

Соляник Никита Андреевич

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ
ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ В АСПЕКТЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент **Пшенников Александр Сергеевич**
доктор медицинских наук, доцент **Зорин Роман Александрович**

Официальные оппоненты:

Виноградов Роман Александрович, доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий отделением сосудистой хирургии № 1

Котов Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, ведущий научный сотрудник неврологического отделения

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» апреля 2024 года в 12.00 на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Во всем мире проблема острой и хронической сосудисто-мозговой недостаточности, связанной с атеросклерозом экстракраниального отдела сонных артерий, занимает одно из лидирующих мест. При этом распространенность данной патологии с каждым годом неуклонно растет и, соответственно, инвалидизация, и смертность населения от нарушений церебрального кровообращения остается на высоком уровне. Заболеваемость цереброваскулярной патологией в Европе составляет 0,38 на 1000 населения в год, в США 1,38, в России же 3,48 (Бокерия Л.А. и соавт., 2011; Гусев Е.И. и соавт., 2014; Tsao C. W. et al., 2023).

Ежегодно около 500 тыс. человек переносят ишемический инсульт в России (Кадыков А.С. и соавт., 2014). Летальность при инсульте составляет около 25%, еще 25% пациентов умирают в течение 1 года и 25% остаются тяжелыми инвалидами (Гусев Е.И. и соавт., 2022).

Одним из доказанных методов профилактики развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ). В таких крупных исследованиях как NASCET, ECST, ACAS была доказана эффективность КЭАЭ, а также были разработаны показания к ее проведению у различных групп пациентов (Moneta G.L. et al., 1993; Warlow C. et al., 1998). В связи с совершенствованием различных методик проведения вмешательства, анестезиологического пособия, отбора пациентов, частота грубых осложнений в виде нарушения мозгового кровообращения значительно снизилась (De Rango P. et al., 2008; Chiesa R. et al., 2009). При этом медицинское сообщество стало обращать внимание на более тонкие изменения церебрального статуса пациентов в виде изменений когнитивного статуса, мозговых биохимических параметров (Whooley J. L. et al., 2020; Nakamizo A. et al., 2020). Данные показатели являются более сложно регистрируемыми, но в то же время играют большую роль в социальной адаптации больных, при этом в рамках исследований этой взаимосвязи полученные результаты достаточно

неоднородны (Shi G.M. et al., 2016; Белов Ю. В. с соавт. 2018; Lattanzi S. et al., 2018).

Цель исследования

Комплексная оценка клинико-функциональных особенностей пациентов до и после каротидной эндартерэктомии в аспекте когнитивных нарушений для улучшения результатов хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Оценить влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных функций у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, как у перенесших инсульт в анамнезе, так и без него.

2. Выявить роль церебральных биохимических маркеров в изменении когнитивных функций у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, как у перенесших инсульт в анамнезе, так и без него.

3. Оценить влияние различных параметров каротидной эндартерэктомии на когнитивный статус, нейрофизиологические и молекулярно-биологические параметры пациентов.

4. Оценить роль фактора перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения на когнитивные функции, нейрофизиологические и молекулярно-биологические показатели у пациентов, которым выполняется каротидная эндартерэктомия.

5. Выделить кластеры пациентов с различной динамикой когнитивного статуса как до операции, так и после вмешательства на основе комплекса клинических, нейрофизиологических и молекулярно-биологических факторов и создать алгоритмы, основанные на технологии машинного обучения (искусственные нейронные сети), позволяющие прогнозировать клинико-функциональные исходы в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии.

Научная новизна исследования

Впервые произведена комплексная оценка нейрофизиологического состояния головного мозга путем оценки клинических, ангиологических,

молекулярно-биохимических, нейрофизиологических параметров у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию. Выделены кластеры пациентов с различной динамикой когнитивных функций в послеоперационном периоде на основании кластерного анализа. Произведена оценка влияния перенесенного инсульта на изменение когнитивного статуса пациентов, перенесших эндартерэктомию. Оценена роль различных аспектов каротидной эндартерэктомии (тип КЭАЭ, использование временного шунта, длительность пережатия ВСА) на когнитивный статус пациентов. Впервые на основании технологий машинного обучения (искусственные нейронные сети) определены предикторы клиничко-функциональных исходов в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексная оценка клинических, ангиологических, молекулярно-биологических, нейрофизиологических коррелятов когнитивных функций позволяет расширить представление о патофизиологических изменениях функционирования головного мозга, а также выявить возможные предикторы когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, которым выполняется каротидная эндартерэктомия. Результаты исследования будут применяться в практической работе врача – сердечно-сосудистого хирурга, а также невролога. Выявленные изменения клинических, ангиологических, молекулярно-биохимических, нейрофизиологических параметров, а также кластеризация пациентов в подгруппы с различной динамикой когнитивных функций в послеоперационном периоде позволит в повседневной практике улучшить результаты лечения пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, перенесших эндартерэктомию.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Каротидная эндартерэктомия ведет к улучшению когнитивного статуса у «симптомных» пациентов и лишь частичному у «асимптомных» пациентов.

2. Тип каротидной эндартерэктомии не оказывает влияния на когнитивный статус как «симптомных», так и «асимптомных» пациентов.

