

Булгакова Елена Сергеевна

**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОЧАГОВ
И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в отделе клинической кардиологии и молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук
Кандидат медицинских наук

Руденко Борис Александрович
Творогова Татьяна Васильевна

Официальные оппоненты:

Заведующий первичным сосудистым отделением
ГБУЗ «Городская клиническая больница №51
Департамента здравоохранения города Москвы»,
доктор медицинских наук, профессор

Затейщиков Дмитрий Александрович

Врач – сердечно-сосудистый хирург отделения
рентгенохирургических методов диагностики и
лечения ФГБУ «Национальный медико-
хирургический центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, г. Москва, доктор медицинских наук,
доцент

Боломатов Николай Владимирович

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01, созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертония
АД	–	артериальное давление
АСБ	–	атеросклеротическая бляшка
БЦА	–	брахиоцефальные артерии
ВСА	–	внутренняя сонная артерия
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДС БЦА	–	дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИИ	–	ишемический инсульт
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИМТ	–	индекс массы тела
КАС	–	каротидная ангиопластика со стентированием
КЭА	–	каротидная эндартерэктомия
ХС ЛНП	–	холестерин липопротеинов низкой плотности
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
ОХС	–	общий холестерин
САД	–	систолическое артериальное давление
ТИА	–	транзиторная ишемическая атака
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	–	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭхоКГ	–	эхокардиография
CREST	–	Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial
DWI-MPT	–	магнитно-резонансная томография в режиме «diffusion-weighted imaging»
НЬ	–	гемоглобин
ICSS-MRI	–	International Carotid Stenting Study – Magnetic Resonance Imaging substudy
MMSE	–	Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса и когнитивных функций
NASCET	–	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	–	National Institutes of Health Stroke Scale – шкала оценки неврологического статуса

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Инсульт является одной из основных причин смерти и нетрудоспособности населения. За 2017 год в мире было зарегистрировано 11,9 млн. новых случаев инсульта, 6,2 млн. инсультов с летальным исходом и утрачено 132,1 млн лет трудоспособной жизни. Пожизненный риск инсульта у лиц старше 24 лет, составляющий в среднем в мире 25%, в Российской Федерации достигает 29-35% (Feigin VL, et al., 2018; Johnson CO, et al., 2019). Инсульт, связанный со стенозом ВСА, составляет до 15% случаев ИИ и имеет наиболее высокую частоту повторных ишемических событий (Gökçal E, et al., 2017; Benjamin EJ, et al., 2017).

«Золотым стандартом» лечения пациентов со стенозом сонной артерии, нуждающимся в реваскуляризации, является КЭА в связи с накопленным опытом ее успешного применения. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий от 2017 г., альтернативой КЭА является КАС (Aboyans V, et al., 2017). По данным исследования CREST, не было выявлено различий в суммарной частоте смерти, инфаркта и инсульта после КАС и КЭА в течение первого месяца после вмешательства и частоте ипсилатерального инсульта при дальнейшем 4-летнем наблюдении.

Благодаря развитию техники КАС и совершенствованию практических навыков специалистов, выполняющих данную процедуру, ее результаты к настоящему времени сопоставимы с КЭА по общей частоте развития осложнений. При этом КАС ассоциирована с меньшим риском периоперационных ИМ и повреждения черепно-мозговых нервов, являясь предпочтительным методом реваскуляризации у пациентов с высоким риском таких осложнений. Вместе с тем при КАС имеется более высокий уровень неинвалидирующих инсультов в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде, в связи с чем дальнейшее изучение особенностей техники выполнения данной процедуры, улучшение методов отбора пациентов и их периоперационного ведения остается актуальной задачей для кардиологов, неврологов и эндоваскулярных хирургов (Aboyans V, et al., 2017; Meier P, et al., 2010).

Процедура КАС в ряде случаев сопряжена с развитием ишемических церебральных очагов, сопровождающихся преходящей или стойкой неврологической симптоматикой. Наряду с этим, у 30-50% пациентов, перенесших КАС, при проведении инструментального обследования выявляются асимптомные ишемические церебральные микроочаги (Bonati LH, et al., 2010), возможно обусловленные микроэмболией в ходе процедуры. Предикторы и отдаленные последствия таких очагов недостаточно изучены. В ряде исследований периоперационные церебральные ишемические микроочаги ассоциированы с ухудшением когнитивных функций после КАС, в то время как у

пациентов без развития новых церебральных ишемических очагов когнитивные функции после данного вмешательства не снижаются или улучшаются в течение первого года наблюдения (Hammer FD, et al., 2005; Caroccia L, et al., 2012). По данным других исследователей, наличие микроочагов не влияет на долгосрочный прогноз в отношении когнитивных функций (Wasser K, et al., 2011; Akkaya E, et al., 2014), что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

В исследовании ICSS-MRI было показано, что выявление периоперационных церебральных ишемических очагов после КАС ассоциируется с повышенным риском инсультов и ТИА в течение последующего 4-летнего наблюдения, а многоочаговость поражения – с дополнительным повышением вероятности этих осложнений. Таким образом, асимптомные периоперационные церебральные микроочаги могут иметь дополнительную ценность в качестве маркера риска послеоперационного инсульта и ТИА (Gensicke N. et al., 2015). Изучение механизма их развития с выявлением их возможных предикторов представляется актуальным в рамках совершенствования безопасности процедуры КАС.

