [71].

В настоящее время при проведении КЭ при определении показаний к временному шунтированию при помощи церебральной оксиметрии используют не абсолютное значение показателя rSO_2 , а его интегральное значение – снижение rSO_2 на 20% от исходного значения, которое оценивается через 2 минуты от начала пробного пережатия ВСА [122, 179, 229]. Некоторые авторы порогом снижения rSO_2 считают снижение rSO_2 на 16% от исходного уровня [190].

Таким образом, транскраниальная церебральная оксиметрия – весьма перспективный метод, представляющий информацию о степени оксигенации тканей. Обладает рядом преимуществ: неинвазивность и возможность в реальном времени наблюдать за динамикой изменения кислородного статуса тканей, что более рационально и информативно, чем интерпретация абсолютных данных однократных измерений. Однако вопрос об оптимальном безопасном уровне показателей rSO_2 во время выполнения КЭ не решен окончательно и требует дальнейшего изучения.

В заключении необходимо отметить, что, несмотря на обилие научных работ в определении показаний к применению противоишемической защиты ГМ, проблема адекватной своевременной диагностики интраоперационной церебральной ишемии и её коррекции не решена окончательно, что требует проведения исследований в данном направлении.

Таким образом, все вышеуказанные методики оценки ишемического повреждения головного мозга показывает либо уровень коллатерального кровотока, либо увеличение поглощения кислорода в протекающей крови. Они не характеризуют реальный метаболизм тканей мозга в бассейне выключенной из кровотока ВСА. Да и определить этот бассейн можно только условно из-за существующего Виллизиева круга кровообращения, который компенсирует кровоснабжение зоны временной ишемии за счет перераспределения потока крови из зон излишнего кровотока в участки сниженного потока крови.

1.4. Маркеры повреждения головного мозга в диагностике ишемии головного мозга

Несмотря на снижение летальности при КЭ за последние годы до 0,5-4%, риск периоперационных сосудисто-мозговых осложнений составляет от 27 до 44% [72, 110]. Среди осложнений основными являются ишемические нарушения ГМ на этапе пережатия ОСА. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение механизмов нейронального повреждения при проведении КЭ и улучшение защиты мозга при ангиохирургических вмешательствах [86, 220].

Чрезвычайно актуален вопрос о взаимосвязи интраоперационных изменений гемодинамики в каротидной системе с состоянием вещества ГМ. [54].

Трудности оценки острой церебральной ишемии определяется широким спектром изменений, которые могут произойти: от клинически очевидного инсульта до тонких нейропсихологических нарушений. Vanninen et al., 1996 г. продемонстрировали через месяц после КЭ в 63% случаев ухудшение когнитивной функции и только в 5% случаев явный неврологический дефицит. Кроме того, нейропсихологические тесты, для объективизации последствий периоперационной ишемии ГМ, могут быть ненадежными или трудно интерпретированы из-за влияния общего состояния пациента, тревожности и результата операции [216].

В качестве маркеров тканевого повреждения мозга в последние годы предлагается использовать ряд нейроспецифических белков, входящих в состав нервной и глиальной ткани и появляющихся в крови в повышенных концентрациях при различных повреждениях мозга [69, 102].

Известно, что в результате гибели клеток мозга в крови нарастает концентрация нейротрофинов - веществ белковой природы, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность нейронов и глиальных клеток [52].

Нейротрофины - эндогенные пептиды головного мозга, участвующие в контроле процессов физиологического развития нейронов, сохранения структурной и функциональной целостности нервных или глиальных клеток. Различные факторы роста, обеспечивающие трофическую поддержку нейронов, проявляют защитное действие на моделях повреждения нейронов *in vitro* [160]. Существенной представляется нейропротекторная роль нейротрофинов в процессах, связанных с дегенерацией нервной ткани [139].

Выделенные из мозга протеины, такие как S100 и NSE были предложены в качестве биохимических маркеров неблагоприятного неврологического исхода у больных при черепно-мозговой травме [184, 193, 202], субарахноидальных кровоизлияниях, инсультах и иных неврологических расстройствах [142, 144, 201, 226].

Протеин S100 является специфическим белком астроцитарной глии. Астроглиальные клетки – это наиболее многочисленные клетки в мозговой ткани. Они образуют трехмерную сеть, которая является опорным каркасом для нейронов. Увеличение концентрации S100 в спинно-мозговой жидкости и плазме является маркером повреждения ГМ. У пациентов с повреждениями мозга при раннем определении содержание S100В отражает степень повреждения мозга. Исследования S100 полезны как для мониторинга, так и для определения прогноза течения заболевания. Некоторые зарубежные авторы [119, 153, 188, 189, 192] указывают на прогностическую значимость увеличения S100 в крови для исходов реанимации и интенсивной терапии. Если накопление S100 в крови продолжается на 24, 48 и 72 ч после травмы, риск летального исхода повышается. Абсолютным предиктором летального исхода является повышенный уровень S100 к 84 ч после черепно-мозговой травмы. У пациентов с благополучным исходом и восстановлением функций ЦНС уровень S100 нормализуется к 48 ч после травмы. Наибольшая чувствительность маркера S100 характерна для локальных травм и менее значима для множественных сочетанных повреждений ГМ. [119, 189, 208].

Повышение S100 в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено активацией микроглии. Было показано, что в ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в периинфарктной зоне экспрессируют S100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более трех дней после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер повреждения. Концентрация S100 может иметь как диагностическое, так и прогностическое значение, являясь ранним маркером повреждения ГМ при различных патологических состояниях. Основываясь на концентрациях S100, возможно оценивать эффект лечения [208].

Ряд исследователей представили свои результаты о том, что экстрацеребральные повреждения имеют значительное влияние на уровень S100 и снижают его информативность и специфичность. Это связано с тем, что источником протеина, поступающего в системный кровоток, могут выступать другие органы и ткани помимо центральной нервной системы [184, 193, 201, 215].

Найденные данные о влиянии экстрацеребральных поражений на уровень S100 позволили дать рекомендации о необходимости комбинировать измерение S100 с другими биомаркерами, такие как нейронспецифическая енолаза или глиальный фибриллярный кислый белок, которые показали высокую специфичность как маркеры патологических процессов в центральной нервной системе. Возможная комбинация измерения S100 и данных протеинов может обеспечить более высокую специфичность для оценки интракраниальной патологии, чем сывороточное измерение только одного S100 [184, 193, 201].

Раннее определение и контроль уровня S100, а также одновременные исследования S100 и NSE позволяют выявить и подтвердить наличие

повреждений мозга во время основного этапа КЭ, когда возможно успешное лечение [205].

Основным маркером повреждения нервной ткани является NSE, являющимся внутриклеточным ферментом центральной нервной системы, присутствующим в клетках нейроэктодермального происхождения (в нейронах ГМ и периферической нервной ткани). NSE является общим нейрон-специфическим маркером всех дифференцированных нейронов [53, 169]. При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в спинномозговой жидкости или сыворотке крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера. NSE характеризует степень постишемического повреждения мозга. Фермент NSE был идентифицирован и изучен в 70-80-х гг. 20-го столетия. За этот период накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, касающийся анализа NSE в биологических жидкостях при различных патологических состояниях [11, 49, 195].

В 1992 - 1994 гг.. A.J. Rabinowicz et al. доказали возможность использования NSE как лабораторного критерия в оценке степени поражения нейронов при ишемических и геморрагических инсультах. Авторами обнаружен эффект повышения концентрации NSE в сыворотке крови больных с инсультами и продемонстрирована корреляционная зависимость уровня этого антигена от тяжести патологического процесса [195]. Также выявлена взаимосвязь показателей NSE с прогнозированием течения и последствия перенесенного инсульта в отдаленном периоде [49].

По данным ряда авторов, время полужизни белка S100B составляет 25 мин. Он элиминируется главным образом почками, при сохранении белка после операции на сердце через 2 дня более 0,5 мкг/л указывает на наличие у пациента неврологических осложнений [161, 162].

После острого ишемического инсульта увеличение концентраций протеина S100 регистрируется, начиная с 8 часов, и достигает максимума через 2 - 3 дня [136].

Было доказано, что протеин S100 и NSE являются надежными маркерами при травме ГМ [224], инсультах, остановках сердца [172] и аортокоронарном шунтировании [145, 209].

По сравнению с протеином S100 у NSE отсутствует специфичность, позволяющая оценить повреждение ГМ, но ее использование одинаково достоверно для оценки повреждений и прогнозирования исхода при инсульте [227] или после сердечной реанимации [199]. Одни авторы показывают, что при тяжелой клинической картине регистрация именно уровня NSE, а не уровня протеина S100 может предсказать летальный исход [218].

Известно, проведение КЭ под местной анестезией по сравнению с наркозом ассоциируется с рефлекторной гипертонией и с сохранением цитохромоксидазы, что обеспечивает защиту ГМ от ишемического повреждения. В проведенном исследовании Wijeyaratne et al в 2009 г, установлен, что выполнение КЭ под общей анестезией связано с повышением NSE в яремной вене, по сравнению с местной анестезией. Показатели уровня протеина S100 были низкими и не увеличивались по сравнению с исходным значением при выполнении КЭ под местной и общей анестезией. [221].

Martens et al. выявили у пациентов, находящихся в коме после развития ОНМК, повышение показателя в сыворотке крови протеина S100 через 24 часа выше 0,7 мкг/л может быть предиктором отсутствия положительной динамики, с прогностической чувствительностью до 95% и высокой специфичностью до 96% [171].

Несмотря на множество работ, посвященных биохимическим маркерам оценки повреждения ГМ до настоящего времени еще не выделен идеальный нейроспецифический биохимический маркер для диагностики ишемического

инсульта. Лишь только комбинированное использование нескольких маркеров позволяет правильно оценить ишемию ГМ [112].

В отечественной литературе изучение ишемии ГМ определением нейромаркеров протеина S100 и NSE при проведении КЭ проводили Мальченко А.Л. и др. Авторы указывают, что применение нейромониторинга при помощи нейромаркеров протеина S100 и NSE, церебральной оксиметрии, позволяет достоверно оценить эффективность интраоперационной противоишемической защиты ГМ и своевременно выявить ранние постишемические нарушения ГМ. Было отмечено, что введение перфторана позволяет улучшить оксигенацию ГМ, предотвратить развитие критических показателей газового состава крови и метаболизма ГМ, подтверждена эффективность использования нейромониторинга с использованием церебральной оксиметрии и нейромаркеров. Пик концентрации протеина S100 в контрольной группе наблюдался на 3 этапе (пуска кровотока по ВСА), и составлял в среднем 132 нг/л, а в основной группе - 112 нг/л, (использовался метод защиты ГМ перфтораном) [66].

Таким образом, изучение динамики маркеров повреждения ГМ при выполнении операций на сонных артериях открывает дополнительные возможности для исследования гипоксических процессов в ткани мозга в интраоперационном периоде и в раннем послеоперационном периоде.

1.5. Методы интраоперационной защиты головного мозга от ишемии при выполнении каротидной эндартерэктомии

По данным разных авторов при выполнении оперативных вмешательств на артериях каротидного бассейна риск ишемического поражения ГМ в результате церебральной гипоперфузии отмечен в пределах от 1,5 до 13% от числа оперированных больных [129, 132, 155].

В связи с этим, интраоперационная защита ГМ в период временной окклюзии ВСА остается на сегодняшний день серьезной проблемой при хирургическом лечении патологии сонных артерий, от решения которой во многом зависит успех операции [101].

Наиболее распространенным способом защиты ГМ в хирургии сонных артерий является временное шунтирование, заключающееся в сохранении регионарной гемодинамики и перфузионного давления в бассейне оперируемой артерии. Сущность метода заключается в том, что после пережатия сонных артерий и выполнения артериотомии в просвет ВСА и ОСА вводят ВШ, через который поступает кровь в сосуды ГМ на этапе реконструкции ВСА. После эндартерэктомии, перед пуском кровотока по ВСА ВШ удаляется [73].

Использование ВШ при проведении КЭ является спорным вопросом [108, 175, 185]. Эта процедура имеет ряд значимых ограничений и применяется выборочно, у больных не толерантных к пережатию ВСА, так как само по себе введение ВШ несет риск развития осложнений, а также ограничивает экспозицию внутренней поверхности артерии [73]. В ряде исследований отмечено, что в применении ВШ нуждаются лишь 4,2% больных, если контралатеральная ВСА проходима и 20% больных, у которых она окклюзирована. Поэтому, если рутинно применять шунт, то более чем 80% операций окажется необоснованным и увеличит число осложнений [19].

Предложены несколько методов установки ВШ. Был предложен метод временного пункционного каротидного шунтирования, который является физиологическим способом защиты ГМ при проведении КЭ, позволяющий сохранить непрерывный кровоток по сосуду на основных этапах выполнения

этой операции. [60]. Однако применение этого метода шунтирования может привести к отслоению интимы ВСА дистальнее установленного зажима и привести к мозговым осложнениям. Поэтому в настоящее время основным методом установки ВШ является внутрисосудистый.

При рутинном использовании ВШ, по данным интраоперационной ТКДГ, во всех случаях регистрировались множественные микроэмболические сигналы, что свидетельствует в пользу селективного их использования [100]. Так, в исследовании, проведенном Giali R. et al., 1997 г, при доплеровском мониторинге СМА во время проведения КЭ количество микроэмболий между пациентами с использованием ВШ и без использования шунта составило 23,6 против 12,7, соответственно ($p=0,05$) [146].

При селективном использовании ВШ Wisman et al., 2011 г установили, что на 30-дневную летальность или инсульт влияет симптомность поражения сонной артерии или количество периоперационной микроэмболии, пол и возраст, а не время от начала временной окклюзии ВСА до установки ВШ [223].

Как показал Aburahma A.F. et al., 2011 г, который представил обзор (по данным PubMed / MEDLINE) для выявления всех опубликованных исследований операций КЭ в период с января 1990 по декабрь 2010 года, где имелись неоднозначные данные о целесообразности применения ВШ. В данном обзоре, на основе показателей ЭЭГ, ТКДГ, РД и ССВП, анализировался периоперационный результат операций при рутинном шунтировании, без использования шунта и при селективном шунтировании сонной артерии. Установлено, что при рутинном использовании ВШ периоперационные инсульты составили 1,4%, а без использования шунтов - 2% случаях. Между тем, инсульты встречались при селективном использовании ВШ при мониторинге методом ЭЭГ - 1,6%, ТКДГ – 4,8%, измерения РД – 1,6%, ССВП – 1,8% и местной анестезии – 1,8%. Показано, что рутинное и селективное шунтирование ВСА связано с более низким периоперационным риском

инсульта [108]. Следует указать, что в данном исследовании не были включены операции с применением метода транскраниальной ЦО.

Другим методом защиты ГМ во время КЭ является краниocereбральная гипотермия (КЦГ). Впервые общую гипотермию применили Lewis и Taufic в 1953 г с целью выключения сердца из кровообращения при коррекции вторичных дефектов межпредсердной перегородки. В нашей стране первую операцию на «сухом» сердце в условиях гипотермии выполнил профессор Е.Н. Мешалкин в 1955 году. В Новосибирском НИИ патологии кровообращения имени Е.Н. Мешалкина накоплен большой опыт применения гипотермии в кардиохирургической практике. С учетом накопленных теоретических знаний и клинического опыта противоишемической защиты мозга во время проведения операции КЭ по показаниям возможно выполнение краниocereбрального охлаждения на фоне многокомпонентной общей анестезии [45, 59, 61, 68].

Еще одним способом интраоперационной защиты ГМ при КЭ является регулярное использование искусственной артериальной гипертензии, в котором используются стандартные сердечно-сосудистые препараты для поддержания уровня мозговой перфузии и уменьшения потребности в каротидном шунтировании для предотвращения инсульта [114, 157, 165, 211].

Для оптимального уровня искусственной артериальной гипертензии Покровским А.В. рекомендовано, прежде всего, ориентироваться не на артериальное давление, зафиксированное у больного в операционной, а на обычный для него уровень артериального давления. Если больной нормотоник, то целесообразно, чтобы артериальное давление в это время было на 20–30 мм.рт.ст. выше исходного. Если больной обычно имеет повышенное артериальное давление, особенно важно, чтобы в это время операции оно было на дооперационном уровне, а не нормальным [72].

В проведенном исследовании Eric J. Heyer, 2014 года показано, что при временной окклюзии ВСА искусственное повышение уровня артериального давления более 20% от исходного уровня сопровождается с более низким

риском развития когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде по сравнению с пациентами, у которых не было применена артериальная гипертензия более 20% от исходного уровня [137].

Таким образом, учитывая высокую частоту периоперационных инсультов, проблема адекватного обеспечения защиты ГМ от интраоперационной ишемии остается весьма актуальной и требует поиска альтернативных способов нейромониторинга во время операции, а также необходимо уточнить показания к применению тех или иных методов защиты ГМ.

На основании анализа информации, приводимой в современных источниках, можно констатировать следующее:

- отсутствие единого подхода в тактике хирургического лечения стеноза сонных артерий и единых взглядов на закономерности развития ишемии ГМ, что отражает сложность и недостаточную изученность актуальной научно-практической задачи: влияние временной окклюзии ВСА на ишемическое повреждение ГМ при проведении КЭ у пациентов со стенозами сонных артерий;

- при проведении ряда исследований выявлены различные тактические подходы в диагностике и лечении пациентов со стенозами сонных артерий. Однако их разноречивость диктует необходимость дальнейшего изучения и уточнения в развитии хирургических технологий при стенозах сонных артерий;

- повышение эффективности хирургического лечения стенозов сонных артерий невозможно без совершенствования мероприятий диагностических и хирургических технологий по контролю над возникающими нежелательными осложнениями;

- многочисленные исследования результатов КЭ в настоящее время не позволили дифференцировать интраоперационный инсульт, связанный с

временным исключением кровотока по оперируемой сонной артерии с поздним осложнением, которая развивается в результате эмболического генеза при технической манипуляции в момент выделения ВСА, удаления бляшки или установлении временного шунта.