3. Комплекс нейрофизиологических показателей, включающих в себя параметры электроэнцефалограммы, когнитивного вызванного потенциала P300 и вариабельности сердечного ритма являются критерием оценки послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, которым выполняется каротидная эндартерэктомия.

4. Предикторами и коррелятами клинико-функциональных исходов в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии являются: наличие ишемического инсульта в зоне пораженного бассейна в анамнезе, время пережатия сонной артерии во время операции, тип операции, межпиковая амплитуда N2-P3 потенциала P300, регистрируемого до операции, латентность P3 компонента потенциала P300 в отведении Cz, регистрируемого до операции, а также степень выраженности стеноза сонной артерии на стороне поражения.

Внедрение результатов в практику и учебный процесс

Основные результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», а также учебную работу кафедр сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных лабораторных (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция), инструментальных (ультразвуковое дуплексное сканирование и компьютерная томография с

ангиографией брахиоцефальных артерий, электроэнцефалография с регистрацией когнитивных вызванных потенциалов, исследование variability сердечного ритма) методов исследования и современных методов статистической обработки.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: ESVS 35th Hybrid Annual Meeting, (Голландия, 2021); XXXVI Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» (Казань, 2021); 90th EAS Congress (Милан, Италия, 2022); ESOC 2022 (Лион, Франция, 2022); XXV Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2022); XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» (Кисловодск, 2022); XXVI Ежегодной Сессии Национального Медицинского Исследовательского Центра Сердечно-Сосудистой Хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2023); XXXVIII конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и V конференции по патологии сосудов Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению (Москва, 2023); «Современные аспекты хирургии брахиоцефальных артерий» (Москва, 2023); 2023 VASSA Congress (Кейптаун, ЮАР, 2023).

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнил сбор всех материалов, осуществлял оценку результатов исследования, сформировал базу данных и проводил дальнейший анализ полученных данных.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ в том числе 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов

диссертационных исследований, из них 4 – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получены свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2023622293 и программы для ЭВМ № 2023663390.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 24 рисунками, 34 таблицами, 2 клиническими примерами. Список литературы содержит 226 источников, из которых 43 отечественных и 183 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В данное исследование было включено 111 пациентов с поражениями сонных артерий, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия на базе отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязани, базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России с 2021 по 2022 гг. Исследование открытое, проспективное, нерандомизированное, в параллельных группах; одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 3, от 11.10.2021) и выполнено в рамках гранта Президента РФ № МД-922.2022.3.

Пациенты были распределены по полу: 82 мужчины и 29 женщин. Средний возраст исследуемых пациентов составлял $67,5 \pm 8,3$ лет. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы:

Группа А – пациенты с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, перенесшие в предыдущие 6 месяцев острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне пораженной артерии, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия – $n = 45$ (40,5%),

Группа В – пациенты с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, не имевшие в предыдущие 6 месяцев острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне пораженной артерии, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия – n = 45 (40,5%),

Группа С – пациенты с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, не имевшие в предыдущие 6 месяцев острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне пораженной артерии, но отказавшиеся от проведения операции на сонных артериях – n = 21 (19%).

Клинические и ангиологические характеристики пациентов представлены в Таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Клинические характеристики пациентов

| Показатель | Группа А (n=45) | Группа Б (n=45) | Группа С (n=21) | р |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Возраст (годы) | 67±8,6 | 68,6±11,8 | 64,9±3,7 | 0,458 |
| ОНМК в анамнезе | Да | Нет | Нет | - |
| Мужской пол, n (%) | 35 (77,7%) | 34 (75,5%) | 13 (61,9%) | 0,189 |
| Женский пол, n (%) | 10 (22,3%) | 11 (24,5%) | 8 (38,1%) | |
| Сопутствующие заболевания | | | | |
| Гипертоническая болезнь, n (%) | 42 (93,3%) | 38 (84,4%) | 15 (71,4%) | 0,102 |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 17 (37,7%) | 14 (31,1%) | 6 (28,5%) | 0,365 |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%) | 5 (11,1%) | 8 (17,7%) | 4 (19%) | 0,137 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 9 (20%) | 8 (17,7%) | 5 (23,8%) | 0,608 |

Таблица 2 – Ангиологические характеристики пациентов

| Показатель | Группа А (n=45) | Группа В (n=45) | р |
|---------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| Сторона поражения ВСА, n (%) | левая – 27 (60%) | левая – 26 (57,7%) | 0,248 |
| | правая – 18 (40%) | правая – 19 (42,3%) | 0,232 |
| Степень сужения ВСА на стороне поражения (%) | 80%±8,0 | 80%±7,2 | 0,878 |
| Наличие значимого контралатерального стеноза ВСА, n (%) | 12 (26,6%) | 6 (13,3%) | 0,122 |

Примечание – ВСА – внутренняя сонная артерия

Критерии включения: подписанная форма информированного согласия, мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет, наличие у пациента: стеноза внутренней сонной артерии по данным экспертного УЗИ БЦА 70-99% по NASCET при отсутствии эпизодов перенесенной ТИА или ОНМК или стеноза внутренней сонной артерии по данным экспертного УЗИ БЦА от 50 до 60% по NASCET с учетом морфологической нестабильности атеросклеротической бляшки (изъязвление, кровоизлияние в бляшку, флотация интимы, пристеночный тромб) с учетом неврологической симптоматики – ТИА или инсульт в течение последних 6 месяцев.

