

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
доцент Пшенников А.С.,
доктор медицинских наук,
доцент Зорин Р.А.

Рязань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Особенности и характеристики когнитивных функций у пациентов с атеросклерозом сонных артерий	15
1.2. Медико-социальные аспекты каротидного атеросклероза и нарушений мозгового кровообращения.....	23
1.3. Изменение церебральной перфузии и ее влияние на когнитивный статус пациента	27
1.4. Нейрофизиологические аспекты атеросклеротического поражения сонных артерий	32
1.4.1. Количественная электроэнцефалография у пациентов со поражением сонных артерий	32
1.4.2. Когнитивные вызванные потенциалы	35
1.4.3. Вариабельность сердечного ритма.....	37
1.5. Биохимические маркеры церебрального повреждения	39
1.6. Церебральные пептиды и их взаимосвязь с каротидными вмешательствами	43
1.7. Прогностические технологии в сердечно-сосудистой хирургии и неврологии	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Характеристика клинических групп	48
2.2. Дизайн исследования	50
2.3. Методы исследования.....	55
2.3.1. Общеклиническое обследование.....	56
2.3.2. Цветовое дуплексное сканирование артерий дуги аорты.....	57

2.3.3. Мультиспиральная компьютерная томография артерий дуги аорты	57
2.3.4. Регистрация электроэнцефалограммы, когнитивных вызванных потенциалов, variability сердечного ритма	58
2.3.5. Исследование когнитивных функций	61
2.3.6. Исследование церебральных биохимических маркеров и однонуклеотидного полиморфизма по гену нейротрофического фактора мозга BDNF	63
2.3.7. Методика проведения оперативного вмешательства	65
2.3.8. Статистическая обработка результатов	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	72
3.1. Результаты динамики когнитивного статуса в группах	72
3.1.1 Динамика когнитивного статуса в группе А	74
3.1.2. Динамика когнитивного статуса в группе В	78
3.1.3. Динамика когнитивного статуса в группе С	80
3.2. Результаты изменения нейрофизиологических показателей и церебральных биохимических маркеров в группах	81
3.2.1. Результаты изменения нейрофизиологических параметров в группах	81
3.2.2. Динамика изменения церебральных биохимических маркеров в группах	85
3.3. Роль каротидной эндартерэктомии в динамике изменения параметров когнитивного статуса головного мозга	95
3.4. Роль перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения в комплексной оценке клинико-функциональных особенностей пациентов как аспекта сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии	108

3.5. Нейрофизиологические и ангиологические предикторы когнитивных сосудистых расстройств после каротидной эндартерэктомии	112
3.6. Клинические примеры	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
ВЫВОДЫ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её 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 [2, 8, 131, 132].

Ежегодно около 500 тыс. человек переносят ишемический инсульт в России [18, 20]. Летальность при инсульте составляет около 25%, еще 25% пациентов умирают в течение 1 года и 25% остаются тяжелыми инвалидами [9].

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 [107, 119, 179]. В связи с совершенствованием различных методик проведения вмешательства, анестезиологического пособия, отбора пациентов, частота грубых осложнений в виде нарушения мозгового кровообращения значительно снизилась [73, 213]. При этом медицинское сообщество стало обращать внимание на более тонкие изменения церебрального статуса пациентов в виде изменений когнитивного статуса, мозговых биохимических параметров [22, 79, 100]. 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 [22, 74, 89, 160, 205]. В ряде работ говорится о стойком улучшении когнитивного статуса пациентов подвергавшихся

каротидной эндартерэктомии в различные сроки после вмешательства [22, 79, 80, 100, 159, 209]. Другие авторы указывают на отсутствие различий между когнитивным состоянием пациента до операции и после нее, либо вообще об его ухудшении [90, 93, 150, 174, 189]. Ухудшение когнитивных функций не связывают с четкими определёнными событиями во время оперативного вмешательства, только в нескольких работах высказаны предположения о возможной роли длительности пережатия внутренней сонной артерии (ВСА), либо же церебральной микроэмболизации во время операции с нарушениями неврологического и когнитивного статуса [46, 161, 173, 187, 218].

Оценивая когнитивный статус, важно учитывать комплексный характер функционирования головного мозга и взаимосвязи нейронов и глии. Все межнейрональные взаимодействия, а также функции самих нейронов основаны на меж- и внутриклеточных нейромедиаторных взаимосвязях. Ввиду этого большое значение приобретает оценка биохимических маркеров, которые связаны с интра- и периперационным повреждением клеток и могут быть связаны с ухудшением прогноза успешной реперфузии головного мозга при каротидной эндартерэктомии. Различные маркеры церебрального повреждения исследованы у пациентов с цереброваскулярной дисфункцией, в том числе перенесших ишемические инсульты, транзиторные ишемические атаки (ТИА) и другие церебральные заболевания [57, 191, 192, 195, 220].

Одними из индикаторов церебрального метаболизма с достаточно высокой специфичностью являются нейрон специфическая энолаза (NSE), белок S100-b, нейротрофический мозговой фактор (BDNF) в связи с их ассоциацией с нервными клетками головного мозга. При этом в различных исследованиях данных, связанных с когнитивной дисфункцией и изменением биохимических параметров не много. Рост уровня данных параметров в периферической крови в основном зависит от степени вовлеченности нейронов, а также гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) в патологические реакции. Повышение уровня маркеров происходит в основном в первые часы после каротидной эндартерэктомии и связано с периперационной гипоперфузией во время пережатия сонных артерий [52, 122].

При этом возможно повышение данных параметров как проявление церебральной гиперперфузии в раннем послеоперационном периоде [173]. Важно отметить роль нейротрофического мозгового фактора (BDNF) как белка, выполняющего защитную роль, ассоциированную с ускорением замещения функций утраченных нейронов и улучшением межнейрональных взаимодействий [185, 186].

Рассматривая неоднозначные данные относительно изменений как когнитивного статуса, так и молекулярно-биохимических параметров головного мозга в ответ на реперфузию после каротидной эндартерэктомии необходимо использование объективных методов для оценки таких изменений. В качестве таких выступает электроэнцефалография (ЭЭГ), а также регистрация когнитивного вызванного потенциала P300. Данные параметры использовались как корреляты когнитивных функций у асимптомных пациентов, больных перенесших ТИА, а также как показатели интраоперационного мониторинга при каротидной эндартерэктомии [7, 124, 219].

В литературе недостаточно данных, касающихся комплексной оценки когнитивного статуса пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, как в раннем, так и отдаленном периоде, с одновременным включением нейрофизиологических, ангиологических, молекулярно-биологических параметров, а также способов предикции послеоперационной когнитивной дисфункции на основании вышеуказанных данных. Данные параметры могут быть рассмотрены как интегральный показатель клинико-функциональных исходов в отношении изменения когнитивного статуса пациентов, подвергающихся каротидной эндартерэктомии.

В работе предполагается комплексная оценка клинических, биохимических, нейрофизиологических параметров у пациентов подвергшихся каротидной эндартерэктомии. Также оценена роль перенесенного инсульта на изменение нейрофизиологических и когнитивных параметров. Разработана модель на основании искусственных нейронных сетей, для определения предикторов клинико-функциональных исходов в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии.

Полученные в ходе исследования результаты позволят расширить представление о клиничко-функциональных исходах в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии в хирургии экстракраниальных артерий и определить возможные предикторы улучшения когнитивного статуса данной группы больных.

Цель исследования

Комплексная оценка клиничко-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 клиничко-функциональные исходы в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии.

Научная новизна исследования

1. Впервые произведена комплексная оценка нейрофизиологического состояния головного мозга путем оценки клинических, ангиологических, молекулярно-биохимических, нейрофизиологических параметров у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию.

2. Выделены кластеры пациентов с различной динамикой когнитивных функций в послеоперационном периоде на основании кластерного анализа.

3. Произведена оценка влияния перенесенного инсульта на изменение когнитивного статуса пациентов, перенесших эндартерэктомию.

4. Оценена роль различных аспектов каротидной эндартерэктомии (тип КЭАЭ, использование временного шунта, длительность пережатия ВСА и т.д.) на когнитивный статус пациентов.

5. Впервые на основании технологий машинного обучения (искусственные нейронные сети) определены предикторы клиничко-функциональных исходов в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии.

Теоретическая значимость исследования

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 эндалтерэктомия. Результаты, полученные в ходе исследования, будут использоваться в учебной работе высших медицинских учебных заведений для подготовки кадров по специальности сердечно-сосудистая хирургия, неврология.

Практическая значимость исследования

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 эндалтерэктомию. Выявление предикторов когнитивной дисфункции позволит повлиять на лечебную тактику и улучшить результаты лечения.

Методология и методы исследования

Исследование является проспективным, когортным с оценкой факторов перенесенного инсульта, особенностей операции. Всего в исследование включено 111 пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, из них 21 пациент составляют контрольную группу, пациенты в которой имели поражения сонных артерий, но отказались от оперативного вмешательства, остальные подвергались каротидной эндалтерэктомии. Перед оперативным вмешательством, а также в различные сроки послеоперационного периода (до 6 месяцев), пациентам выполнялась комплексная оценка клинических (оценка когнитивного статуса по различным шкалам, степень поражения ВСА, сопутствующие заболевания и т.д.), ангиологических (тип КЭАЭ, использование временного шунта, длительность пережатия ВСА и т.д.), молекулярно-биохимических (определение в сыворотке белков S100b, NSE, BDNF), нейрофизиологических (регистрация ЭЭГ,

когнитивных вызванных потенциалов, вариабельности сердечного ритма (BCP) и т.д.), генетических параметров (оценка однонуклеотидного полиморфизма по гену нейротрофического фактора мозга BDNF (V66M; V148M; p.Val66Met; c.196G>A; rs6265)).

Также путем кластерного анализа пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от динамики когнитивных функций в послеоперационном периоде и была сформирована модель, путем создания искусственной нейронной сети, для предикции клиничко-функциональных исходов в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Каротидная эндартерэктомия ведет к улучшению когнитивного статуса у «симптомных» пациентов и лишь частично 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 клиничко-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); VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2021); XXVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 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 ВАК 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.

Конфликт интересов

Финансовая поддержка осуществлялась из средств гранта Президента РФ № МД-922.2022.3. Иных финансовых и других конфликтных интересов, получения

вознаграждения ни в какой форме от фирм-производителей лабораторного и диагностического оборудования не было.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности и характеристики когнитивных функций у пациентов с атеросклерозом сонных артерий

Атеросклероз сонных артерий является основным фактором риска развития инсульта и когнитивных нарушений [64, 154, 170]. Недавние исследования показывают, что атеросклеротическое поражение является независимым фактором риска снижения когнитивных функций и деменции даже у лиц без ишемического инсульта [95, 108, 170]. Большой объем атеромы, а соответственно и степень стеноза во внутренней сонной артерией была связана с повышенным риском развития деменции [70]. Также показано, что даже стеноз малой степени (гемодинамически незначимый) или субклинический атеросклероз связаны с ухудшением когнитивной функции у взрослых среднего возраста после поправки на другие сосудистые факторы риска [66, 201].

Роль различных вмешательств на сонных артериях, таких как каротидная эндартерэктомия или же стентирование сонных артерий, давно доказана в аспекте первичной профилактики возникновения нарушения мозгового кровообращения без ранее перенесенного инсульта и вторичной профилактики у групп больных с наличием ОНМК в анамнезе. Эффект каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования на снижение риска инсульта в заинтересованном бассейне доказан большой группой исследований [6, 16, 75, 107, 119, 179].

Несмотря на успешное применение каротидных вмешательств в аспекте лечения и профилактики ишемического инсульта, остается до конца не ясной роль данных операций в изменении когнитивного статуса больных. Данная проблема не была включена в контрольные точки оценки пациентов в послеоперационном периоде крупных протоколов исследований, изучающих проблему атеросклеротического поражения сонных артерий [69, 105, 180, 199].

Наиболее частой неврологической дисфункцией, ассоциированной с каротидным стенозом, является ухудшение когнитивного статуса больных [13].

Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира, к которым относят: память, гнозис, речь, праксис, интеллект.

Сосудистые когнитивные нарушения до известной степени противопоставляются нейродегенеративным когнитивным расстройствам [14].

Одним из механизмов расстройств когнитивной сферы вследствие наличия сосудистых факторов риска является феномен «разобщения» корковых зон вследствие дисфункции проводников в белом веществе головного мозга [17, 123].

Сосудистые когнитивные нарушения гетерогенны и включают расстройства сферы внимания (дорсальная и вентральная фронто-париетальные системы внимания); сферу управляющих функций и когнитивного контроля (префронтальный корковый комплекс), сферу памяти (ассоциативные зоны коры, гиппокамп) [31].

Предложено несколько групп критериев для диагностики сосудистых когнитивных расстройств: АНА/ASA [217], VAS-COG Society [142], DSM-5 [50], в рамках которых выделяются умеренные когнитивные расстройства и выраженные когнитивные расстройства (сосудистая деменция). При этом выделяют нейровизуализационные доказательства (связь сосудистого события (инсульта) и появления когнитивного нарушения; либо наличие связи между выраженностью и типом когнитивных нарушений, а также подкорковыми сосудистыми очагами), клиническими данными, в том числе данными физикального осмотра, признаки когнитивных нарушений со снижением скорости обработки информации, сложного внимания, управляющих функций, должны быть исключены постепенное прогрессирование когнитивного дефицита, ассоциированные с несосудистым заболеванием головного мозга.

Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования. Тесты, используемые в клинической нейропсихологии, в большинстве случаев описывают один или более аспектов когнитивных доменов, представляющих собой теоретические конструкции, в которые вовлечены сразу несколько когнитивных процессов. Нейропсихологические тесты измеряют

когнитивные функции независимо от медицинского диагноза субъекта тестирования [197].

Применяемые шкалы при когнитивном тестировании в каротидной хирургии в различных странах имеют определенные отличия. В США преобладают следующие [79, 103]: тест прокладывания пути (Trail Making Tests A / B), индекс скорости обработки (PSI), шкалы интеллекта Векслера – третье издание (WAIS-III); Бостонский тест, индекс рабочей памяти (WMI), шкалы памяти Векслера (WMS-III), тест на вербальное обучение Хопкинса.

При этом в странах Европы в основном используются другие системы тестирования пациентов [80, 100]: монреальская когнитивная шкала (MoCA-test), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), тест батареи лобной дисфункции (FAB), матрица Равена, тест Шульте.

Для анализа данных показателей могут использоваться различные тест-системы, но не одна не валидирована для оценки когнитивных функций именно у пациентов с перенесенным оперативным вмешательством на сонных артериях или ассоциированная с атеротромботическими или другими каротид-зависимыми нарушениями перфузии мозга.

При этом различные шкалы могут иметь определённые ограничения. Например, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) тестирует преимущественно корковые нарушения доминантного полушария головного мозга, что может давать различные данные вследствие межполушарной асимметрии у пациентов, перенесших нарушения кровообращения [125]. MoCA-Test отражает большую специфичность и чувствительность в выявлении сосудистых нарушений по сравнению с шкалой MMSE [113].

В связи с различными функциями левого и правого полушарий головного мозга у пациентов также очевидны различия в изменениях когнитивной функции, связанной с локализацией каротидного стеноза. Исследование Huang P. с соавт. (2020) показало, что пациенты с левосторонним каротидным стенозом имели значительно более низкие баллы по Монреальской когнитивной шкале (MoCA-test), чем пациенты с правосторонним и двусторонним стенозом сонных артерий

[136]. При этом группа с правосторонним каротидным стенозом имела значительно более высокие баллы называния по шкале MoCA. В группах с левосторонним и двусторонним стенозом сонных артерий пациенты имели значительные различия в оценке по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), а также Монреальской когнитивной шкале (MoCA-test), чем в группе со стенозом правой сонной артерии [198].