Цель исследования. Оценить частоту развития периоперационных ишемических церебральных очагов после КАС, их влияние на отдаленные результаты лечения и выявить кардиоваскулярные факторы, ассоциированные с развитием этих изменений.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту развития и локализацию ишемических церебральных очагов после КАС, выявляемых с помощью клиничко-инструментальных методов диагностики.
2. Определить наличие ассоциаций структурно-анатомических особенностей стентруемой АСБ, клинических показателей, гемодинамических показателей в периоперационном периоде с возникновением ишемических церебральных очагов у пациентов, подвергшихся КАС.
3. Оценить наличие ассоциаций церебральных ишемических микроочагов с изменениями когнитивных функций через 12 мес. после КАС.

Научная новизна. Впервые в отечественной практике выполнен научный анализ этиопатогенеза ишемических церебральных очагов после КАС с выявлением вероятных предикторов их развития.

Подтверждено, что возникновение ишемических церебральных микроочагов возможно не только на стороне эндоваскулярного вмешательства, но и на контралатеральной стороне, а также в вертебробазилярной системе.

Показано, что возможными факторами риска развития ишемических церебральных микроочагов, помимо особенностей АСБ, являются снижение АД в интра- и послеоперационном периоде и сниженный уровень Hb перед КАС.

Выявлено, что, несмотря на бессимптомность большинства ишемических церебральных микроочагов в интраоперационном периоде, их развитие имеет неблагоприятную прогностическую значимость в отношении когнитивных функций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные углубляют представления об этиопатогенезе ишемических церебральных микроочагов, выявляемых после КАС, и расширяют накопленную научно-теоретическую базу для дальнейших исследований.

Подтверждена эффективность метода DWI-MPT в выявлении острых ишемических церебральных микроочагов, связанных с процедурой КАС.

Показана значимость гемодинамических факторов в снижении риска возникновения ишемических церебральных микроочагов после КАС, что требует проведения тщательного контроля и коррекции АД в интра- и послеоперационном периоде.

У пациентов с развитием ишемических церебральных микроочагов после КАС наблюдается более низкий предоперационный уровень Hb, в связи с чем перед проведением данного вмешательства целесообразно оценить уровень данного показателя и необходимость его коррекции в целях повышения безопасности процедуры.

Выявлено неблагоприятное влияние церебральных микроочагов на когнитивные функции через 12 мес. после КАС, что обуславливает необходимость динамического наблюдения за пациентами, перенесшими данное вмешательство, с обязательным контролем когнитивного статуса посредством тестирования по шкале MMSE.

Методология и методы исследования. Работа представляет собой наблюдательное исследование с изучением факторов развития ишемических церебральных микроочагов у пациентов, подвергшихся КАС, и оценку их влияния на когнитивные функции в отдаленном периоде наблюдения. Использовались комплекс аналитических, клинических, инструментальных, лабораторных методов. Основными методами являлись МРТ головного мозга, ангиография БЦА, тестирование по шкале MMSE.

Положения, выносимые на защиту:

1. Церебральные ишемические микроочаги после КАС выявлены у 46,4% пациентов, из которых одиночные очаги наблюдались в 35,9%, множественные в 64,1% случаев.

2. Факторами, ассоциированными с возникновением ишемических церебральных микроочагов после КАС, являются возраст, более низкий предоперационный уровень Hb, перенесенный в предшествующие 6 мес. ипсилатеральный ИИ и гипотония в послеоперационном периоде длительностью >6 час.

3. У пациентов с выявленными ишемическими церебральными микроочагами после КАС отмечается снижение когнитивных функций через 12 мес. после вмешательства.

Апробация диссертации состоялась 15 марта 2018 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Результаты представлены в виде устного доклада на Второй международной неврологической школе «Инновации в клинической неврологии», Судак, 2016 г.

Личное участие автора. Заключалось в непосредственном участии во всех этапах исследования: разработка протокола; анализ медицинской документации; ведение пациентов в стационаре в качестве лечащего врача; оценка когнитивно-мнестического статуса; организация проведения дополнительных методов обследования и проспективного наблюдения; обработка результатов обследования и внесение их в электронную базу; статистический анализ; подготовка статей по результатам диссертационного исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК РФ, Web of Science и Scopus.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в работу неврологического отделения и отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 111 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, состоящего из 22 отечественных и 215 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 6 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на основе наблюдательного исследования, в которое были включены пациенты, госпитализированные для проведения КАС в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в 2013-2016 гг. Протокол исследования, образцы первичной медицинской документации и информированное согласие одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения: планируемое проведение КАС у пациентов с выявленным стенозом ВСА $\geq 50\%$ при перенесенном ипсилатеральном ИИ и/или ТИА в течение предыдущих 6 мес. или с бессимптомным стенозом ВСА $\geq 60\%$; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