Всем пациентам производилась оценка степени стеноза ВСА по данным ультразвукового исследования, компьютерной томографии с ангиографией и/или цифровой субтракционной ангиографии. Осуществлялась регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), когнитивных вызванных потенциалов (P300), variability сердечного ритма (BCP), а также оценки когнитивного статуса по шкалам: краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE); Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA), шкала инсульта национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke, NIHSS). Оценивались церебральные метаболические факторы: белок S100b, нейрон специфичная энолазы (NSE), нейротрофический фактор мозга (BDNF), а также однонуклеотидный полиморфизм по гену нейротрофического фактора мозга BDNF. Пациенты обследовались в различные точки исследования:

- до оперативного вмешательства
- в ранний послеоперационный период: 1 сутки
- в отдалённый послеоперационный период: 1 и 6 месяцев

Статистическая обработка данных осуществлялась программой Statistica 10.0 Ru.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты динамики когнитивного статуса в группах

В обеих группах уровень балльной оценки по данным шкалы MMSE достоверно значимо увеличивается к 1 ($p<0,001$) и 6 месяцам ($p<0,001$) после вмешательства, по данным шкалы FAB к 6 месяцу после вмешательства ($p<0,001$), а по данным шкалы MoCA-test к 1 ($p<0,001$) и 6 ($p<0,001$) месяцам после вмешательства (Таблица 3).

Таблица 3 – Данные оценки пациентов групп А и В по когнитивным шкалам MMSE, FAB и MoCA-test (n=90)

| Срок/шкала | MMSE, балл | FAB, балл | MoCA-test, балл |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Me [LQ;UQ] | Me [LQ;UQ] | Me [LQ;UQ] |
| До оперативного лечения (V0) | 26 [23; 28] | 16 [13; 17] | 24 [20; 26] |
| 1 сутки после операции (V1) | 26 [24; 28] | - | - |
| 1 месяц после операции (V2) | 28* [26; 29] | 16 [16; 17] | 25* [24; 26] |
| 6 месяцев после операции (V3) | 28* [27; 29] | 17* [16; 17] | 26* [25; 27] |

Примечание – * – статистически значимое отличие от V0 ($p<0,05$)

Рассматривая группу А («симптомные» пациенты) обнаружено статистически значимое улучшение по данным шкалы MMSE на 1 балл ($p<0,001$) к 6 месяцу; улучшение по данным шкалы MoCA-test на 2 балла ($p<0,001$) к 1 месяцу и на 3 балла ($p<0,001$) к 6 месяцу; улучшение по данным шкалы FAB на 1 балл ($p<0,001$) к 6 месяцу (Рисунок 1). В группе В («асимптомные» пациенты) обнаружено только статистически значимое улучшение по данным шкалы MoCA-test на 2 балла ($p=0,03$) к 6 месяцу после оперативного вмешательства (Рисунок 2). В контрольной группе С не было достоверного улучшения или ухудшения когнитивного статуса по всем тестируемым шкалам. Таким образом, каротидная эндартерэктомия ведет к улучшению когнитивного статуса пациентов, которым проводится каротидная эндартерэктомия как у пациентов с наличием инсульта в анамнезе, так и без

него.