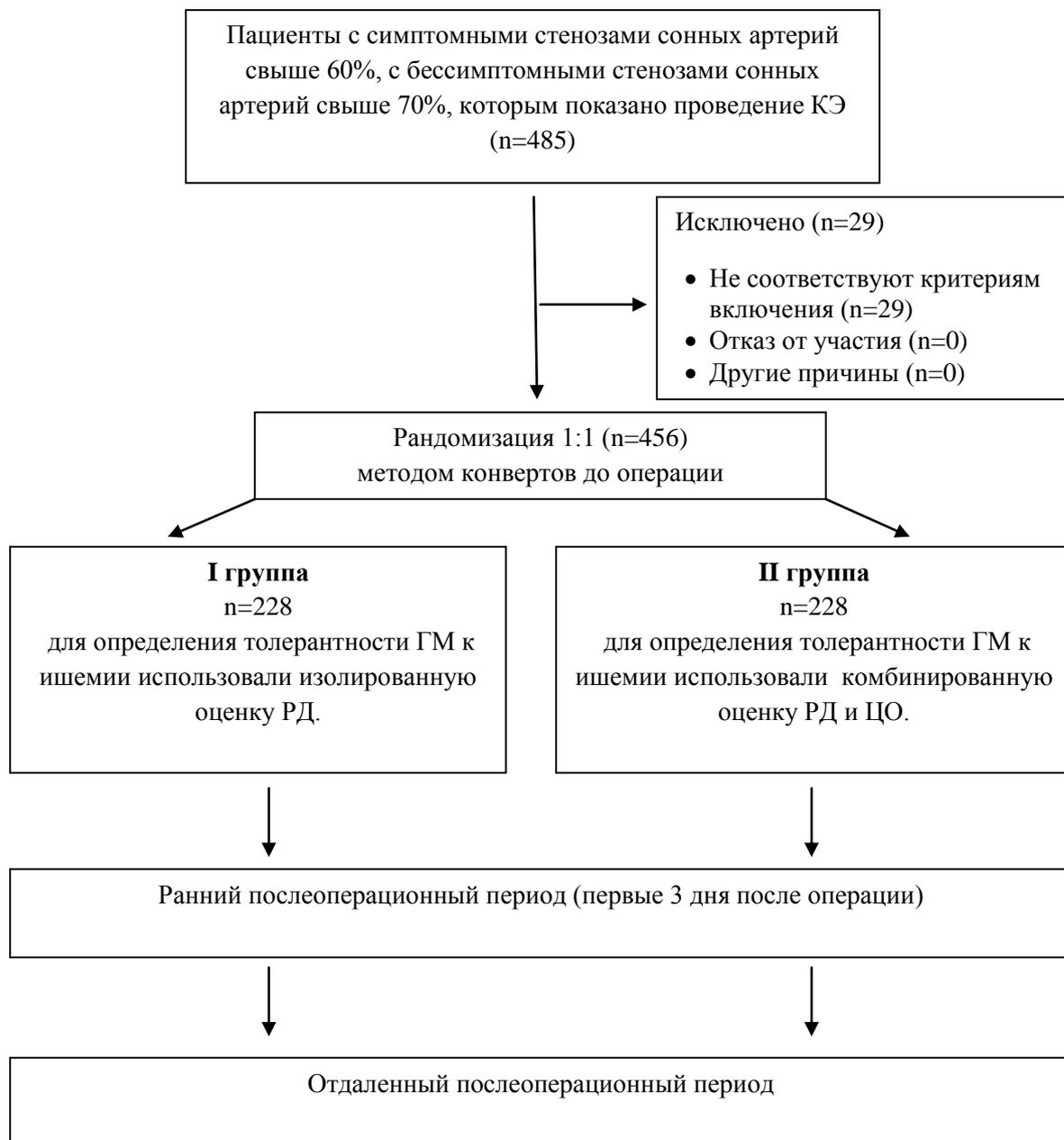
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика пациентов

В исследование включено 485 пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии, перенесшие операцию КЭ в ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в период с 2008 по 2012 гг. Все пациенты оперированы ангиохирургами равной квалификации.

Данное исследование по дизайну – пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное (рис. 5).

Дизайн исследования (рис 5.)



Критерии включения

Критериями включения пациентов в исследование явились: пациенты с симптомными стенозами сонных артерий свыше 60%, а также бессимптомные стенозы сонных артерий свыше 70%.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 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.

Конечные точки

- 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 бессимптомные стенозы сонных артерий. Оценка ишемии ГМ проводилась на основании маркеров повреждения ГМ (S100 и NSE).

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 rSO₂ или РД, в просвет ВСА шунт не устанавливался.

Степень снижения уровня rSO₂ от исходного значения в процентах определяли по формуле (рис. 6):

$$\Delta rSO_2 \text{ x (\%)} = 100\% - \frac{\text{уровень rSO}_2 \text{ во время пробной окклюзии}}{\text{уровень rSO}_2 \text{ до пробной окклюзии}} \times 100\%$$

Рис. 6. Формула степени снижения уровня rSO₂ от исходного значения в процентах.

Клинико-ангиологическая характеристика групп пациентов приведена в табл. 2.

Табл. 2. Клинико-ангиологическая характеристика групп 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 контрлатеральной 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 артерий атеросклерозом	411 (88%)	198 (86%)	206 (90%)	0,23
Ишемическая болезнь сердца	408 (89%)	199 (87%)	209 (91%)	0,12
Перенесенный инфаркт миокарда	108 (23%)	55 (24%)	53 (23%)	0,82
Реваскуляризация миокарда:	260 (57%)	132 (58%)	128 (56%)	0,70
из них проведенных операций:	187 (41%)	98 (45%)	89 (36%)	0,39
- АКШ	96 (20%)	43 (19%)	53 (23%)	0,25
- ЧТКА со стентированием				
Перенесенные КЭ на контралатеральной ВСА	54 (12%)	25 (11%)	29 (13%)	0,56
Перенесенное стентирование контралатеральной 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 $p < 0,05$.

В среднем возраст больных составил $63 \pm 7,7$ лет, при этом достоверного различия в группах не выявлено ($p = 0,24$). Среди обследованных больных мужчин были 343 (75%), женщин - 113 (25%). Статистически значимых различий в распределении пациентов по полу в группах не выявлено ($p = 0,33$).

Для оценки степени хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) пациентов пользовались классификацией А.В. Покровского (1978 г).

I степень - бессимптомная, отсутствие признаков ишемии головного мозга при доказанном поражении сонных артерий,

II степень - преходящие нарушения мозгового кровообращения,

III степень - хроническая цереброваскулярная недостаточность (дисциркуляторная энцефалопатия),

IV степень - ишемический инсульт и его последствия

В структуре ХНМК преобладала 3 степень - дисциркуляторная энцефалопатия - 286 (63%) пациентов. Пациентов с симптомными стенозами ВСА, т.е. перенесших преходящие нарушения мозгового кровообращения или ишемический инсульт, составил 155 (34%), что говорит о тяжести данной когорты пациентов. Достоверной разницы в исследуемых группах по степени ХНМК (в I ст. ($p=0,55$), II ст. ($p=0,28$) и IV ст. ($p=1,00$)) не выявлено.

Степень стеноза ВСА составила в среднем $73,1 \pm 10,1$. Степень стеноза луковицы ВСА рассчитывали согласно рекомендациям ECST, по формуле: $ECST = B * 100\% / C$. Для наглядности измерение степени стеноза ВСА показано на рис. 7.

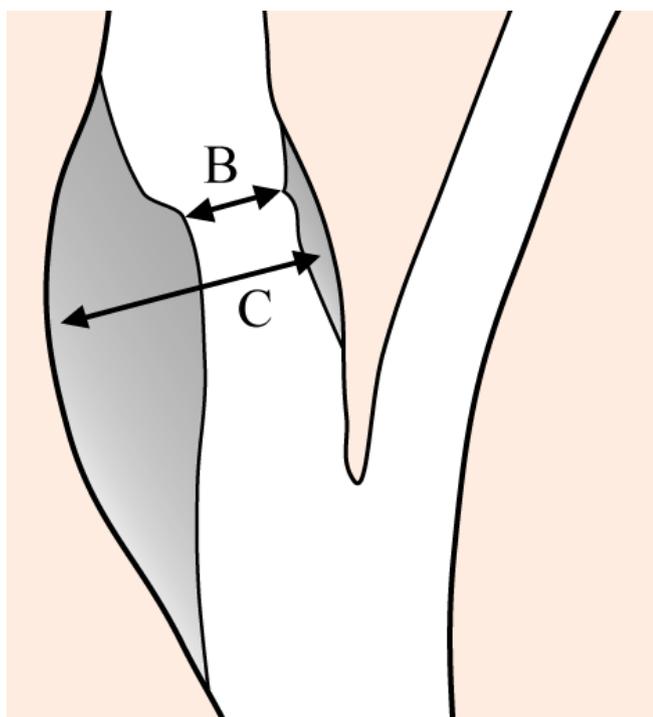


Рис. 7. Измерение степени стеноза ВСА.

По степени стеноза ВСА по ECST группы не имели достоверной разницы ($p=0,88$). Показаниями к проведению КЭ являются стеноз ВСА более 60% по ECST при симптомном поражении, стеноз более 70% по ECST при бессимптомном поражении ВСА.

Двусторонний характер атеросклеротического поражения сонных артерий выявлен у 154 (32%) пациентов. Достоверной разницы в группах по наличию гемодинамически значимого стеноза контрлатеральной ВСА и окклюзии контрлатеральной ВСА не выявлено ($p=0,69$). Из них у 42 (9%) больных была диагностирована окклюзия контрлатеральной ВСА. При этом достоверного различия в группах по наличию окклюзии контрлатеральной ВСА не выявлено ($p=0,74$). При двустороннем гемодинамически значимом стенозе сонной артерии выбор стороны хирургической коррекции осуществлялся индивидуально с учетом неврологического статуса, стабильности атеросклеротической бляшки, степени стеноза ВСА.

КЭ по поводу стеноза сонных артерий ранее на контрлатеральной стороне ВСА перенесли 54 (12%) пациента, стентирование ВСА – 9 (2%) пациентов. При этом достоверной разницы в группах по перенесенной реваскуляризации контрлатеральной ВСА не выявлено ($p=0,56$ и $p=0,73$). По данным МСКТА интракраниальных артерий разомкнутый виллизиев круг выявлен у 273 (64%) пациентов, и они встречались одинаково часто в 2-х группах ($p=0,39$).

Гемодинамически значимое поражение позвоночных артерий (в сочетании со стенозом более 60% и окклюзии) выявлено у 148 (32%) пациентов, при этом достоверной разницы в группах не выявлено ($p=0,42$).

В 411 (89%) случаях поражение магистральных артерий носили мультифокальный характер, при этом достоверной разницы в группах не было отмечено ($p=0,23$). 408 (89%) пациентов были с сопутствующей ишемической

болезнью сердца, при этом достоверной разницы в группах не было отмечено ($p=0,12$). Из них 108 больных (23%) ранее перенесли инфаркт миокарда, без достоверных отличий в группах ($p=0,32$). Всем больным проводилась селективная коронарография. 260 (57%) пациентам ранее выполнена реваскуляризация миокарда, при этом разницы в группах не было отмечено ($p=0,70$). При этом достоверной разницы в количестве проведенных АКШ в группах не выявлено ($p=0,39$): в I группе – 98 (45%), во II группе – 89 (36%). Достоверного различия в проведении стентирования коронарных артерий между пациентами групп не выявлено ($p=0,25$): в I группе – 43 (19%), во II группе – 53 (23%). 358 (78%) больных страдали 2-3 функциональным классом хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, при этом достоверного различия между группами не отмечено ($p=0,82$).

Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей наблюдалось у 188 (41%) больных, при этом достоверного различия между группами не отмечено ($p=0,34$).

АГ выявлена у 421 (94%) пациентов, достоверной разницы в группах не выявлено ($p=0,32$). Пациенты, которые поступали в клинику для оперативного лечения, были с скорректированными показателями АД с подобранной адекватной гипотензивной терапией.

Больных с сахарным диабетом оперировались 108 (24%), при этом достоверной разницы в группах не выявлено ($p=0,82$). До операции и после операции больные с сахарным диабетом осматривались эндокринологом.

Все пациенты для коррекции дислипидемии принимали препараты группы статинов. Общий холестерин у пациентов варьировал от 2 до 11,6 ммоль/л и составил в среднем $5,5 \pm 0,3$ ммоль/л. Различия в группах по уровню холестерина не выявлено ($p=0,99$). В стационаре все больные продолжали принимать статины, при необходимости им проводилась корректировка дозировки статинов или заменяли на другой препарат.

Курящих пациентов было до операции 176 (38%), количество их в группах не различались ($p=0,84$).

По интраоперационным параметрам: ретроградное давление в ВСА составило в среднем $65,6\pm 21,7$ мм.рт.ст. и длительность временной окклюзии ВСА - $29,3\pm 8,3$ минут, при этом достоверного различия данных параметров в группах не выявлено ($p=0,92$ и $p=0,16$ соответственно).

Итак, по клинико-ангиологической характеристике групп пациентов принципиальных различий по возрасту, полу, тяжести состояния, по выраженности стенозирования сонных артерий, по тяжести сопутствующей патологии, интраоперационным параметрам не выявлено.

По данным дуплексного сканирования сонных артерий, на основании анализа В-режима, по структуре, в подавляющем большинстве преобладала гиперэхогенная АСБ и составила – 87%. Гетерогенная АСБ составляли в 7%, гипоэхогенная АСБ – 6%. В 69% случаях протяженность АСБ составляла более 20 мм и они расценены как протяженные стенозы ВСА.

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 «метода конвертов» 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.

2.2. Методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное общеклиническое и инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы. Пациенты обследовались в следующие этапы:

- до операции;
- во время операции;
- в послеоперационном периоде перед выпиской из стационара до 30 дней после операции
- в отдаленные сроки от 30 дней до 4 лет.

2.2.1. Клиническое обследование

Общеклинические методы обследования включали сбор жалоб, анамнеза, осмотр, проводимый специалистами – неврологом, кардиологом, ангиохирургом. Из перенесенных заболеваний фиксировались: инсульт, стенокардия, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия и другие.

Неврологом оценивался неврологический статус и жалобы в предоперационном и ближайшем послеоперационном периодах. В послеоперационном периоде оценивалось наличие посттравматической невропатии периферических нервов и неврологический дефицит центрального генеза. При необходимости применяли дополнительные инструментальные методы обследования (МРТ, МСКТ головного мозга)

Оценивался кардиоваскулярный резерв и другие сосудистые заболевания аорты и её ветвей. Перед операцией всем пациентам проводили коронарографию, при наличии показаний выполняли аортографию и ангиографию артерий нижних конечностей.

Для решения поставленных в настоящем исследовании задач проводился ряд инструментальных исследований, которые включали: дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, дуплексное транскраниальное сканирование, мультиспиральная компьютерная томография ангиография брахиоцефальных артерий, транскраниальная церебральная оксиметрия, при необходимости магнитно-резонансная томография головного мозга. Всем пациентам для оценки функции сердца выполнялась электрокардиография, эхокардиография, коронарография.

2.2.2. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось всем больным с применением ультразвуковой системы «Vivid 7» (General Electric, Норвегия, регистрационный номер ФС №2005/100). Исследование проводилось линейным датчиком с частотой 12 МГц с применением цветного картирования. В основе дуплексного сканирования лежит сочетание получения изображения в В-режиме за счёт прямого отражения ультразвукового луча от структур различной эхогенности с одновременным исследованием кровотока в нём, основанном на эффекте Доплера. С помощью дуплексного сканирования определяли локализацию и протяжённость атеросклеротических бляшек, процент стенозирования артерии, стабильность бляшки.

Рассчитывали степень стеноза луковицы ВСА согласно рекомендациям ECST [138]. Для получения информации о состоянии просвета сонной артерии дуплексное сканирование проводили в сагитальной и поперечной плоскостях. Первый подход основан на интерпретации данных ультразвукового изображения в В-режиме и цветного доплеровского картирования. Практически, процент стеноза в этом случае может быть определен на основании расчета площади поперечного сечения (S_a) и по диаметру сосуда (S_d). При втором подходе анализируют данные сдвига доплеровского спектра частот в зоне атеросклеротической бляшки, для чего помещают контрольный

объем в просвет сосуда и плавно перемещают его в позицию до, над и непосредственно за бляшкой, а также дистальнее её, одновременно регистрируя и оценивая сдвиг доплеровского спектра частот, а также максимальную скорость кровотока.

Гемодинамически значимыми считали стенозы ВСА при симптомном поражении более 60% по ECST и бессимптомном поражении более 70% по ECST, также при ускорении линейной скорости кровотока над сужением более 150 см/с.

О плотности атеросклеротических бляшек судили, сравнивая их с эхогенностью просвета сосуда и адвентицией: при этом эхогенность жидкости принималась как низкая, а эхогенность адвентиции как высокая.

2.2.3. Транскраниальное дуплексное сканирование

Для оценки состояния Виллизиева круга, интракраниального сосудистого русла и определения цереброваскулярного резерва с целью уточнения степени риска возникновения пери- и послеоперационного инсульта применялось транскраниальное дуплексное сканирование интракраниальных артерий. Исследование проводилось на аппарате ультразвуковой системы «Vivid 7» (General Electric, Норвегия, регистрационный номер ФС №2005/100). Интракраниальное кровообращение оценивали через ультразвуковые окна: транстемпоральное, субокципитальное и трансорбитальное. Оценивался кровоток по средним, передним и задним мозговым артериям, в сифонах и терминальных отделах ВСА, в бассейнах глазничных артерий, по основной артерии и в экстрадуральных и терминальных сегментах позвоночных артерий. Для локализации М1– М2 сегментов средней мозговой артерии, А1 сегмента передней мозговой артерии, Р1–Р2 сегментов задней мозговой артерии и функционирующих артериальных анастомозов использовалось транстемпоральное окно. Для локализации интракраниального отдела вертебрально-базилярной системы применяли субокципитальное окно, а для

локализации глазничной артерии и сифонов ВСА – трансорбитальное окно. Определялись гемодинамические показатели: линейная скорость кровотока (ЛСК), индекс периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI).

2.2.4. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием брахицефальных артерий

С целью объективной оценки состояния брахицефальных и интракраниальных артерий, данное исследование проводилось всем пациентам. Оно выполнялось на компьютерном томографе «ONE Aqualion 320» (Toshiba, Япония, регистрационный номер ФСЗ №2008/01304). Сканирование выполняли от дуги аорты до верхних отделов ГМ. Оценивали все БЦА: от устьев до интракраниальных отделов включительно с применением трехмерной реконструкции артерий и анатомических образований. Степень стеноза луковицы ВСА оценивалась согласно рекомендациям ECST. Методом компьютерной денситометрии исследовалась морфоструктура АСБ. Кроме того, выявляли интрамуральные осложнения в области каротидной бифуркации: кровоизлияния, изъязвления поверхности АСБ и другие. Исследовались очаговые и диффузные изменения ГМ.

2.2.5. Магнитно-резонансная томография головного мозга

По показаниям для исследования очаговых и диффузных изменений мозговой ткани проводилась МРТ головного мозга на аппарате «GE Signa Infinity» (1,5 Т).

2.2.6. Транскраниальная церебральная оксиметрия

С целью оценки кислородного обеспечения ГМ в предоперационном периоде накануне операции всем пациентам выполняли транскраниальную ЦО. При проведении исследования применялся церебральный оксиметр INVOS-5100 (Somanetics, США, регистрационный номер 98/1536) с фирменными

датчиками Somasensor. При проведении исследования регистрировали церебральную оксигенацию в % правого и левого полушарий ГМ, рассчитывали коэффициент межполушарной асимметрии (КА, %).

Во время пробного пережатия ВСА оценку значений церебральной оксигенации проводили через 2 минуты от начала пережатия внутренней сонной артерии.

2.2.7. Лабораторные методы исследования

Для лабораторной оценки ишемического повреждения мозговой ткани на этапах операции и в раннем послеоперационном периоде в сыворотке крови измеряли концентрацию протеина S100 и NSE.

Концентрацию маркеров протеин S100 и NSE определяли в пробах крови из луковички 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. Для определения концентрации протеина S100 использовали наборы химических реагентов для иммуноферментного анализа «CanAg S100 EIA» (Fujirebio, Швеция), диапазон нормальных значений 0 – 105 нг/л. Для определения концентрации NSE использовали тест-систему «CanAg NSE EIA» (Fujirebio, Швеция), диапазон нормальных значений 0 – 13 мкг/мл. Референтные значения показаны согласно инструкциям фирм-производителей.

2.3. Анестезиологическое обеспечение

Премедикация у всех больных была идентичной и стандартной.

Во время операции для мониторинга сердечно-сосудистой и дыхательной функции больного использовалась система с монитором пациента серии «IntelliVueMP 70» (Philips, ФРГ, регистрационный номер ФС №2005/1788).