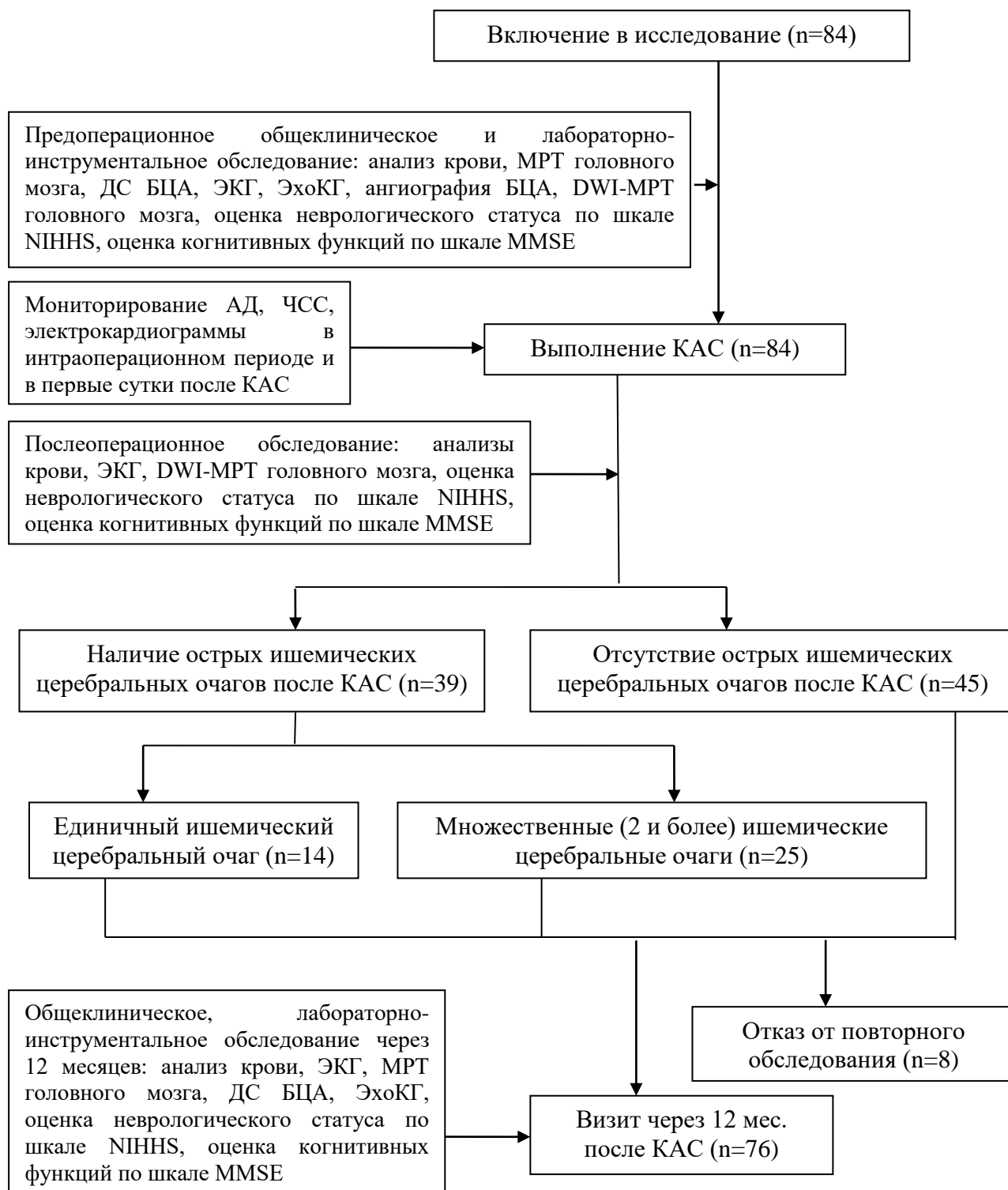


Рис. 1. Дизайн исследования.

Критерии исключения: невозможность проведения КАС – анатомические характеристики БЦА, препятствующих проведению катетера; невозможность проведения МРТ – электронные имплантаты, имплантаты из ферромагнитных материалов; отказ пациента от участия в исследовании.

Порядок обследования пациентов в период госпитализации в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России:

Опрос пациентов и анализ медицинской документации, оценка наличия кардиоваскулярных факторов риска (статус курения, АГ, дислипидемия, ИБС, ИМ, фибрилляция предсердий, ТИА, ИИ, геморрагический инсульт, сахарный диабет 2 типа), принимаемых антигипертензивных препаратов.

Физикальный осмотр, антропометрия, оценка ИМТ перед КАС.

Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS, когнитивных функций по шкале MMSE выполнялась за 24-48 час. до и через 24-48 час. после КАС.

Шкала MMSE является инструментом для исследования когнитивных функций посредством 11 тестов, оценивающих ориентацию в месте и времени, восприятие, концентрацию внимания, речь, память, чтение и письмо. Результат трактуется следующим образом: 28-30 баллов – нет нарушений когнитивных функций, 24-27 баллов – легкие когнитивные нарушения, 20-23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности, 0-10 баллов – тяжелая деменция. Тестирование проводилось в спокойной обстановке, в помещении без отвлекающих факторов. Время проведения – до 20 минут.

Шкала NIHSS применяется для определения тяжести состояния, неврологических нарушений и прогноза у пациентов с острым инсультом, включает 15 тестов на оценку уровня сознания, выявление пареза мускулатуры, нарушений чувствительности, нарушений речи и др. Результат в 0 баллов интерпретируется как отсутствие неврологического дефицита, 1-4 балла – неврологические нарушения легкой степени тяжести, максимальный балл – 42 балла – крайне тяжелое состояние. Время проведения – 10-15 минут.

Мониторирование АД, ЧСС, электрокардиограммы осуществлялось посредством прикроватного монитора во время КАС и в течение 24 час. после КАС. За наличие артериальной гипотонии принималось снижение АД менее 90/60 мм рт.ст., брадикардии – снижение ЧСС менее 60 уд/мин (при исходной ЧСС выше 60 уд/мин).

ЭКГ проводилась в 12 отведениях с использованием аппаратов Fukuda, Shiller, **клинический анализ крови** осуществлялся на анализаторе Sysmex XS-1000i), **биохимический анализ крови** – на анализаторах ARCHИТЕКТ с8000, Konelab 20, за 12-24 ч. до и через 24 ч. после КАС.

ЭхоКГ перед КАС проводилась с применением аппаратов Vivid 7 Dimension, Toshiba Xario Xg и УЗ-датчика M4S в М- и В-режимах.

ДС БЦА выполнялось с использованием сканеров PHILIPS iU22, ALOKA и применением УЗ-датчика 8 МГц перед КАС для предварительной оценки степени стеноза ВСА, оценка степени кальциноза и признаков нестабильности АСБ.