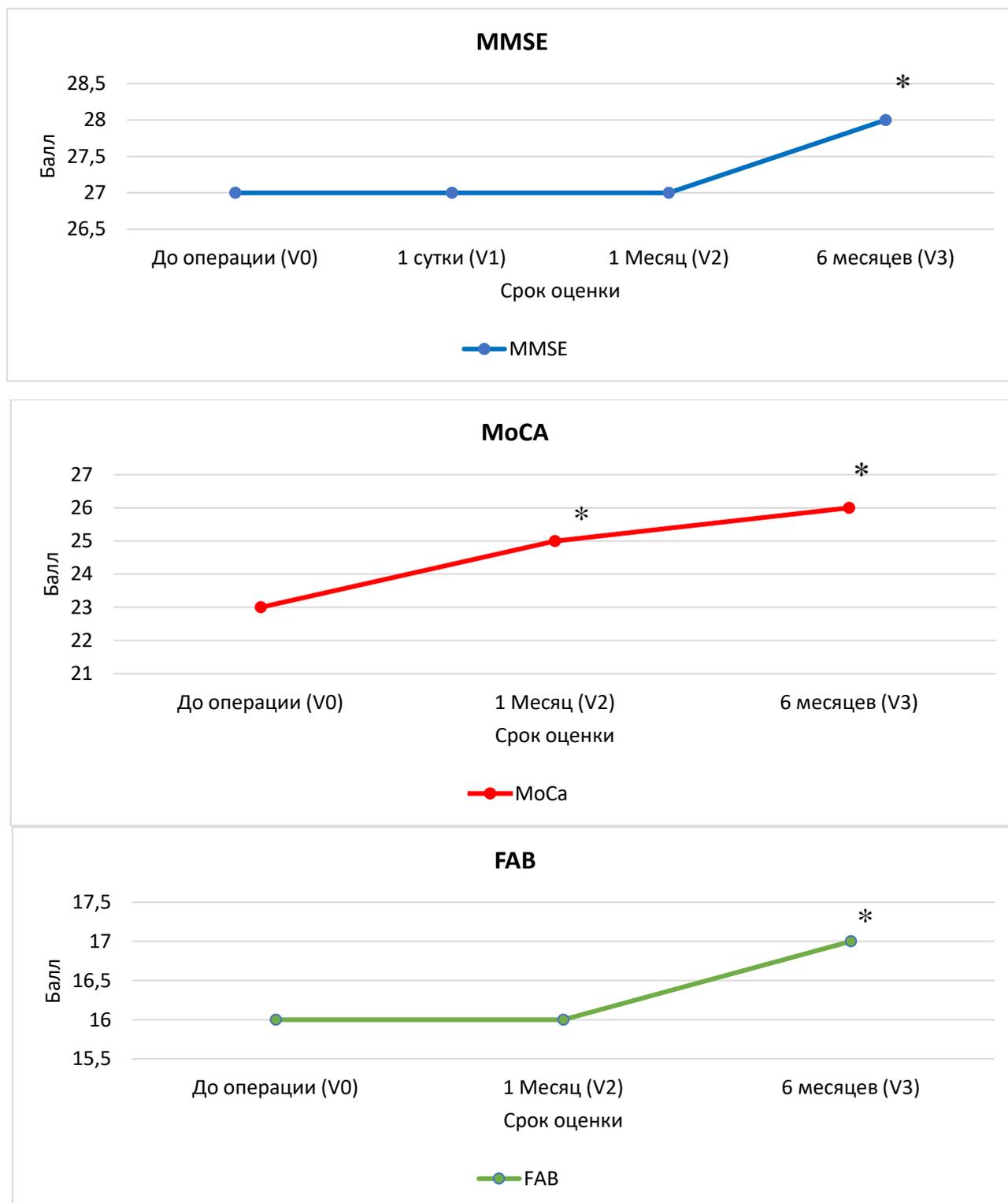


Рисунок 1 – Динамика изменений когнитивного статуса в группе А по данным шкал MMSE, FAB, MoCA-test в разные сроки относительно оперативного вмешательства

Примечание – * – статистически значимое отличие от V0 ($p < 0,05$)

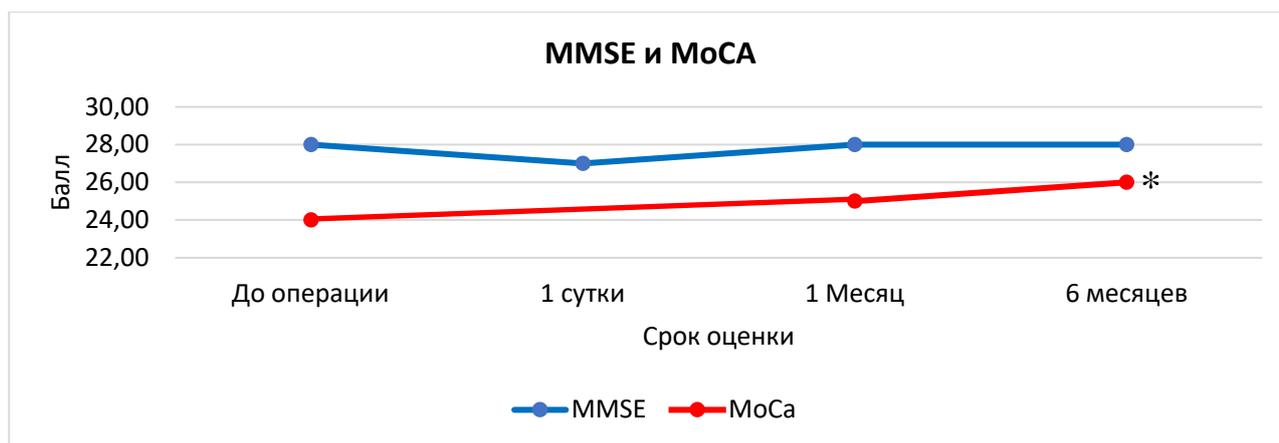


Рисунок 2 – Динамика изменений когнитивного статуса в группе В по данным шкал MMSE и MoCA-test в разные сроки относительно оперативного вмешательства

Примечание – * – статистически значимое отличие от V0 ($p < 0,05$)

Результаты изменения нейрофизиологических показателей и церебральных биохимических маркеров в группах

Рассматривая изменения нейрофизиологических показателей, в группе А пациентов прослеживается улучшение параметров когнитивного вызванного потенциала P300. В частности, отмечается увеличение амплитуды в срединном фронтальном отведении Fz в 2.5 раза ($p = 0,02$). Других значимых различий в показателях анализа ЭЭГ и variability сердечного ритма выявлено не было.

В группе пациентов без инсульта в анамнезе (группа В) нами были обнаружены различия только в показателях в латентности когнитивного вызванного потенциала P300 к 6 месяцам после вмешательства ($p = 0,001$).

При сравнении нейрофизиологических параметров в группах А и В обнаружена достоверно большая мощность тета-колебаний у пациентов в группе А, при этом достоверно более высокая частота альфа-колебаний у больных в группе В. Также выявлено преобладание амплитуды компонента P2 и P3 эндогенного вызванного потенциала P300 в группе пациентов без ОНМК в анамнезе (Таблица 4).