Все операции выполнялись под общей анестезией в условиях нормотермии. Вводная анестезия осуществлялась болюсным введением дормикума или мидазолама (0,05-0,08 мг/кг), атропина сульфат 0,005-0,02 мг/кг

и пипекурониума бромида 0,1 мг/кг внутривенно. В качестве базисного наркоза использовался севоран в концентрации 0,5-1,0 МАК ингаляционно и фентанил 2-5 мкг/кг/ч внутривенно. Искусственная вентиляция легких проводилась по полузакрытому типу дыхательным аппаратом Drager Primus в режиме IPPV в условиях нормовентиляции (P_aCO_2 35-45 мм.рт.ст.) с контролем концентрации газов (O_2 , $EtCO_2$, ингаляционные анестетики) на вдохе и выдохе, а также мониторингом давления в дыхательных путях, минутного объема дыхания, дыхательного объема, частоты дыхания и комплайнса легких. По ходу операции при необходимости для дополнительной седации использовали транквилизаторы и/или наркотические анальгетики.

Перед окклюзией сонных артерий всем внутривенно болюсно вводили раствор гепарина 1 мг/кг.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку материала исследования осуществляли на персональном компьютере с операционной системой Microsoft «Windows 7» с помощью программ «Statistica 7.0» фирмы StatSoft и «MedCalc Statistical Software v15.4». Проверка нормальности распределения параметров проводилась с использованием W критерия Шапиро-Уилка. При наличии нормального распределения использовали параметрические методы статистики. Количественные данные представляли в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$). Для сравнения двух независимых групп применяли t критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические методы статистики. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и 25-75% процентиля (25%-75%). Для сравнения двух независимых групп применяли U критерий Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых переменных применяли критерий Вилкоксона. Качественные признаки сравнивались с применением критерия хи-квадрат Пирсона или

точного теста Фишера. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена. Для проверки взаимосвязи между ΔrSO_2 и уровнями РД, rSO_2 на этапе пробного пережатия сонной артерии построены модели линейной регрессии. Для изучения зависимости концентрации маркеров S100 и NSE на этапе восстановления кровотока по сонной артерии (3-й этап) от показателей РД, rSO_2 и ΔrSO_2 использована модель множественной линейной регрессии. Для определения предикторов инсульта + ТИА применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Для определения чувствительности (Se), специфичности (Sp) и прогностической значимости параметров rSO_2 , ΔrSO_2 и РД, также для прогнозирования ишемического повреждения нейронов ГМ применяли ROC-анализ. Для оценки влияния выявленных факторов риска применяли логистический регрессионный анализ. Рассчитывали показатель отношение шансов (ОШ) (odds ratio). Отдаленные результаты оценивались с применением метода Каплан-Мейер, достоверность отличий оценивалась по logrank тесту. Уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами принимали при $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОЗОВ СОННЫХ АРТЕРИЙ

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

В соответствии с научной гипотезой, нами проведено пилотное рандомизированное исследование безопасности использования ВШ только 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: КЭ с пластикой заплатой из ксеноперикарда – 233 (53%), эверсионная КЭ - 207 (45%), протезирование внутренней сонной артерии – 16 (3%). Структура операций описана на таблице 3.

Табл. 3. Структура операций на сонных артериях в зависимости от способа выполнения.

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. 3. 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 ВШ использовался 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 ΔrSO_2 более чем на 20% (рис. 8.).

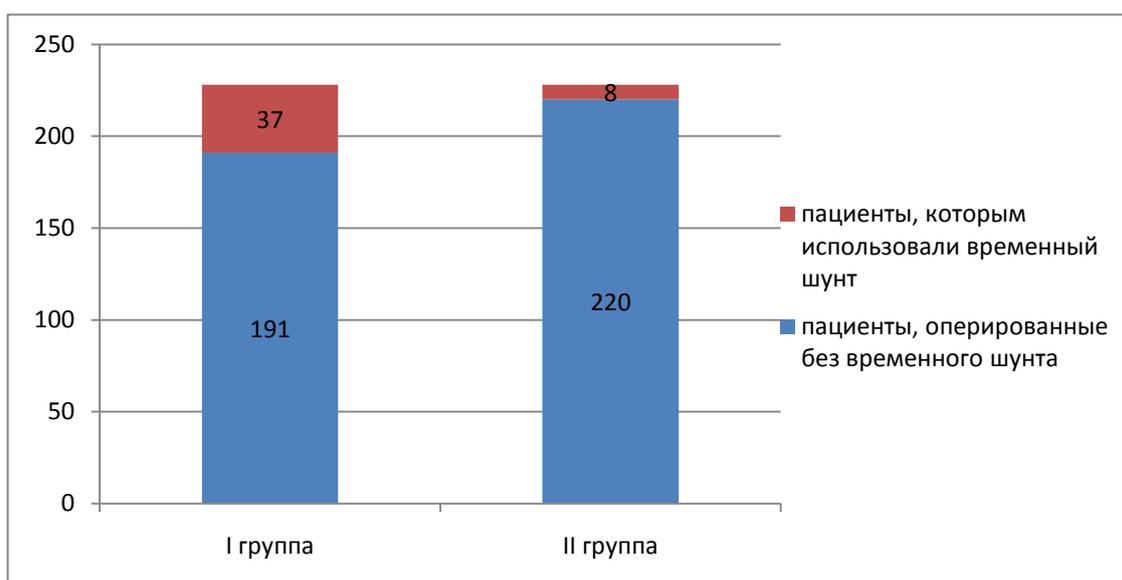


Рис. 8. Количество случаев использования ВШ в I и II группе.

Остальному 31 пациенту из II группы с РД ниже 40 мм.рт.ст. шунты не использованы из-за отсутствия синхронного снижения РД с показателями ΔrSO_2 . Изолированное снижение ΔrSO_2 более чем на 20% наблюдалось у 34 больных, у них шунты не использованы, так как не происходило одновременного снижения с 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 комплексной оценки РД и ЦО (II группа), по сравнению с I группой, провели анализ развития осложнений в группах (табл. 4).

Табл. 4. 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
Инсульт + ТИА	10 (4,4%)	2 (0,9%)	5,08 (ДИ 1,10-23,49)	0,03
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 достоверного различия группы по риску летальности не имели (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 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 составило 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, тромбозы встречались по 1 случаю в каждой группе (ОШ 1,0 (ДИ 0,06-16,08), $p=1,00$).

На графике Каплана-Мейера (рис. 9) наглядно показана свобода от развития послеоперационных инсультов + ТИА в изучаемых группах.

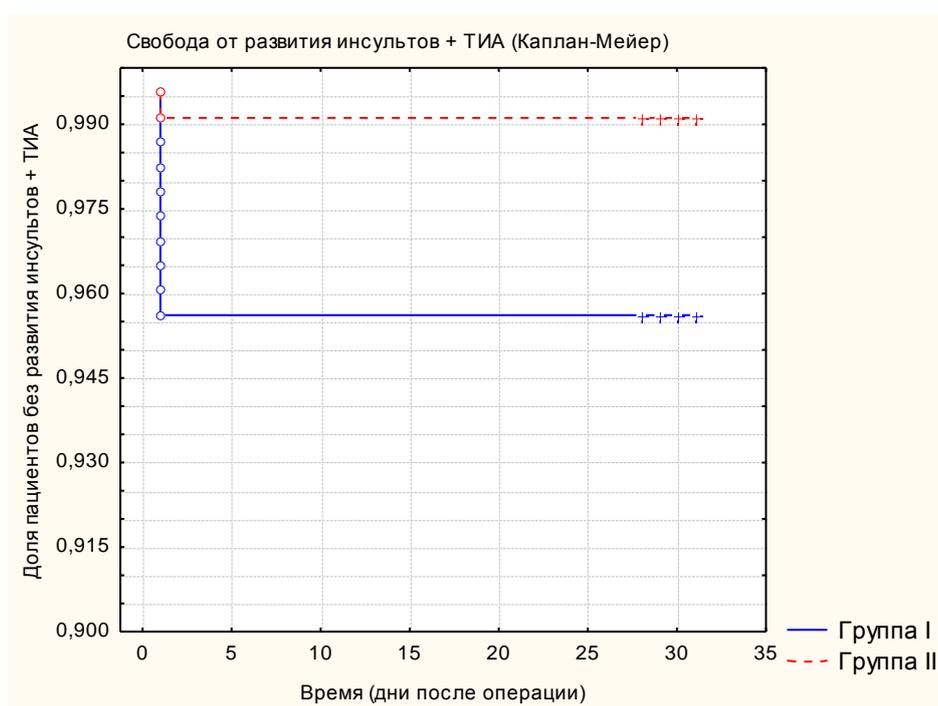


Рис. 9. Свобода от развития инсультов + ТИА в раннем послеоперационном периоде (в первые 3 дня после операции) в I и II группе.

Доля пациентов без развития инсульта и инфаркта миокарда в раннем послеоперационном периоде (в первые 3 дня после операции) составила в I группе - 0,95, во II группе - 0,99, при этом выявлено достоверное значимое различие в группах (logrank test, $p=0,019$).

Таким образом, для определения толерантности ГМ к ишемии комплексная оценка РД и ЦО по сравнению с изолированной оценкой РД показала высокую безопасность течения раннего послеоперационного периода, достоверно снижая риск показателя 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 ΔrSO_2 более чем на 20% от исходного уровня в сочетании со снижением РД ниже 40 мм.рт.ст. (II группа) является безопасным методом, достоверно снижающий 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.

3.2 Субанализ шунт-связанных ишемических событий

С целью выявления осложнений у больных группы риска в зависимости от применения ВШ проведен следующий субанализ больных из обеих I и II групп. Критериями включения пациентов в субанализ явились больные, у которых были показания к установке ВШ при снижении РД ниже 40 мм.рт.ст., также 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 5.

Табл. 5. Послеоперационные осложнения в подгруппах в зависимости от применения ВШ.

Осложнение	Подгруппа «А» (n=37)	Подгруппа «В» (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
Инсульт+ТИА	5 (13,5%)	1 (1,5%)	10,00 (ДИ 1,1-82,2)	0,039
Тромбоз ВСА	1 (2,7%)	1 (1,5%)	1,77 (ДИ 0,1-29,3)	0,68

Как видно из таблицы 5, 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.

Сначала приводим однофакторный анализ с изучением дооперационных и интраоперационных предикторов. Сводные данные приведены в таблице 6.

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

Предикторы первичной конечной точки	Парам	ДИ -0,95	ДИ 0,95	Ст. Ош	t	p
Дооперационные данные						
Возраст	<0,001	<-0,001	<0,001	<0,001	0,955	0,340
Пол	-0,024	-0,058	0,010	0,017	-1,372	0,170
Окклюзия контрлатеральной ВСА	-0,029	-0,080	0,023	0,026	-0,102	0,271
Стеноз контрлатеральной ВСА более 60% или окклюзия	-0,008	-0,040	0,024	0,016	-0,495	0,621
Наличие значимого стеноза позвоночных артерий более 60%	0,001	-0,040	0,043	0,021	0,072	0,942
Виллизиев круг	-0,017	-0,047	0,014	0,015	-1,074	0,283
ОНМК в анамнезе	>0,001	-0,034	0,035	0,017	0,035	0,971
Симптомность стеноза	<-0,001	-0,032	0,031	0,016	-0,033	0,974
ИБС	-0,042	-0,092	0,006	0,025	-1,697	0,090
ФВ ЛЖ (%)	<-0,001	-0,002	0,002	0,001	0,071	0,943
Артериальная гипертензия	0,029	-0,023	0,081	0,026	1,109	0,268
Сахарный диабет	0,027	-0,007	0,063	0,017	0,550	0,122
Уровень холестерина	<0,001	-0,002	0,002	0,001	0,254	0,799
Курение	-0,021	-0,051	0,009	0,015	-1,375	0,170
Интраоперационные данные						
Ретроградное давление	-0,0007	-0,001	-0,0001	0,0003	-2,427	0,015*
Время пережатия ВСА	-0,0009	-0,002	0,0003	0,0006	-1,450	0,148
Продолжительность операции	-0,0007	-0,003	0,001	0,001	-0,665	0,506
метод КЭАЭ	0,014	-0,012	0,040	0,013	1,032	0,302
Системное систолическое АД во время пережатия ВСА	-0,0007	-0,001	<- 0,0001	0,0003	-2,210	0,027*
Использование ВШ	0,119	0,070	0,167	0,024	4,833	<0,001 *

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

Из таблицы 6 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 ($p=<0,001$).

Проведен многофакторный регрессионный анализ предикторов, оказывающих достоверное влияние на развитие инсульт + ТИА, выявленных в однофакторном анализе. Сводные данные приведены в таблице 7.

Табл. 7. Многофакторный регрессионный анализ предикторов, влияющих на развитие инсульта + ТИА.

Предикторы первичной конечной точки	Парам	ДИ -0,95	ДИ 0,95	Ст. Ош	t	p
Интраоперационные данные						
Ретроградное давление	<0,000 1	-0,0006	0,0007	0,0003	0,016	0,907
Системное систолическое АД во время пережатия ВСА	-0,0006	-0,001	< 0,0001	0,0003	-1,973	0,050
Использование ВШ	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 ($p = 0,050$) 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 ($p < 0,00001$).

3.3. Отдаленные результаты каротидной эндартерэктомии

Проведена оценка эффективности КЭ всех оперированных пациентов в отдаленные сроки. В отдаленные сроки на период от 6 месяцев до 4 лет после КЭ 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. В случае наличия гемодинамически значимого рестенозирования оперированной сонной артерии, пациентам проводилось выполнение стентирования сонной артерии. 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 rSO₂ – 0,84. При этом достоверно значимого различия в группах не выявлено (logrank test, $p=0,73$) (рис. 10).

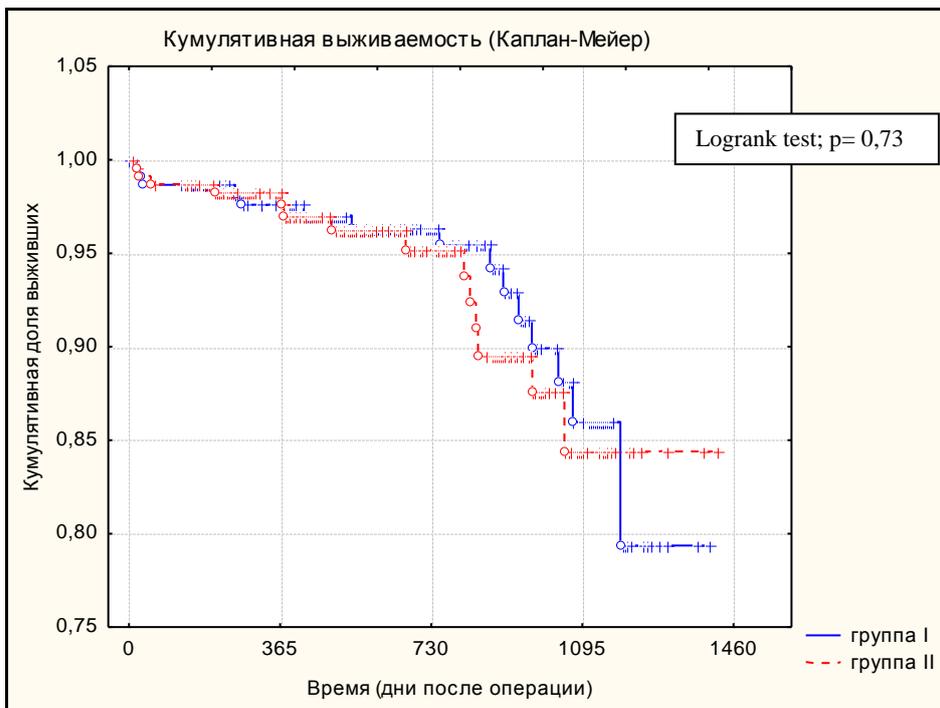


Рис. 10. Кумулятивная выживаемость через 4 года после КЭ

Доля пациентов без развития инсульта и инфаркта миокарда через 4 года наблюдения после операции КЭ составила в I группе - 0,84, во II группе - 0,79, при этом достоверно значимого различия в группах не выявлено (logrank test, $p=0,24$) (рис. 11).

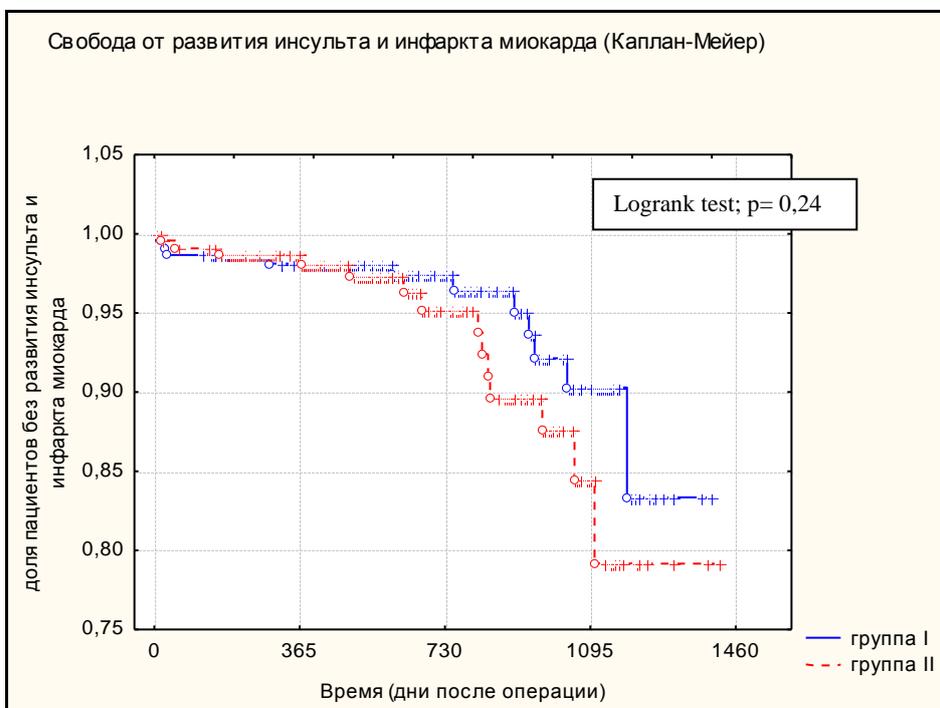


Рисунок 11. Свобода от развития инсульта и инфаркта миокарда

Через 4 года после операции КЭ доля пациентов, без развития инсульта и инфаркта миокарда с летальным исходом составила в обеих группах 0,86, при этом достоверно значимого различия в группах не выявлено (logrank test, $p=0,33$) (рис. 12).

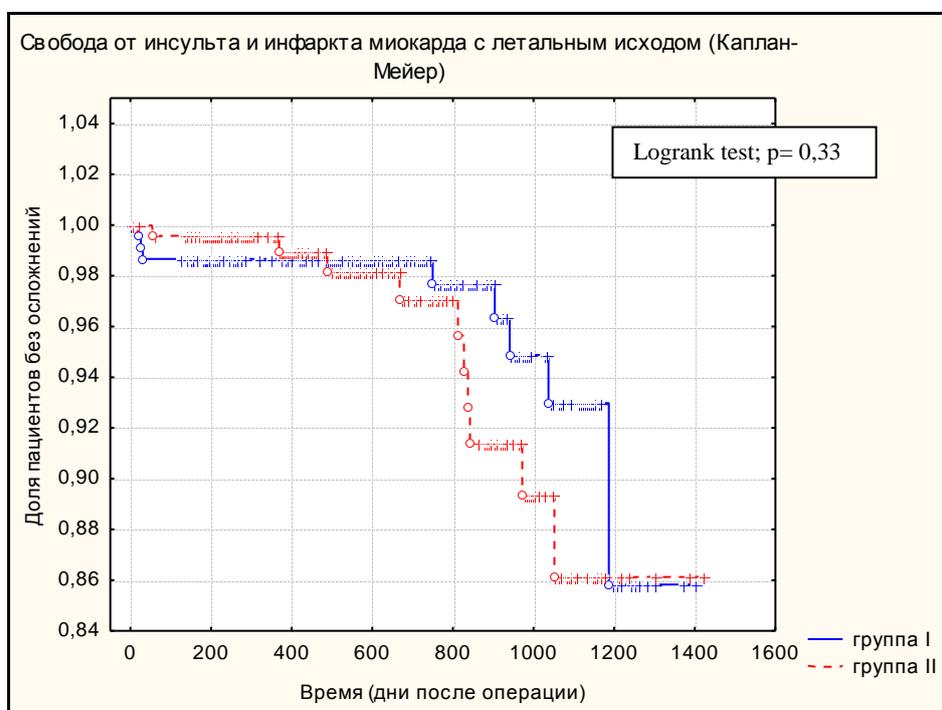


Рис. 12. Свобода от инсульта и инфаркта миокарда с летальным исходом

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. 13).