АСБ оценивалась как нестабильная при наличии гетерогенности, неровности поверхности, признаков изъязвления, тромбоза или кровоизлияния; кальцинированная – при выявлении гиперэхогенности с наличием акустической «тени».

МРТ головного мозга проводилась по стандартному протоколу МРТ на сканере Toshiba Vantage Titan 1,5Т (режимы T1, T2, FLAIR, DWI) для выявления перенесенных ИИ, геморрагических инсультов.

DWI-МРТ головного мозга выполнялась на сканере Toshiba Vantage Titan 1,5Тс фактором диффузии $b=1000$ за 24-48 час. до и через 24-48 час. после КАС для выявления острых ишемических церебральных очагов.

Режим DWI-МРТ обладает высокой чувствительностью распознавания острых ишемических церебральных очагов, в том числе размером до 1 мм, и их дифференциации от длительно существовавших зон ишемии. Предоперационная DWI-МРТ выполнялась для исключения острых ишемических очагов, не связанных непосредственно с процедурой КАС.

Диагноз ИИ основывался на сочетании острого ишемического церебрального очага по результатам DWI-МРТ головного мозга с возникновением стойкой неврологической симптоматики, совпадающей с локализацией очага. ТИА определялась при возникновении транзиторной очаговой неврологической симптоматики, полностью купирующейся менее чем за 24 час. и не совпадающей с локализацией острого ишемического церебрального микроочага (при выявлении такового).

Ангиография БЦА перед КАС выполнялась по стандартной методике с использованием рентгеноангиографического аппарата VICOR для оценки степени стеноза ВСА, наличия стеноза контралатеральной ВСА, анатомических характеристик БЦА, затрудняющих проведение катетера. Степень стеноза ВСА определялась по общепринятой методике, использовавшейся в исследовании NASCET. Наличие стеноза контралатеральной ВСА или позвоночной артерии устанавливалось при степени стеноза $\geq 50\%$. К анатомическим характеристикам БЦА, затрудняющим проведение катетера в ВСА, была отнесена извитость БЦА, II/III тип дуги аорты.

КАС проводилась эндоваскулярным хирургом высокой квалификации в соответствии с протоколом, принятым в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Во всех случаях была выполнена имплантация стента (Xast) в ВСА. Число дилатаций стента определялось исследователем индивидуально для каждого пациента. В 100% КАС было использовано защитное устройство – системы дистальной защиты от эмболии (фильтр Emboshield, Spider, AngioGuard) или системы проксимальной окклюзии кровотока (MoMa).

Все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию аспирином 75-100 мг/сут и клопидогрелем 75 мг/сут, гиполипидемическую терапию аторвастатином 40-80

мг/сут и рекомендованную терапию для лечения сопутствующих заболеваний. Длительность двойной антиагрегантной терапии после КАС составляла не менее 1 мес.

С целью профилактики периоперационной гипотонии пациентам с АГ за 24 час. до КАС отменяли пролонгированные антигипертензивные препараты, ситуационно назначали короткодействующие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Возобновление антигипертензивной терапии в полном объеме осуществлялось через 24 час. после КАС за исключением случаев стойкой послеоперационной гипотонии, требовавшей более длительной отмены препаратов.

По результатам КАС оценивались технические аспекты процедуры: локализацию поражения ВСА, степень стеноза ВСА, тип устройства защиты от церебральной эмболии, число дилатаций стента, эксцентричность и локализацию поражения, извитость БЦА, тип дуги аорты.

Обследование пациентов через 12 мес. после КАС включало:

Опрос, физикальный осмотр, анализ медицинской документации за прошедшие 12 мес.

Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS, когнитивных функций по шкале MMSE.

ЭКГ в 12 отведениях, клинический и биохимический анализ крови.

ЭхоКГ для выявления перенесенного ИМ в предшествующие 12 мес.

ДС БЦА с целью исключения рестеноза стента и нового стеноза ВСА.

МРТ головного мозга по стандартному протоколу МРТ для выявления перенесенного ИИ, геморрагического инсульта в предшествующие 12 мес.

Статистический анализ. Расчеты проводились с использованием программного обеспечения Statistika 10, MS Excel 2010. Проверка распределения числовых показателей на соответствие гауссовскому выполнялась по критерию χ^2 . Результаты описательной статистики представлены в виде среднего арифметического ($M \pm \sigma$), медианы (25-го перцентиля, 75-го перцентиля) и долей (%). При попарном сравнении групп числовые показатели оценивались по ранговому U-критерию Манна-Уитни. Дихотомические категориальные показатели сравнивались по ϕ -критерию Фишера, номинальные показатели с наличием трех и более категорий – по критерию χ^2 . Корреляционный анализ проводился с использованием γ -коэффициента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

В исследование включены 84 пациента в возрасте от 40 до 83 лет, основные клинические и анамнестические характеристики приведены в таблице 1.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Мужской пол, % (n)	80,9 (68)
Возраст (лет), Ме (25%; 75%)	65,0 (60,5; 74,0)
Курение, % (n)	47,6 (40)
ИМТ (кг/м ²), Ме (25%; 75%)	25,6 (23,5; 28,6)
АГ, % (n)	97,6 (82)
Дислипидемия*, % (n)	100,0 (84)
ИБС, % (n)	42,9 (36)
Перенесенный ИМ, % (n)	18,0 (15)
Фибрилляция предсердий, % (n)	14,3 (12)
Перенесенный ИИ, % (n)	45,2 (38)
- из них ипсилатеральный	21,4% (18)
- из них давностью <6 мес.	16,7% (14)
Перенесенный геморрагический инсульт, % (n)	1,2 (1)
Сахарный диабет 2 типа, % (n)	30,9 (26)

Примечание: * за дислипидемию принималось значение ОХС ≥ 5 ммоль/л или ранее начатый прием статинов.