Предполагается, что причина может быть связана с тем, что левое полушарие является доминирующим, и его повреждение связано с нарушением языковой функции и собственно языкового центра. Умеренные когнитивные сосудистые расстройства при стенозе правой сонной артерии в основном характеризуется нарушением зрительного восприятия и функции отсроченного воспроизведения, что связано со структурными способностями правого полушария головного мозга [206].

Также существует корреляция между выраженным стенозом сонных артерий и снижением баллов по нейропсихологическим тестам, особенно у исполнительных функций. Исследование сердечно-сосудистых заболеваний показало, что когнитивные нарушения у пациентов с выраженным стенозом сонных артерий (более 80%) не было связано с сосудистыми факторами риска и/или поражением головного мозга [94, 112, 163]. В исследовании «Tromso» Arntzen K. с соавт. (2012) указывают, что у большинства пациентов имелся правосторонний стеноз или двусторонняя окклюзия сонных артерий и при этом больные со стенозом/окклюзией сонных артерий имели более низкий балл в нескольких когнитивных тестах [67]. Стоит отметить, что некоторые авторы выявили зависимость от степени стеноза и уровня когнитивных функций [109, 118, 121, 165, 190, 212].

Каротидный стеноз высокой степени вызывает умеренные когнитивные сосудистые расстройства, затрагивающие все аспекты нейропсихологической сферы пациентов, в свою очередь основными механизмами ее развития, выделенными различными авторами, являются хроническая гипоперфузия,

лейкоареоз головного мозга и снижение функций центральной нервной системы, вызванное хронической ишемией и гипоксией [38, 72, 88, 98, 136, 143].

На данный момент описанные механизмы, вызывающие умеренные когнитивные сосудистые расстройства, вследствие стеноза сонных артерий, следующие:

1. Снижение перфузии головного мозга.

Работа Ihara M. и соавт. (2001) показала, что стеноз сонной артерии от легкой до умеренной степени не вызывает снижения церебральной перфузии, что связано с функцией автономной регуляции мозга [54]. Однако выраженный стеноз может привести к значительному уменьшению кровотока. Нейроны лобно-височной доли, гиппокампа и других отделов наиболее чувствительны к ишемии и гипоксии. Когда каротидный стеноз вызывает снижение церебральной перфузии, выражающиеся в падении объемной скорости кровотока, нейроны в этих отделах из-за ишемии и гипоксии продуцируют свободные радикалы. Это стимулирует оксидативный стресс с повреждением белого и серого вещества мозга, что в конечном итоге вызывает когнитивную дисфункцию [106]. Данный механизм в настоящее время является наиболее признанным.

2. Асимптомная церебральная эмболия.

Сонная артерия снабжает передние 2/3 головного мозга, включая лобную, височную доли, гиппокамп и лимбическую систему. Эти отделы тесно связаны с когнитивной функцией. Деструкция каротидной атеросклеротической бляшки, с атеротромбозом, надрывом покрышки может повреждать вышеуказанные области, за счет микроэмболизации [56, 85]. По данным Lal V. с соавт. (2017) поражение микроциркуляторного русла приводит к когнитивной дисфункции, вызывающей легкие симптомы и не поддающаяся обнаружению современными методами инструментальной диагностики [55].

3. Поражение белого вещества головного мозга.

Церебральная ишемия повреждает межнейронные взаимодействия нейронных сетей головного мозга и таким образом вызывает когнитивную дисфункцию. Исследования Silvestrini M. с соавт. (2009) и Ding J. с соавт. (2017)

показали, что поражение белого вещества у пациентов со стенозом сонных артерий встречается значительно чаще и напрямую связано с когнитивной дисфункцией [84, 198].

В работе Silvestrini M. и соавт. (2011) было подтверждено, что стеноз сонной артерии является одним из факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний в том числе и связанных с ментальными нарушениями [214]. Также Nakahara M. и соавт. (2020) отмечают, что непосредственно каротидный стеноз может быть связан с умеренными когнитивными сосудистыми расстройствами [117].

В начале 2010-х годов Fu G. с соавт. (2012) было проведено исследование на 4006 пациентов со стенозом внутренней сонной артерии, в котором обнаружено, что левосторонний выраженный стеноз был в значительной степени связан именно с когнитивными нарушениями [99]. При этом стеноз именно левой сонной артерии часто вызывает аномалии речевой функции, в то время как поражение правой стороны часто вызывает поражение зрительного нерва и исполнительной функции.

Однако, поскольку снижение церебральной перфузии может вызвать когнитивную дисфункцию, реваскуляризация путем улучшения мозгового кровотока должна влиять на межнейронные взаимодействия, улучшая нейропсихический статус больного [47, 78, 92, 101, 140, 226].

В своем исследовании Белов Ю.В. с соавт. (2018) исследовал когнитивную дисфункцию в раннем и отдаленном периоде каротидной эндартерэктомии. Анализ результатов периоперационного когнитивного тестирования показал снижение когнитивных функций в первые 24 ч после операции у 65% больных. При этом у 39% из них когнитивные нарушения нивелировались к 7-му дню наблюдения. Глобальное улучшение когнитивных функций наблюдали с 1-х суток послеоперационного периода у 31% больных, а к 7-м суткам эта цифра достигла 52%. В отдаленном послеоперационном периоде когнитивная дисфункция проявлялась к 3 месяцам наблюдения у 10% больных, а к 6 месяцам – у 7%. Положительная динамика когнитивных функций пациентов через 3 и 6 месяцев (у 66 и 78% больных соответственно) свидетельствует об эффективности

хирургического метода лечения гемодинамически значимых стенозов ВСА в отношении высших психических функций в отдаленном периоде [22].

В мета-анализе 5311 публикаций и 60 исследований, касающихся когнитивной дисфункции после каротидной эндартерэктомии, проведенном Aceto P с соавт. (2020), нарушения когнитивных функций разделили на замедленное восстановление (до 1 месяца после операции) и послеоперационные когнитивные нарушения (от 1 месяца до 1 года после вмешательства) [91]. Частота замедленного восстановления когнитивного статуса и послеоперационной когнитивной дисфункции составила 20,5% и 14,1% соответственно. Риск нарушения когнитивных функций был выше у пациентов с гиперперфузией во время операции, тогда как риск замедленного восстановления был ниже у пациентов, принимавших ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы до операции. Анализ чувствительности параметров показал, что более длительная продолжительность пережатия была предиктором замедленного восстановления. При этом порог длительности пережатия внутренней сонной артерии, при котором повышается риск когнитивных нарушений не указан.

По данным Яхно Н.Н. с соавт. (2011) умеренные сосудистые когнитивные нарушения чаще выявляются у пациентов с ранее перенесенными нарушениями мозгового кровообращения за счет структурных изменений головного мозга по данным МРТ головного мозга (лейкоареоз и инфаркты) [4]. Также у данной группы больных чаще выявляются нестабильные атеросклеротические бляшки с преобладанием гипозоногенного компонента. Выявлено благотворное влияние каротидной эндартерэктомии на когнитивные функции, особенно у пациентов с асимптомным течением каротидного стеноза. Однако КЭАЭ может оказывать также отрицательное влияние на когнитивные функции у пациентов с синдромом умеренных когнитивных расстройств дисмнестического характера и симптомным каротидным стенозом.

Turowicz A с соавт. (2021) в своей работе исследовали когнитивные функции у 105 асимптомных пациентов, после каротидной эндартерэктомии и стентирования сонных артерий [80]. Нейропсихологическая оценка показывает

улучшение в 5 из 7 когнитивных доменов МоСА-тест, тест САНТАВ показал улучшение зрительной памяти, обучения и исполнительной функции в группе КЭАЭ. Для группы ССА общий балл МоСА-теста увеличился с 24,39 до 26,28 ($p = 0,0016$). Эти пациенты также продемонстрировали значительное улучшение функций зрения, памяти, обучения и исполнительных функций по САНТАВ-тесту.

Не во всех исследованиях каротидные вмешательства ведут к стойкому улучшению когнитивных функций больных.

В исследовании Zhang HP с соавт. (2016) 36 пациентов подвергались каротидной эндартерэктомии и последующей оценке когнитивного статуса [93]. Отмечается нарастание когнитивного дефицита после операции, при этом на диффузно-взвешенной МРТ очагов ишемии не было выявлено. В тоже время степень стеноза внутренней сонной артерии ($p = 0,029$) и продолжительность ее пережатия ($p = 0,031$) были достоверно выше у пациентов с умеренными когнитивными сосудистыми расстройствами сразу после эндартерэктомии. Важно отметить, что когнитивные нарушения через 3 месяца остались только у 1 пациента, у остальных вернулись на дооперационный уровень, без улучшения.

Pettigrew LC соавт. (2000) указывают на отсутствие улучшения когнитивного статуса у 1659 пациентов (тестирование производилось только по краткой шкале психического статуса MMSE) после проведенной каротидной эндартерэктомии [150].

Улучшение когнитивных функций в послеоперационном периоде (в среднем через 6 месяцев) наблюдается в большинстве исследований. Важно отметить, что ухудшение когнитивных функций отмечается в либо в раннем периоде после проведенного оперативного вмешательства, либо через длительный период времени, более 1 года, что может говорить о прогрессировании атеросклероза/гиалиноза сосудов мозга и естественном угнетении функций мозга вследствие старения.

1.2. Медико-социальные аспекты каротидного атеросклероза и нарушений мозгового кровообращения

Инсульт определяется Всемирной организацией здравоохранения как клинический синдром, состоящий из быстро развивающихся клинических признаков очагового (или глобального в случае комы) нарушения мозговых функций, длящегося более 24 часов или приводящего к смерти без видимой причины, кроме как сосудистого происхождения [129]. Инсульт в целом подразделяется на два подтипа, согласно МКБ-10: инфаркт мозга (ишемический инсульт – ИИ), нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (НСИ).

Ишемический инсульт возникает из-за окклюзии кровеносного сосуда, что ограничивает кровоснабжение головного мозга, тогда как геморрагический инсульт возникает из-за разрыва кровеносного сосуда, что приводит к излиянию крови в полость черепа [61].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Так, в 2022 г. показатель смертности от инсульта составил более 6,5 млн человек [225]. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (39%), доля ОНМК в структуре общей смертности населения составляет 21,4%. В острый период инсульта летальность достигает 35%, и к первому году с момента развития заболевания умирают 50% больных. При этом стоимость лечения одного больного с инсультом в России, включая стационарное лечение, реабилитацию и вторичную профилактику, составляет 127 тыс. руб. в год. Общий объем только прямых расходов государства на лечение больных с инсультом из расчета 450 000 новых случаев в год составляет около 57 млрд руб. в год. В 2009-2010 гг. на подавляющем большинстве территорий России соотношение ишемического инсульта и геморрагического составляло 5:1 [37]. Примерно 60–80% всех инсультов являются ишемическими [83, 130, 216].

Согласно рекомендациям TOAST выделяют 5 типов инфарктов мозга (ИИ) [120]:

- лакунарный,
- атеротромботический,
- кардиоэмболический,
- инсульт другой установленной этиологии,
- инсульт неустановленной этиологии.

По результатам популяционных исследований, частота встречаемости атеротромботического ИИ составляет 23%, кардиоэмболического ИИ – 26%, лакунарного ИИ – 22%, инсульта вследствие более редких причин – 3%, инсульта неизвестной этиологии – 26% случаев. Риск повторного инсульта в течение первых 30 суток заболевания выше при атеротромботическом инсульте по сравнению с остальными патогенетическими вариантами ИИ [43, 120, 141, 188].

При рассмотрении атеротромботического типа ишемического инсульта основным патогенетическим механизмом является атеросклероз брахиоцефальных артерий [1, 107, 119, 179].

Важную роль атеросклероз сонных артерий играет также в развитии умеренных когнитивных сосудистых расстройств и деменции у пациентов, которые не переносили инсульт. Некоторые исследователи предполагают, что стеноз внутренней сонной артерии может быть независимым фактором риска когнитивных нарушений [71, 146]. Стеноз высокой степени связан с умеренными когнитивными сосудистыми расстройствами даже без признаков инфаркта на магнитно-резонансной томографии и поэтому рассматривается как независимый фактор риска деменции [81, 146]. Возможные механизмы включают «немую» эмболию и гипоперфузию с увеличением поражения субкортикального белого вещества и коры больших полушарий [81, 95, 202].

Существует несколько различных подходов лечения в зависимости от анатомии, соматического состояния пациента, степени поражения брахиоцефальных артерий. Оптимальная медикаментозная терапия оказывает влияние на уменьшение прогрессирования стеноза сонных артерий, но при этом не

вызывает изменения степени поражения и морфологии самой атеросклеротической бляшки. По данным исследования NASCET частота ишемического инсульта у пациентов без хирургического вмешательства, использующих только медикаментозную терапию на протяжении 1,5 лет, составила 19–33% в зависимости от степени стеноза [107].

Ряд крупных рандомизированных исследований, таких как NASCET, ECST и ACAS показали эффективность хирургического лечения стеноза сонных артерий, как у пациентов, перенесших инсульт, так и у пациентов с выраженным стенозом, но без инсульта [107, 119, 179].

Эффективность оперативного лечения заключается во вторичной профилактике развития ишемического инсульта. Согласно современным клиническим рекомендациям для пациентов с каротидным атеросклерозом, следует разделять на две основные группы [45, 115]:

- «симптомные» пациенты: группа больных, которые перенесли в предыдущие 6 месяцев атеротромботический инсульт связанный с гемодинамически значимой атеросклеротической бляшкой во внутренней сонной артерии. В данной группе речь идет именно о вторичной профилактике развития инсульта.
- «асимптомные/бессимптомные пациента: больные, которые не имели в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, но имеют значимый стеноз внутренней сонной артерии. В данной группе имеет место первичная профилактика развития инсульта.

Основными вариантами лечения обеих групп пациентов являются каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) и стентирование сонных артерий (ССА) [77, 78, 151, 175, 194].

В рекомендациях различных сообществ по лечению пациентов с симптомным и асимптомным поражением сонных артерий первой линией хирургического лечения является КЭАЭ [45, 115].

Batchelder A с соавт. (2019) проанализировали более 20 клинических исследований (CREST-1; EVA-3S; ICSS; Kuliha; Naylor; Brooks; Steinbauer; SPACE-

1; SAPPHIRE; Wallstent и т.д.), в которых сравнивали каротидную эндартерэктомию и стентирование сонных артерий у 5797 пациентов с симптомными стенозами сонных артерий. Стентирование было связано с более высокими показателями развития инсульта, смерти/любого инсульта, смерти/инвалидизирующего инсульта и смерти/любого инсульта/инфаркта миокарда по сравнению с каротидной эндартерэктомией [58].

Вышеуказанные данные не означают, что стентирование сонных артерий является худшей методикой.

В ходе рандомизированного исследования SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), пациентам, относящимся к группе “высокого хирургического риска” с симптомным и асимптомным поражением сонной артерии, были проведены эндартерэктомия или стентирование с противоэмболической защитой. Осложнения (смерть в течение 30 дней/инсульт/ИМ и/или смерть или ипсилатеральный инсульт в интервале 31 день-1 год) составляли 12,2% в группе стентированных пациентов и 20,1% пациентов с эндартерэктомией ($p=0,053$). Через 3 года показатели, характеризующие развитие у пациентов таких осложнений, как большой ипсилатеральный, малый ипсилатеральный инсульт и необходимость проведения повторной реваскуляризации не были статистически различимыми [148].

Под высоким хирургическим риском в данной работе понималось:

- тяжелая кардиальная патология (застойная сердечная недостаточность, аномальный стресс-тест, ожидание операции на сердце);
- тяжелое заболевание легких (ХОБЛ);
- контралатеральная окклюзия внутренней сонной артерии;
- паралич контралатерального возвратного гортанного нерва;
- предшествующие радикальные операции на шее, лучевая терапия в области шеи;
- повторный стеноз после каротидной эндартерэктомии и возраст более 80 лет.