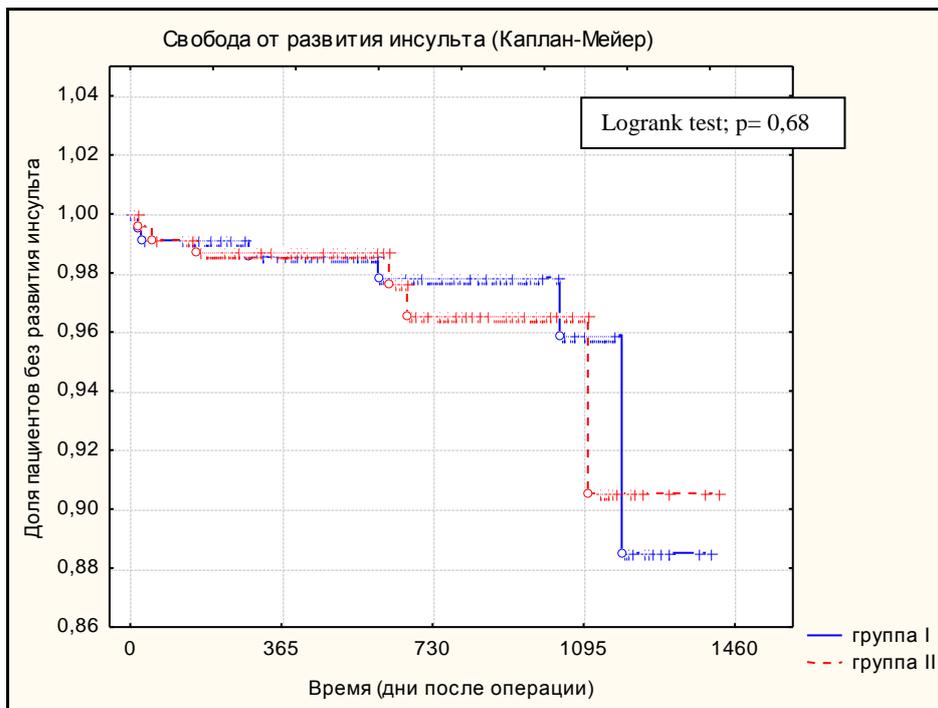


Рис. 13. Свобода от развития инсульта

До операции количество курящих больных составляло всего 174 (38%) из 456. В отдаленные сроки после проведения КЭ отмечается тенденция к уменьшению количества курящих до 152 (34%) из 445 пациентов ($p=0,054$). Из 152 курящих в послеоперационном периоде, получили инсульт 10 пациентов (6,6%), а из 293 некурящих получили инсульт только 3 пациента (1%) (ОШ 6,85 ДИ 1,85-25,29, $p=0,004$), где показано на рис. 14.

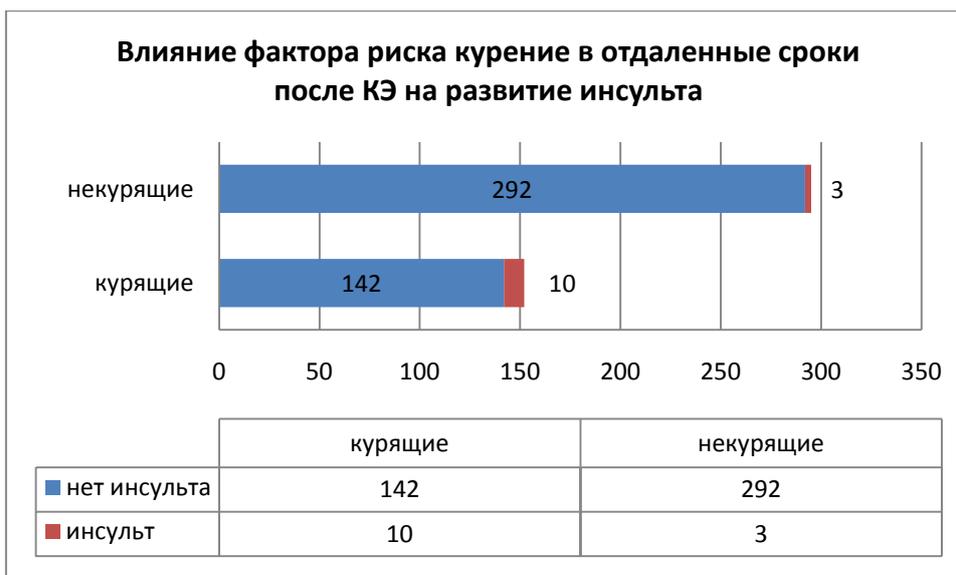


Рис. 14. Влияние фактора риска – курение на развитие инсульта в отдаленные сроки КЭ

Таким образом, курение в послеоперационном периоде достоверно значительно повышает риск развития инсульта в отдаленные сроки до 4 лет на 6 раз.

Выявлено, что из 13 больных, перенесших ишемический инсульт в отдаленные сроки после КЭ, 6 умерли: в I группе - 4 (1,3%) больных, во II группе - 2 (0,8%) больных ($p=0,35$). Через 4 года наблюдения свобода от инсульта с летальным исходом составила в I группе - 0,89, во II группе – 0,99; достоверного различия в группах не выявлено (logrank test, $p=0,60$) (рис. 15).

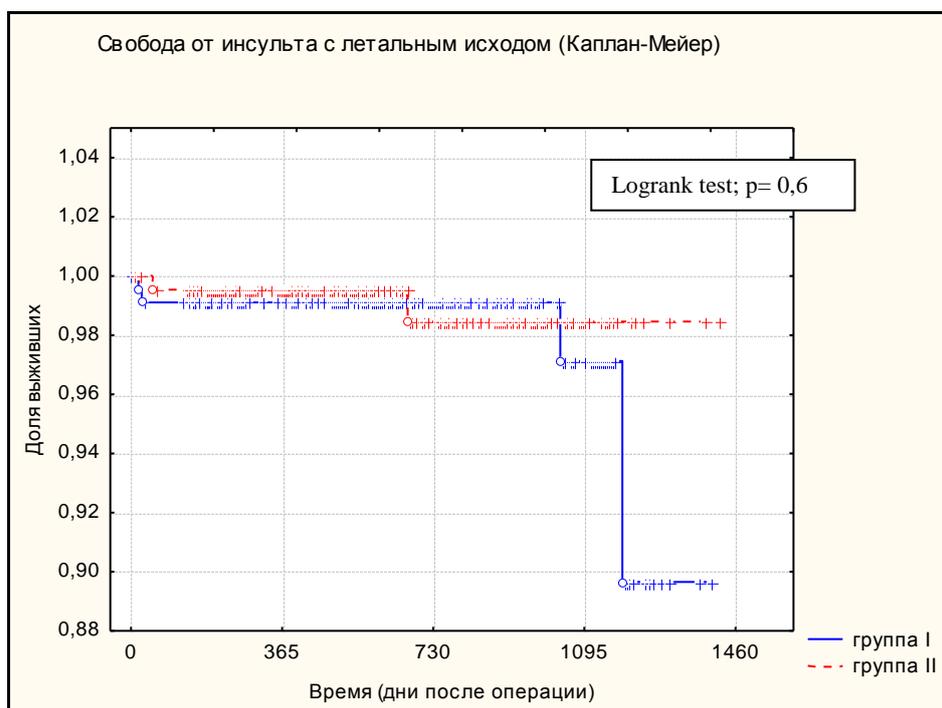


Рис. 15. Свобода от инсульта с летальным исходом

Установлено, что инфаркт миокарда развился в I группе у 6 (2,6%) больных, во II группе - у 9 (3,7%) больных ($\chi^2=0,68$; $p=0,41$). Свобода от развития инфаркта миокарда через 4 года наблюдения составила в 1-ой группе - 0,94, во 2-ой группе – 0,86. При этом, достоверного различия по количеству случаев инфаркта миокарда в II группах через 4 года наблюдения не выявлено (logrank test, $p=0,13$) (рис. 16).

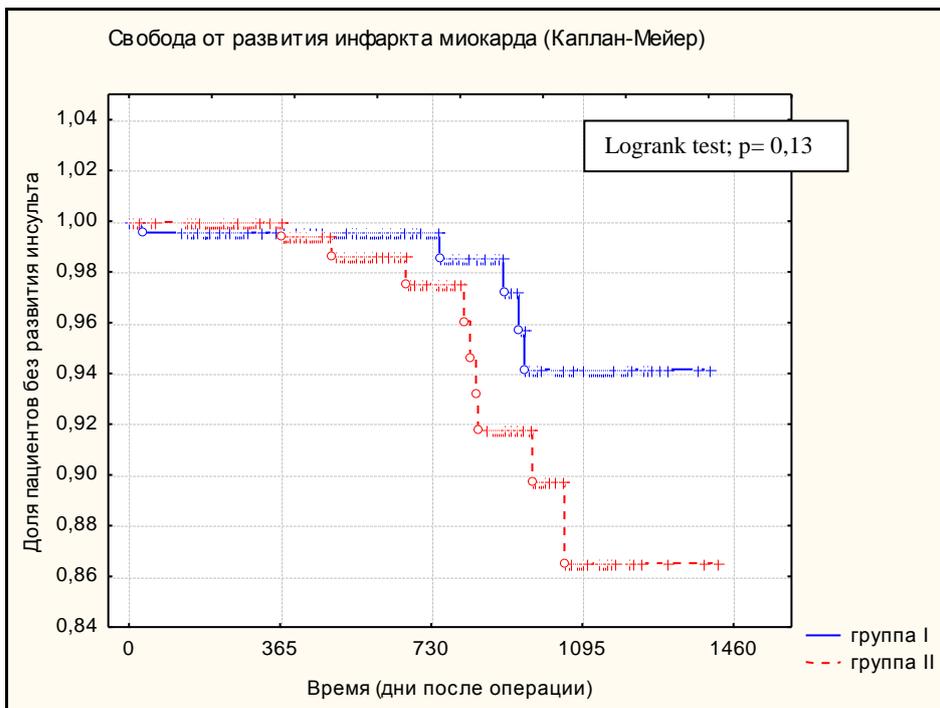


Рис. 16. Свобода от развития инфаркта миокарда

В то же время из 15 больных, перенесших инфаркт миокарда, 14 умерли: в I группе - 5 (2,2%) больных, во II группе - 9 (3,8%) больных ($\chi^2=1,24$; $p=0,26$). Свобода от инфаркта миокарда с летальным исходом через 4 года наблюдения составила в I группе - 0,96, во II группе – 0,86. Отмечается также тенденция к увеличению количества случаев смерти от инфаркта миокарда через 4 года наблюдения во II группе (logrank test, $p=0,07$) (рис. 17).

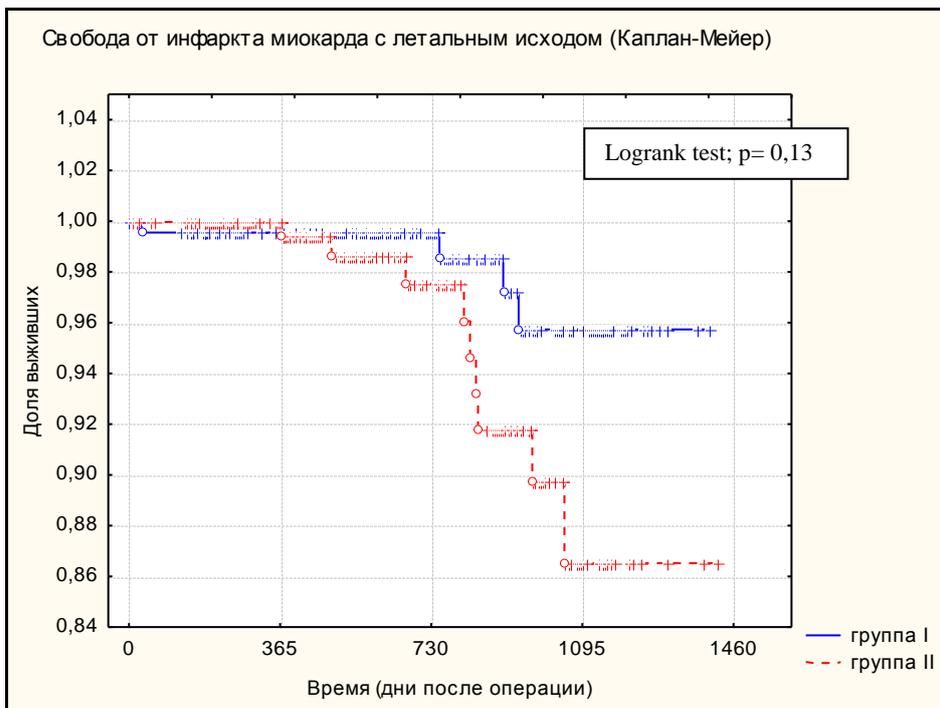


Рис. 17. Свобода от инфаркта миокарда с летальным исходом

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. 18).

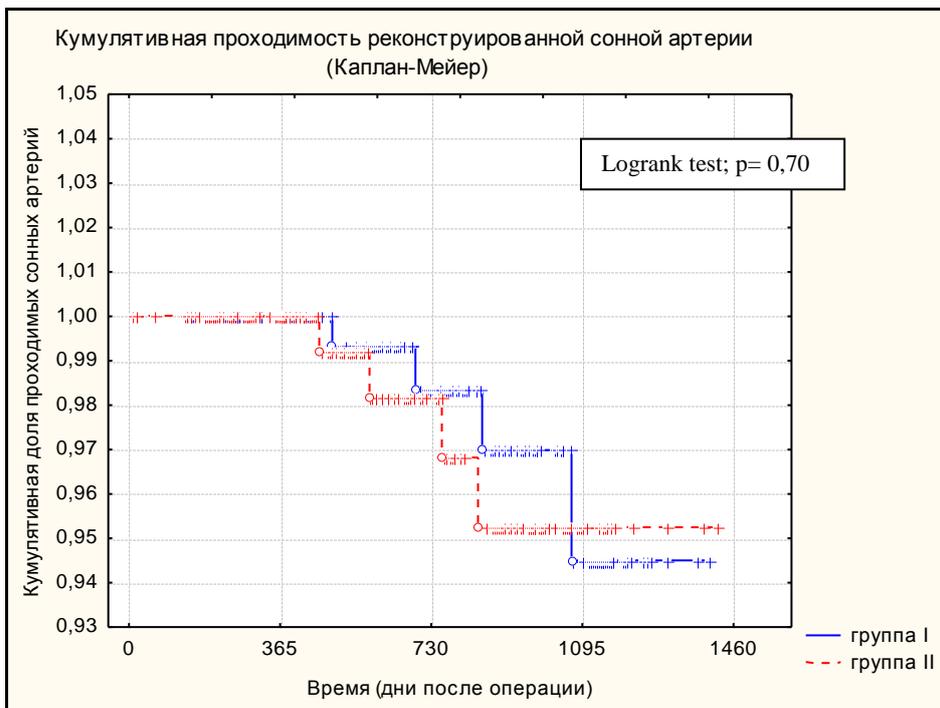


Рис. 18. Кумулятивная проходимость реконструированной сонной артерии

Гемодинамически значимые рестенозы ($\geq 70\%$) выявлены в 24 (6%) случаях, окклюзии в 8 (2%) случаях. При проведении логистического регрессионного анализа шансы развития рестеноза и окклюзии оперированной сонной артерии в I группе (12 случаев из 181) и во II группе (20 случаев из 208) не различались (ОШ 0,66 ДИ 0,31-1,39, $p=0,28$). Однако шансы развития рестеноза реконструированной сонной артерии были в 0,23 раза достоверно меньше при использовании эверсионного способа (4 случая рестеноза из 176), чем при применении классического способа реконструкции бифуркации сонной артерии с применением заплаты (18 случаев рестеноза из 199) (ОШ 0,23 95% ДИ 0,07-0,70, $p=0,009$). Окклюзии реконструированных сонных артерий выявлены в 8 (2%) случаях. Шансы развития окклюзии при классическом способе с применением заплаты (5 случаев окклюзии ВСА из 199) были равны с эверсионным способом (3 случая окклюзии ВСА из 177) (ОШ 0,66 ДИ 1,15-2,84, $p=0,58$). Следует отметить, что все случаи окклюзии ВСА не сопровождалось развитием инсульта.

Таким образом, количество рестенозов реконструированных сонных артерий зависит от способа реконструкции бифуркации сонной артерии, предпочтением которого является эверсионный способ реконструкции бифуркации сонной артерии. Количество окклюзий ВСА не зависит от классического способа с применением заплаты и эверсионного способа реконструкции бифуркации сонной артерии ($p=0,58$).

Резюме

Итак, проведенное исследование в отдаленном послеоперационном периоде через 4 года показало, что группы по кумулятивной выживаемости (logrank test, $p=0,24$), по развитию инсультов (logrank test, $p=0,68$) и инфарктов миокарда (logrank test, $p=0,07$) не различались. На кумулятивную выживаемость, развитие инсульта повлияли фактор риска как курение (ОШ 6,85 ДИ 1,85-25,29, $p=0,004$). На выживаемость и развитие инсультов не влияет также способ реконструкции бифуркации сонной артерии (logrank test, $p=0,60$). На кумулятивную проходимость и рестенозы ВСА достоверное влияние оказывает способ реконструкции бифуркации сонной артерии: эверсионный способ против классического способа (ОШ 0,23 95% ДИ 0,07-0,70, $p=0,009$). Полученные данные дают основание считать эверсионную КЭ безопасной и надежной методикой для лечения атеросклеротического поражения сонных артерий.

3.4. 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 (rSO₂), степени снижения церебральной оксигенации от исходного уровня (ΔrSO_2) и ретроградного давления (РД) на этапе пробного пережатия сонной артерии. Пациенты, которым использовались ВШ, в последующем были исключены из исследования. Показаниями к использованию ВШ были синхронное снижение РД ≤ 40 мм.рт.ст и $\Delta rSO_2 \geq 20\%$. При изолированном снижении данных показателей ВШ не применяли.