Анатомо-морфологическая характеристика БЦА и технические особенности проведения КАС представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анатомо-морфологическая характеристика БЦА и особенности проведения КАС

Показатель	Значение
Степень стеноза стентированной ВСА (%), Ме (25%; 75%)	80,0 (75,0; 90,0)
Локализация АСБ в правой ВСА, % (n)	46,4 (39)
Нестабильная АСБ, % (n)	55,9 (47)
Кальцинированная АСБ, % (n)	35,7 (30)
Стеноз контралатеральной ВСА, % (n)	29,8 (25)
Стеноз позвоночной артерии, % (n)	9,5 (8)
Анатомические характеристики БЦА, затрудняющие проведение катетера в ВСА, % (n)	10,7 (9)
Повторная интраоперационная дилатация, % (n)	22,6 (19)
Использование устройства дистальной церебральной защиты, % (n)	94,1 (79)

В предоперационном периоде уровень Нв составлял 135 (127; 145) г/л, наименьший показатель 103 г/л. Показатель ОХС составлял 4,6 (3,9; 5,8) ммоль/л, ХС ЛНП – 3,1 (2,5; 4,0) ммоль/л. Регулярную терапию статинами получали 66,6% пациентов, целевые значения ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л были достигнуты у 4-х человек (4,7%). У пациентов с АГ, находящихся на антигипертензивной терапии, уровень САД >120 мм рт.ст. был достигнут в 35,7% случаев, в 14,3% случаев периодически

отмечалось повышение САД >180 мм рт.ст., что потребовало коррекции дозы препаратов.

Группы мужчин и женщин в предоперационном периоде различались по показателям, представленным в таблице 3, что согласуется с данными о частоте курения, избыточной массы тела и уровню Hb в мужской и женской популяции. По другим показателям различий не выявлено.

Таблица 3

Сравнение клинико-anamnestических характеристик у женщин и мужчин

Показатель	Женщины (n=16)	Мужчины (n=68)	p
Курение, % (n)	12,5 (2)	55,9 (38)	p<0,01
ИМТ, кг/м ² , M±σ	27,7±4,5	25,5±3,4	p<0,05
Hb перед КАС, г/л, M±σ	126,7±9,3	138,9±14,6	p<0,01
Анатомические характеристики БЦА, затрудняющие проведение катетера в ВСА, % (n)	25,0 (4)	7,3 (5)	p<0,05

Интра- и ранние послеоперационные осложнения КАС

В интраоперационном периоде у 2 пациентов (2,4%) отмечалось развитие ИИ с неврологическим дефицитом легкой степени тяжести (2 балла по NIHSS). В одном случае патогенез инсульта, развившегося в вертебробазиллярной системе (контралатеральной по отношению к каротидному вмешательству), с учетом анатомии БЦА был расценен как гемодинамический. Также в одном случае инсульт имел ипсилатеральный характер и был, наиболее вероятно, обусловлен эмболией из изъязвленной атеросклеротической бляшки. У 7 пациентов (8,3%) отмечалось возникновение ТИА, в том числе у 2 пациентов без выявленных ишемических микроочагов. Частота развития осложнений не превышала соответствующие показатели в других научных исследованиях. Не было зарегистрировано летальных исходов, ИМ, случаев геморрагического инсульта, выраженной постпункционной гематомы, кровотечения из места пункции со снижением Hb.

Частота и локализация периоперационных ишемических церебральных микроочагов

У 39 пациентов (46,4%) из 84 после КАС было зарегистрировано появление новых ишемических церебральных очагов размерами 2-8 мм. Количество очагов варьировало от одного до семи, преобладали 1-2 очага (единичный очаг у 14 чел., 2 очага у 15 чел.). У 2-х пациентов возникшие церебральные очаги сопровождались появлением стойкой неврологической симптоматики – легким неврологическим дефицитом по NIHSS, и были расценены как периоперационные инсульты. У 5 пациентов с церебральными очагами возникший очаговый неврологический дефицит не

соответствовал локализации очагов, полностью купировался в течение нескольких часов и был расценен как ТИА.

Ишемические церебральные микроочаги регистрировались как в ипсилатеральной, так и в контралатеральной и вертебробазилярной областях кровоснабжения, чаще были сгруппированы в бассейне кровоснабжения одной артерии, нежели в двух или трех (77,4%, 20,2% и 2,4% соответственно). Распределение очагов по локализации (критерии исследования ICSS-MRI) было следующим: ипсилатеральные – 42,9%, неипсилатеральные (контралатеральные и/или в вертебробазилярной системе) – 35,7%, сочетанной локализации – 21,4%; по числу очагов: единичный очаг – 35,9%, множественные очаги – 64,1%.

На предпроцедурной МРТ-DWI церебральные микроочаги ипси- и контралатеральной локализации были выявлены у одного пациента, имевшего тяжелое сочетанное поражение БЦА.

Гемодинамические показатели в интра- и раннем послеоперационном периоде

В интра- и раннем послеоперационном периоде артериальная гипотония отмечалась у 28,5% пациентов. Среди них в 7,1% случаев отмечалось кратковременное интраоперационное снижение АД после дилатации стента, в 21,4% гипотония продолжалась или возникала в первые сутки послеоперационного периода. Артериальная гипотония длительностью >6 час. была зарегистрирована в 7,1% случаев (6 пациентов), инотропная поддержка с введением допамина потребовалась в одном случае.