Выбор между проведением КЭАЭ или ССА в большинстве случаев остается за лечебным учреждением, при этом учитывается опыт оператора, материально-

техническая оснащённость, анатомические особенности пациента, уровень осложнений после процедуры и т.д.

1.3. Изменение церебральной перфузии и ее влияние на когнитивный статус пациента

Хотя человеческий мозг составляет всего 2 % от массы тела взрослого человека, ему требуется 20 % метаболизма в состоянии покоя [162]. При почти полном отсутствии запасов энергии такая высокая потребность мозга достигается за счет непрерывного поступления метаболитов. Мозг получает 15% от общего сердечного выброса и в значительной степени зависит от правильного функционирования сердечно-сосудистой системы [224]. Катастрофические последствия внезапного прекращения притока крови к мозгу проявляются в виде инсульта, однако более тонкие изменения мозгового кровотока могут вызвать хроническое повреждение головного мозга в уязвимых областях и привести к снижению когнитивных функций [137]. Когнитивная дисфункция представляет собой одну из основных причин инвалидности и потери самостоятельности у пациентов [176].

Множественные регуляторные механизмы взаимодействуют, чтобы обеспечить жесткий контроль церебрального кровотока из-за высокой метаболической потребности мозга в кислороде, ограниченной внутриклеточной емкости для хранения энергии и быстрых изменений метаболической потребности в связи с активностью нейронов [126]. Неоднократно было указано, что наиболее важными факторами, определяющими мозговой кровоток, являются парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (P_aCO_2), среднее артериальное давление (САД), скорость церебрального метаболизма и активность периваскулярных нервов. Нарушение любого из регуляторных механизмов может привести к нарушению мозгового кровообращения:

1. Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

Церебральные сосуды, в том числе крупные артерии шеи, внутричерепные артерии, пиальные артериолы и паренхиматозные сосуды, обладают уникальным свойством высокой чувствительности к PaCO_2 [182]. Считается, что благодаря своему анатомическому положению в субарахноидальном пространстве, окружению спинномозговой жидкостью и воздействию локальных метаболических условий пиальные артериолы являются основным местом регуляции сопротивления из-за изменений парциального давления газов крови [139]. Изменение на 1 мм рт. ст. выше или ниже нормального PaCO_2 приводит к увеличению потока крови примерно на 3–6 % или снижению на 1–3 % соответственно [111, 182]. Однако чувствительность к гипоксии менее выражена, и изменения, влияющие на церебральный кровоток, возникают только тогда, когда парциальное артериальное давление O_2 падает ниже 50 мм рт.ст.

2. Церебральная ауторегуляция

Церебральная ауторегуляция обеспечивает поддержание мозгового кровотока постоянным в широком диапазоне среднего артериального давления от 60 до 150 мм рт. ст. Церебральный кровоток представляет собой отношение между церебральным перфузионным давлением (ЦПД) и цереброваскулярным сопротивлением (ЦВС), в то время как ЦПД означает разницу между САД и внутричерепным давлением (ВЧД), суммируемую уравнением:

$$\text{Церебральный кровоток} = (\text{САД} - \text{ВЧД}) / \text{ЦВС}.$$

САД – среднее артериальное давление; ВЧД – внутричерепное давление; ЦВС – цереброваскулярное сопротивление.

При изменении САД изменяется ЦВС для достижения постоянного мозгового кровотока. Изменения просвета сосудов вследствие церебральной ауторегуляции, скорее всего, опосредованы взаимодействием между миогенными механизмами, когда сосуд сужается или расширяется в ответ на изменения кровотока, вызываемыми отклонением напряжения сдвига, метаболическими факторами (включая локальные концентрации H^+ , K^+ , O_2 и аденозина) и локальными нейрогенными механизмами, возникающими в результате периваскулярной вегетативной иннервации [149]. Следовательно, основными

эффекторами церебральной ауторегуляции, вероятно, являются сосуды шеи, крупные церебральные артерии и пиальные артериолы [139]. Более того, из-за своего расположения сосуды шеи и крупные церебральные артерии могут служить первой линией исполнительных механизмов в поддержании мозгового кровотока и защите нижестоящих микроциркуляторных сосудов от гиперперфузии [162].

3. Межнейрональные взаимодействия

Межнейрональная связь представляет собой сложную функциональную ассоциацию между астроцитами, нейронами и микроциркуляторным руслом, которая позволяет локальному мозговому кровотоку адаптироваться к локальной активности нейронов за счет вовлечения всего цереброваскулярного дерева, от капилляров глубоко в веществе мозга до пиальных артерий на поверхности мозга [162]. Капилляры являются местом фиксирования метаболических факторов нейрональной активности и дальнейшей передачи сигнала в пиальные артерии [137]. Активация нейронов приводит к повышенному высвобождению K^+ , инициируя гиперполяризацию капиллярных эндотелиальных клеток и перицитов, которые передаются вышерасположенным гладкомышечным клеткам через щелевые контакты и вызывают вазодилатацию [162]. Расширение сосудов дополнительно усиливается за счет высвобождения местных вазоактивных веществ нейронами и глиальными клетками при активации нейронов (оксид азота, аденозин и аденозинтрифосфат, простаноиды и т. д.). Таким образом, местное увеличение церебрального кровотока может быть инициировано прямым влиянием нервной активности на микроциркуляторное русло, но более широкое региональное увеличение кровотока является результатом вазодилатации и миогенных ответов на кровеносные сосуды.

По мере прогрессирующего отложения холестерина, воспаления и клеточной инфильтрации на стенке сонных артерий формируются атеросклеротические бляшки. Концепция формирования бляшки и ее роль в снижении перфузии мозга и нарушении регуляции церебрального кровотока имеет большое значение [71].

В исследовании «Tromso» Arntzen K. с соавт. (2012) степень стеноза сонных артерий была связана с более низкими баллами во всех когнитивных тестах, а

увеличение стеноза было связано с более низкими баллами в тесте кодирования цифр и символов, а также в тэппинг-тесте [67].

Исследование Wang X. с соавт. (2016) по ультразвуковой визуализации степени деформации сонных артерий объемом бляшки и уровня когнитивных функций, проведенное у 75 пациентов с симптомным и бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, показало, что снижение церебральной перфузии за счет объема атеросклеротической бляшки в сонных артериях тесно связано со снижением когнитивных функций, а особенно с быстрым прогрессированием когнитивных сосудистых расстройств [87].

Гистопатологические эксперименты показали, что толщина фиброзной покрышки, кальцификация, воспаление, инфильтрация и липидное ядро приводят к нестабильности бляшки. Среди пациентов без инсульта (асимптомных) нестабильные бляшки имели тесную связь со снижением когнитивной функции, особенно психомоторной скорости, внимания, умственной гибкости [28, 158, 200, 222].

Исследование Dempsey R. с соавт. (2017) включающее в себя бессимптомных пациентов со значительным (>60%) стенозом сонных артерий показало, что пациенты с повышенным максимальным напряжением сдвига в области бляшки плохо справляются с задачами, связанными с простой моторикой и сложной моторно-исполнительной функцией [71].

Важные данные относительно улучшения когнитивного статуса указаны в работах Whooley JL с соавт. (2020) и Nakamizo A с соавт. (2020). Авторы в данных работах провели анализ изменения когнитивного статуса и его взаимосвязи с гемодинамическими показателями после оперативного вмешательства по данным ультразвуковой диагностики.

Были обследованы 75 пациентов подвергавшихся эндартерэктомии, стентированию, а также группа контроля. Отмечается, что пациенты контрольной группы показали ухудшение показателей по тесту прокладывания пути В в среднем на 11%, в то время как у хирургических пациентов среднее улучшение составило 14% [79]. Авторы также указывают на взаимосвязь между показателями скорости

кровотока, измеренными по данным ультразвуковой транскраниальной доплерографии с данными когнитивного тестирования. Так улучшение показателей по тесту прокладывания пути В наблюдалось у пациентов с улучшением кровотока в СМА по сравнению с пациентами без него ($54,5 \pm 40,0$ см\сек по сравнению с $6,1 \pm 32,3$ см\сек, $p = 0,001$).

Исследование Nakamizo A с соавт. (2020) показало, что улучшение церебральных функций, достоверно связано с конечной диастолической скоростью (КДС) на общей сонной артерии (ОСА) и индексом пульсации (ИП) [100]. Чем выше КДС на общей сонной артерии, тем выше уровень прохождения нейропсихических тестов Cognistat и FAB теста. При этом уровень КДС ниже $14,5$ см/сек это самый надежный предсказатель нижнего 25-го перцентиля по шкале общей оценки Cognistat (чувствительность $83,3\%$, специфичность $61,0\%$). В то время как пороговые значения индекса пульсации на ОСА $1,76$ и $1,83$ были наиболее надежными предикторами нижнего 25-го перцентиля общего балла Cognistat и общего балла FAB соответственно (чувствительность $85,0\%$, специфичность $54,1\%$).

В работе Chida K с соавт. (2009) производилась оценка перфузии головного мозга с помощью КТ с однофотонной эмиссией N-изопропил-п-иодамфетамина [174]. Гиперперфузия после КЭА (95% доверительный интервал от $1,183$ до $229,447$; $P = 0,0370$) и послеоперационное снижение потенциала связывания бензодиазепиновых рецепторов в полушарии (95% доверительный интервал от $1,003$ до $77,381$; $P = 0,0496$) были значимо связаны с послеоперационными когнитивными нарушениями.

Рассматривая перфузию различных сосудистых бассейнов при атеросклеротическом поражении важно отметить, что при восстановлении кровотока имеет место реперфузионный синдром [34]. Данный феномен описан при лечении поражений артерий нижних конечностей и представляет собой комплекс изменений в ответ на восстановление кровотока в ранее ишемизированной ткани [33]. При этом основные нарушения рассматриваются в ранний послеоперационный период. Говоря о реперфузии в сосудистом русле

головного мозга, важно отметить, что отдаленные изменения также связаны с восстановлением кровотока [128].

Указанные выше данные позволяют нам рассмотреть изменение когнитивного статуса в контексте улучшения перфузии головного мозга и регуляторных детерминант, определяемых по косвенным данным, полученным в результате комплексной диагностики.

1.4. Нейрофизиологические аспекты атеросклеротического поражения сонных артерий

1.4.1. Количественная электроэнцефалография у пациентов со поражением сонных артерий

Одним из наиболее информативных, безопасных и доступных методов, позволяющих исследовать изменение биоэлектрических характеристик мозговой ткани, является *электроэнцефалография (ЭЭГ)*. Электроэнцефалография как с качественной оценкой патологических графоэлементов и паттернов, так и количественным анализом данных сохраняет свою роль в качестве оценки функционального состояния головного мозга [24, 41].

Изучены основные изменения на электроэнцефалограмме у пациентов с церебральной ишемией, которые могут быть представлены в виде [127, 147, 203]:

- 1) снижения мощности бета-колебаний;
- 2) увеличение индекса и мощности в тета- и дельта-диапазоне;
- 3) редукция основного фонового ритма (альфа-ритм);
- 4) снижение общей амплитуды ЭЭГ-сигнала (при компрессионно-спектральном анализе).

Количественные исследования экспериментального инсульта у животных и у пациентов во время каротидной эндартерэктомии показывают, что более высокая частота бета-колебаний в состоянии бодрствования и индуцированная анестетиком бета- и альфа-активность — наиболее чувствительны к незначительной степени

ишемии [59, 169, 183, 208]. Появление полиморфных дельта-волн свидетельствует о большей степени ишемии. В соответствующих областях, связанных с зоной ишемии, динамика когнитивных вызванных потенциалов может предшествовать изменениям ЭЭГ [184].

В норме существует тесная корреляция между региональным мозговым кровотоком и поглощением кислорода и, следовательно, нейрональным метаболизмом. Во время восстановления после инсульта церебральный метаболизм может быть частично диссоциирован от церебрального кровотока. В этих обстоятельствах ЭЭГ более точно отражает церебральный метаболизм, что делает ее потенциально более ценным показателем функции нейронов [181]. Однако в большинстве случаев существует закономерная связь между мозговым кровотоком и электрическими изменениями. Можно определить порог мозгового кровотока, при изменениях которого нейрональная дисфункция отражается специфическими электрическими изменениями. Хотя эти пороги варьируются в зависимости от вида и типа анестезии, репрезентативная последовательность функциональных ишемических порогов (выраженная в миллилитрах крови на 100 грамм вещества мозга в минуту) выглядит следующим образом:

- 20 мл\мин: снижение амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов;
- 18 мл\мин: нарушение основного ритма, редукция бета-колебаний;
- 15 мл\мин: увеличение индекса медленно-волновой активности;
- 12 мл\мин: уплощение ЭЭГ, развитие феномена «вспышка-подавление».

Редукция основного ритма может отражать ишемию серого вещества, тогда как увеличение медленных ритмов может отражать функциональную деафферентацию коры, вызванную ишемией белого вещества [156, 167].

В исследовании Гуляева С.А. и соавт. (2012) проводился анализ биоэлектрической активности мозга у асимптомных пациентов. Достоверных изменений биоэлектрической активности между фоновой активностью, регистрируемой в покое, и активностью, регистрируемой во время проведения

функциональных нагрузочных проб с фотостимуляционной нагрузкой выявлено не было. В то же время при проведении функциональной пробы с гипервентиляцией были получены более выраженные изменения биоэлектрической активности, характеризовавшиеся нарастанием выраженности фокальных паттернов замедления фонового ритма [7].

Ряд исследований, оценивающих электроэнцефалографию, у пациентов перенесших транзиторную ишемическую атаку, показали замедление активности коры головного мозга, что характеризовалось увеличением тета- и дельта-мощности и снижением альфа- и бета-мощности в теменной и височной областях. Данные изменения, вероятно, могут быть связаны с церебральной гипоперфузией [49, 124, 219]. Также в ряде работ, где проводилась каротидная реваскуляризация под контролем доплерографии и ЭЭГ, зафиксирована связь между перфузией головного мозга и электрофизиологической активностью мозга [97, 138, 207].

Предикторами прогноза течения острого периода инсульта являются амплитуда, доминирующая частота, реактивность в ответ на внешнюю стимуляцию [42]; количественный ЭЭГ-мониторинг может быть использован для интраоперационного мониторинга церебральной ишемии и развития ишемического инсульта, при этом наиболее чувствительными и специфичными показателями являются снижение индекса альфа-колебаний и альфа-дельта отношения [51, 110]; предложено обязательное включение мультимодального нейромониторинга для улучшения исходов оперативного вмешательства [157].

Продемонстрировано, что снижение мощность альфа-колебаний при ишемическом инсульте, снижение внутрислоушарной когерентности и амплитуды N20-P23 соматосенсорного вызванного потенциала в зависимости от стороны поражения длительностью до 3 недель после каротидной эндартерэктомии ассоциирован с более длительным восстановлением неврологического дефицита, в свою очередь уменьшение мощности спектра медленно-волновой активности ассоциируется с включением компенсаторных механизмов [29].

1.4.2. Когнитивные вызванные потенциалы

Вызванными потенциалами называют биоэлектрические сигналы, которые появляются с постоянными временными интервалами после определенных внешних воздействий. Исследование ВП головного мозга основано на регистрации электрических ответов мозга на экзогенные стимулы (зрительный, слуховой, чувствительный), а также эндогенные события, связанные с ожиданием, распознаванием, принятием решения и инициацией двигательного ответа [172].

Считается, что когнитивные ВП являются индикаторами биоэлектрической активности головного мозга, связанной с механизмами восприятия и обработки информации, а именно с механизмами ориентировочной реакции, внимания, обучения, процессами опознания и принятия решения, прогнозирования событий, записи и считывания информации из памяти, выбора и подготовки поведенческого ответа [15, 19, 23]. Одним из объективных нейрофизиологических коррелятов когнитивных процессов (опознание стимула, принятие решения в отношении стимула) является эндогенный когнитивный вызванный потенциал P300, регистрируемый в фронтальных, центральных и теменных отведениях в парадигме восприятия значимых и незначимых стимулов, что нашло применение в клинической неврологии и психиатрии [5]. Данный объективный показатель значим в связи с продемонстрированным положительным влиянием кровотока по магистральным сосудам шеи на память, внимание и скорость психомоторной реакции, меньшее влияние на восстановление исполнительные функции, речи [210].