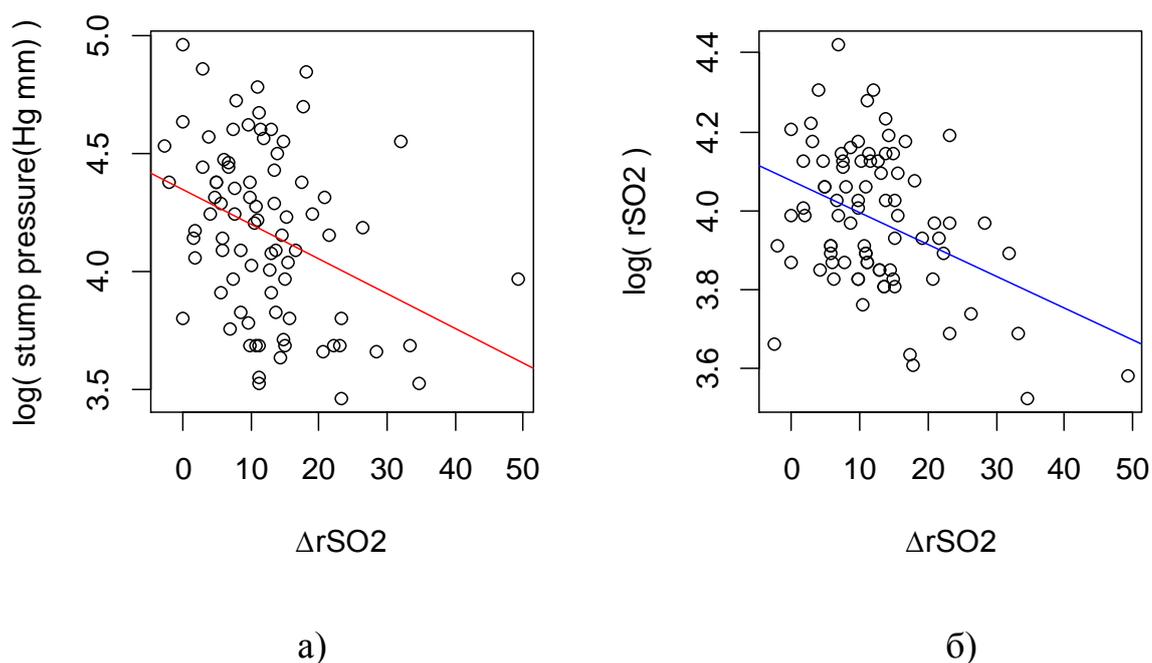
Уровень снижения rSO₂ при пробной окклюзии сонной артерии оценивали через 2 минуты от начала окклюзии сонной артерии. Уровни протеина S100 и NSE были измерены на каждом этапе исследования. Референтные значения нейронального повреждения ГМ данных маркеров расценивали согласно инструкциям производителей 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. Характеристика пациентов приведена в таблице 8.

Табл. 8. Характеристика пациентов.

характеристика	среднее значение
возраст (лет)	63 (58-73)
мужской пол	56 (64%)
курящие	33 (38%)
дислипидемия	45 (52%)
стеноз оперированной сонной артерии (%)	78 (74-87)
разомкнутый виллизиев круг	63 (72%)
мультифокальный атеросклероз	81 (93%)
ИБС	72 (83%)
ПИКС	28 (32%)
реваскуляризация миокарда в анамнезе	38 (44%)

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 ΔrSO_2 составляли 51 (46-62) и 11 (7-17) соответственно. 3 пациента с синхронным снижением показателей РД, rSO_2 и ΔrSO_2 , у которых были использованы ВШ, исключены из исследования. Таким образом, в исследовании остались 84 пациента.

Чтобы проверить взаимосвязь между ΔrSO_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. 19):



Примечание:

- а) взаимосвязь между РД и ΔrSO_2
- б) взаимосвязь между rSO_2 и ΔrSO_2

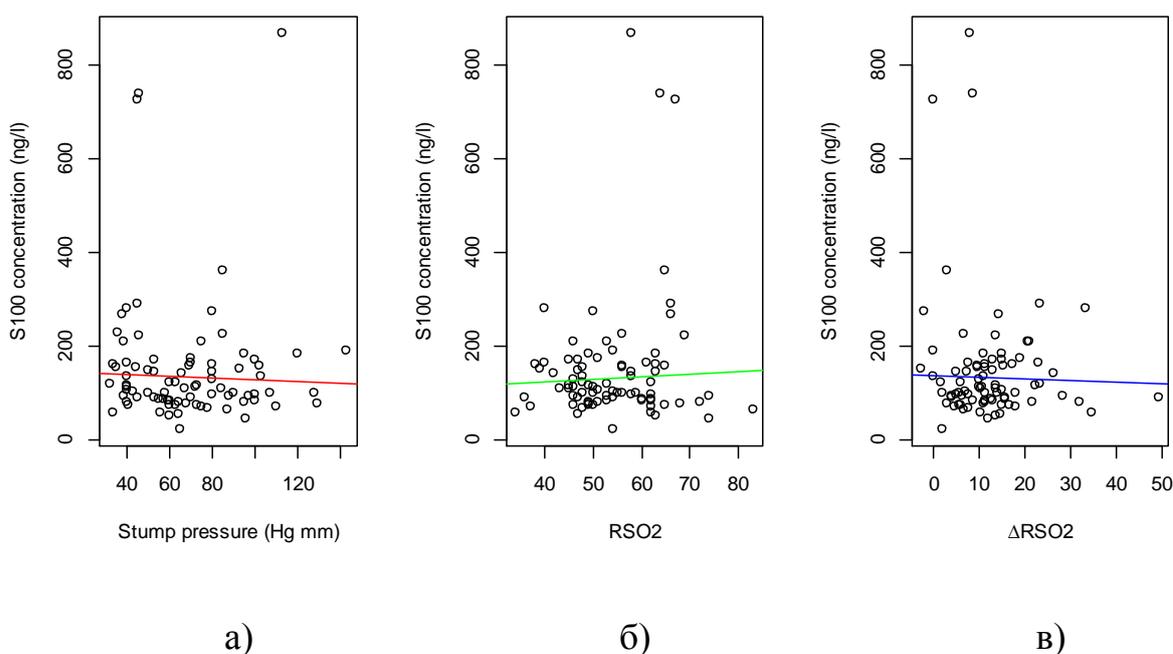
Рис. 19. Графики линейной регрессии взаимосвязи между ΔrSO_2 и уровнями РД, rSO_2 на этапе пробного пережатия сонной артерии.

Анализ показал достоверную взаимосвязь между ΔrSO_2 и уровнем РД ($p=0,001$, $R^2=0,12$) и между ΔrSO_2 и rSO_2 ($p=0,0002$, $R^2=0,16$), который означает, что большему проценту падения ΔrSO_2 при пробном пережатии сонной артерии соответствуют более низкие показатели РД и rSO_2 .

Для изучения зависимости концентрации маркеров S100 и NSE на этапе восстановления кровотока по сонной артерии (3-й этап) от показателей РД, rSO_2 и ΔrSO_2 использована модель множественной линейной регрессии. Ситуация с зависимостью концентрации маркеров от перечисленных показателей для других этапов операции аналогична. Для уменьшения влияния экстремально высоких показаний маркеров в модели линейной регрессии

показания S100 больше 300 заменялись на 300, а показания NSE больше 20 заменялись на 20.

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 ΔrSO_2 соответственно) и значение статистики $R^2=0,01$ близкое к нулю ($\text{adjusted } R^2 = -0,03$) говорят об отсутствии наблюдаемого влияния этих показателей на концентрацию S100. Для иллюстрации приведем графики линейной регрессии, построенные (в отличие от модели множественной регрессии выше) для каждого показателя отдельно (рис. 20).

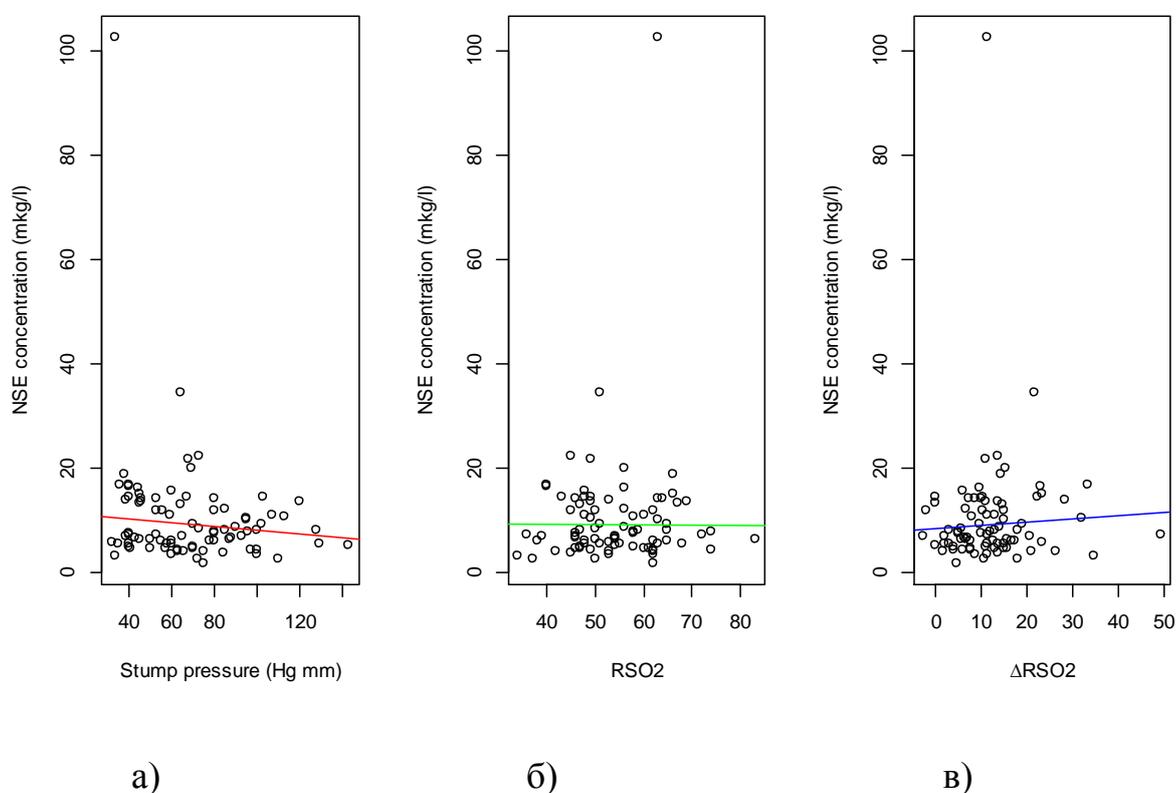


Примечание:

- а) взаимосвязь между концентрацией S100 и РД
- б) взаимосвязь между концентрацией S100 и rSO_2
- в) взаимосвязь между концентрацией S100 и ΔrSO_2

Рис. 20. Графики линейной регрессии влияния показателей РД, rSO_2 и ΔrSO_2 на концентрацию S100.

Аналогичная ситуация возникает при построении модели множественной линейной регрессии для концентрации NSE. Коэффициенты РД, rSO_2 и ΔrSO_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 наблюдаемого влияния этих показателей на концентрацию NSE. Для иллюстрации приведем графики линейной регрессии зависимости концентрации NSE от каждого перечисленных показателей отдельно (рис. 21).



Примечание:

- а) взаимосвязь между концентрацией NSE и РД
- б) взаимосвязь между концентрацией NSE и rSO_2
- в) взаимосвязь между концентрацией NSE и ΔrSO_2

Рис. 21. Графики линейной регрессии влияния показателей РД, rSO_2 и ΔrSO_2 на концентрацию NSE.

На следующем рисунке 22 представлена динамика концентрации S100 по этапам исследования.

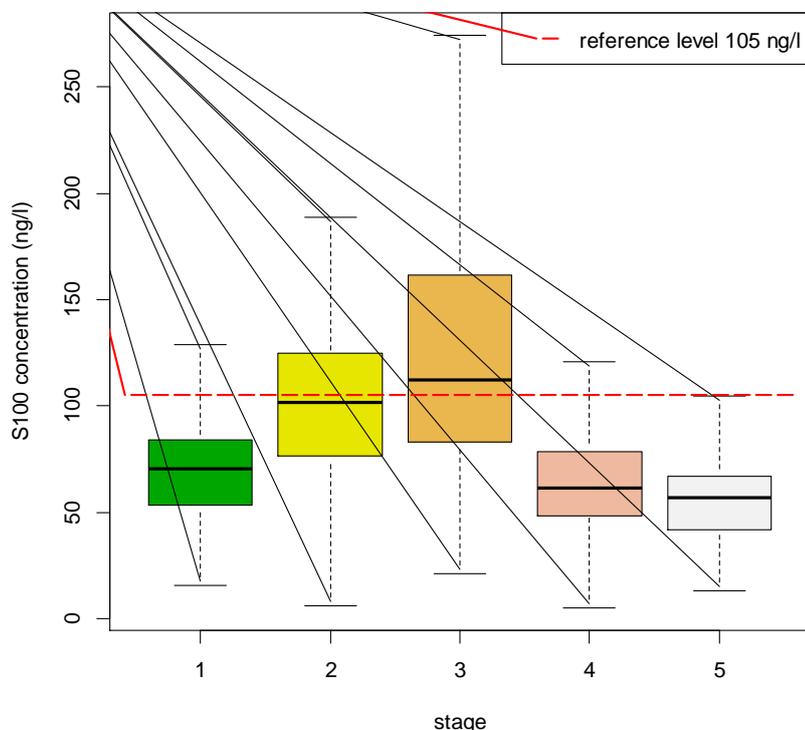


Рис. 22. Динамика концентрации S100 на этапах исследования.

Как видно из рисунка 22, 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 ΔrSO_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 23 представлена динамика концентрации NSE по этапам исследования.

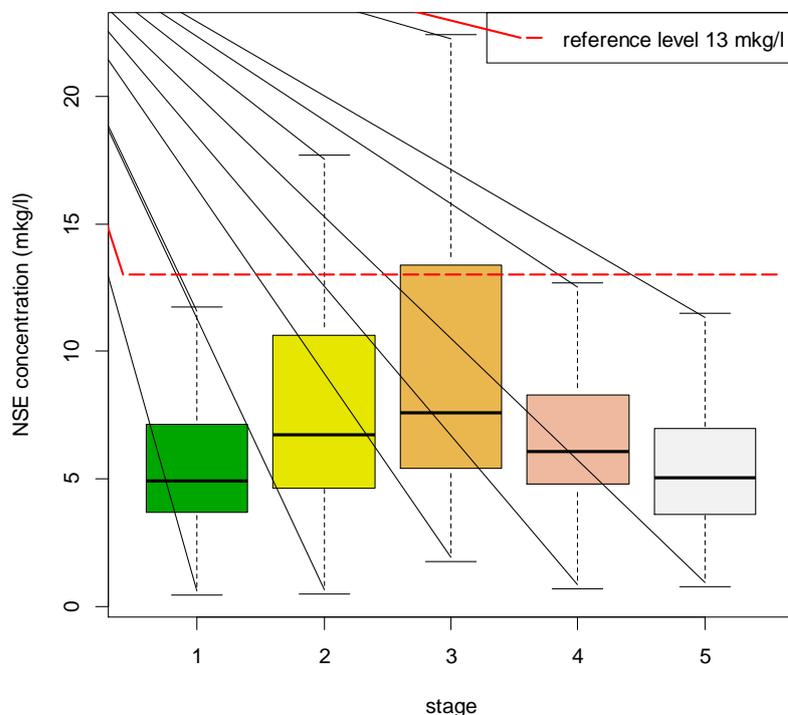


Рис. 23. Динамика концентрации NSE на этапах исследования.

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. Однако 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, rSO₂ и $\Delta r\text{SO}_2$, свидетельствует об отсутствии наблюдаемого влияния этих показателей на концентрацию S100 и NSE соответственно.

Резюме

Проведен анализ взаимосвязи РД и ЦО с маркерами повреждения головного мозга на этапах исследования у асимптомных больных.

Анализ показал достоверную взаимосвязь между уровнем РД и $\Delta r\text{SO}_2$ ($p = 0,001$, $R^2 = 0,12$), который означает, что большему проценту падения $\Delta r\text{SO}_2$ при пробном пережатии сонной артерии соответствуют более низкие показатели РД и ЦО.

Выявлено, что временное выключение кровотока по сонной артерии во время КЭ сопровождается обязательным достоверным повышением концентрации S100 ($p < 0,0001$) и NSE ($p < 0,0008$) с последующим восстановлением маркеров на 3-е сутки после операции. При этом установлено отсутствие наблюдаемого влияния показателей РД, ЦО и $\Delta r\text{SO}_2$ на концентрацию маркеров S100 ($R^2 = 0,01$ близкое к нулю ($\text{adjusted } R^2 = -0,03$)) и NSE ($R^2 = 0,04$ ($\text{adjusted } R^2 = -0,0008$)).

3.5. Субанализ чувствительности, специфичности и прогностической значимости показателей ретроградного давления и церебральной оксигенации

Для оценки диагностической значимости параметров РД, ΔrSO_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 ≤ 40 мм.рт.ст., $rSO_2 \leq 40\%$ и $\Delta rSO_2 \geq 20\%$ по отношению к прогнозированию повышения референтных значений S100 (≥ 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 РД ≤ 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.

Оптимальным порогом отсечения для РД, rSO_2 и ΔrSO_2 , обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности (или минимум ошибок I и II рода) является РД ≤ 68 мм.рт.ст., $rSO_2 \leq 45\%$, $\Delta rSO_2 \geq 7\%$, при этом чувствительность равна 61, 28, 81, специфичность - 67, 91, 42, соответственно.

Для оценки преимущества РД, ΔrSO_2 и rSO_2 на прогнозирование выше порога референтных значений протеина S100 проведено попарное сравнение площадей под ROC-кривыми (AUC) (рис. 24).

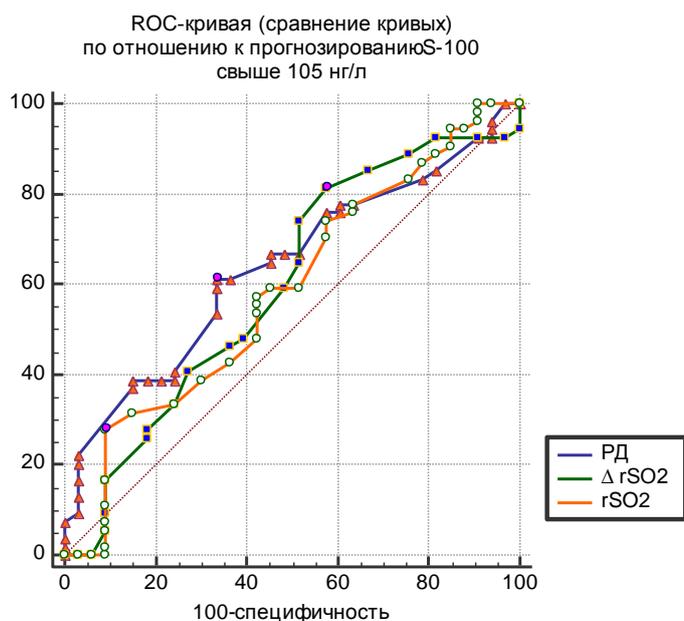


Рис. 24. Сравнение ROC-кривых параметров РД, ΔrSO_2 и rSO_2 по отношению к прогнозированию повышения S100 выше референтных значений (≥ 105 нг/л).

В литературе приводится экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели [21] (табл. 9):

Табл. 9. Экспертная шкала для значений AUC.

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	отличное
0,8-0,9	очень хорошее
0,7-0,8	хорошее
0,6-0,7	слабое
0,5-0,6	неудовлетворительное

Выявлено, что преимуществом прогнозирования обладает РД, где AUC 0,63 (95% ДИ 0,52 – 0,73), однако он имеет слабое качество прогнозирования. Неудовлетворительным качеством обладает ΔrSO_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

РД ≤ 40 мм.рт.ст., rSO₂ $\leq 40\%$ и $\Delta rSO_2 \geq 20\%$ по отношению к прогнозированию повышения референтных значений NSE (≥ 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.

Оптимальным порогом отсечения для РД, rSO₂ и ΔrSO_2 , обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности (или минимум ошибок I и II рода) является РД ≤ 50 мм.рт.ст., rSO₂ $\leq 49\%$, $\Delta rSO_2 \geq 7\%$, при этом чувствительность равна 48, 52, 88, специфичность - 79, 65, 34, соответственно.

Для оценки преимущества методов оценки толерантности ГМ к ишемии РД, ΔrSO_2 и rSO₂ для прогнозирования повышения референтных значений NSE построена ROC-кривая, при этом проведено попарное сравнение площадей под ROC-кривыми (AUC) (рис. 25).