Исходные значения САД и ДАД перед началом КАС составляли 157 (144; 169) и 80 (71; 84) мм рт.ст. соответственно, во время имплантации стента САД снизилось до 124 (104; 143) мм рт.ст. и ДАД до 71 (60; 79) мм рт.ст. Через 1 час. после КАС уровень САД достиг значений 119 (104; 131) мм рт.ст. и ДАД 65 (59; 72) мм рт.ст. Интраоперационное снижение САД во время КАС составило 37 (20,5; 56,5) мм рт.ст., ДАД 12 (4; 20,5) мм рт.ст. Отмеченная тенденция к снижению АД соответствует данным зарубежных исследований о развитии умеренно выраженной артериальной гипотонии в интра- и раннем послеоперационном периоде после КАС.

У 12 (14,3%) пациентов во время КАС отмечалось урежение ЧСС при исходном отсутствии брадикардии: 3 эпизода асистолии с паузой более 3-х сек. во время дилатации, купировавшиеся после откашливания пациента и введения атропина; 9 эпизодов транзиторной брадикардии. У 2-х пациентов клинически незначимая брадикардия сохранялась в течение первых суток после операции, временной и постоянной кардиостимуляции не потребовалось.

Клинико-anamнестические и анатомо-морфологические данные пациентов, перенесших КАС, в зависимости от наличия периоперационных ишемических церебральных микроочагов

С целью поиска возможных предикторов возникновения периоперационных ишемических церебральных микроочагов было проведено сравнение клинических, инструментальных и лабораторных показателей пациентов с наличием и отсутствием микроочагов. В таблице 4 приведены только показатели, имеющие статистически значимые различия.

Группа пациентов с ишемическими церебральными очагами имела более старший возраст и большую частоту ранее перенесенного ипсилатерального ИИ, как любой давности ($p < 0,05$), так и давностью < 6 мес. ($p < 0,01$), по сравнению с группой без ишемических очагов, что соответствует данным зарубежных исследований.

У пациентов с наличием церебральных микроочагов чаще наблюдалась послеоперационная гипотония длительностью > 6 час. ($p < 0,05$). Можно предположить, что в процессе процедуры КАС временное перекрытие кровотока в ВСА при дилатации стента провоцирует транзиторную гипоперфузию головного мозга в соответствующей области кровоснабжения, и снижение АД является дополнительным усугубляющим фактором, способствующим развитию ишемии мозга.

Таблица 4

Характеристика пациентов с наличием и отсутствием ишемических церебральных микроочагов, выявленных после КАС

Показатель	Наличие микроочагов (n=39)	Отсутствие микроочагов (n=45)	p
Возраст (лет), $M \pm \sigma$	68,2 \pm 8,1	65,3 \pm 8,0	$p < 0,05$
Перенесенный ипсилатеральный ИИ давностью < 6 мес., % (n)	28,2 (11)	6,7 (3)	$p < 0,01$
Нб перед КАС (г/л), $M \pm \sigma$	133,2 \pm 14,9	139,5 \pm 13,6	$p < 0,05$
Курение, % (n)	35,9 (14)	57,8 (26)	$p < 0,05$
Гипотония длительностью > 6 час. после КАС, % (n)	12,8 (5)	2,2 (1)	$p < 0,05$

Группа пациентов с наличием церебральных микроочагов характеризовалась также более низким уровнем Нб в предоперационном периоде ($p < 0,05$), хотя ни в одном случае не отмечено анемии более значимой степени выраженности, нежели легкая (диапазон значений предоперационного Нб 103-169 г/л). Логично предположить, что снижение Нб, даже не выходящее за пределы нормальных значений, может, аналогично снижению АД, усугублять выраженность церебральной гипоперфузии, способствуя развитию ишемии мозга, что согласуется с данными других исследований о более

высокой частоте общей смертности и периоперационных осложнений у больных с легко выраженной анемией.

Парадоксальным образом, в группе пациентов с отсутствием ишемических микроочагов доля курильщиков была выше, чем при наличии микроочагов ($p < 0,05$). Можно предположить, что выявленная закономерность обусловлена снижением реактивности артерий и функции барорецепторов каротидной зоны у курильщиков, что приводит к менее выраженному интра- и послеоперационному снижению АД: в частности, в группе курящих пациентов по сравнению с некурящими отмечалась меньшая частота возникновения кратковременной интра- и ранней послеоперационной транзиторной артериальной гипотонии – 20,0% vs 36,4% ($p < 0,05$), а также менее выраженное интраоперационное снижение САД и ДАД – 34 ± 27 vs 46 ± 25 мм рт.ст. ($p < 0,05$) и 11 ± 11 vs 18 ± 15 ($p < 0,05$) соответственно.

Другой причиной мог стать более молодой возраст курящих пациентов по сравнению с некурящими, являющийся по данным других исследований независимым предиктором меньшей частоты развития таких микроочагов: $63,1 \pm 6,4$ лет у курящих и $69,9 \pm 8,2$ лет у некурящих, соответственно ($p < 0,001$).

Не было выявлено ассоциации между наличием церебральных микроочагов и признанными факторами риска эмболии – техническими затруднениями при катетеризации БЦА, признаками эмбологенной АСБ по данным ДС БЦА. Отсутствие подобной связи, вероятно, демонстрирует эффективность применения устройств церебральной защиты, улавливающих микроэмболы, при КАС и возрастающую значимость других механизмов формирования очаговой церебральной ишемии, отличных от эмболии.

Проведение корреляционного анализа в группе пациентов с наличием церебральных микроочагов ($n=39$) показало, что число таких очагов у пациента ассоциировалось со степенью снижения АД. Наиболее значимо число очагов коррелировало со степенью интраоперационного снижения ДАД ($\gamma=0,46$, $p < 0,001$). Таким образом, множественное микроочаговое поражение с большой вероятностью имело отличный от микроэмболического характер и было связано с динамикой АД.