Таблица 4 – Нейрофизиологические характеристики в группах

| Показатели | Группа А | | Группа В | | U | p |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|-----|--------|
| | Me | [LQ; UQ] | Me | [LQ; UQ] | | |
| Мощность тета-колебаний в срединном фронтальном отведении (Fz) ЭЭГ; мкВ; до операции | 16 | [9;25] | 10 | [6;14] | 195 | 0,024* |
| Частота альфа-колебаний в отведении P3 ЭЭГ; Гц; до операции | 9,4 | [9,1;9,8] | 9,9 | [9,5;10,3] | 202 | 0,033* |
| Амплитуда P2 P300 в центральной отведении (Cz), ЭЭГ, мкВ; до операции | 1,4 | [0,3;4,0] | 6,2 | [0,6;7,0] | 151 | 0,030* |
| Амплитуда P3 P300 в срединном фронтальном отведении (Fz), мкВ; до операции | 1,2 | [0,6;1,8] | 4,9 | [1,0;7,8] | 141 | 0,009* |
| Амплитуда P3 P300 в C3, мкВ; до операции | 1,0 | [0,5;3,1] | 2,4 | [1,8;4,4] | 161 | 0,020* |
| Мощность высокочастотных колебаний (ВЧ) ВСР, мс ² ; через 6 месяцев после операции | 88 | [46;145] | 45 | [21;93] | 245 | 0,047* |

Примечание – P-300 – когнитивный вызванный потенциал P300; ВСР – вариабельность сердечного ритма; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Эндогенный вызванный потенциал P300 является часто используемым нейрофизиологическим феноменом, характеризующим психофизиологические функции восприятия, внимания, мышления у данной группы больных.

В группе А отмечено только достоверное повышение BDNF через 6 месяцев после операции с 246,0 (126,8; 2078,1) пг/мл до 3487,5 (1579,9; 4976,0) пг/мл ($p=0,01$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика изменения церебральных биохимических маркеров в группе А

| Срок/Маркер | S100b, нг/мл | NSE, нг/мл | BDNF, пг/мл |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|
| | Me [LQ;UQ] | Me [LQ;UQ] | Me [LQ;UQ] |
| До оперативного лечения (V0) | 0,44 [0,10; 1,04] | 2,40 [0,87; 5,62] | 246,0 [126,8; 2078,1] |
| 1 сутки после операции (V1) | 0,46 [0,10; 0,86] | 1,36 [0,51; 3,02] | 207,0 [131,75; 629,75] |
| 1 месяц после операции (V2) | 0,54 [0,15; 0,92] | 2,71 [1,65; 7,84] | 1745,0 [842,5; 2784,75] |
| 6 месяцев после операции (V3) | 0,68 [0,32; 0,95] | 5,65 [3,53; 7,19] | 3487,5*;** [1579,9; 4976,0] |

Примечание – * – статистически значимое отличие от V0 ($p<0,05$),

* * – статистически значимое отличие от V1 ($p<0,05$)

В группе В к 6 месяцу после каротидной эндартерэктомии отмечено статистически значимое повышение всех церебральных биомаркеров: S100b на 62% ($p=0,01$), NSE на 280% ($p=0,005$), BDNF на 180% ($p=0,02$).

Важно отметить, что показатели маркеров церебрального повреждения (белки S100b и NSE) и адаптации (белок BDNF) были выше к 6 месяцу именно в группе В.

При проведении анализа исходных показателей биомаркеров в группах А и В было выявлено различие только между уровнем белка BDNF. У пациентов группы А исходно уровень данного белка был в 6,5 раз ниже, чем у пациентов группы В ($p=0,040$).

Роль каротидной эндартерэктомии в динамике изменения параметров когнитивного статуса головного мозга

Нами был проведен анализ интраоперационных данных (длительность пережатия ВСА, использование ВВШ, тип КЭАЭ, степень стеноза ВСА до операции, ультразвуковые показатели во ВСА) в группах пациентов как с

предшествующими ишемическими нарушениями до оперативного вмешательства, так и без них (Таблица 6).

Таблица 6 – Основные параметры проводимого вмешательства в группах А и В

| Показатель/ Группа | Тип КЭАЭ | Степень стеноза ВСА Ме [LQ;UQ] | Время пережатия ВСА (сек) Ме [LQ;UQ] | ВВШ | КДС в ВСА (см\сек) Ме [LQ;UQ] | ИР в ВСА Ме [LQ;UQ] |
|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------|------------------------------|
| Группа А (n=45) | Классическая – 23 Эверсионная – 22 | 80% [70;80] | 1572 [1380;1765] | 7 (15,5%) | 22,2 [17,1; 26,75] | 0,67 [0,62; 0,73] |
| Группа В (n=45) | Классическая – 21 Эверсионная – 24 | 80% [71,25;85] | 1677,5 [1500; 1787] | 9 (20%) | 23,3 [16,4; 25,4] | 0,68 [0,62; 0,77] |
| P | - | 0,878 | 0,998 | 0,728 | 0,899 | 0,939 |

Примечание – КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия; ВСА – внутренняя сонная артерия; ВВШ – временное внутрипросветное шунтирование; КДС – конечная диастолическая скорость по данным ультразвукового исследования; ИР – индекс резистентности по данным ультразвукового исследования.