Описаны изменения потенциала P300 у пациентов с асимптомным каротидным стенозом с когнитивными нарушениями; выявлены удлинение латентности потенциала P300 и времени реакции, коррелирующие с нарушением памяти и процессов обработки информации, а также снижение амплитуды потенциала и большее число ошибок, ассоциированное с нарушением исполнительных функций [96]. Показано, что фактор перенесённого инсульта также влияет на данный нейрофизиологический коррелят когнитивных процессов,

что проявляется удлинением латентности компонента P300 и снижением его амплитуды [32].

В одном из исследований Федин П.А. с соавт. (2006) исследовали изменения когнитивных слуховых вызванных потенциалов у больных с атеросклерозом магистральных артерий головы до и после реконструктивных операций [21]. В исследование было включено 48 больных. У 25% больных параметры P300 не были изменены. У 75% пациентов наблюдались изменения параметров P300: отсутствие пика P300, увеличение латентности пика P300, снижение амплитуды. Степень поражения правой ВСА соответствовала степени снижения амплитуды P300, а выраженность поражения левой ВСА коррелировала с увеличением латентности P300. В ближайшем послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии показатели латентности и амплитуды P300 не изменялись. Однако, в период свыше 6 месяцев после оперативного вмешательства отмечалось улучшение параметров когнитивных вызванных потенциалов.

Исследование Guo-Mei Shi и соавт. (2016) включающее в себя 247 пациентов подтверждает улучшение когнитивных функций у пациентов после вмешательств на сонных артериях (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий). Когнитивные нарушения оценивались посредством бальных шкал и исследования когнитивных вызванных потенциалов P300 [74]. Продемонстрировано, что среднесрочные и долгосрочные эффекты (от 1 года до 5 лет) каротидной эндартерэктомии и стентирования каротидных сосудов в виде улучшения когнитивных функций сопровождаются уменьшением латентности потенциала P300 [74].

В целом снижение амплитуды и увеличение латентности пиков N2 и P3 эндогенного вызванного потенциала P300 отражает дисфункцию ассоциативных зон коры [223].

1.4.3 Вариабельность сердечного ритма

Вариабельность сердечного ритма — метод, оценивающий состояние механизмов регуляции физиологических функций человеческого организма, а именно общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, а также соотношения между симпатическим и парасимпатическим, надсегментарными и сегментарными отделами вегетативной нервной системы [25, 26].

Характерной особенностью метода является его неспецифичность по отношению к нозологическим формам патологии и высокая чувствительность к самым разнообразным внутренним и внешним воздействиям. Метод основан на распознавании и измерении временных промежутков между RR-интервалами электрокардиограммы, построении динамических рядов кардиоинтервалов с последующим анализом полученных числовых рядов различными математическими методами [25].

Оценивая вариабельность сердечного ритма, исследователи прибегают к анализу как статистических показателей динамического ряда кардиоинтервалов (RMSSD – квадратный корень из среднеквадратичных разностей последовательных RR-интервалов), так и спектрального анализа (TP – суммарная мощность во всех частотных диапазонах; LF – мощность спектра ВСП в низкочастотном диапазоне, HF – мощность спектра ВСП в высокочастотном диапазоне, VLF – мощность спектра ВСП в очень низкочастотном диапазоне).

В ряде исследований оценка вариабельности сердечного ритма была признана прогностическим фактором развития инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, инсульта [63, 134].

Барорецепторы каротидного синуса являются одними из наиболее важных структур, участвующими в регуляции сердечного ритма [133]. Ишемические поражения головного мозга могут вызывать изменения в модуляции частоты сердечных сокращений, а также чувствительности барорецепторов каротидного

синуса. Последние данные свидетельствуют о том, что связанные с инсультом цереброкардиальные влияния сохраняются на пике примерно от 3 до 7 дней и постепенно снижаются к 6 месяцам [62].

Исследование Demirci M. с соавт. (2006) посвящено изучению вегетативной регуляции сердца после каротидной эндартерэктомии и стентирования сонных артерий [68]. По данным автора влияние вмешательств на вариабельность сердечного ритма различна. Каротидная эндартерэктомия ассоциируется с увеличением nLF, снижением nHF и увеличением LF/HF, что отражает отклонение вегетативного баланса в сторону относительной симпатикотонии. Напротив, сдвиг в сторону доминирования парасимпатической системы происходит после стентирования сонных артерий. Вероятнее всего, компрессия атероматозной бляшки после стентирования вызывает раздражение барорецепторов в послеоперационном периоде, что приводит к усилению парасимпатического влияния на вариабельность сердечного ритма. Каротидная эндартерэктомия в свою очередь сопряжена с денервацией каротидного синуса, в следствие чего происходит отклонение вегетативной регуляции в симпатическую сторону [58].

Chao A. C. с соавт. (2003) провели анализ чувствительности барорецепторов каротидного синуса и вариабельности сердечного ритма у пациентов со стенозом сонных артерий и у здоровых добровольцев. Исследование связало значительный стеноз сонной артерии с данными показателями, которые могут иметь прогностическое значение для пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями [164].

Комплексная оценка нейрофизиологических показателей с применением параметров ВСР может быть использована в алгоритмах машинного обучения для прогнозирования церебральной ишемии при каротидной эндартерэктомии [86].

Таким образом, комплексная оценка нейропластических возможностей головного мозга по степени регресса неврологического дефицита и коррекции нейропсихологического статуса пациентов позволит улучшить результаты

хирургической реваскуляризации головного мозга у пациентов с как с постинсультным неврологическим дефицитом, так и без него через, а также разработать модель предикции послеоперационной когнитивной дисфункции на различных этапах хирургического лечения поражений сонных артерий.

1.5. Биохимические маркеры церебрального повреждения

Маркеры церебрального повреждения давно исследованы у пациентов, перенесших инсульты, ТИА, имевших дисциркуляторные повреждения головного мозга и другие церебральные заболевания [191, 192, 195, 220].

Среди маркеров повреждения головного мозга выделяют:

1. Маркеры, ассоциированные с повреждением клеток нервной ткани: нейрон-специфичную энолазу (NSE), белок S100-b, глиальный фибриллярный протеин (GFAP), МВР, креатинфосфокиназу фракции ВВ (КФК-ВВ), Тау протеины и др.

2. Маркеры, ассоциированные с повреждением сосудистой стенки: фактор фон Виллебранда, клеточный фибронектин,

3. Маркеры, ассоциированы с неспецифическим воспалением: интерлейкины-1,6, фактор некроза опухоли-альфа, С-реактивный белок (СРБ), матриксные металлопротеазы и др.

Индикаторами церебрального повреждения с достаточно высокой специфичностью являются NSE, S-100b, в связи с их ассоциацией с нервными клетками головного мозга.

Маркеры, связанные с повреждением сосудов или воспалением, следует рассматривать только в совокупности с основными или нейровизуализацией, при отсутствии других причин их повышения в крови.

Также стоит отдельно выделить мозговой нейротрофический фактор (BDNF) который является одним из ключевых протективных медиаторов, обеспечивающих нейрональную пластичность [30].

При этом стоит отметить, что маркеров со 100% специфичностью к повреждению нервной ткани нет, любой из представленных индикаторов может быть выше референтных значений при том или ином состоянии или заболевании [221].

Далее будут рассмотрены использованные нами биомаркеры и их взаимосвязь с когнитивным статусом и каротидной эндартерэктомией, как компонент клинико-функциональных исходов в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии.

Белок S-100b представляет собой гликопротеин, состоящий из различных подтипов, разделяемых по количеству гомо- или гетеродимерных альфа и бета цепей. Считается наиболее специфичным к церебральной ткани так как входит в состав различных клеток (швановских клеток, астроцитов). В связи с тем, что данный белок представлен в большом количестве нервных клеток, то его стоит рассматривать также как фактор повреждения гематоэнцефалического барьера.

Основные патологические процессы и нозологические формы, при которых используется его оценка – это черепно-мозговые травмы, острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая ишемия мозга и т.д.

S-100b имеет короткий период полураспада (около 25 минут) и его концентрация в крови не зависит от пола и возраста пациента, что дает данному фактору некоторую универсальность при определении [215]. Но в тоже время стоит отметить, что данный гликопротеин может вырабатываться и при других патологиях вне церебральной локализации (при меланоме, септических состояниях и т.д.), что следует учитывать при его анализе.

В настоящее время S-100b оценивается при проведении операций с искусственным кровообращением, как индикатор церебрального повреждения, особенно при вмешательствах на церебральных сосудах при использовании анестетиков [104, 166, 193].

Данный белок является коррелятом объема поражения головного мозга и степени неврологического дефицита при ишемическом инсульте [221]. Также

стоит отметить его применение в оценке послеоперационных неврологических осложнений при операциях на брахицефальных артериях.

Рассматривая белок S100b, стоит отметить, что он является в первую очередь маркером повреждения гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) и его повышение в крови отмечается в момент пережатия ВСА во время операции и временной гипоперфузии мозга. Но его уровень снижается при отсутствии возникновения очагового повреждения мозговой ткани и приближается к базовому уже после нескольких часов после вмешательства. Повышенный уровень S100b в послеоперационном периоде связан с неврологическим дефицитом, как с очаговой симптоматикой, так и без нее [52, 122].

Нейрон-специфичная энолаза\энолаза (NSE) является металлоактивируемым ферментом, участвующим в конечном этапе гликолиза. У позвоночных животных энолаза имеет 3 изомера: альфа, бета и гамма. Альфа не имеет тканевой специфичности, бета определяется в мышечной ткани, гамма специфичен для нервных клеток, именно он и называется NSE. При этом в головном мозге присутствует другой изофермент NNE (Non-neuron enolase), содержащийся в глии, представляющий собой менее стойкий белок, чувствительный к ионам хлора, мочеvine и температуре. В связи с этим использование NSE более оправдано, так как он обладает большей стойкостью к хлор-индуцированной активации и изменениям температуры [152].

Человеческая NSE составляет от 0.4 до 2.2% от общего растворимого белка, содержащегося в головном мозге, при этом в некоторых областях ее содержание может достигать 4% [153]. Данный белок в головном мозге присутствует почти во всех клетках в том числе, гранулярных, клетках Пуркинье, проекционных, сенсорных и вегетативных нейронах и т.д. Он содержится в малых количествах в нормальных клетках, таких как пинеалоциты, парафолликулярные клетки щитовидной железы, клетки мозгового вещества надпочечников, хромоаффинные клетки, клетки островков Лангерганса, нейроэндокринные клетки легкого. При наличии злокачественных новообразований с данной локализацией гипотетически

может увеличиваться экспрессия данного белка, что может иметь влияние на его анализ [65].

Попадание в системный кровоток NSE свидетельствует о повреждении нейронов и повышении проницаемости гемато-энцефалического барьера. В большей степени в отличии от S100b стоит отметить именно показательность повреждения нервных клеток, а не сколько изменения ГЭБ [12, 39].

Ситуации, в которых производится анализ NSE схожи с данными у S-100b и зачастую они вместе используются для оценки церебрального повреждения

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF):

BDNF является членом семейства нейротрофинов, которые включают фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT3) и нейротрофин-4 (NT4). BDNF широко экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и может оказывать сильное влияние на развитие, морфологию, синаптическую пластичность и функцию мозга. Данный белок играет роль в таких процессах, как созревание нейронов, формирование синапсов и синаптическая пластичность [168].

Наиболее исследован BDNF в изучении депрессии и при применении антидепрессантов при расстройствах эмоциональной сферы. Также разработаны агонисты мозгового нейротрофического фактора, которые используются в лечении депрессии [27].

Стоит отметить, что уровень BDNF в крови при разных заболеваниях изменяется по-разному. При хронической ишемии мозга в том числе связанной со стенозами брахиоцефальных артерий уровень BDNF снижался, что коррелировало с ухудшением когнитивных функций [40]. При этом при черепно-мозговой травме следует отметить важность повышения уровня BDNF как фактора регресса когнитивных нарушений в отдаленном периоде [35].

В некоторых исследованиях, изучающих возможности коррекции сосудистой недостаточности на крысах, путем перевязки сонных артерий и последующим введением лекарственных средств их группы блокаторов антихолинэстеразы, что увеличивало уровень мозгового нейротрофического фактора и было ассоциировано с улучшением когнитивных функций в различных тестах [114, 145].

1.6. Церебральные пептиды и их взаимосвязь с каротидными вмешательствами

Нейрон специфичная энолаза (NSE) в противоположность белку S100b не появляется в крови при пережатии ВСА и ее уровень достоверно не повышается [122, 144]. Все же Falkensammer J. с соавт. (2008) отмечают, что NSE повышается через несколько часов после эндартерэктомии и возвращается к исходным значениям, если не возникает неврологический дефицит [122].

Интервенционные вмешательства, а в частности стентирование сонных артерий связано с транзиторным повышением церебральных пептидов. Значительное увеличение белка S-100b в крови наблюдается через несколько часов после установки стента с постепенным снижением в течение суток [116, 177, 196]. При этом уровень нейрон специфичной энолазы, не изменяется. При проведении церебральной ангиографии, как методе контроля, показатели данных протеинов не изменялись. Если после стентирования сонных артерий формируется неврологический дефицит, то уровень белка S100b остается на достаточно высоком уровне и длительность его повышения в крови коррелирует со степенью неврологического дефицита [177].

При сравнении каротидной эндартерэктомии и стентирования сонных артерий ряд авторов указывают, что проведение именно интервенционных вмешательств связано с более значимым повышением уровня белка S100b [60, 171, 196].

Brightwell R с соавт. (2007) указывает же на отсутствие различий в уровнях изменения церебральных пептидов как при стентировании, так и при каротидной эндартерэктомии, при этом повышение их в крови наблюдалось при обоих вмешательствах [211]. В данной работе также отмечено, что КЭАЭ связана с большим повышением именно NSE в первые 48 часов после операции, а стентирование с повышением S100b. Эти результаты авторы ассоциируют с более высокой частотой дистальной эмболизации по данным транскраниальной

доплерографии. Гипоперфузия при эндартерэктомии не является основным фактором, так как вследствие ранее имевшегося стеноза перфузия была снижена.

Plessers M. с соавт. (2016) также говорят о более частой регистрации дистальной эмболизации по ТКД во время стентирования, но важно сказать, что каротидная эндартерэктомия во всех случаях выполнялась с использованием временного внутрипросветного шунта [171]. И уровень белка S100b не был выше при стентировании по сравнению с эндартерэктомией. Изменения когнитивного статуса также не имели взаимосвязи с уровнем S100b.

Использование данных белков, как маркеров церебрального повреждения рассматривалось в контексте концепции предикции развития интраоперационных осложнений. Эти данные могут быть использованы и у пациентов подвергающихся КЭАЭ или ССА, так как реперфузионное повреждение или микроэмболизация могут быть связаны с нейрональным повреждением и повышением проницаемости ГЭБ [211].

S100b исследовался, как возможный маркер очагового повреждения мозга интраоперационно. Имеются данные, что уровень S100b повышается при пережатии ВСА и имеет пороговое значение, при котором не возникает неврологического дефицита. По данным Makovcs M. с соавт. (2020) повышение S100b на 25% от базового значения приводит к послеоперационному неврологическому дефициту (специфичность 75,3%, чувствительность 71,5%) [53]. Пороговый уровень повышения составляет до 22,5% от базового, что не приводит к очаговым нарушениям. Также указано, что уровень белка не имел взаимосвязи со снижением церебральной оксигенации измеряемой путем церебральной транскутанной оксиметрии. Важно отметить, что его определение требует времени и как показатель «для определения в режиме реального времени» его использование невозможно.