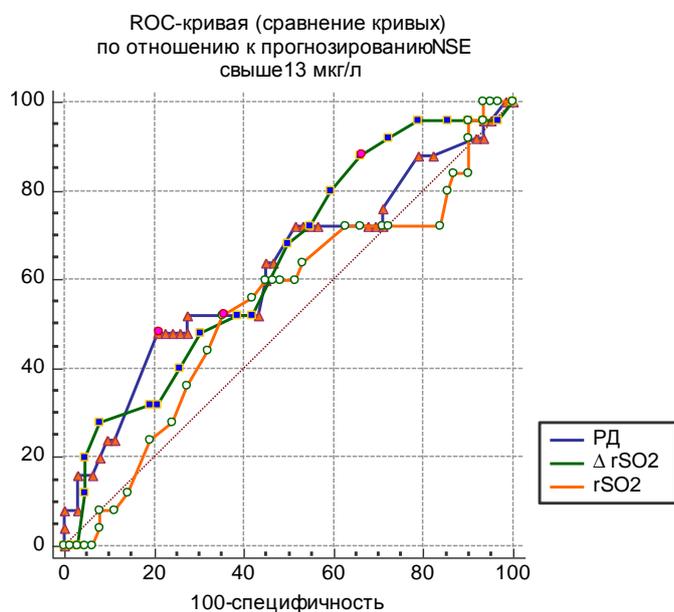


Рис. 25. Сравнение ROC-кривых параметров РД, ΔrSO_2 и rSO₂ по отношению к прогнозированию повышения NSE выше референтных значений (13 мкг/л).

Преимуществом прогнозирования свыше референтных значений NSE обладает ΔrSO_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 (≥ 105 нг/л) и NSE (≥ 13 мкг/л) при нормальной специфичности. Даже при оптимальном пороге отсечения для РД, ΔrSO_2 и rSO_2 , обеспечивающими максимум чувствительности и специфичности (или минимум ошибок I и II рода), чувствительность для прогнозирования повышения референтных значений маркеров S100 и NSE остаются низкими.

Для оценки преимущества методов оценки толерантности ГМ к ишемии РД, ΔrSO_2 и rSO_2 для прогнозирования повышения референтных значений построена ROC-кривая с попарным сравнением площадей под ROC-кривыми (AUC). 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 - ΔrSO_2 . В то время для S100 по показателям ΔrSO_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.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Недостаточное изучение особенностей коллатерального кровообращения и кислородного статуса ГМ, влияния временной окклюзии на степень ишемии ГМ, отсутствие единых подходов при определении показаний к использованию ВШ при выполнении КЭ, определили актуальность данного исследования. Целью исследования являлась оценка результатов КЭ при использовании комплексной оценки коллатерального кровотока и кислородного статуса ГМ с учетом влияния временной окклюзии на интраоперационную ишемию ГМ.

Для выполнения поставленной цели были решены все необходимые задачи с оценкой непосредственных и отдаленных результатов.

Известно, что наибольшая вероятность ишемического повреждения ГМ при реконструктивной хирургии сонных артерий существует во время этапа временного пережатия сонной артерии. Ишемия ГМ при выполнении КЭ может быть предотвращена с помощью применения ВШ. В проведенных исследованиях ряда авторов в группе пациентов с рутинным использованием ВШ и в группе с полным отказом от его применения не было зафиксировано статистически значимой разницы в частоте всех инсультов, ипсилатеральных инсультов или смертей в течение 30 дней после хирургического вмешательства [149, 204]. Также не было существенной разницы между степенью риска ипсилатерального инсульта у пациентов, отобранных для шунтирования по данным ЭЭГ в комбинации с измерением РД, в сравнении с группой, в которой показания для применения ВШ определялись только с помощью измерения РД [121, 141].

В проведенном Кокрановском обзоре Chongruksut et al. в 2014 году был сделан вывод, что имеющиеся данные были слишком ограничены для подтверждения или опровержения использования рутинного или селективного шунтирования при выполнении КЭ. Ни один метод контроля для селективного шунтирования не показал лучшие результаты. Рекомендовано проведение масштабного рандомизированного исследования с целью оценки результатов

КЭ при рутинном шунтировании по сравнению с селективным шунтированием [127]. Однако крупные рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились.

В доступной литературе не найдено исследований сравнения результатов КЭ группы пациентов, при которой для определения необходимости установки ВШ измеряли РД в сонной артерии в сочетании с rSO_2 и с группой пациентов с изолированным измерением РД.

Мы при проведении КЭ придерживаемся тоже селективного шунтирования на основании rSO_2 и РД. ВШ в основной группе (II группа) устанавливали только в том случае, если имеется синхронное снижение ΔrSO_2 более чем на 20% от исходного уровня и РД менее 40 мм.рт.ст. Этот способ оценки позволил достоверно снизить частоту использования шунта от 16% до 3% ($\chi^2=20,74$; $p<0,00001$) с достоверным снижением риска развития инсульта + ТИА (ОШ 0,18 (ДИ 0,04-0,84), $p=0,03$). Данное утверждение указывает на безопасность при определении показаний к временному шунтированию при синхронном снижении уровня РД и ΔrSO_2 .

Bennett et al. в 2015 году сообщили, что использование ВШ во время КЭ не имеют преимуществ по предотвращению инсульта, даже у пациентов, которые могут быть подвержены высокому риску интраоперационной гипоперфузии ГМ вследствие тяжелого стеноза или окклюзии контралатеральной сонной артерии [118]. Еще в 1998 году Steed et al. установлено, что интраоперационные неврологические нарушения чаще всего связаны с манипуляциями на сонной артерии или при открытии зажима на сонной артерии (83%) и лишь в редких случаях они связаны с пережатием сонной артерии (17%) [213].

В нашем исследовании, больных из подгруппы «А», у которых были применены ВШ риск развития показателя инсульт + ТИА достоверно встречались больше (10 случаев) по сравнению с больными, у которых ВШ не использовались (2 случая) в связи с отсутствием синхронного снижения РД и

ΔrSO_2 (ОШ 10,00 (ДИ 1,1-82,2), $p=0,039$), но имеющих показания к установке шунта в случае изолированной оценки этих показателей. Это говорит не только о малоэффективности ВШ для профилактики инсульта + ТИА, но и небезопасности в самом применении ВШ, т.е. об отрицательном эффекте его использования (13% случаях).

В настоящее время еще нет достаточных доказательств, полученных в ходе рандомизированных исследований, в поддержку рутинного или селективного использования ВШ или отказа от него. При анализе проспективных нерандомизированных исследований по отдаленным результатам КЭ кумулятивная выживаемость пациентов с симптомными и бессимптомными стенозами через 3-5 лет составляет от 0,70 до 0,90, свобода от инсульта у симптомных и бессимптомных больных составляет от 0,80 до 0,90 [120, 134, 197, 217].

В нашем исследовании кумулятивная выживаемость через 4 года составила 0,81 в обеих группах, при этом достоверного различия между группами не выявлено (logrank test, $p=0,73$). Ишемические инсульты в средние сроки наблюдения $23,3 \pm 6,7$ месяцев выявился у 13 (6,7%) больных, из которых у 6 (1,3%) больных завершились летальным исходом. Свобода от инсультов через 4 года в группах были сопоставимы, и составила в 1-ой группе - 0,90, во 2-ой группе – 0,88.

При анализе проспективных нерандомизированных исследований по отдаленным результатам КЭ кумулятивная выживаемость пациентов через 3-5 лет составляет от 0,70 до 0,90, свобода от инсульта у больных составляет от 0,80 до 0,90 [35, 76, 128, 175]. В нашем исследовании получены аналогичные результаты, где кумулятивная выживаемость через 4 года составила 0,81 в обеих группах: в I группе - 0,79, во II группе – 0,84, при этом достоверного различия между группами не выявлено (log-rank test, $p=0,73$).

В исследовании Покровского А.В., 2014 года факторами риска, которые влияли на свободу от инсульта после КЭ, включали острое нарушение

мозгового кровообращения в анамнезе до операции, рестенозы реконструированной ипсилатеральной внутренней сонной артерии (>70%) и сахарный диабет [75]. В нашем исследовании факторами риска, которые достоверно влияли на свободу от инсульта включало курение (ОШ 6,85 ДИ 1,85-25,29, $p=0,004$). Свобода от инсультов через 4 года в обеих группах была сопоставима, и составила в I группе - 0,90, во II группе – 0,88. Таким образом, кумулятивная выживаемость, развитие инсульта в отдаленные сроки после КЭ не зависят от количества установленных ВШ.

В связи с тем, что при использовании ВШ ограничивается поле контроля над дистальным отрезком ВСА, установка ВШ может быть причиной рестенозов ВСА в отдаленном периоде КЭ. В литературе не найдено данных сравнения результатов КЭ в развитии рестенозов в зависимости от количества установленных шунтов во время основного этапа операции. В нашем исследовании, в отдаленные сроки КЭ, достоверных различий между I группой пациентов с большим количеством установленных шунтов (использованы 20 шунтов из 208 больных) и II группой пациентов с меньшим количеством установленных шунтов (использованы 12 шунтов из 181 больных) в развитии рестеноза и окклюзии оперированной сонной артерии не выявлено (ОШ 0,66 ДИ 0,31-1,39, $p=0,28$).

По результатам многоцентровых исследований, которые проводились в центрах заинтересованных в проверке качества хирургического вмешательства, гемодинамически значимый рестеноз сонных артерий возникает в 5–7% случаев [180, 181]. Аналогичные результаты получены в нашем исследовании, где рестенозы сонных артерий встречались в 6% случаях. В крупных исследованиях, при сравнении способов реконструкции бифуркации сонной артерии в сроки наблюдения 3-5 лет, рестенозы реконструированных сонных артерий встречались статистически значимо реже в группе эверсионной КЭ по сравнению с классической КЭ [75, 113, 170]. В исследовании П.О. Казанчяна и соавт., сравнивающего отдаленные результаты 570 эверсионной КЭ и 243

классической КЭ в сроки до 15 лет без указания среднего срока наблюдения. По данным автора в указанные сроки рестенозы ВСА диагностировались почти 3 раза реже (3,5 против 9,8%) после эверсионной КЭ [41]. Аналогичные данные приводятся в нашем исследовании, где рестенозы реконструированных сонных артерий встречались статистически значимо реже в группе эверсионной КЭ по сравнению с классической КЭ (ОШ 0,23 95% ДИ 0,07-0,70, $p=0,009$). Однако в нашем исследовании в качестве заплаты для пластики бифуркации сонной артерии использован ксеноперикард, а в исследованиях вышеназванных авторов в качестве пластического материала использовались другие материалы.

Таким образом, количество рестенозов реконструированных сонных артерий в отдаленном периоде наблюдения зависело от способа реконструкции бифуркации сонной артерии, а не от количества установленных шунтов.

Известно, что снижение ЦО на оперируемой стороне на этапе пережатия ВСА связывают с повышением экстракции кислорода тканями ГМ [46]. Повышение экстракции кислорода из притекающей крови приводит к снижению насыщения гемоглобина кислородом в оттекающей от мозга венозной крови и является признаком развивающейся тканевой ишемии и гипоксии [135]. Известно, что степень снижения rSO_2 при пробной окклюзии сонной артерии имеет диагностическое значение. Значение ΔrSO_2 более чем на 20% на этапе пробной окклюзии сонной артерии свидетельствует о неэффективности коллатерального кровотока ГМ и является значимым диагностическим критерием при определении тактики хирургического лечения, по сравнению с абсолютными показателями кислородного обеспечения ГМ. В то же время ишемические и гипоксические церебральные процессы напрямую связаны с состоянием коллатерального кровотока ГМ, показателем которое является РД в сонной артерии [46, 135, 197].

Настоящее исследование с достаточным количеством бессимптомных пациентов еще раз показывает, что ΔrSO_2 на этапе пробного пережатия сонной артерии имеет прямую взаимосвязь с уровнем РД ($p=0,001$, $R^2=0,12$), который

означает, что большему проценту падения ΔrSO_2 при пробном пережатии сонной артерии соответствуют более низкие показатели РД.

В настоящее время продолжается поиск и изучение надежных биохимических маркеров церебральной ишемии [220], что может стать ключевыми компонентами успешного лечения и мониторинга исходов цереброваскулярной патологии. В качестве маркеров тканевого повреждения мозга в последние годы предлагается использовать ряд нейроспецифических белков, входящих в состав нервной и глиальной ткани, появляющихся в крови в повышенных концентрациях при различных повреждениях мозга [86, 69].

Циркулирующие в крови нейроспецифические белки S100 и NSE были предложены в качестве биохимических маркеров неблагоприятного неврологического исхода [144]. Известно, что белки S100 и NSE являются надежными маркерами повреждения ГМ при выполнении операций на брахиоцефальных артериях и других состояниях, приводящие к церебральной ишемии [123, 164, 206], в том числе при развитии инсульта [228].

В исследовании Plachky J. et al., 2004 г установлено, что значения церебральной ишемии, измеренные транскраниальной церебральной оксиметрией, достоверно коррелируют с увеличением концентрации NSE и протеина S100 в послеоперационном периоде [194].

Важно отметить, что содержание кислорода в тканях даже в условиях выраженной ишемии мозга остается значительным и превышает критический уровень, что обуславливает активацию перекисного окисления липидов [37].

Настоящее исследование показало, что при выполнении КЭ у больных даже с выраженной степенью ΔrSO_2 от исходного уровня на этапе пробного пережатия сонной артерии, уровень экспрессии маркеров повреждения ГМ не различаются с пациентами, у которых ΔrSO_2 имеют нормальные значения. Модели множественной линейной регрессии показали об отсутствии зависимости S100 и NSE от показателей РД, rSO_2 и ΔrSO_2 на этапе пробного пережатия сонной артерии. Однако, временное выключение кровотока по

сонной артерии во время КЭ сопровождается обязательным достоверным повышением концентрации маркеров повреждения ГМ (S100, NSE) с последующим восстановлением маркеров на 3-е сутки после операции независимо от уровня коллатерального кровотока и кислородного обеспечения ГМ.

Аналогичные данные показывает исследование Мальченко А.Л., в 2011 году, где пик концентрации протеина S100 в контрольной группе наблюдался на 3 этапе (пуска кровотока по ВСА), и составлял в среднем 132 нг/л (группа без использования перфторана). В основной группе (группа использования перфторана для защиты ГМ), S100 составлял 112 нг/л. Пик концентрации NSE в данном исследовании отмечался тоже на 3 этапе восстановления кровотока по сонной артерии и составил в контрольной группе $32,03 \pm 0,28$ мкг/л, в основной группе $27,63 \pm 2,06$ мкг/л [66]. Однако в этом исследовании не была указана взаимосвязь с уровнем показателей ΔrSO_2 и РД.

Авторы ряда исследований указывают разные значения чувствительности и специфичности параметров при разных порогах РД и rSO_2 при оценке толерантности ГМ к ишемии, считая их недостаточно надежными во время определения необходимости шунтирования сонной артерии [116, 126, 198]. Однако данные исследования были при проведении КЭ под местной анестезией. Исследования под общей анестезией для определения чувствительности и специфичности методов не проводились для соображения безопасности пациента. В нашем проведенном исследовании прогностическую значимость параметров РД и ЦО при проведении КЭ под общей анестезией было изучено на основании нейромаркеров повреждения ГМ. Установлено, что метод оценки РД при пороговом значении ≤ 40 мм.рт.ст. обладает слабым качеством прогнозирования повышения референтных значений нейромаркеров (AUC равна 0,63), а ΔrSO_2 при значении $\geq 20\%$ и ЦО при пороге $\leq 40\%$ – неудовлетворительным качеством прогнозирования (AUC менее 0,60). Даже при наиболее оптимальном пороге отсечения по индексу Юдена параметров РД

≤ 50 мм.рт.ст., $\Delta rSO_2 \geq 7\%$, $rSO_2 \leq 49$ при прогнозировании повышения референтных значений протеина S100 и РД ≤ 68 мм.рт.ст., $\Delta rSO_2 \geq 7\%$, $rSO_2 \leq 45\%$ - NSE, чувствительность и специфичность остаются низкими. Таким образом, хорошим прогностическим значением (AUC более 0,70) не обладает ни одна из методов оценки толерантности ГМ к ишемии для прогнозирования повреждения ГМ при проведении КЭ.

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.

Список сокращений

АД	артериальное давление
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АСБ	атеросклеротическая бляшка
БЦА	брахиоцефальная артерия
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВШ	временный шунт
ГМ	головной мозг
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИРД	индекс ретроградного давления
КЦГ	краниоцеребральная гипотермия
КЭ	каротидная эндартерэктомия
КЭК	коэффициент экстракции кислорода
ЛСК	линейная скорость кровотока
МА	мультифокальный атеросклероз
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НСА	наружная сонная артерия
ОСА	общая сонная артерия
ПМА	передняя мозговая артерия
ПТФЭ	политетрафторэтилен

РД	ретроградное давление
СМА	средняя мозговая артерия
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТКДГ	транскраниальная доплерография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФК	функциональный класс
ХНМК	хроническое нарушение мозгового кровообращения
ЦО	церебральная оксигенация
ЧТКА	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭхоКГ	эхокардиография
ЭЭГ	электроэнцефалография
ΔrSO_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
SiO_2	сатурация кислорода

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекян Б.Г., Анри М., Спиридонов А.А., Тер-Акопян А.В. Эндovasкулярная хирургия при патологии брахиоцефальных артерий. - М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2001. – 136 с.
2. Анри М., Анри И., Полидор А., Хагель М. Каротидная ангиопластика и стентирование с защитой мозга: методика, результаты и ограничения (Часть 3) // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2006. - Т. 12, №2. - С.35-50.
3. Антипенко Е.А. Профилактика инсульта у пациентов с артериальной гипертензией // РМЖ. - 2014. - №10. - С. 728.
4. Арутюнян О.М., Яворовский А.Г., Гулешов В.А., Дутикова Е.Ф., Федулова С.В., Бунятян А.А. Применение нейромониторинга на основе энтропии для определения гипоперфузии головного мозга при операциях на сонных артериях // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2011. - №3. С. 51-56.
5. Бархатов Д.Ю., Джибладзе Д.Н., Никитин Ю.М. Функциональная транскраниальная доплерография при атеросклеротическом поражении сонных артерий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1994. - Т. 94, №2. - С. 22-25.
6. Белов Ю.В., Кузьмин А.Л. Каротидная эндартерэктомия под местной анестезией у больных с изолированными, множественными и сочетанными поражениями брахиоцефальных артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2002. - Т.8, №3. - С.76-80.
7. Бельков Ю.А., Алексеева Л.В., Бойко И.К. Ультразвуковое ангиосканирование в диагностике поражений брахиоцефальных сосудов: Метод. рекомендации / Под ред. Е.Г. Григорьева. – Иркутск, 2003. – 37 с.
8. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М., 1989. – 386с.