В группах А и В не было выявлено различий по основным показателям.

Таким образом, между группами А и В не было обнаружено достоверных различий по основным ангиологическим (степень стеноза ВСА, использование ВВШ, время пережатия ВСА интраоперационно, уровень КДС и ИР по данным ультразвукового исследования после проведения вмешательства), а также нейрофизиологическим показателям (ЭЭГ, когнитивный вызванный потенциал Р300, ВСР). Также не выявлено различий в группах «симптомных» и «асимптомных» пациентов по типу каротидной эндартерэктомии в аспекте когнитивного статуса. Стоит отметить корреляции между временем пережатия ВСА во время операции и уровнем когнитивного статуса, что отражает необходимость в уменьшении длительности интраоперационной окклюзии артерии для сохранения когнитивного статуса.

Роль перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения в комплексной оценке клинико-функциональных особенностей пациентов, как аспекта сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии

Для определения роли перенесённого ишемического инсульта в анамнезе в комплексной оценке клинико-функциональных особенностей пациентов, как аспекта сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии нами была сформирована модель логит-регрессионного анализа, распределяющая пациентов в группы: А – с наличием ОНМК в анамнезе и В – без него. Была создана модель, включающая 2 нейрофизиологические переменные; критерий хи-квадрат для модели составил 10,2; $p=0,006$; отношение шансов 2,6; процент верных классификаций 70%. Далее с помощью искусственной нейронной сети мы классифицировали больных в соответствующие группы. В Таблице 7 указаны параметры, которые влияли на отбор пациента в ту или иную группу.

Таблица 7 – Показатели, используемые для прогнозирования искусственной нейронной сети в порядке убывания

| Показатели | Чувствительность | Ранг |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|
| Полиморфизм гена нейротрофического фактора мозга (BDNF) (ValVal, ValMet; MetMet); качественный показатель | 1,55 | 1 |
| Концентрация нейротрофического фактора мозга (BDNF) в крови, количественный показатель | 1,21 | 2 |
| Амплитуда P3 P300 в срединном фронтальном отведении (Fz) | 1,21 | 3 |
| Латентность P300 в срединном фронтальном отведении (Fz) | 1,20 | 4 |
| Латентность N2 в срединном фронтальном отведении (Fz) | 1,18 | 5 |
| Суммарный показатель вариабельности величин интервалов R-R (СКО) ВСР | 1,02 | 6 |
| Степень стеноза внутренней сонной артерии на стороне операции | 1,00 | 7 |
| Мощность тета-колебаний ЭЭГ в срединном фронтальном отведении (Fz)Fz | 1,00 | 8 |

Примечание – P-300 – когнитивный вызванный потенциал P300; ВСР – вариабельность сердечного ритма; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Одними из ведущих параметров в распределении пациентов в указанные группы являлись тип полиморфизма (ValVal, ValMet; MetMet); и концентрации в крови белка нейротрофического мозгового фактора (BDNF), а также показатели когнитивного вызванного потенциала P300.

Нейрофизиологические и ангиологические предикторы когнитивных сосудистых расстройств после каротидной эндартерэктомии

Учитывая множественность факторов, влияющих на когнитивные функции, мы использовали формализованный подход на основе кластерного анализа. Он проведен на базе динамики когнитивных функций до и после операции по шкале MoCA-test.

На основании кластеризации было выделено 2 подгруппы.

- Кластер 1 – оптимальный когнитивный статус, в котором отмечается более высокий уровень выполнения нейропсихических тестов.
- Кластер 2 – сниженный когнитивный статус, где уровень выполнения тестов ниже.

Решение задачи прогнозирования предикторов когнитивных сосудистых расстройств в комплексной оценке клинко-функциональных особенностей после каротидной эндартерэктомии реализуется за счёт работы искусственной нейронной сети, представляющей собой многослойный персептрон с 8 входными нейронами, 6 нейронами промежуточного слоя, 2 выходными нейронами. Площадь под кривой операциональных характеристик (ROC-кривой) модели составила 0,996.

Основными параметрами влияющими на распределение пациентов в тот или иной кластер являются наличие ишемического инсульта в зоне пораженного бассейна в анамнезе, время пережатия сонной артерии во время операции, тип операции, межпиковая амплитуда N2-P3 потенциала P300, регистрируемого до операции, латентность P3 компонента потенциала P300 в отведении Cz, регистрируемого до операции, а также степень выраженности стеноза сонной артерии на стороне поражения (Таблица 8).

Таблица 8 – Ранжированный список показателей, используемых для решения задачи классификации пациентов на кластеры когнитивного статуса

| Показатель | Чувствительность | Ранг |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------|
| Наличие инсульта в анамнезе (качественная переменная: 0 – отсутствие, 1 – наличие в анамнезе) | 30 | 1 |
| Длительность пережатия сонной артерии, с | 21 | 2 |
| Тип операции (качественная переменная: 0 – классическая, 1- эверсионная эндартерэктомия) | 7 | 3 |
| Межпиковая амплитуда когнитивного вызванного потенциала P300 N2-P3 в отведении Cz, мкВ | 3 | 4 |
| Латентность когнитивного вызванного потенциала P300 P3 в отведении Cz, мс | 2 | 5 |
| Процент выраженности стеноза на стороне поражения, % | 1,6 | 6 |

ВЫВОДЫ

1. Каротидная эндартерэктомия ведет к улучшению когнитивного статуса у «симптомных» пациентов по данным шкалы MMSE к 6 месяцу ($p < 0,001$); по данным шкалы MoCA к 1 ($p < 0,001$) и 6 ($p < 0,001$) месяцу; по данным шкалы FAB через 6 месяцев ($p < 0,001$) после оперативного вмешательства, а у «асимптомных» пациентов только к частичному улучшению по данным шкалы MoCA-test к 6 месяцу ($p = 0,030$) после оперативного вмешательства.