Интересно рассмотреть данные взаимосвязи структуры атеросклеротической бляшки во внутренней сонной артерии и степенью изменения белка S100b. Эхо-негативные бляшки связаны с высокими уровнями в крови белка S100-β, вероятно, вследствие их ассоциации с нестабильностью [60]. Также отмечается, что во время

пережатия ВСА если значения оксиметрии снижаются менее 60%, то уровень S100b значительно возрастает. С другой стороны, уровни S100-β не были такими высокими при низких значениях показателей оксиметрии.

Применение нейрон специфичной эналазы не нашло широкого отклика в связи с получением противоположных данных и отсроченным повышением данного белка в крови. А также в различных исследованиях было показано, что в ряде случаев не отмечено значимого повышения в послеоперационном периоде [102, 122]. Важно отметить, что не было достоверного повышения NSE при развитии послеоперационного неврологического дефицита [102, 211].

Изменение нейрон специфичной эналазы было связано с типом используемой анестезии. Данный параметр значимо повышался при использовании тотальной комбинированной анестезии по сравнению с регионарным обезболиванием [144].

Нейротрофический мозговой фактор (BDNF) является наименее исследованным белком. Serra M. с соавт. (2019) исследовали экспрессию BDNF и при двусторонней окклюзии сонных артерий в течение 30 минут с последующей оценкой реперфузии мозга [186]. Мозговой нейротрофический фактор выступает как протективный белок для нейронов, обеспечивая синаптическую пластичность и функциональную активность мозга. Авторы отмечают снижение уровня нейротрофического фактора мозга вследствие гипоперфузии с последующей реперфузией, что снижает защитное его влияние на нейроны. При снижении белка BDNF во время проведения вмешательства на сонных артериях уровень тирозинкиназы B повышается вследствие того, что он является лигандом BDNF и вероятно участвует в повышении устойчивости церебральной ткани к гипоперфузии\реперфузии и уменьшает повреждение мозга. Данных по использованию данного белка у пациентов с вмешательствами на сонных артериях нет, но возможно данный белок играет большую роль в феномене церебральной гиперперфузии [186]. Также имеются данные, что экспрессия BDNF ассоциирована с поддержанием адекватного уровня церебрального кровотока [185].

Рассматривая вышеуказанные разделы имеются данные о необходимости оценки динамики когнитивных функций у пациентов с гемодинамическими стенозами сонных артерий, которым выполняется каротидная эндартерэктомия. Важно использовать комплексный подход с оценкой клинических (в т.ч. клинко-психологических), клинко-функциональных (нейрофизиологических) и молекулярно-биологических параметров в сочетании с современными предиктивными технологиями в решении вышеуказанной задачи.

1.7. Прогностические технологии в сердечно-сосудистой хирургии и неврологии

Прогнозирование динамики и исходов клинических расстройств является одной из основных задач современной клинической медицины, при этом используется широкий спектр методов: многофакторный регрессионный анализ, логит-регрессионный анализ, создание и моделирование на основе технологии искусственных нейронных сетей [48, 178]. При этом логит-регрессионный анализ направлен преимущественно на решение задач бинарной классификации; искусственные нейронные сети позволяют решать как задачи классификации, так и регрессии.

Метод логит-регрессионного анализа проанализированы 30-дневные исходы после каротидной эндартерэктомии и стентирования сонных артерий, продемонстрировано роль окклюзии контралатеральных сонных артерий в развитии инсульта в ранний послеоперационный период, отсутствие влияния типа операции на исходы [82]. Неблагоприятные исходы после оперативных вмешательств на каротидных сосудах, выявленные при применении логистической регрессии ассоциированы с особенностями организации помощи данной группе пациентов, в том числе преимущественно в рамках сосудистой хирургии или нейрохирургии [135, 204]. Факторами исходов при комбинированных вмешательствах на сонных и коронарных артериях оказался комплекс факторов от клинических, анатомо-ангиографических до периоперационных [10]. Важно, что в

отношении регресса когнитивных дисфункций в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде эффективны как эверсионная и классическая методы каротидной эндартерэктомии, в то время как применение временного внутрипросветного шунта не оказывает позитивного влияния на динамику когнитивного дефицита [11].

Предложены модели, основанные на технологии искусственных нейронных сетей, определяющие ранние признаки церебральной ишемии на основе комплекса непрерывно регистрируемых физиологических показателей (ЭЭГ, вариабельность сердечного ритма, инфракрасная спектроскопия); технологии машинного обучения применены для прогнозирования течения острого периода геморрагического инсульта [5]. Важным аспектом оперативного вмешательства является определение необходимости интраоперационного шунтирования, данная задача решалась на основе комплекса клинических и интраоперационных гемодинамических показателей при помощи искусственных нейронных сетей в сравнении с регрессионными моделями; при этом продемонстрирована большая роль интраоперационно регистрируемых гемодинамических показателей [183].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических групп

В данное исследование было включено 111 пациентов с гемодинамически значимыми поражениями сонных артерий (согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний сонных и позвоночных артерий 2017, Россия), которым была выполнена на базе отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязань, базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России каротидная эндартерэктомия с 2021 по 2022 гг. По дизайну исследование организовано как открытое, проспективное, нерандомизированное, в параллельных группах (в соответствии с критериями ICH GCP). Все пациенты подписали информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (№3, от 11.10.2021 г.) на участие в исследовании и использовании биологических проб.

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%).

Во всех группах пациенты имели сопутствующие сосудистые заболевания, отражающие мультифокальный характер атеросклеротического поражения артерий различных сосудистых бассейнов. Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь (ГБ) у 95 больных (85,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 37 больных (33,3%), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) у 17 больных (15,3%), сахарный диабет 2 типа (СД) у 22 больных (19,8%).

Клинические группы пациентов были репрезентативны по количеству, гендерному признаку, возрасту и сопутствующей патологии. Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика 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

Ангиологические характеристики пациентов в исследуемых группах представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Ангиологические характеристики пациентов

Показатель	Группа А (n=45)	Группа В (n=45)	р
Сторона поражения ВСА, n (%)	левая – 27 (60%) правая – 18 (40%)	левая – 26 (57,7%) правая – 19 (42,3%)	0,248 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

2.2. Дизайн исследования

Это открытое, проспективное, нерандомизированное исследование в параллельных группах.

Дизайн исследования представлен на Рисунках 1 и 2.

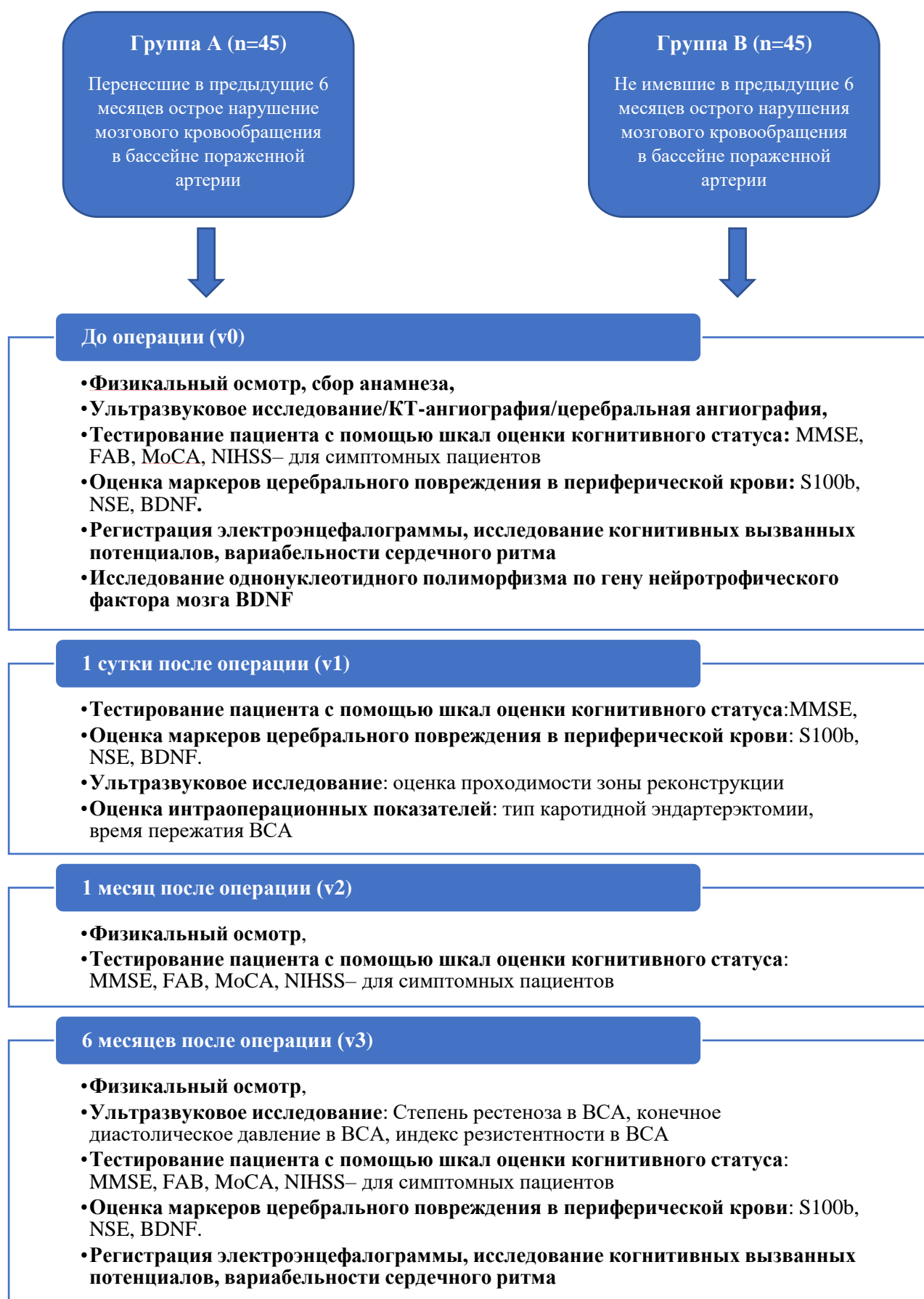


Рисунок 1 – Дизайн исследования

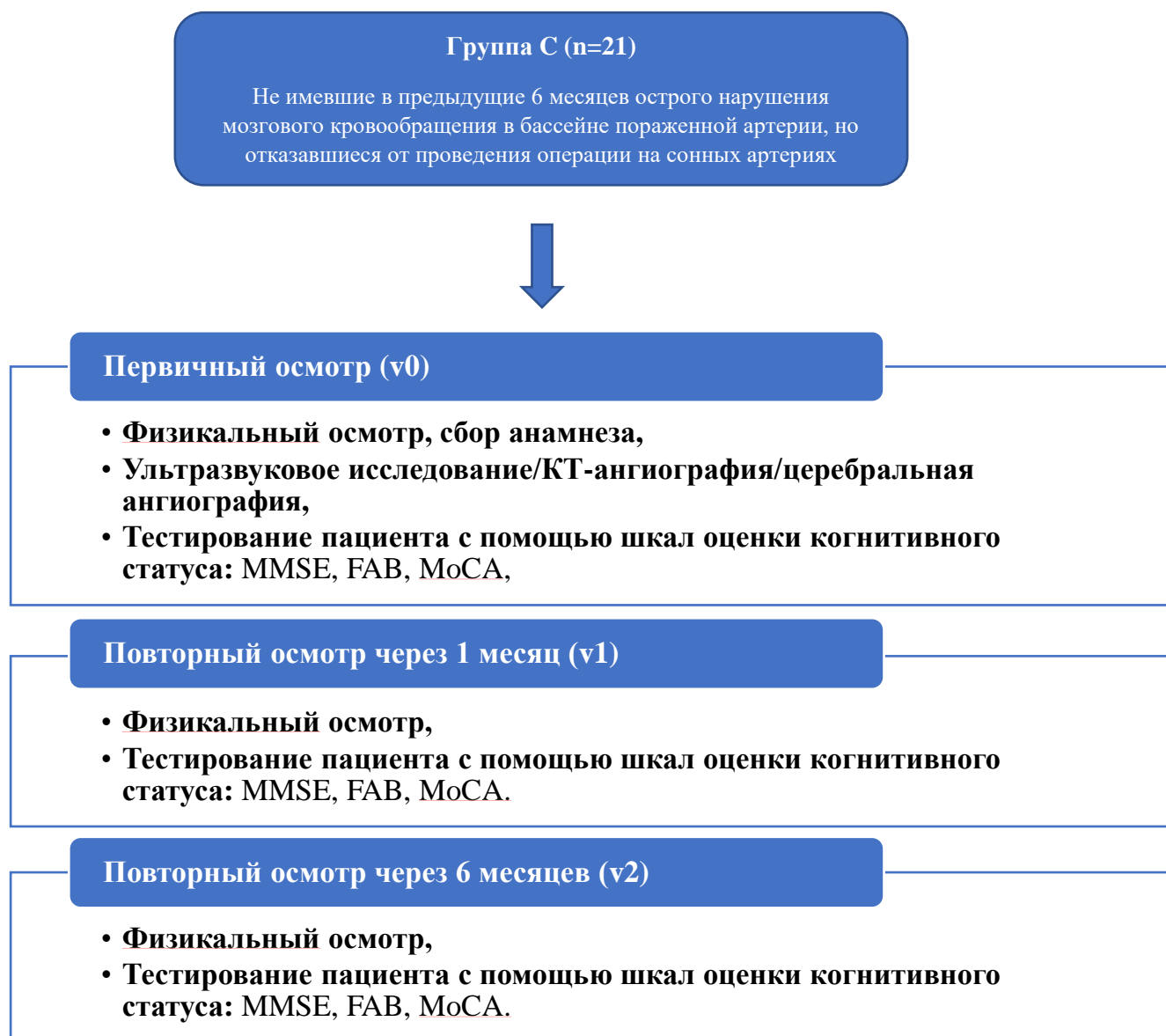


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Продолжительность исследования составляла 6 месяцев, включая период предоперативной оценки, период лечения (оперативное вмешательство) и период последующего наблюдения (максимальная продолжительность 6 месяцев).

В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартную консервативную терапию, согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (2013 г.) [3]. В качестве антиагрегантной терапии применялась ацетилсалициловая кислота 100 мг и/или клопидогрель 75 мг в сутки. Периоперационно пациенты получали только ацетилсалициловую кислоту 100мг. После операции больные находились на

монотерапии ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг. Всем пациентам проводилась гиполипидемическая терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы сходя из уровня общего холестерина и липидного спектра в динамике. Терапия сопутствующей патологии осуществлялась в индивидуально подобранном режиме. Также пациенты не получали препараты, оказывающие влияние на когнитивные функции.

Пациентам в возрасте ≥ 18 лет, которые отвечают всем критериям проведения исследования, была проведена плановая операция на брахиоцефальных артериях, связанных со стенозом сонных артерий. Соответствие пациента общим критериям включения и невключения для операционного вмешательства оценивалось на основании стандартного обследования (анамнез, физикальное обследование, общеклинические лабораторные исследования, инструментальные обследования, определения компенсаторных возможностей коллатеральных путей кровотока, размера и локализации очага инфаркта мозга у симптомных пациентов, а также резервных возможностей жизненно важных органов и систем).

Критерии включения

1. Подписанная форма информированного согласия;
2. Мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет;
3. Наличие у пациента:
 - стеноза внутренней сонной артерии по данным экспертного УЗИ БЦА 70-99% по NASCET при отсутствии эпизодов перенесенной ТИА или ОНМК.
 - 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.

- стеноза внутренней сонной артерии по данным экспертного УЗИ БЦА более 60% по NASCET при наличии эпизодов перенесенной ТИА или ОНМК в предыдущие 6 месяцев.