9. Богатырева М.Д., Ключихина Л.В., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в Ставропольском крае // Медицинский вестник Северного кавказа. – 2013. Т. 8, №1. – С. 91-92.
10. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., Ватолин В.Н. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010-2014 гг.) // Вестник Росздравнадзора. - 2016. - №1. - С. 63-69.
11. Бурбаева Г.Ш. Физиологически активные белки мозга как возможные маркеры психических заболеваний // Вестник РАМН. - 1992. - № 7. - С. 51-54.
12. Вавилов В.Н., Токаревич К.К., Крейль В.А., Валиева О.А. и др. Распределение атеросклеротических изменений и обходное кровообращение в головном мозге у больных с критическим поражением обеих внутренних сонных артерий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – С. 13–24.
13. Варлоу Ч.П., Деннис М.С., Жван Гейн и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. СПб, 1998. – 629 с.
14. Верещагин Н.В., Джигладзе Д.Н., Гулевская Т.С. и др. Каротидная эндартерэктомия в профилактике ишемического инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами сонных артерий // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 1994. - №2. – С. 103-108.
15. Верещагин, Н.В. Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии. / Под ред. Н.В. Верещагин, В.В. Борисенко, А.Г. Власенко. – М.: Интер-Весы, 1993. – 98 с.
16. Гавриленко А.В., Караваев Б.И., Бондаренко А.В. и др. Оценка адекватности каротидной эндартерэктомии методом церебральной оксиметрии. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2002. – Т. 3, №2. – С. 6-9.
17. Гавриленко А.В., Караваев Б.И., Бондаренко А.В., Скрылев С.И. Церебральная оксиметрия и каротидная эндартерэктомия: контроль уровня оксигенации головного мозга в период оперативного вмешательства и оценка

его эффективности // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т 8, №1. – С. 67-71.

18. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Кравченко А.А. Неврологический статус и качество жизни у больных с хронической ишемией головного мозга IV степени после каротидной эндартерэктомии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, №1. – С. 118-121.

19. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Скрылев С.И., Агафонов И.Н. Показания для использования внутрипросветного временного шунта при операциях на сонных артериях // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2007. - Т.13, №4. - С.105-112.

20. Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. Патофизиологические основы современной фармакотерапии острой ишемии головного мозга. Место ноотропов и антиоксидантов в нейропротекции // Медицинский вестник Юга России. – 2013. - Т.2, №13. – С. 4-12.

21. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

22. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга: информ.-аналит. изд. – М., 2003.

23. Гулешов В.А., Белов Ю.В., Селезнев М.Н. Анестезиологическое обеспечение операций на брахиоцефальных артериях // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – №4. – С. 69–74.

24. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 1040 с.

25. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М: Медицина, 2001. – 328 с.

26. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта I. Первичная нейропротекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2002. – №5. – С. 3-16.

27. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта II. Вторичная нейропротекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2002. – № 6. – С. 3-18.
28. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журн. неврол. и психиатр. – 2007. - №8. - С. 4–10.
29. Гусев И.Е., Скворцова В.И., Киликовский В.В. и др. Проблемы инсульта в Российской Федерации // Качество жизни. - 2006. – Т. 2, №13.- С. 10-14.
30. Дадова Л.В., Носенко Е.М., Сальникова И.А. и др. Особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2007. №10. – С. 45–50.
31. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. - М.: Госстат России. - 2010. — 528 с.
32. Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга. – Л.: Наука, 1983. – 173 с.
33. Джибладзе Д.Н., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю. и др. Роль факторов риска в развитии ишемического инсульта при патологии экстракраниального отдела сонных артерий (часть 1) // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2004. - Т. 10, № 2. – С. 15–20.
34. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Попова Т.А., Танашян М.М. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №1. – С. 120-123.
35. Дьяченко К.В., Повереннова И.Е. Хирургическая профилактика ишемических инсультов у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 19, №1. – Р. 93-97.
36. Здравоохранение в России 2009. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики. 2009.

37. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / Под ред. В.В. Зинчука. - Гродно.: ГГМУ, 2003. - 236 с.
38. Игнатъев И.М., Бредихин Р.А., Фалина Т.Г., Виноградова В.В., Хисматуллина Л.И. Мониторинг мозговой гемодинамики при операциях на брахиоцефальных артериях // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, №3. – С. 107-111.
39. Казаков Ю.И., Яворская О.В., Федерякин Д.В. и др. Особенности диагностики и хирургического лечения атеросклеротических поражений сонных артерий при артериальной гипертензии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. - №2. – С. 41-44.
40. Казанчян П.О., Ларьков Р.Н., Лобанов А.И., Есян А.В. Каротидная эндартерэктомия у больных после перенесенного ишемического инсульта // Хирург. – 2012. №4. – С. 11–19.
41. Казанчян П.О., Попов В.А., Ларьков Р.Н. и др. Клиническая и хирургическая оценка результатов классической и эверсионной методик каротидной эндартерэктомии // Болезни аорты и ее ветвей. – 2009. - №6. - С. 42–46.
42. Караваев Б.И., Гавриленко А.В., Золичева Н.Ю. Периоперационная диагностика церебральной ишемии при реконструктивных операциях на сонных артериях // Анестезиология и реаниматология. - 1999. - №5. - С. 71-74.
43. Караваев Б.И., Гавриленко А.В., Скрылев С.И. и др. Метаболизм в головном мозге при каротидной эндартерэктомии (оксигенация, электролитный баланс, потребление глюкозы) // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12, №4. – С. 43–47.
44. Караськов А.М., Левичева Е.Н., Каменская О.В. и др. Возможности церебральной оксиметрии в оценке эффективности коллатерального кровообращения головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2010. - №6. - С. 37-41.

45. Караськов А.М. Гипотермия в хирургии открытого сердца. - Новосибирск, 1999. – 199 с.
46. Карпенко А.А., Караськов А.М., Стародубцев В.Б., Левичева Е.Н., и др. Возможности церебральной оксиметрии в оценке эффективности коллатерального кровообращения головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2010. - №6. - С. 37-41.
47. Карпенко А.А., Левичева Е.Н., Стародубцев В.Б. и др. Оценка защиты мозга с помощью церебральной оксиметрии при операциях каротидной эндартерэктомии // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011. - №1. - С.113–117.
48. Карпенко, А.А.; Левичева, Е.Н.; Стародубцев, В.Б.; Логинова, И.Ю.; Каменская, О.В.; Кужугет, Р.А.; Чернявский, А.М. Кислородное обеспечение головного мозга при операции каротидной эндартерэктомии с использованием общей и местной анестезии // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011. - Т. 17, №2. - С. 101-106.
49. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А. Нейроспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах // Неврологический вестник. – 2007. - Т. XXXIX, №1. - С. 41-44.
50. Кашицина В.В., Блинов Д.С., Семенова Н.Ф. Анализ динамики первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в Республике Мордовия за 2006—2009 гг. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. – №3. – С. 29-32.
51. Корякина Л.Б., Андреева Е.О., Кузнецова Э.Э. Эндотелий (функциональные особенности, дисфункция, способы коррекции) // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2005. – №4. – С. 3–11.
52. Крижановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. – М.:, 1997. – 349 с.

53. Крылова О.В., Воробьева В.А., Овсянникова О.Б., Соловьева Е.Н. и др. Нейроспецифическая енолаза в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных детей // Педиатрическая фармакология. - 2010. - №3. - С. 66-70.
54. Кунцевич Г.И., Танащян М.М., Скрылев С.И., Кротенкова М.В и др. Интраоперационное мониторирование мозгового кровотока и состояние вещества головного мозга при открытых и эндоваскулярных вмешательствах в каротидной системе // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011. – Т. 17, №3. – С. 43-48.
55. Лебедев Л.В., Дуданов И.П., Ковалев В.А. Эндартерэктомия сонной артерии при сохраненном сознании больного // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. - 1995. – Т. 154, Т №2. - С. 14-16.
56. Лебедева Р.Н., Гавриленко А.В., Караваев Б.И., Скрылев С.И. Интраоперационная диагностика церебральной ишемии при реконструктивных операциях на сонных артериях методом транскраниальной оксиметрии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. Т. 5, №4. – С. 41-46.
57. Левин О.С., Ахметов В.В., Голубева Л.В. Динамика когнитивных функций у больных с атеросклеротическим стенозом сонных артерий после каротидной эндартерэктомии // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, №4. – С. 14-19.
58. Левичева Е.Н., Логинова И.Ю., Окунева Г.Н. и др. Клиническая значимость метода церебральной оксиметрии в оценке кислородного обеспечения головного мозга у кардиохирургических больных // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. - №1. – С. 76–80.
59. Литасова Е.Е., Власов Ю.А., Окунева Г.Н. и др. Клиническая физиология искусственной гипотермии. // Новосибирск: Наука, - 1997. - С.3-565.
60. Лоенко В.Б., Сорокина Е.А., Смяловский В.Э., Губенко А.В. Комбинированный метод защиты головного мозга при операциях на

брахиоцефальных артериях // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. - Т. 16, №1. – С. 99-103.

61. Ломиворотов В.Н. Клинико-патофизиологическое обоснование углубленной (26-25°C) гипотермии в хирургии врожденных пороков сердца. // Автореф. Дис. д-ра мед. наук. - Новосибирск, 1988. – 24 с.

62. Лубнин А.Ю., Шмигельский А.В. Церебральная оксиметрия // Анест. и реаниматол. - 1996. - №2. - С 85-90.

63. Лубнин А.Ю., Шмигельский А.В. Церебральная оксиметрия // Анест. и реаниматол. – 1996. – №2. – С. 85-90.

64. Лубнин А.Ю., Шмигельский А.В., Лукьянов В.И. Применение церебральной оксиметрии для ранней диагностики церебральной ишемии у нейрохирургических больных с сосудистой патологией головного мозга // Анестезиология и реаниматология. – 1996. - №2. – С. 56-59.

65. Лубнин А.Ю., Шмигельский А.В., Островский А.Ю. Церебральный оксиметр INVOS –3100 // Анестезиология и реаниматология. - 1995. - №4. - С.68-71.

66. Мальченко А.Л. Оптимизация противоишемической защиты головного мозга во время операций на экстракраниальных артериях // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2011. - №3. – С. 57-62.

67. Матвеев В.В., Лазарев А.В., Галанина Н.А. и др. Оценка изменений гемодинамических и спироэргометрических показателей у мужчин до 30 лет с артериальной гипертензией при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, №7. – С. 5–10.

68. Мешалкин Е.Н., Верещагин И.П. Оклюзии в условиях неглубокой гипотермической защиты // Новосибирск: Наука. 1985. - С. 32-56.

69. Молочный В.П., Макарова Т.Е., Головкова Н.Ф., Обухова Г.Г. Нейроспецифическая енолаза и глиофибрилярный кислый протеин крови и цереброспинальной жидкости как маркер повреждения ткани мозга при

бактериальных гнойных менингитах у детей. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - №2. - С. 48-51.

70. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С. 220-224.

71. Пат. 2267990 Российская Федерация, МПК 7 А 61 В 5/00. Способ диагностики резервного церебрального кровотока у больных с системным атеросклерозом. / Окунева Г.Н., Левичева Е.Н., Чернявский А.М. и др.; опубл. 20.01.2006, Бюл. № 2.

72. Покровский А.В. «Классическая» каротидная эндартерэктомия // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. - №2. С. 101-104.

73. Покровский А.В. Клиническая ангиология. - М.: Медицина, 2004 г. - Т. 1, 808 с.

74. Покровский А.В. Можно ли избежать ишемического инсульта с помощью сосудистой операции? // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2003. – №3. – С.1-10.

75. Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Талыблы О.Л. Анализ результатов эверсионной каротидной эндартерэктомии в отдаленном периоде // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. Т. 20, №4. – С. 100-108.

76. Покровский А.В., Нарлыев К.М., Орехов П.Ю. Сравнительные результаты консервативного и хирургического лечения больных с поражением бифуркации сонных артерий // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1996. - №6. – С. 125.

77. Покровский А.В., Цыганков В.Н., Сидоров А.А. Эндопротезирование стент-графтами при рестенозах сонных артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2016. - №1. - С. 73-81.

78. Порфирьев, В.Е. Особенности обезболивания при операциях на аорте и ее ветвях. – М.: Медицина, 1972. – 96 с.

79. Ройтберг Г.Е., Артамонова Е.А., Ушакова Т.И. Прогностическая значимость инсулинорезистентности и метаболического синдрома для оценки степени дисфункции эндотелия и ранних проявлений атеросклеротического поражения // *Ангиология и сосудистая хирургия* 2005. – Т. 11, №2. – С. 15–19.
80. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2009. – №3. – С. 64-68.
81. Русина О.В. Использование CRITICON Cerebral RedOx для церебральной оксиметрии // *Анест. и реаниматол.* – 1997. – №1. – С. 69-71.
82. Сафонова Л.П., Лужнов П.В., Родионов Р.В. и др. Реоэнцефалография и церебральная оксиметрия в оценке реактивности сосудов головного мозга // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2005. Т. 4, №1. – С. 123-125.
83. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болевич С.Б. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт*. – 2011. – №12. – С. 36-42.
84. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болевич С.Б. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт*. – 2011. – №12. – С. 36-42.
85. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Мешкова К.С. *Неврология: национальное руководство* / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 1040 с.
86. Скоромец А.А. Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга // *Международный неврологический журнал*. – 2009. - Т. 27, №5. – С. 15-20.

87. Смоленская О.Г., Комельских К.А. Структурные изменения головного мозга и значение церебропротекции при лечении артериальной гипертонии. // Кардиология. – 2008. – №4. – С. 38-41.
88. Спирин Н.Н., Малышев Н.Н., Лазарева Т.Е., Козлова И.В. Влияние каротидной эндартерэктомии на неврологический и нейропсихологический статус и качество жизни больных с облитерирующим атеросклерозом сонных артерий // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, №1. – С. 34-38.
89. Стародубцев В.Б. Диагностика и хирургическое лечение патологии брахиоцефальных артерий у пациентов с сосудисто-мозговой недостаточностью: автореф. дис. д-ра мед. наук. Новосибирск. 2009; 34 с.
90. Стин С.Н., Крохин К., Зельман В. Осложнения в нейроанестезиологии // Анестезиология и реаниматология. -1996. - №6. - С. 8-14.
91. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии. - М.: Атмосфера, 2005. - 368с.
92. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. – 2007. – №4. – С. 4-8.
93. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2014. - № 11. - С. 5-13.
94. Таранова И.И, Кривошапкин А.Л., Каныгин В.В. и др. Церебральная оксиметрия как часть нейромониторинга. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Мозг и сердце: кардиология и нейрокардиология». Новокузнецк. – 2003. – С. 88-93.
95. Тихомирова О.В., Машкова Н.П., Маматова Н.Т., Допплерографическая диагностика функционального состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2003. - Т. 9, №5. С. 174-176.

96. Федин А.И., Кузнецов М.Р., Берестень Н.Ф. и др. Коррекция нарушений ауторегуляции мозгового кровотока при атеросклерозе // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 15, №3. – С. 21–26.
97. Федин А.И., Кузнецов М.Р., Берестень Н.Ф., Холопова Е.А., Тугдумов Б.В., Румянцева Е.И., Павочкина Е.С. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 3, №1. – С. 68-73.
98. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. – М.: Медицинская книга, 2004. – 284 с.
99. Федорова Т.С., Дамулин И.В., Яхно Н.Н., Щербюк А.Н. и др. Когнитивные расстройства при атеросклеротическом стенозе сонных артерий. Сообщение II: Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений // Неврологический журнал. – 2010. №6. – С. 16-20.
100. Фокин А.А., Габсалимов И.Н., Роднянский Д.В., Киреева Т.С. Результаты реконструктивной хирургии сонных артерий у пациентов трудоспособного возраста в условиях регионарной анестезии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – №1. С. 24-29.
101. Чернявский А.М., Ломиворотов В.Н., Столяров М.С., Дерягин М.Н., Струнин О.В. Кислородное обеспечение головного мозга в условиях на этапах операции каротидной эндартерэктомии // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2003. - № 2. - С. 38-41.
102. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Гурина О.И., Петров С.В. и др. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) // Вестник РАМН. – 2006. - №6. - С. 3-11.
103. Шандалин В.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта // Кардиология. - 2015. - №11. - С. 61-68.

104. Шанько Ю.Г., Танин А.Л., Наледько А.Н., Грига Т.Н., Василевич Э.Н. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии // ARS MEDICA. – 2009. – № 3. – С. 97-105.
105. Шмигельский А. В., Усачев Д. Ю., Лукшин В. А., Огурцова А. А. и др. Мультиmodalный нейромониторинг в ранней диагностике ишемии головного мозга при реконструкции сонных артерий // Анестезиология и реаниматология. – 2008. - №2. – Р. 16-22.
106. Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю., Сазонова О.Б. Церебральная оксиметрия у нейрохирургических больных с сосудистой патологией головного мозга // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - №4. - С.19-24.
107. Abelha F.J., Quevedo S., Barros H. Quality of life after carotid endarterectomy. // BMC Cardiovascular disorders. – 2008. Vol. 8, №33. – P. 1471-2261.
108. Aburahma A.F., Mousa A.Y., Stone P.A. Shunting during carotid endarterectomy // J. Vasc. Surg. – 2011. – Vol. 54, №5. – P. 1502-1510.
109. Ackerstaff R.G.A., Moons K.G.M., van de Vlasakker C.J.W. Association of intraoperative transcranial Doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy // Stroke. - 2000. - №31. - P. 1817-1823.
110. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the preventions of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1647-1652.
111. Aleksic M., Huff M., Hoppmann B. Cognitive function remains unchanged after endarterectomy of unilateral internal carotid artery stenosis under local anaesthesia // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. - 2006. - V.31, №6. - P. 616-621.
112. An S.A., Kim J., Kim O.J, Kim J.K., Kim N.K. Song J., Oh S.H. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke // Clin. Biochem. - 2013 [Epub ahead of print]
113. Antonopoulos C.N., Kakisis J.D., Sergentanis T.N., et al. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: a meta-analysis of randomised and non-

- randomised studies // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. Vol. 42, №6. – P. 751–765.
114. Antunes M., Biala G. / The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications // *Cogn. Process.* - 2012. – Vol. 13, №2. - P. 93–110.
115. Baumbach G.L., Heistad D.D. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension // *Hypertension.* – 1998. - Vol. 12. – P. 89-95.
116. Belardi P., Lucertini G., Ermirio D. Stump pressure and transcranial Doppler for predicting shunting in carotid endarterectomy // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2003. Vol. 25. – P. 164–167.
117. Bellosta R., Luzzani L., Carugati C. Routine shunting is a safe and reliable method of cerebral protection during carotid endarterectomy // *Ann Vasc Surg.* – 2006. – Vol. 20, №4. – P. 482-487.
118. Bennett K.M., Scarborough J.E., Cox M.W. et al. The impact of intraoperative shunting on early neurologic outcomes after carotid endarterectomy // *J Vasc Surg.* - 2015. – Vol. 61. – P. 96–102.
119. Biberthaler P., Linsenmeier U., Pfeifer K. et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study // *Shock.* - Vol. 25, №5. — P. 446-453.
120. Bonati L.H., Dobson J., Featherstone R.L., Ederle J. et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial // *Lancet.* – 2015. - Vol. 385, №9967. - P. 529–538.
121. Bond R., Rerkasem K., Rothwell P.M. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). [Systematic Review] *Cochrane Stroke Group Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. №1.

122. Botes K., Le Roux D.A., Van Marle J. Cerebral monitoring during carotid endarterectomy – a comparison between electroencephalography, transcranial cerebral oximetry and carotid stump pressure // *S Afr J Surg.* – 2007. – Vol. 45, №2. – P. 43-46.
123. Brightwell R.E., Sherwood R.A., Athanasiou T., Hamady T., Cheshire N.J. The neurological morbidity of carotid revascularisation: using markers of cellular brain injury to compare CEA and CAS. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2007. – Vol. 34, №5. – P. 552-560.
124. Brott T.G., Hobson R.W., Howard G., Roubin G.S. et al. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis // *N Engl J Med.* – 2010. Vol. 363 – P. 11-23.
125. Bundo M., Inao S., Nakamura A. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 1. – P. 61–66.
126. Calligaro K.D., Dougherty M.J. Correlation of carotid artery stump pressure and neurologic changes during 474 carotid endarterectomies performed in awake patients // *J Vasc Surg.*– 2005. – Vol. 42, №4. – P. 684-689.
127. Chongruksut W., Vaniyapong T., Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting) // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2014. - №6. - CD000190.
128. Coppi G., Vecchiati E., Hopa H., et. al. Carotid endarterectomy using the classical technique and by eversion // *Ann. Ital. chir.* – 1997. - Vol. 68, №4. - P. 463-471.
129. Cunningham, E.J., Bond, Mehta R.Z. The European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Long-term durability of carotid endarterectomy for symptomatic stenosis and risk factors for late postoperative stroke // *Stroke.* – 2002. – №33. – P. 2658–2663.
130. Dalman J.E., Beenackers I.C., Moll F.L., Leusink J.A. Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy helps to identify patients at risk of postoperative hyperperfusion // *J. Vasc Endovasc Surg.* - 1999. - Vol.18. - P.222-227.