2. Каротидная эндартерэктомия ведет к повышению маркера нейроадаптации BDNF в группе «симптомных» ($p = 0,01$) и «асимптомных» ($p = 0,02$) пациентов, и повышению маркеров повреждения S100b ($p = 0,05$) и NSE ($p = 0,01$) только в «асимптомной» группе к 6 месяцу после оперативного вмешательства. При этом данные маркеры не имели взаимосвязи с когнитивными шкалам и нейрофизиологическими параметрами.

3. Тип каротидной эндартерэктомии, временное внутрипросветное шунтирование не оказывают влияния на когнитивный статус как «симптомных», так и «асимптомных» пациентов, в тоже время увеличение времени пережатия ВСА имеет негативное влияние на когнитивные функции.

4. Перенесенный инсульт у пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями сонных артерий, которым проведена каротидная эндартерэктомия, является одним из факторов формирования когнитивных сосудистых расстройств, выявляемых при помощи шкалы оценки нейропсихических функций MoCA-test. При этом генетический полиморфизм мозгового нейротрофического фактора BDNF (Val/Met), а также его концентрация в крови являются одним из коррелятов наличия инсульта в анамнезе у пациентов с стенозом сонных артерий.

5. В выделенных кластерах пациентов предикторами когнитивных сосудистых расстройств после каротидной эндартерэктомии являются наличие ишемического инсульта в зоне пораженного бассейна в анамнезе, время пережатия сонной артерии во время операции, тип операции, исходная межпиковая амплитуда N2-P3 потенциала P300, регистрируемого до операции, латентность P3 компонента потенциала P300 в отведении Cz, регистрируемого до операции, а также степень выраженности стеноза сонной артерии на стороне поражения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии, которым планируется проведение каротидной эндартерэктомии, рекомендуется предоперационное обследование включающее в себя тестирование по когнитивным шкалам MMSE, FAB, MoCA-test, NIHSS (для «симптомных» пациентов), регистрацию электроэнцефалограммы и когнитивного вызванного потенциала P300 для комплексной оценки клинико-функциональных особенностей пациентов в аспекте сохранности когнитивных функций.

2. Пациентам, перенесшим каротидную эндартерэктомию, рекомендуется в срок через 1 и 6 месяцев после операции проводить когнитивное тестирование по шкалам MMSE, FAB, MoCA-test, NIHSS (для «симптомных» пациентов), регистрацию электроэнцефалограммы и когнитивного вызванного потенциала

P300 для оценки сохранности когнитивных функций и определения необходимости проведения фармакотерапии и мероприятий по когнитивной реабилитации при выявлении когнитивных сосудистых расстройств.

3. При проведении каротидной эндартерэктомии рекомендуется снижение времени пережатия сонной артерии путем тщательного предоперационного планирования, выполнения вмешательства опытным хирургом и подготовленной операционной бригадой, для снижения рисков возникновения послеоперационных когнитивных сосудистых расстройств у пациента.

4. Для определения риска возникновения когнитивных сосудистых расстройств после каротидной эндартерэктомии рекомендуется предоперационная оценка на основе предложенных алгоритмов и следующих параметров: наличие ишемического инсульта в зоне пораженного бассейна в анамнезе, время пережатия внутренней сонной артерии, тип оперативного вмешательства, межпиковая амплитуда N2-P3 потенциала P300, регистрируемого до операции, латентность P3 компонента потенциала P300 в отведении Cz, регистрируемого до операции, а также степень выраженности стеноза сонной артерии на стороне поражения. Возможно последующее выделение приоритетного типа вмешательства и пограничных значений времени пережатия сонной артерии во время операции для отнесения пациента в кластер оптимального когнитивного статуса и/или выбора методов послеоперационной когнитивной реабилитации, и подбора медикаментозной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Neurophysiological correlates of neurological deficiency in hemodynamically significant stenosis of the arteries of the neck / R. A. Zorin, V. A. Zhadnov, R.E. Kalinin [et al.]. – Text: visual // Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. – 2021. – Vol. 15, N 1. – P.445-447 – (Et al.: A. S. Pshennikov, **N.A. Solianik**, A.O. Burshinov, G.A. Leonov, A.D. Zaitsev, O.V. Evdokimova, M.M. Lapkin)

2. Динамика изменения когнитивных функций у пациентов, перенесших вмешательства на каротидном бассейне / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А.