Критерии невключения

Пациент, который отвечает, как минимум, одному из критериев не включения не допускался до участия в этом исследовании:

1. Врожденные или приобретенные нарушения свертывания крови;
2. Органная трансплантация в анамнезе;
3. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
4. Зарегистрированный тяжелый врожденный или приобретенный иммунодефицит;
5. Предшествующая лучевая терапия в области операционного поля;
6. Тяжелое местное воспаление в области операционного поля;
7. Положительные результаты любого из следующих анализов крови: ВИЧ, сифилис, гепатит В, гепатит С;
8. У пациента имеется любое системное заболевание (сердечно-сосудистое, неврологическое, заболевание почек, печени, желудочно-кишечное, гематологическое, иммунологическое заболевание и т.д.), которое исследователь считает неконтролируемым, нестабильным или способным прогрессировать до клинически значимой степени в ходе исследования;
9. У пациента имеется активная инфекция, или в анамнезе присутствует инфекция, согласно следующим критериям:
 - любая активная инфекция в течение 14 дней, предшествующих исходному уровню;
 - серьезная инфекция, определяемая как инфекция, требующая госпитализации или в/в введения противомикробных средств, в течение 2 месяцев, предшествующих исходному уровню;

- наличие в анамнезе оппортунистических, рецидивирующих или хронических инфекций, при которых, по мнению исследователя, участие в данном исследовании причинит вред здоровью пациента.

10. Зарегистрированное онкологическое заболевание;

11. Дегенеративные заболевания нервной системы (болезнь Альцгеймера, хорей Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная дегенерация), приводящие к нарушению когнитивных функций.

12. Нарушения слуха и речи, не позволяющие проведение регистрации когнитивных вызванных потенциалов.

Критерии исключения

1. Острое нарушение мозгового кровообращения: инсульт или ТИА в период наблюдения;

2. Отказ пациента от дальнейшего прохождения визитов по программе исследования;

3. Выявление онкологического заболевания вне зависимости от его локализации;

4. Смерть пациента.

2.3. Методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, общеклинические лабораторные исследования, инструментальные обследования, определения компенсаторных возможностей коллатеральных путей кровотока, размера и локализации очага инфаркта мозга у симптомных пациентов, а также резервных возможностей жизненно важных органов и систем.

Пациенты обследовались в различные точки исследования:

- до оперативного вмешательства

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

2.3.1. Общеклиническое обследование

Данное обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование всех органов и систем пациента, большое значение имело выделение сопутствующих заболеваний у пациента, таких как перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др. Пациенты перед оперативным вмешательством в обязательном порядке были осмотрены неврологом, окулистом и терапевтом.

Осмотр терапевта выполнял функцию оценки резервов органов и систем для планируемого оперативного вмешательства, а также коррекцию сопутствующих заболеваний, которые могли косвенно влиять на результаты исследования. Осмотр невролога осуществлялся для оценки церебрального резерва пациента, а также коррекции возможных нарушений функционирования головного мозга в послеоперационном периоде.

Всем больным выполнялось трансторакальное ультразвуковое исследование сердца, для оценки кардиального резерва и насосной функции сердца, компьютерная томография головного мозга или магнитно-резонансная томография для оценки очагов повреждения церебральной ткани.

Для решения задач проведенного исследования выполнялись следующие обследования: цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, мультиспиральная компьютерная томография брахиоцефальных артерий, регистрация электроэнцефалограммы и исследование когнитивных вызванных потенциалов, исследование когнитивных функций, исследование биохимических маркеров с помощью забора крови из периферической вены, исследования однонуклеотидного полиморфизма по гену нейротрофического фактора мозга BDNF.

2.3.2. Цветовое дуплексное сканирование артерий дуги аорты

Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполнялось всем пациентам с применением ультразвукового аппарата GE Vivid S5 (США) линейным датчиком с частотой 12 МГц. Исследование проводилось в В-режиме и с режимом применения цветного доплеровского картирования и доплерографии. Обследование общих, внутренних, наружных сонных артерий производилось в горизонтальной и сагиттальной плоскостях. Расчёт степени стеноза производился по общепризнанной методике North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).

Исследование проводилось пациентам до операции, как критерий включения, на 1-5 сутки после операции и в качестве контрольного через 6 месяцев после оперативного лечения. Оценивалось состояние экстракраниального сосудистого русла, пульсовый индекс и конечное диастолическое давление во внутренней сонной артерии на стороне вмешательства.

2.3.3. Мультиспиральная компьютерная томография артерий дуги аорты

Исследование выполняли на аппарате Siemens SOMATOM Emotion 6 (Германия). Производилось сканирование сосудов от верхней трети грудной клетки до верхнего края мозгового отдела черепа. Для контрастного усиления использовали введение через катетер 14 G установленный в кубитальную вену йодсодержащего контрастного вещества Ультравист-300 в объеме 1.5 мл/кг со скоростью 0.5 мл/сек. Контрастное вещество вводили автоматическим инжектором с задержкой 10–12 сек. Сканирование проводили с толщиной срезов 1,5–2,5 мм. Исследование выполняли в артериальную фазу. Выполняли оценку всех артерий дуги аорты от их устья до конечных внутричерепных отделов в сагиттальных, аксиальных и фронтальных проекциях, также с применением режима трёхмерного моделирования артерий.

Степень стенотического поражения внутренней сонной артерии оценивали по критериям NASCET. Перед оперативным вмешательством производилось планирование с помощью КТ-картирования, в котором учитывалось: высота бифуркации общей сонной артерии, топографическое расположение сонных артерий относительно угла нижней челюсти, топографо-анатомическое расположение сонных артерий. Предоперационная КТ-ангиография представлена на Рисунке 3.

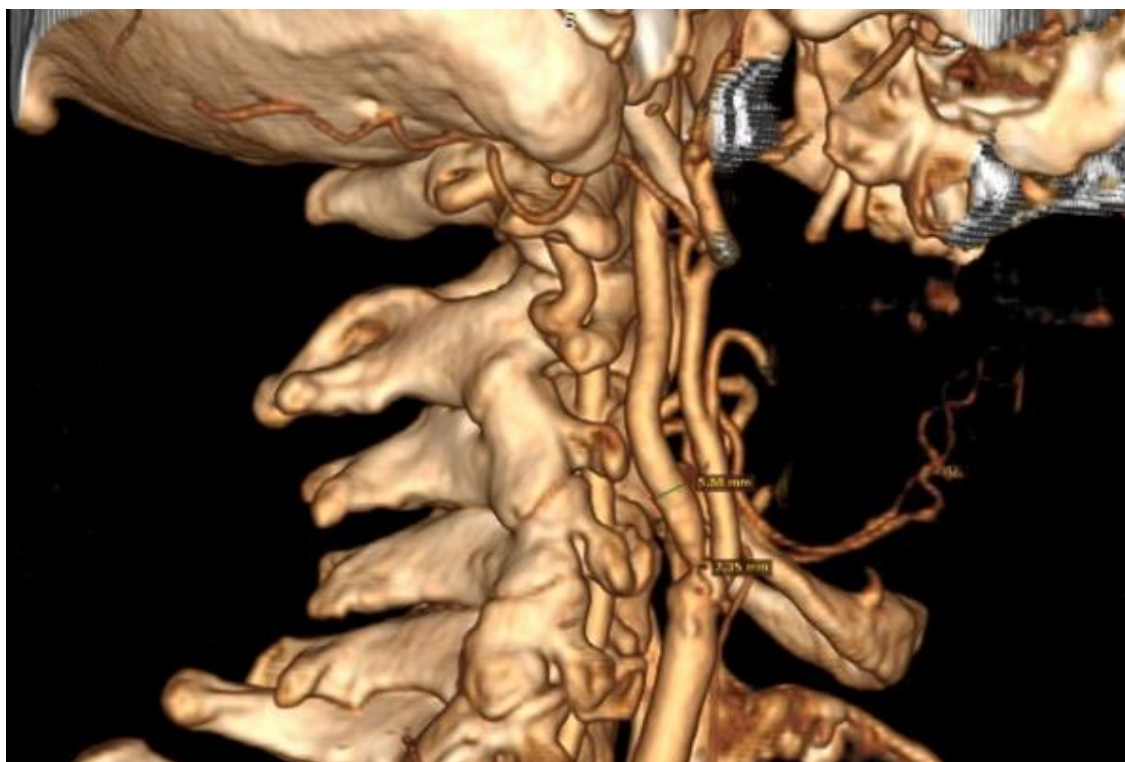


Рисунок 3 – Предоперационная компьютерная томография с ангиографией, 3D-реконструкция

2.3.4. Регистрация электроэнцефалограммы, когнитивных вызванных потенциалов, вариабельности сердечного ритма

Электроэнцефалография

Регистрация и анализ проводилась с целью оценки состояния неспецифических модулирующих систем ствола мозга, корковых нейронных популяций.

Регистрация электроэнцефалограмм проводилась при помощи 19 канального цифрового электроэнцефалографа «Нейрон-спектр-3» и соответствующего программного обеспечения «Нейрон-спектр» (ООО «Нейрософт», Россия).

Монтаж электродов проводился по схеме «10-20%» (Fp1, Fp2, F7, F3, F4, F8, T3, C3, C4, T4, T5, P3, P4, T6, O1, O2, Fz, Cz, Pz) с референтными электродами на ушах A1 и A2. Частота квантования аналогово-цифрового преобразователя составляла 200 Гц, фильтр высоких частот (постоянная времени) – 0,5 Гц (0,32 с), фильтр нижних частот – 75 Гц. Средняя эпоха анализа составила 20,48 секунд (4096 отсчётов).

Регистрация ЭЭГ проводилась в фоновом состоянии. Перед проведением математического анализа ЭЭГ проводилось выделение и исключение из анализа артефактов, а также выделение эпилептиформной активности как визуально, так и путём программной детекции спайков и острых волн. Для анализа использовались фрагменты записи без эпилептиформной активности и артефактов.

Анализ ЭЭГ проводился методами спектрального анализа на основании быстрого преобразования Фурье с выделением следующих частотных диапазонов: дельта- (0,5-3,9 Гц), тета- (4,0-7,9 Гц), альфа- (8-13 Гц), бета-1-(14-19,9 Гц), бета-2-(20-35 Гц).

При спектральном анализе исследовались следующие показатели: полная мощность, средняя мощность, средняя амплитуда и средняя частота альфа-колебаний; бета1-колебаний и бета2-колебаний, тета- и дельта колебаний.

Проводился кросскорреляционный анализ с расчётом межполушарных и внутриполушарных показателей коэффициента кросскорреляции, а также средней частоты кросскорреляционной функции.

Анализ функции когерентности осуществлялся для внутриполушарных и межполушарных монтажей в целом для ЭЭГ, а также по отдельным частотным диапазонам с определением средней мощности спектра когерентности и средней частоты по диапазонам тета-, альфа-, бета-1-, бета-2-, гамма-колебаний.

Регистрация когнитивных вызванных потенциалов

Для объективизации психофизиологических феноменов (извлечение информации об объекте из памяти, принятие решения, готовность к деятельности, нейрофизиологические корреляты внимания и тревожности) как функциональной характеристики деятельности ассоциативных корково-подкорковых структур регистрировались эндогенные (когнитивные) вызванные потенциалы (P300).

Проводилась регистрация потенциала P300 в рамках вероятностной парадигмы со значимыми и незначимыми стимулами (odd-ball). Осуществлялась звуковая стимуляция с частотой и вероятностью незначимого стимула, соответствующего 1000 Гц и 80%, значимого – 2000 Гц и 20%, длительность стимула составляла 50 мс, интенсивность – 60 Дб SPL, межстимульный интервал составил 2 с. Регистрация и усреднение ответа проводились по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах (A1, A2), полоса пропускания составила от 0,5 Гц до 30 Гц, эпоха анализа соответствовала 750 мс. Испытуемый находился в положении сидя с открытыми глазами, предварительно ему давалась инструкция о нажатии на кнопку ответа пациента при появлении значимого стимула.

В структуре ВП осуществлялась идентификация поздней волны N2-P3-N3, то есть когнитивной составляющей ответа на значимый стимул. При этом пик N2 в комплексе P300 ассоциировался с правильностью опознания стимула, а пик P3 с принятием решения. Анализировались следующие параметры: латентность N2; амплитуда N2 как межпиковая амплитуда P2N2; латентность P3, мс; амплитуда P3 как межпиковая амплитуда N2P3, также оценивалось среднее время реакции на значимый стимул, число верных и неверных нажатий.

Исследование variability сердечного ритма

Исследование ВСР применялось для оценки вегетативного обеспечения деятельности обследуемых лиц. Использовался метод кратковременных записей (5 минут). Регистрация ЭКГ проводилась при помощи прибора «ВНС-Микро» (фирма «Нейрософт», Россия) и программы «Поли-спектр.NET» (фирма «Нейрософт», Россия). Запись ЭКГ осуществлялась в I стандартном отведении (при вертикальной электрической оси сердца во II отведении) при положении испытуемого сидя.

Настройки фильтра верхних частот соответствовали 0,1 Гц, нижних частот – 100 Гц, режекторный фильтр – 50 Гц, частота дискретизации – 300 Гц. После регистрации проводилась дополнительная фильтрация записи для устранения артефакта колебания электродов и распознавание зубцов R-R.

Использовались статистические методы анализа ВСР с определением среднего квадратичного отклонения (СКО, SDNN), мс; коэффициента вариации (CV) как нормированной оценки СКО, квадратного корня из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (нормальных интервалов RR) – RMSSD; методы вариационной пульсометрии (геометрические методы) с расчётом амплитуды моды (АМо), индекса напряжения (ИН) регуляторных систем (стресс-индекса – SI). При спектральном анализе использовалось быстрое преобразование Фурье, окно усреднения составляло 30 мс. Проводился анализ мощности спектральных составляющих в следующих частотных диапазонах: высокочастотный диапазон (HF, дыхательные волны) – 0,4-0,15 Гц; низкочастотный диапазон – (LF) – 0,15-0,04 Гц; очень низкочастотный диапазон (VLF) – 0,04-0,003 Гц. Анализировался также и диапазон ультранизких частот (ULF – более 0,003 Гц), который, однако более применим в оценке длительных записей. Кроме того, проводилась оценка суммарной мощности во всех диапазонах (Total Power – TP), а также относительное значение мощности различных диапазонов от суммарной мощности. Вычислялись следующие показатели: индекс централизации ($IC=(HF+LF)/VLF$) и индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF).

2.3.5. Исследование когнитивных функций

Исследование осуществлялось с помощью тестирования пациента по шкалам:

1. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) [91].

Оценка производилась по 5 базовым пунктам: ориентация, память, восприятие, внимание, речь. После того, как пациент дал ответы на все вопросы,

производилась суммация баллов по каждому из пунктов шкалы. Максимальное количество баллов, которые мог набрать пациент – 30 баллов.

Тестирование производилось: до операции, на 1 сутки после операции для выявления послеоперационной когнитивной дисфункции, через 1 и 6 месяцев после проведенного оперативного лечения.

2. Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) [110].

Для диагностики лобной дисфункции применялась шкала FAB. Сравнение результатов шкал FAB и MMSE имеет значение при диагностике лобной деменции и любых когнитивных нарушений.

Производилась оценка следующих параметров: концептуализация, беглость речи, динамический праксис, простая реакция выбора, усложненная реакция выбора, исследование хватательных рефлексов. Результат интерпретировался следующим образом: 16-18 баллов соответствует нормальной лобной функции; 12-15 баллов – умеренная лобная дисфункция; 11 баллов и менее – признаки лобной деменции. Диагностическое значение для выявления лобной деменции имеет результат по шкале FAB менее 11 баллов при высоком результате по итогам тестирования по шкале MMSE. Тестирование производилось: до операции, через 1 и 6 месяцев после проведенного оперативного лечения.

3. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA) [124].