131. Dardic A., Minor J., Watson C., Hands L.J. Improved quality of life among patients with symptomatic carotid artery disease undergoing carotid endarterectomy // *J Vasc Surg.* - 2001. Vol. 33, №2. – P. 329-333.
132. Del Sette M., Eliasziw M., Streifler J.Y. et al. Internal borderzone infarction: a marker for severe stenosis in patients with symptomatic internal carotid artery disease. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy (NASCET) Group // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, №3. – P. 631–636.
133. Deogaonkar A., Vivar R., Bullock R., Price et al. Bispectral index monitoring may not reliably indicate cerebral ischaemia during awake carotid endarterectomy // *British. J. Anaesthesia.* - 2005. – Vol. 94, №6. - P. 800-804.
134. Ederle J., Bonati L.H, Dobson J., Featherstone R.L. et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, №10. - P. 898–907.
135. Edmonds, H.L., Zhang Y.P., Shields C.B. New neurophysiology and central nervous system dysfunction. *Curr. Opin Crit Care.* – 2003. – Vol. 9, №2. – P. 98–105.
136. Elting J. W., de Jager A. E., Teelken A. W. et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 181, №1—2. – P. 104—110.
137. Eric J. Heyer, Joanna L. Mergeche B.A., Zirka H. Anastasian, Minjae Kim et al. Arterial Blood Pressure Management during Carotid Endarterectomy and Early Cognitive Dysfunction // *Neurosurgery.* – 2014. – Vol. 74, №3. – P. 245–253.
138. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 35, №1. – P. 1379-1387.

139. Felberg R., Grotta J., Shirzadi A., Strong R., Narayana P., Hill-Felberg S., Aronowski J. Cell death in experimental intracerebral hemorrhage: the "blackhole" model of hemorrhagic damage // *Ann Neurol.* – 2002. – Vol. 51. - P. 517-524.
140. Firt P., Weiss K. Remarks on the reconstruction of obliterating atherosclerotic of the internal carotid artery // *J. Cardiovascular surgery.* -1971. - Vol. 12, №6. -P. 447-455.
141. Fletcher J.P., Morris J.G.L., Little J.M., Kershaw L.Z. EEG monitoring during carotid endarterectomy // *Aust N Z J Surg.* – 1988. Vol. 58. - P. 285–288.
142. Flierl M.A., Stahel P.F., Touban B.M. et al. Bench-to-bedside review: Burn-induced cerebral inflammation — a neglected entity // *Critical Care.* - 2009. - №13. — P. 215–223.
143. Friedell M.L., Clark J.M., Graham D.A. et al. Cerebral oximetry does not correlate with electroencephalography and somatosensory evoked potentials in determining the need for shunting during carotid endarterectomy // *Journal of Vascular Surgery.* – 2008. – Vol. 48. – №3. – P. 601-606.
144. Gao F., Harris D.N., Sapsed-Byrne S., Stanfield N.J. Nerve tissue protein S-100 and neurone specific enolase concentrations in cerebrospinal fluid and blood during carotid endarterectomy // *Anaesthesia.* – 2000. – Vol. 55. – P. 764-769.
145. Georgiadis D., Berger A., Kowatchev E. et al. Predictive value of S-100 and neuron specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2000. – Vol. 119. – P. 138-147.
146. Giali, R., Palazzo, E.G., Rodriguez, D.I. et al. Transcranial Doppler intraoperative monitoring during carotid endarterectomy: Experience with regional or general anesthesia, with and without shunting (Conference Paper) // *Annals of Vascular Surgery.* – 1997. - Vol. 11, №1. – P. 9-13.
147. Gopinath S.P., Robertson S.B., Chance B.C. Near infrared spectroscopy (NIRS) as an early detector of late intracranial hematomas // *Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury.* Williamsburg, Virginia. – 1997. – PO-6-199.

148. Gross R.E., de los Reyes R.A., Lombardi W.J. et al. // American Association of Neurological Sciences. Meeting. – San Diego. – 1994. – P. 45-47.
149. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack // Stroke. – 2014. Vol. 45. – P. 2160-2235.
150. Halsey J.H. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy // Stroke. - 1992. Vol. 23. – P. 1583-1587.
151. Hamadan A.D., Pomposelli F.B., Gibbons G.W. et al. Perioperative strokes after 1001 consecutive carotid endarterectomy procedures without an electroencephalogram: Incidence, mechanism and recovery // Arch Surg. – 1999. Vol. 134, №1. - P. 6-11.
152. Hans S.S., Jareunpoon O. Prospective evaluation of electroencephalography, carotid artery stump pressure, and neurologic changes during 314 consecutive carotid endarterectomies performed in awake patients // Journal of Vascular Surgery. - 2007. - Vol. 45, №3 - P. 511-515.
153. Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O. et al. Changes in Csf S100b and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury // Shock. - 2004. - Vol. 22, №2. — P. 102-107.
154. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2016. - Vol. 133. – P. 345-346.
155. Henderson, R.D., Eliasziw M., Fox A.J. et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Angiographically-defined collateral circulation and the risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis // Stroke. – 2000. – Vol. 31, №1. – P. 128–132.
156. Hossman K.A. // Cardiovascular Res. – 1998. – Vol. 39. – P. 106–120.
157. Howell S.J. Carotid endarterectomy // British journal of anaesthesia. – 2007. – Vol. 99, №1. - P. 119–131.
158. Isley M., Cohen M.J. et al. Multimodality neuromonitoring for carotid endarterectomy surgery: determination of critical cerebral ischemic thresholds // Am.J.M.Techn. – 1998. – Vol. 38. – P. 65-121.

159. Janssen M.P., Borst G.L., Mali W.P. Carotid stenting versus carotid endarterectomy: Evidence base and cost implications // *Journal of Cardiovascular Surgery*. - 2008. - V., №3. - P.258-264.
160. Jiang Y., Wu J., Keep R, Hua Y., Hoff J., Xi G. Hypoxia-Inducible Factor-1 Accumulation in the Brain After Experimental Intracerebral Hemorrhage // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2002. – Vol. 22. - P. 689-696.
161. Jonsson H., Johnsson P., Høglund P. et al. Elimination of S-100B and renal function after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2000. Vol. 14, №6. – P. 698—701.
162. Jonsson H., Johnsson P., Alling C. et al. S100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome // *Ann Thorac Surg*. – 1999. - T. 68. - P. 2202-2208.
163. Kirkpatrick P.J., Smielewski P., Whitfield P.C. An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy // *J Neurosurg*. – 1995. – Vol. 82, №5. – P. 756-763.
164. Koichiro S., Shigeto O., Tomohito S., Masataka N. et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review // *Crit Care*. – 2009. Vol. 13, №4. – P. 121.
165. LeSar C.J., Sprouse L.R., Harris W.B. Permissive hypertension during awake eversion carotid endarterectomy: a physiologic approach for cerebral protection. // *J. Am. Coll. Surg*. - 2014. – Vol. 218, №4. – P. 760-766.
166. Liebeskind D.S. Collateral Circulation // *Stroke*. – 2003. Vol. 34. – P. 2279-2284.
167. Loftus C.M., Quest D.O. Technical Issues in carotid artery surgery // *Neurosurgery*. – 1995. Vol. 36, №4. – P. 629-647.
168. Mannheim D1, Karmeli R. A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. - 2016 Jun 22. [Epub ahead of print].

169. Marangos P.J., Campbell I.C., Cohen R.M. Neuronal and glial proteins: structure, function and clinical application // San Diego etc.: Acad. Press, 1988.
170. Markovic D.M., Davidovic L.B., Cvetkovic D.D., et al. Single-center prospective, randomized analysis of conventional and eversion carotid endarterectomy // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2008. - Vol. 49, №5. – P. 619–625.
171. Martens P., Raabe A., Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia // Stroke. – 1998. Vol. 29, №11. – P. 2363-2366.
172. Martens P., Raabe A., Johnsson P. Serum S-100 and Neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia // Stroke. - 1998. – Vol. 29. – P. 2363-2366.
173. McCormick P.W., Goetting M.G., Stewart M. et al. Comparison of near-infrared spectroscopy and EEG in detection of cerebral hypoxia // Crit. Care Med. – 1990. – Vol.18. – P. 203.
174. McKinsey J.F., Desai T.R. Bassiouny H.S. et al. Mechanisms of neurologic deficits and mortality with carotid endarterectomy // Arch. Surg. - 1996. - Vol. 131. - P. 526-531.
175. Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) of the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). House hold component summary data table. Table 4: Total Expenses and Percent Distribution for Selected Conditions by Source of Payment: United States, 2008. URL: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_stats/tables_compendia_hh_interactive.jsp (2008).
176. Meixensberger J. et al. Multimodal hemodynamic neuromonitoring - quality and consequences for therapy of severely head injured patients // Acta neurochirurgica. Supplement. – 1998. - Vol. 71. – P. 260- 262.
177. Melgar M.A., Mariwalla N., Madhusudan H. Carotid endarterectomy without shunt: the role of cerebral metabolic protection // Neurol Res. – 2005. Vol. 27, №8. – P. 850-856.

178. Menotti, A., Jacobs D.R., Blackburn H. et al.. Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the seven countries study: the role of blood pressure and its changes // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27, №3. – P. 381–387.
179. Mille T., Tachimiri M.E., Klersy C., et al. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2004. Vol. 27, №6. – P. 646-650.
180. Moore W.S., Kempczinski R.F., Nelson J.J. et al. Recurrent carotid stenosis: results of the asymptomatic carotid atherosclerosis study // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 2018–2025.
181. Nicholls S.C., Phillips D.J., Bergelin R.O. et al. Carotid endarterectomy. Relationship of outcome to early restenosis // *J Vasc Surg.* – 1995. Vol. 2. – P. 375–381.
182. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaboration. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis // *J. New England Medicine*. – 1991. – Vol. 32, №5. – P. 445-453.
183. O’Shea J., Bederson J.B. // American Association of Neurological Sciences. Meeting. – San Diego, CA. – 1994. – P. 166-178.
184. Ohrt-Nissen S., Friis-Hansen L., Dahl B. et al. How does extracerebral trauma affect the clinical value of S100B measurements? // *Emerg. Med. J.* - 2011. - №28. - P. 941–944.
185. Papapetrou A., Moris D., Patelis N., Kouvelos G.N. et al. Oxidative stress and total antioxidant status during internal carotid artery clamping with or without shunting: an experimental pilot study // *Med. Sci. Monit. Basic. Res.* – 2015. – Vol 21. – P. 200-205.
186. Paquet C., Deschamps A., Denault A.Y., et al. Baseline Regional Cerebral Oxygen Saturation Correlates With Left Ventricular Systolic and Diastolic Function // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2008. – Vol. 22, №6. – P. 840-846.

187. Park B., Mavanur A., Dahn M. Clinical outcomes and cost comparison of carotid artery angioplasty with stenting versus carotid endarterectomy // *Journal of Vascular Surgery*. - 2006. - Vol. 44, №2. - P. 270-276.
188. Pelinka L., Harada N., Szalay L. et al. Release of S100B differs during ischemia and reperfusion of the liver, the gut, and the kidney in rats // *Shock*. - 2004. - Vol. 21, №1. — P. 72-76.
189. Pelinka L., Toegel E., Redl H. et al. Serum S 100 B: A Marker of Brain Damage in Traumatic Brain Injury with and without Multiple Trauma // *Shock*. - 2003. -Vol. 19, №3. — P. 195-200.
190. Pennekamp C.W., Bots M.L., Kappelle L.J. et al. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2009. - Vol. 38, №5. – P. 539–545.
191. Pennekamp C.W., Moll F.L., de Borst G.J. The potential benefits and the role of cerebral monitoring in carotid endarterectomy // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2011. – Vol. 24, №6. – P. 693-697.
192. Piazza O., Russo E., Cotena S. et al. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis // *British Journal of Anaesthesia*. - 2007. - Vol. 99. - №4. - C. 518–521.
193. Pickering A., Carter J., Hanning I., Townend W. Emergency department measurement of urinary S100B in children following head injury: can extracranial injury confound findings? // *Emerg. Med. J*. - 2008. - №25. - P. 88–89.
194. Plachky J., Hofer S., Volkmann M., Martin E. et al. Regional cerebral oxygen saturation is a sensitive marker of cerebral hypoperfusion during orthotopic liver transplantation // *Anesth Analg*. – 2004. – Vol. 99, №2. – P. 344-349.
195. Rabinowicz A.J., Correale J., Boutros R.B. et al. Neuronspecific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring // *Epilepsia*. - 1996. - Vol. 37. - P. 122—125.

196. Rerkasem K., Rothwell P.M. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2011 Vol. 13, №4. - CD 001081.
197. Rerkasem K., Rothwell P.M. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). [Systematic Review] *Cochrane Stroke Group Cochrane Database of Systematic Reviews*, - 2009. Vol. 2). - CD000190.
198. Rigamonti A., Scandroglio M., Minicucci F., Magrin S. et al. A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy // *J Clin Anesth.* – 2005. Vol. 17, №6. – P. 426-430.
199. Rosen H., Stibrant Sunnerhagen K., Herlitz J. et al. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest // *Resuscitation.* - 2001. – Vol. 49. – P. 183-191.
200. Rothwell P.M., Howard S.C., Spence J.D. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease // *Stroke* 2003. – Vol. 34. – P. 2583–2590.
201. Routsis C., Stamataki E., Nanas S. et al. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury // *SHOCK.* - 2006. - Vol. 26, №1. — P. 20–24.
202. Saleh A., Sallam K., Abadier M., Al-Kholy A. Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Predictors of The Neurologic Disability Status after Traumatic Brain Injury // *Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg.* - 2007. - Vol. 44, №1. — P. 143–156.
203. Samra S.K., Dy E.A., Welch K., Dorje P., Zelenock G.B., Stanley J.C. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 93. – P. 964-970.
204. Sandmann W, Kolvenbach R, Willeke F. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy // *Stroke.* - 1993. - Vol. 24. - P. 1098-1099.

205. Schneemilch C.E., Ludwig S., Ulrich A., Halloul Z., Hachenberg T. Failure of intraoperative jugular bulb S-100B and neuron-specific enolase sampling to predict cognitive injury after carotid endarterectomy // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 53, №6. – P. 1243-1249.
206. Schneemilch C.E., Ludwig S., Ulrich A., Halloul Z., Hachenberg T. Somatosensory evoked potentials and biochemical markers of neuronal deficits in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia // *Zentralbl Chir.* - 2007. – Vol. 132, №3. – P. 176-182.
207. Setacci C., Donato G. Is early carotid stenting indicated in patients with recent neurological events // *Journal of Cardiovascular Surgery*. - 2008. - Vol. 36, №3. - P. 251-253.
208. Shaaban M.A. Serum protein S100 as a marker of cerebral damage during cardiac surgery // *Brit. J. of Anaesthesia*. - 2000. - Vol. 85, №2. — P. 287-298.
209. Shinozaki K., Oda S., Sadahiro T., Nakamura M. et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review // *Crit. Care*. – 2009. – Vol. 13, №4. – P. 121.
210. Slater J.P., Guarino T., Stack J. et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* - 2009. Vol. 87, №1. – P. 36–45.
211. Smith J.S., Roizen M.F., Cahalan M.K., et al. Does anesthetic technique make a difference? Augmentation of systolic blood pressure during carotid endarterectomy: effects of phenylephrine versus light anesthesia and of isoflurane versus halothane on the incidence of myocardial ischemia // *Anesthesiology*. – 1988. – Vol. 69, №6. - P. 846–853.
212. Sokoloff L., Mangold R., Wechsler R.L. The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism // *J. Clin. Invest.* – 1955. – Vol. 34. – P. 1101-1108.

213. Steed D.L., Peitzman A.B., Grundy B.L. et al. Causes of stroke in carotid endarterectomy // *Surgery*. - 1982. – Vol. 92. – P. 634–641.
214. Tambakis C.L., Paradopoulos G., Sergentanis T.N. et al. Cerebral oximetry and stump pressure as indicator for shunting during carotid endarterectomy: comparative evaluation // *Vascular*. - 2011. - Vol. 19, №4. – P. 187–194.
215. Uden J., Bellner J., Eneroth M. et al. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury // *J. Trauma*. - 2005. - Vol. 58, №1. — P. 59–61.
216. Vanninen E., Vanninen R., Aikia M., Tulla H., Kanonen M., Koivisto K. et al. Frequency of carotid endarterectomy related subclinical cerebral complications // *Cerebrovasc Dis*. - 1996. – Vol. 6. – P. 272-280.
217. Wallaert J.B., Cronenwett J.L., Bertges D.J., et al. Optimal selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy based on predicted 5-year survival // *J. Vasc. Surg*. - 2013. – Vol. 58, №1. – P. 112–118.
218. Weigand M.A., Volkmann M., Schmidt H. et al. Neuron-specific enolase as a marker of fatal outcome in patients with severe sepsis and septic shock // *Anesthesiology*. - 2000. - Vol 92. – P. 905-907.
219. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // *J. Neurol. Sci*. – 2000. – Vol. 179, №1-2. – P. 1-33.
220. Whiteley W., Tseng M., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 2902-2909.
221. Wijeyaratne S.M., Collins M.A., Barth J.H., Gough M.J. Jugular venous neurone specific enolase (NSE) increases following carotid endarterectomy under general, but not local, anaesthesia // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2009. – Vol. 38, №3. – P. 262-266.
222. Williams J.M., McCollum Ch. *Surgery for Stroke*. // Eds R.M. Greenhalgh, L.H. Hollier. New York. – 1993. – P. 129-138.

223. Wisman P.P., Nolthenius R.P., Tromp S.C., Kelder J.C., de Vries J.P. Longer time interval between carotid cross-clamping and shunting is associated with increased 30-day stroke and death rate // *Vasc. Endovascular Surg.* – 2011. Vol. 45, №4. – P. 335-339.
224. Woertgen Ch., Rothoerl R.D., Holzschuh M. et al. Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury // *Acta Neurochir (Wien).* - 1997. Vol. 139. – P. 1161-1165.
225. Woodworth G.F., McGirt M.J., Than K.D., Huang J., Perler B.A., Tamargo R.J. Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis // *Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 61, №6. – P. 1170-1176.
226. Wu L.F., Lai Z.C., Liu C.W., Li T.J., Liu B. Advances in the biochemical markers of complications associated with carotid endarterectomy // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2013. – Vol. 35, №3. – P. 357-361.
227. Wunderlich M.T., Ebert A.D., Kratz T. et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage // *Stroke.* - 1999. – Vol. 30. – P. 1190-1195.
228. Zaheer S., Beg M., Rizvi I., Islam N., Ullah E., Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2013. – Vol. 16, №4). – P. 504-508.
229. Zogogiannis I.D., Iatrou C.A., Lazarides M.K., et al. Evaluation of an intraoperative algorithm based on near-infrared refracted spectroscopy monitoring, in the intraoperative decision for shunt placement, in patients undergoing carotid endarterectomy // *Middle East J. Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 21, №3. – P. 367-373.