Клинико-anamнестические и анатомо-морфологические данные пациентов, перенесших КАС, в зависимости от числа периоперационных ишемических церебральных микроочагов

С учетом вероятного полиэтиологического характера церебральных микроочагов, вся совокупность пациентов, прошедших КАС, была разделена на три группы: с наличием 2 и более микроочагов ($n=25$) – вероятно, гемодинамического генеза; наличием единичного микроочага ($n=14$) – предположительно эмболического генеза;

отсутствием церебральных микроочагов (n=45). Показатели, по которым были выявлены различия при межгрупповом попарном сравнении, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика пациентов с отсутствием микроочагов, единичным церебральным микроочагом и множественными микроочагами, выявленными после КАС

Показатель	Отсутствие микроочагов (n=45)	Наличие микроочагов:	
		1 микроочаг (n=14)	≥2 микроочагов (n=25)
Возраст (лет), M±σ	65,3±8,0	67,1±5,3	68,7±9,0 *
Hb перед КАС (г/л), M±σ	139,5±13,6	137,3±15,3	130,9±14,5 ^
Ипсилатеральный ИИ давностью >6 мес., % (n)	6,7 (3)	21,4 (3)	36,0 (9) ^
Курящие, % (n)	57,8 (26)	42,9 (6)	32,0 (8) *
Артериальная гипотония длительностью >6 час. после КАС, % (n)	2,2 (1)	14,3 (2)	12,0 (3) *
Кальцинированная АСБ, % (n)	31,1 (14)	64,3 (9) *	28,0 (7) #
Нестабильная АСБ, % (n)	60,0 (27)	71,4 (10)	40,0 (10) #
Повторная дилатация, % (n)	17,8 (8)	78,6 (11) *	4,0 (1) #
САД после КАС (мм рт.ст.), M±σ			
- через 15 мин.	119,6±18,4	137,1±31,2 *	120,1±21,1
- через 1 час.	115,8±14,7	128,6±24,9 *	118,7±18,5
- через 24 час.	111,9±14,2	121,8±18,4 *	112,0±12,5
Максимальное снижение ДАД после КАС (мм рт.ст.), M±σ	14,2±10,3	8,9±10,3	17,8±12,2 #

Примечание: * p<0,05 vs группа пациентов с отсутствием микроочагов;

p<0,05 vs группа пациентов с единичным микроочагом;

^ p<0,01 vs группа пациентов с отсутствием микроочагов

Группа пациентов с множественными ишемическими церебральными микроочагами имела более старший возраст, большую частоту курения (p<0,05) и большую частоту ранее перенесенного ипсилатерального ИИ давностью <6 мес. (p<0,01) по сравнению с группой без ишемических очагов. У пациентов этой группы обращает на себя внимание более частое развитие артериальной гипотонии длительностью >6 час. (p<0,05) и более низкий уровень Hb перед КАС (p<0,01) по сравнению с группой без церебральных микроочагов. Представленные данные свидетельствуют в пользу ранее сделанного предположения о гемодинамическом генезе множественного микроочагового поражения.

В группе пациентов с единичным ишемическим церебральным микроочагом по сравнению с пациентами без микроочагов и пациентами с множественными микроочагами чаще отмечался кальциноз АСБ и проведение повторной дилатации (p<0,05), являющихся факторами риска эмболии фрагментами АСБ. Признаков

потенциального гемодинамического патогенеза микроочагов в данной группе выявлено не было: САД, зафиксированное в различных временных точках, было выше такового в группе без микроочагов на протяжении всего послеоперационного периода. Степень снижения ДАД не отличалась от таковой в группе без микроочагов.

В группе пациентов с единичным микроочагом по сравнению с пациентами с множественными микроочагами чаще выявлялась потенциально эмбологенная (нестабильная, кальцинированная) АСБ ($p < 0,05$) и в меньшей степени было выражено снижение ДАД после КАС ($p < 0,05$).

Отдаленные результаты КАС

У 76 пациентов, прошедших обследование через 12 мес. были зарегистрированы следующие сердечно-сосудистые события: ИИ с минимально выраженным неврологическим дефицитом – 2 случая (2,6%), ИМ – 3 (3,9%), рестеноз в имплантированном стенте – 1 (1,3%), 1 окклюзия в стенте – 1 (1,3%). Летальных исходов, геморрагического инсульта не отмечалось. Частота осложнений не превышала соответствующие показатели в других научных исследованиях.

По данным опроса, пациенты соблюдали режим антиагрегантной терапии (двойной и монотерапии) в течение прошедшего периода в 96% случаев, режим приема статинов – в 74% случаев. Уровень Нв при визите через 12 мес. составил 133 (124; 149) г/л, при этом умеренное снижение Нв не менее 100 г/л было выявлено у 21 (27,6%) пациента, у 2 пациентов был отмечен уровень Нв 77-90 г/л, связанный с обострением сопутствующих эрозивно-язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Показатель ОХС составил 4,4 (3,7; 4,9) ммоль/л, ХС ЛНП 2,5 (2,1; 3,2) ммоль/л, снижение от исходного значения в среднем составило 19%. По результатам опроса и сбора анамнеза у пациентов на антигипертензивной терапии отмечено снижение частоты подъемов САД >180 мм рт.ст. с 14,3% на предоперационном обследовании до 2,6% через 12 мес. вследствие более высокой приверженности пациентов к терапии после КАС.

Когнитивные функции и неврологический статус пациентов через 12 мес. после КАС

При оценке неврологического статуса пациентов (до КАС, непосредственно после КАС и через 12 мес.) параметры по шкале NIHNS практически не изменялись, степень снижения не превышала 2 баллов, что было обусловлено, в первую очередь, малой частотой перенесенных инсультов.

При оценке когнитивных функций по шкале MMSE не выявлено различия между показателями до КАС и непосредственно после КАС, за исключением 2-х пациентов с развившимся интраоперационным инсультом.