Сучков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022 – Т. 30, № 2. – С. 15-22 – (Соавт.: Р.А. Зорин, **Н.А. Соляник**, А. А. Егоров, А. А. Крылов, В. А. Юдин, С. А. Ковалев)

3. Биохимические показатели церебрального повреждения при операциях на сонных артериях (обзор литературы) / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, Р.А. Зорин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022 – Т. 30, № 2. – С. 15-22 – (Соавт.: И.А. Сучков, **Н.А. Соляник**)

4. Клинические и нейрофизиологические корреляты когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий / **Н.А. Соляник**, А.С. Пшенников, Р.А. Зорин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022 – Т. 30, № 2. – С. 15-22 – (Соавт.: В.А. Жаднов., А.О. Буршинов, Г.А. Леонов, О.В. Евдокимова)

5. Оценка когнитивного и биохимического статуса головного мозга у пациентов после проведения каротидной эндартерэктомии / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023 – Т. 30, № 2. – С. 601-612 – (Соавт.: Р.А. Зорин, **Н.А. Соляник**, А.А. Никифоров, Э.А. Климентова, И.В. Везенова, Г.А. Леонов, А.О. Буршинов)

6. Взаимосвязь нейрофизиологических параметров и неврологического дефицита при атеросклеротическом поражении сонных и позвоночных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Материалы XXVI Международной конференции Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021 – Т. 27, № 2. – С. 307-309 – (Соавт.: Р.А. Зорин, А.А. Егоров, **Н.А. Соляник**)

7. Изменения нейрофизиологических параметров и их взаимосвязь с атеросклеротическим поражением сонных и позвоночных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2021 – Т. 22, № 6. – С. 84 – (Соавт.: Р.А. Зорин, А.А. Егоров, **Н.А. Соляник**)

8. Оценка нейрофизиологических параметров при атеросклеротическом поражении сонных и позвоночных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2022 – Т. 28, № 1. – С. 99-101 – (Соавт.: Р.А. Зорин, А.А. Егоров, **Н.А. Соляник**, И.В. Везенова)

9. Association of neurophysiological parameters and neurological deficiency in atherosclerotic carotid artery disease / **N.A. Solianik**, R.E. Kalinin I.A. Suchkov [et al.]. – Text: visual // European Stroke Journal. – 2022. – Vol. 7, N S1. – P.136 – (Et al.: A. S. Pshennikov, R.A Zorin, A.A. Egorov)

10. Association of neurophysiological parameters and neurological deficiency in atherosclerotic carotid disease / **N.A. Solianik**, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov [et al.]. – Text: visual // Atherosclerosis. – 2022. – Vol. 355, N S1. – P.349 – (Et al.: R.A Zorin, R.E. Kalinin, A.A. Egorov)

11. Изменение церебрального статуса у пациентов после проведения каротидной эндартерэктомии / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Материалы XV съезда РОХ совместно с IX Конгрессом московских хирургов. – 2023 – Т. 1, № 1. – С. 125 – (Соавт.: Р.А. Зорин, **Н.А. Соляник**, А.А. Никифоров, Э.А. Климентова, **И.В. Везенова**, М.Р. Афенов)

12. Оценка клинических и нейрофизиологических нарушений у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий / **Н.А. Соляник**, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2023 – Т. 24, № 3. – С. 125 – (Соавт.: А.С. Пшенников, Р.А. Зорин, А.О. Буршинов, Г.А. Леонов, О.В. Евдокимова)

13. Оценка когнитивного и биохимического статуса головного мозга после проведения каротидной эндартерэктомии / **Н.А. Соляник**, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2023 – Т. 24, № 3. – С. 125 – (Соавт.: А.С. Пшенников, Р.А. Зорин, А.А. Никифоров, Э.А. Климентова, И.В. Везенова)

14. Хирургия атеросклеротического поражения сонных артерий: учебное пособие / Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, [и др.]. – Рязань: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2022 – 118с. – (Учебное пособие для слушателей ФДПО хирургических специальностей). – УДК 616.133-004.6-089(075.8). – Текст (визуальный): непосредственный – (Соавт.: А.А. Егоров, А.А. Камаев, А.А. Герасимов, **Н.А. Соляник**)

15. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023663390 Российская Федерация. Программа для прогнозирования динамики когнитивных функций у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий «Когнистат» : № 2023661509 : заявл. 04.06.2023 : опубли. 22.06.2023 / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников, Р. А. Зорин, **Н. А. Соляник**; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский

университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN UBSKRO.

16. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622293 Российская Федерация. База данных показателей неврологического статуса, когнитивных тестов, когнитивного вызванного потенциала Р300, количественной электроэнцефалографии, вариабельности сердечного ритма, степени выраженности и локализации стеноза у пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями сонных артерий : № 2023621631 : заявл. 04.06.2023 : опубл. 07.07.2023 / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников, Р. А. Зорин, Н. А. Соляник; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN ILYLUY.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВСР – вариабельность сердечного ритма

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Р 300 – когнитивный вызванный потенциал Р 300

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

BDNF – brain derived neurotrophic factor (нейротрофический мозговой фактор)

FAB – frontal assessment battery (тест батареи лобной дисфункции)

MoCA-test – Montreal cognitive assessment test (Монреальская когнитивная шкала)

MMSE – mini mental state examination (краткая шкала оценки психического статуса)

NIHSS – National Institutes of Health Stroke scale (шкала инсульта национального института здоровья)

NSE – neuron specific enolase (нейрон специфичная энолаза)