Данная шкала используется для оценки умеренных когнитивных нарушений. Оценка проводится по ряду пунктов: зрительно-конструктивные/исполнительные навыки, называние, память, внимание, речь, абстракция, отсроченное воспроизведение, ориентация. После того, как пациент дал ответы на все вопросы, производилась суммация баллов по каждому из пунктов шкалы. Интерпретация результатов: максимальное количество баллов – 30; 26–30 баллов – норма, 25 баллов и менее свидетельствуют о наличии когнитивного дефицита. У пациентов с легкими когнитивными расстройствами оценка по MoCA составляет 19–25 баллов, у пациентов с деменцией – 11–21, однако в силу «перекрытия» оценок четкого разделения двух этих состояний не достигается.

Тестирование производилось: до операции, через 1 и 6 месяцев после проведенного оперативного лечения.

4. Шкала инсульта национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke, NIHSS)

Разработана американским Национальным Институтом Здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale) [155].

Используется для объективизации состояния пациента с ишемическим инсультом. Благоприятный прогноз после инсульта определяется при сумме баллов менее 10 по шкале NIHSS оценки тяжести инсульта. При сумме более 20 баллов прогноз определяется как неблагоприятный. Такая оценка имеет большое значение для назначения того или иного курса лечебной терапии и реабилитации. При сумме баллов более 25 неврологический дефицит оценивается как тяжелый.

Шкала FAB использовалась для оценки преимущественно регуляторных когнитивных нарушений, MMSE – корковых, а MoCA-test для комплексной оценки ориентации во времени пространстве, абстрактного мышления, кратковременной, речи, внимания, концентрации, исполнительных функций.

2.3.6. Исследование церебральных биохимических маркеров и однонуклеотидного полиморфизма по гену нейротрофического фактора мозга BDNF

Анализируемые биохимические церебральные факторы и фактор эндотелиальной дисфункции:

- белок S100b,
- нейрон специфичной энолазы (NSE),
- нейротрофического фактора мозга (BDNF),

Исследование биохимических маркеров изменения вещества головного мозга и эндотелиальной дисфункции производилось путем забора периферической венозной крови до операции, на 1 сутки после и через 1 и 6 месяцев.

Кровь забиралась из кубитальной вены утром натощак в 2 пробирки: с активатором свертывания для сыворотки и с антикоагулянтом 3,2% цитратом натрия для плазмы. Цельная венозная кровь центрифугировалась при температуре -10°C в течение 10 минут на скорости 3000 оборотов в минуту (центрифуга BioSan LMC-4200R). Полученные образцы плазмы и сыворотки аликвотились на 5 биопроб по 0,5 мл в микропробирки «Эппендорф» и замораживались в медицинской морозильной камере при температуре -20°C . Заготовленные аликвоты использовались для определения исследуемых биохимических показателей.

Оборудование, используемое для определения биохимических показателей функционального состояния церебральной ткани: иммуноферментный анализатор StatFax3200 (США), ИФА – анализаторы («Personallab»; «StatPax»), твёрдотельный термостат «Gim», камера для электрофореза, автоматические пипетки.

Исследование белка S100b производилось с помощью наборов SEA567Hu ELISA Kit for S100 Calcium Binding Protein B (S100B) (Корея); нейрон специфичной эналазы (NSE) производилось с помощью наборов SEA537Hu ELISA Kit for Enolase, Neuron Specific (NSE) (Корея); нейротрофического фактора мозга (BDNF) производилось с помощью наборов SEA011Hu ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Корея) из сыворотки крови пациентов путем иммуноферментного анализа с двумя контрольными измерениями для одной пробы. Интенсивность окраски оценивали в видимой области спектра с регистрацией на микропланшетном анализаторе StatFax 3200 (Awareness Technology, США) при длине волны 520 нм и выражали в нМоль/мг белка.

Исследование однонуклеотидного полиморфизма по гену нейротрофического фактора мозга BDNF производилось путем забора цельной крови однократно натощак до оперативного вмешательства.

В гене BDNF имеется полиморфный локус rs328, приводящий к замене нуклеотида гуанин на аденин. Наиболее распространенный аллель G кодирует Val, а аллель A кодирует Met. Полиморфизм BDNF (Val66Met) может привести к

неправильному сворачиванию белка и снижению связывания зрелого BDNF с его рецептором, вызывая нарушения функции памяти, эмоциональных изменений.

Наличие полиморфизма BDNF обуславливает появление нейропластических изменений мозговой ткани и нарушений синаптической передачи. Считается, что данный полиморфизм ассоциирован с восприимчивостью, частотой и клиническими особенностями некоторых нейродегенеративных расстройств, которые встречаются при шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе.

ДНК выделяли из венозной крови с помощью стандартного фенол-хлороформного метода. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной нуклеотидной последовательности. Температуру отжига для пары праймеров подбирали опытным путем, учитывая расчетную. Для ферментативного гидролиза полиморфного участка G>A rs6265 использовали эндонуклеазу рестрикции PspCI («СибЭнзим», Россия). После обработки данной рестриктазой ПЦР-продукта, содержащего полиморфный локус G/G, фрагмент ДНК общей длиной 316 п.н. разделится на два – 217 и 99 п.н. В случае обнаружения генотипа G/A в смеси будут присутствовать три фрагмента длиной 316, 217 и 99 п.н. В случае присутствия в исследуемом образце генотипа A/A длина фрагмента 326 п.н. останется неизменной.

2.3.7. Методика проведения оперативного вмешательства

Показания и объем оперативного вмешательства определялись индивидуально сосудистой командой, включающей сердечно-сосудистого хирурга, врача функциональной диагностики, невролога, в ходе предоперационного обследования с учетом клинической картины заболевания, ангиологической характеристики сосудистого русла и сопутствующей патологии на основании: Национальных рекомендаций по ведению пациентов с

заболеваниями брахиоцефальных артерий (2013г) [3], Рекомендаций ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (2017) [44].

Пациентам производилась каротидная эндартерэктомия с помощью 2-х методик: классической и эверсионной путем дооперационной подготовки и предпочтений хирурга. При проведении классического типа вмешательства для закрытия артериотомического отверстия использовала заплата из синтетического материала. Для оптимизации доступа к сонным артериям проводили предоперационное планирование с помощью данных МСКТ. Предоперационное планирование представлено на Рисунке 4.

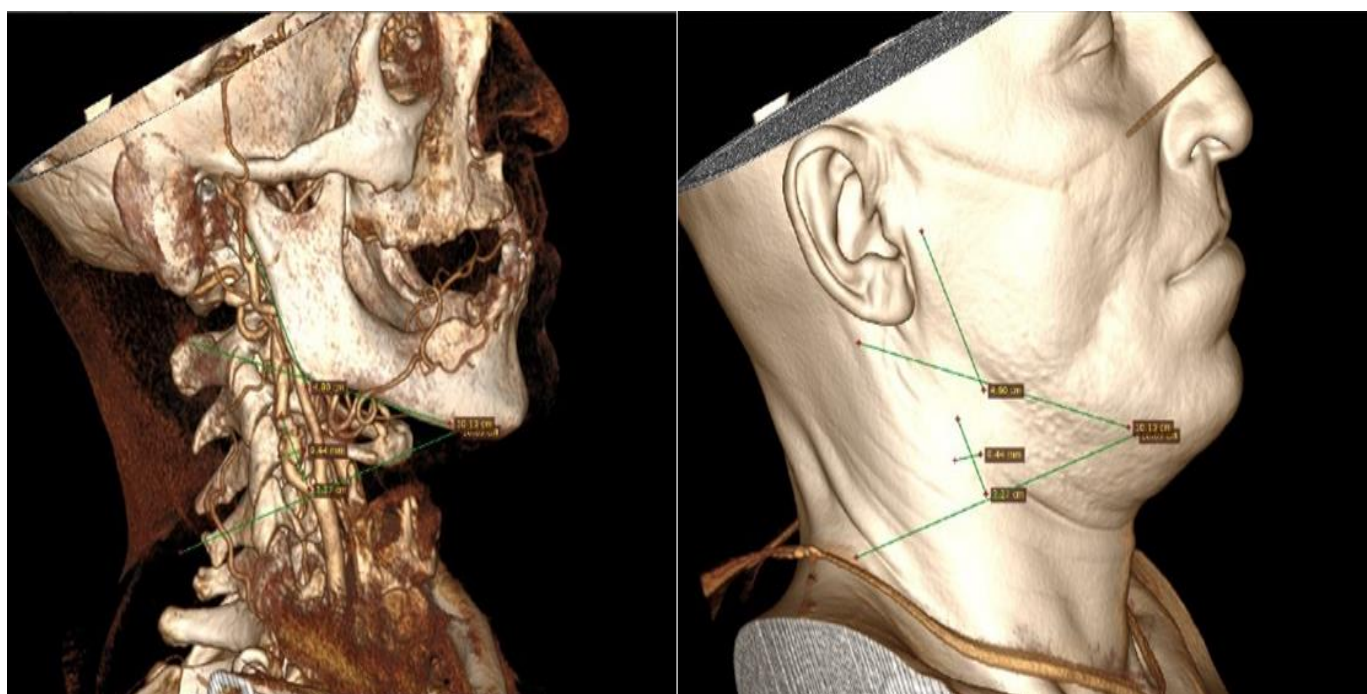


Рисунок 4 – Предоперационное планирование

Подготовка включала в себя оценку «высоты бифуркации общей сонной артерии, ее проекция на кожу, расстояние до угла нижней челюсти, а также вариативные особенности строения каждого конкретного пациента. Характеристики оперативного вмешательства указаны в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристики оперативного вмешательства

Показатель	Группа А (n=45)	Группа В (n=45)	р
Методика выполнения КЭАЭ			
Классическая методика с синтетической заплатой, n (%)	23 (51,1%)	21 (46,6%)	0,599
Эверсионная методика, n (%)	22 (48,9%)	24 (53,4%)	0,599
Временное внутрипросветное шунтирование, n (%)	9 (20%)	7 (15,5%)	0,378
Время пережатия ВСА, сек	1572±206,6	1437±299,9	0,367

Примечание – КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия; ВСА – внутренняя сонная артерия.

Анестезиологическое пособие

Пациентам проводили премедикацию по стандартной методике: атропин 0,005–0,02 мг/кг, димедрол 10 мг внутримышечно. Все оперативные вмешательства были выполнены с помощью тотальной комбинированной анестезии. Искусственную вентиляцию легких проводили дыхательным аппаратом Drager Primus в режиме IPPV в условиях нормовентиляции (PaCO₂ 35–45 мм рт. ст.) с контролем параметров вентиляции. При необходимости для дополнительной

седации пациента использовались наркотические анальгетики и/или транквилизаторы.

Оперативное вмешательство

Пациента укладывали на спину с подкладыванием валика в лопаточную область для умеренного разгибания шейного отдела позвоночника. Голову ротировали в противоположную от оперативного вмешательства сторону. Доступ осуществлялся по краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

После выделения общей внутренней, наружной сонной артерии производили блокаду каротидного гломуса раствором лидокаина (1мл) и пересекали. Внутривенно вводили 70-100 ЕД\кг веса пациента нефракционированного гепарина. Далее по достижению умеренной артериальной гипертензии (30–40% от исходного артериального давления, но не более 180 мм.рт.ст. систолического АД) выполняли пережатие поочерёдно ВСА, НСА и ОСА.

Далее выполнялась каротидная эндартерэктомия по одной из стандартных методик: эверсионной или классической с синтетической заплатой. Эверсионная методика представлена на рисунке 5, классическая на Рисунке 6.

Интраоперационный мониторинг осуществлялся путем измерения ретроградного давления в ВСА. Критерием для установки временного внутрипросветного шунта являлось снижение ретроградного давления в ВСА ниже 40 мм.рт.ст. или его снижение менее 40% от системного систолического АД.

Временный внутрипросветный шунт был установлен у 16 пациентов.

После оперативного вмешательства пациент переводился в отделение интенсивной терапии на 1 сутки для осуществления мониторинга.

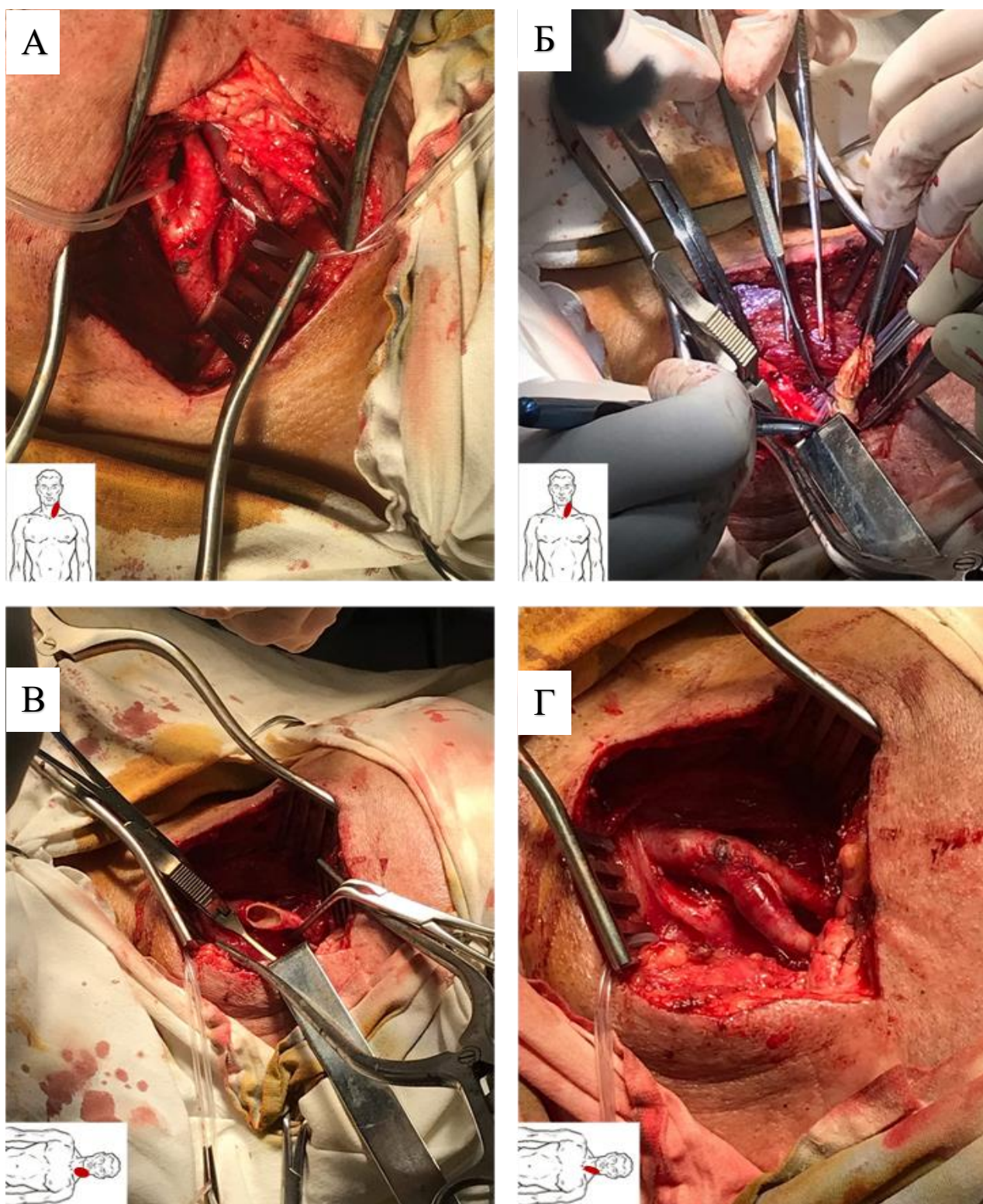


Рисунок 5 – Эверсионная каротидная эндартерэктомия

Примечание – А – выделение артерии, Б – эндартерэктомия, В – вид артерии после эндартерэктомии, Г – финальный вид артерий после эндартерэктомии.