Исходные показатели по шкале MMSE у пациентов с наличием и отсутствием микроочагов после КАС не различались: 27 ± 1 баллов и 27 ± 2 баллов соответственно ($p=0,13$). Однако через 12 мес. в группе пациентов с микроочагами отмечалось когнитивное ухудшение по сравнению с пациентами без микроочагов, проявившееся в более низких результатах тестирования по MMSE: 24 ± 2 балла vs 27 ± 1 баллов соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, несмотря на бессимптомный характер большинства церебральных микроочагов и отсутствие связанного с ними неврологического дефицита в периоперационном периоде, их наличие имело неблагоприятное прогностическое значение и ассоциировалось с ухудшением когнитивных функций через 12 мес. после КАС.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, связанных с его наблюдательным характером, относительно небольшим размером выборки и наличием взаимосвязей между исходными факторами (например, курением и возрастом), затрудняющими оценку их независимой связи с наличием ишемических церебральных микроочагов после КАС. Указанные ограничения являются труднопреодолимыми в связи с гетерогенностью патологии и являются характерными для ряда крупных международных исследований, что было отмечено специалистами, разрабатывавшими их дизайн. Выявленные закономерности и причинно-следственные связи нуждаются в дальнейшем изучении на выборках большего объема, что в будущем позволит с более высокой степенью достоверности прогнозировать и предупреждать развитие ишемических церебральных микроочагов у пациентов, подвергающихся КАС.

ВЫВОДЫ

1. Ишемические церебральные микроочаги после каротидной ангиопластики со стентированием выявлены у 46,4% пациентов, из которых одиночные очаги наблюдаются в 35,9%, множественные – в 64,1% случаев; ипсилатеральные очаги составляют 42,9%, контралатеральные и/или в вертебробазиллярной системе – 35,7%, сочетанной локализации – 21,4%.

2. После проведения каротидной ангиопластики со стентированием возникновение ишемического церебрального очага, сопровождающегося развитием стойкой неврологической симптоматики (инсульт), отмечено у 2,4% пациентов.

3. Среди пациентов с наличием ишемических церебральных микроочагов после каротидной ангиопластики со стентированием по сравнению с пациентами без микроочагов преобладают пациенты более старшего возраста $68,2 \pm 8,1$ лет и $65,3 \pm 8,0$ лет ($p < 0,05$), с более низким уровнем гемоглобина $133,2 \pm 14,9$ г/л и $139,5 \pm 13,6$ г/л ($p < 0,05$), с перенесенными ипсилатеральными инсультами в предшествующие 6 месяцев 28,2% и

6,7% ($p<0,01$), а также чаще отмечается послеоперационное снижение артериального давления менее 90/60 мм рт.ст. длительностью более 6 часов 12,8% и 2,2% ($p<0,05$).

4. У пациентов с наличием единичного ишемического церебрального микроочага после каротидной ангиопластики со стентированием, по сравнению с пациентами без микроочаговых поражений, отмечено преобладание кальцинированной атеросклеротической бляшки в стентируемой внутренней сонной артерии 64,3% и 31,1%, соответственно ($p<0,05$), более частое выполнение повторной дилатации – 78,6% и 17,8%, соответственно ($p<0,05$); у пациентов с множественными церебральными микроочагами по сравнению с пациентами с единичным микроочагом наблюдается более выраженное снижение диастолического артериального давления в интраоперационном периоде относительно исходного уровня на $17,8\pm 12,2$ мм рт. ст. и на $8,9\pm 10,3$ мм рт.ст., соответственно ($p<0,05$).

5. При исходно незначимых различиях когнитивных функций, через 12 месяцев после каротидной ангиопластики со стентированием показатели MMSE снизились в группе пациентов с наличием ишемических церебральных микроочагов по сравнению с пациентами без микроочагов 24 ± 2 балла и 27 ± 1 баллов, соответственно ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с возможным снижением когнитивных функций после каротидной ангиопластики со стентированием рекомендуется при динамическом наблюдении за пациентом врачом-неврологом в течение 12 месяцев после вмешательства проводить оценку когнитивных функций по шкале MMSE с целью своевременного выявления когнитивного дефицита.

2. Целесообразно уделять особое внимание необходимости коррекции сниженного уровня гемоглобина у пациентов в период подготовки к плановой каротидной ангиопластике со стентированием, а также на профилактику избыточного снижения артериального давления в интра- и послеоперационном периоде с целью снижения риска возникновения ишемических церебральных микроочагов, связанных с проведенным вмешательством.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК
и международную реферативную базу Scopus:**

1. Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Драпкина О.М., Шаноян А.С. Эндovasкулярные методы лечения каротидного атеросклероза:

вопросы и перспективы. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т.13, №1. – С. 80-87. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-80-87.

2. **Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Творогова Т.В., Драпкина О.М.** Частота возникновения ишемических микроочагов в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, №1. – С. 53-57. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-53-57.

3. **Булгакова Е.С., Творогова Т.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М.** Единичные и множественные ишемические микроочаги в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, №2. – С. 204-209. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-204-209.

4. **Булгакова Е.С., Творогова Т.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М.** Стентирование сонной артерии у пациента с исходной синусовой брадикардией: описание клинического случая. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, №3. – С. 356-360. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-356-360.

Статья в рецензируемом журнале, входящем в Перечень ВАК:

5. **Шукуров Ф.Б., Булгакова Е.С., Руденко Б.А., Творогова Т.В., Шаноян А.С., Власов В.Ю., Фещенко Д.А.** Современные достижения эндоваскулярных и хирургических вмешательств при стенозирующем поражении каротидных артерий. // CardioСоматика. – 2017. – Т.8, №1. – С. 104-108.