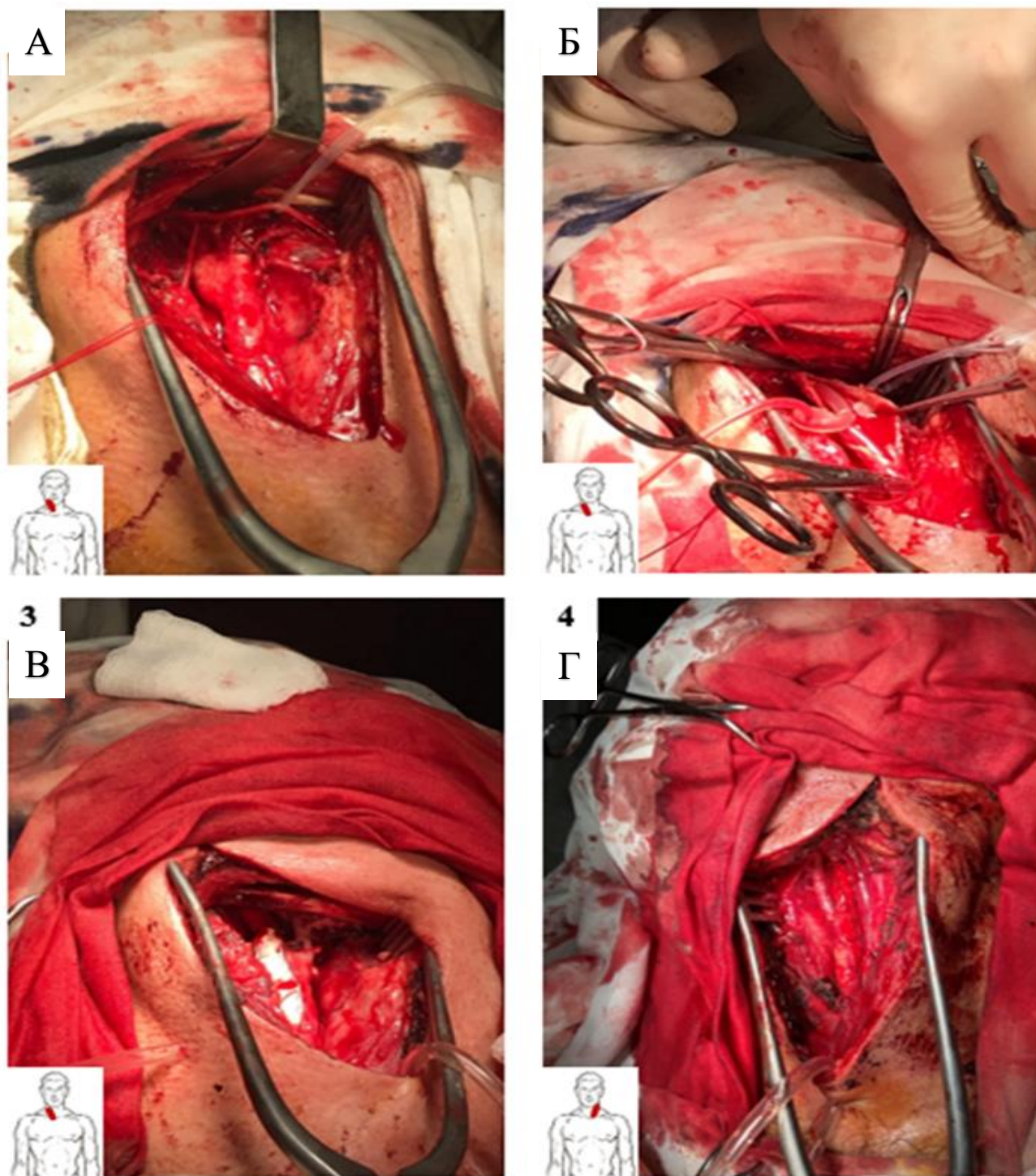


Рисунок 6 – Классическая каротидная эндартерэктомия с временным внутрипросветным шунтированием

Примечание – А – выделение артерии, Б – эндартерэктомия с временным шунтом, В – вид артерии после ушивания заплатой, Г – финальный вид артерий после эндартерэктомии.

2.3.8. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных осуществлялась программой Statistica 10.0 Ru. Описательная статистика включала медиану (Me), нижний и верхний квартиль (LQ, UQ). Сравнение количественных данных осуществлялось при помощи статистического критерия Манна-Уитни (U; представлен нормированный показатель – Z) и Вилкоксона, для качественных данных применились таблицы сопряжения 2x2, критерий хи-квадрат, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использовался критерий Спирмена (R_s). Для выделения подгрупп пациентов использовался метод кластерного анализа (k-средних) с идентификацией элементов, входящих в кластеры. При создании моделей логит-регрессионного анализа использовался критерий Хука-Дживиса; метод максимального правдоподобия; оценивалось как общее качество модели, так и значимость отдельных переменных с оценкой отношения шансов (ОШ). Были построены искусственные нейронные сети с использованием в качестве входных параметров изучаемых нейрофизиологических, когнитивных, биохимических и молекулярно-биологических параметров. Производительность искусственной нейронной сети оценивалась на обучающей, контрольной, тестовой выборке. Качество модели оценивалось по площади под кривой ROC (AUC).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие, исследование одобрено Локальным этическим РязГМУ (протокол № 3 от 11.10.2021).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты динамики когнитивного статуса в группах

Рассматривая данные группы пациентов важно отметить, что фактор наличия острого нарушения мозгового кровообращения имеет большую роль в определении динамики клинического статуса у пациентов со стенозом сонных артерий, подвергающихся каротидной эндартерэктомии, в том числе в аспекте формирования умеренных когнитивных сосудистых расстройств.

Для оценки динамики изменения когнитивных функций и неврологического статуса всем пациентам было проведено когнитивное тестирование, которое включало в себя оценку нейропсихических функций 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) – только для «симптомных» пациентов.

Тестирование по всем указанным шкалам для всех пациентов проводилось в дневное время, одним специалистом и не превышало 60 минут для снижения риска возникновения феномена истощаемости. Тестирование в 1 сутки после операции производилось только по шкале MMSE для выявления послеоперационной когнитивной дисфункции, оценки предиктивности данной шкалы, а также для избегания эффекта «заучивания» по другим нейропсихическим шкалам.

В Таблице 4 указаны общие параметры балльной оценки пациентов в группах А и В по вышеуказанным шкалам.

Таблица 4 – 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)

Согласно Таблице 4, пациенты групп А и В имели легкий когнитивный дефицит до оперативного лечения. В срок к 1 месяцу после оперативного лечения имеется улучшение когнитивного статуса пациентов по шкалам MMSE и MoCA-test, а к 6 месяцу по всем тестируемым шкалам относительно данных полученных до каротидной эндартерэктомии.

Уровень балльной оценки по данным шкалы MMSE достоверно значимо увеличивается к 1 (p<0,001) и 6 месяцу (p<0,001) после вмешательства, в целом прирост составил 2 балла. При этом на 1 сутки после оперативного вмешательства не было отмечено статистически достоверных изменений относительно дооперационных показателей. Уровень параметров по данным шкалы FAB достоверно значимо увеличивается к 6 месяцу после вмешательства (p<0,001), в целом прирост составил по данной шкале составил 1 балл. Уровень балльной оценки по данным шкалы MoCA-test достоверно значимо увеличивается к 1 (p<0,001) и 6 (p<0,001) месяцу после вмешательства. Прирост составил по данной шкале к первому месяцу 1 балл, а к 6 месяцу 3 балла.

Учитывая гетерогенность рассматриваемых групп пациентов, нами был проведен внутригрупповой анализ динамики когнитивного статуса у данных больных.

3.1.1 Динамика когнитивного статуса в группе А

Нами был проведен внутригрупповой анализ когнитивного статуса, который включал в себя оценку по вышеуказанным шкалам.

В Таблице 5 указаны параметры балльной оценки по вышеуказанным шкалам.

Таблица 5 – Параметры балльной оценки по когнитивным шкалам в группе А

Срок/шкала	MMSE, балл	FAB, балл	MoCA-test, балл	NIHSS, балл
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]
До оперативного лечения (V0)	27 [25; 28]	16 [14; 17]	23 [22; 25]	3 [2; 4]
1 сутки после операции (V1)	27 [26; 28]	-	-	-
1 месяц после операции (V2)	27 [26; 28]	16 [15; 17]	25* [23; 26]	2 [1,75; 3]
6 месяцев после операции (V3)	28* [27; 29]	17* [16; 17]	26* [24; 27]	2* [1; 2,5]

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

Как видно из данных таблицы 4, согласно всем вышеуказанным шкалам, пациенты данной группы имели легкий когнитивный дефицит до оперативного лечения. В срок к 6 месяцам после оперативного лечения имеется улучшение

когнитивного статуса пациентов по шкалам MMSE, FAB, MoCA-test по сравнению с данными полученными до каротидной эндартерэктомии.

Уровень балльной оценки по данным шкалы MMSE достоверно значимо увеличивается к 6 месяцу после вмешательства ($p < 0,001$), в целом прирост составил по шкале MMSE 1 балл. При этом на 1 сутки после оперативного вмешательства не было отмечено статистически достоверных изменений относительно дооперационных показателей (Рисунок 7).

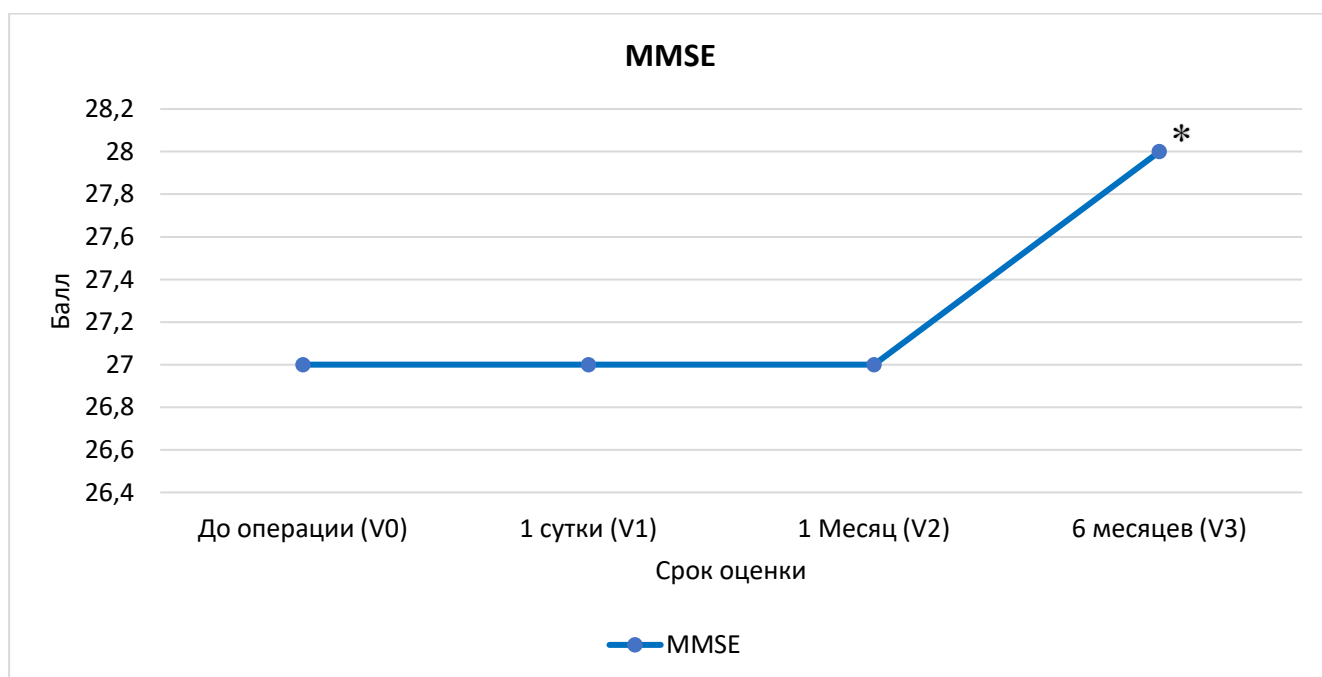


Рисунок 7 – Динамика изменений когнитивного статуса по данным шкалы MMSE в разные сроки относительно оперативного вмешательства

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

Уровень балльной оценки по данным шкалы MoCA-test достоверно значимо увеличивается к 1 и 6 месяцу (V2 и V3) после вмешательства ($p < 0,001$), в целом прирост по данной шкале к первому месяцу составил 2 балла, а к 6 месяцу – 3 балла (Рисунок 8).

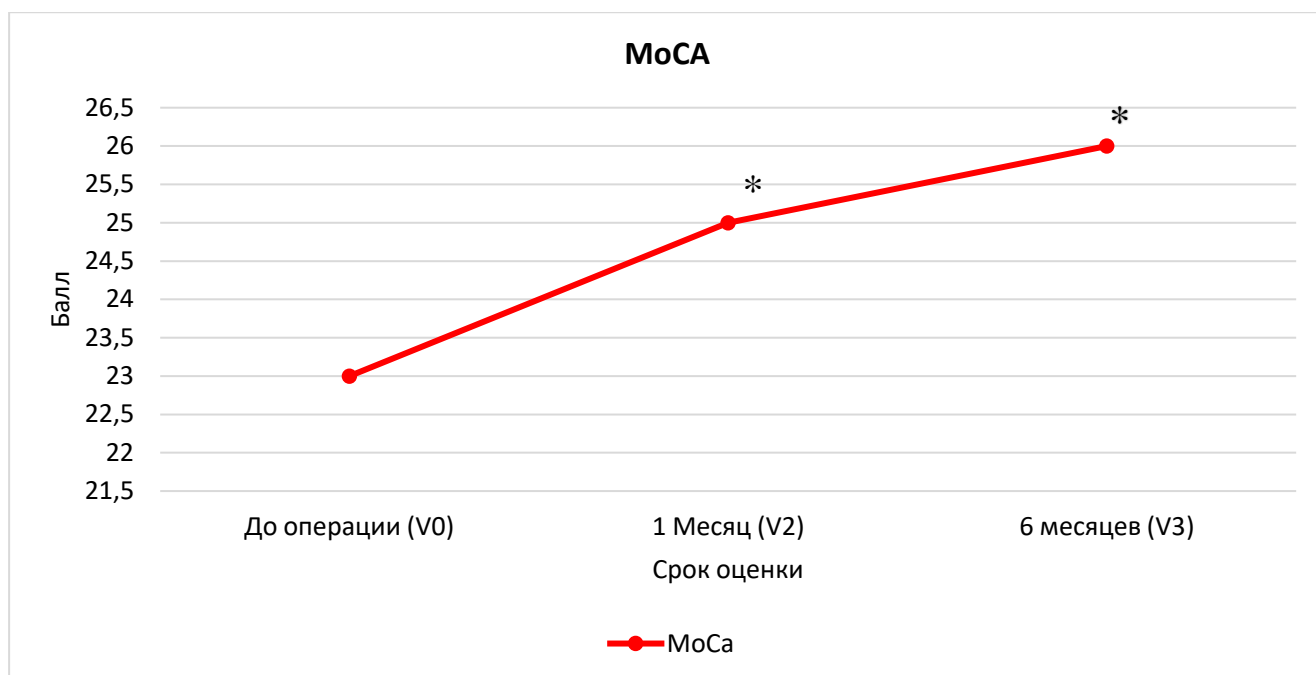


Рисунок 8 – Динамика изменений когнитивного статуса по данным шкалы MoCA-test в разные сроки относительно оперативного вмешательства

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

Уровень параметров по данным шкалы FAB достоверно значимо увеличивается к 6 месяцу (V3) после вмешательства ($p < 0,001$), в целом прирост составил по данной шкале к 6 месяцу 1 балл (Рисунок 9).

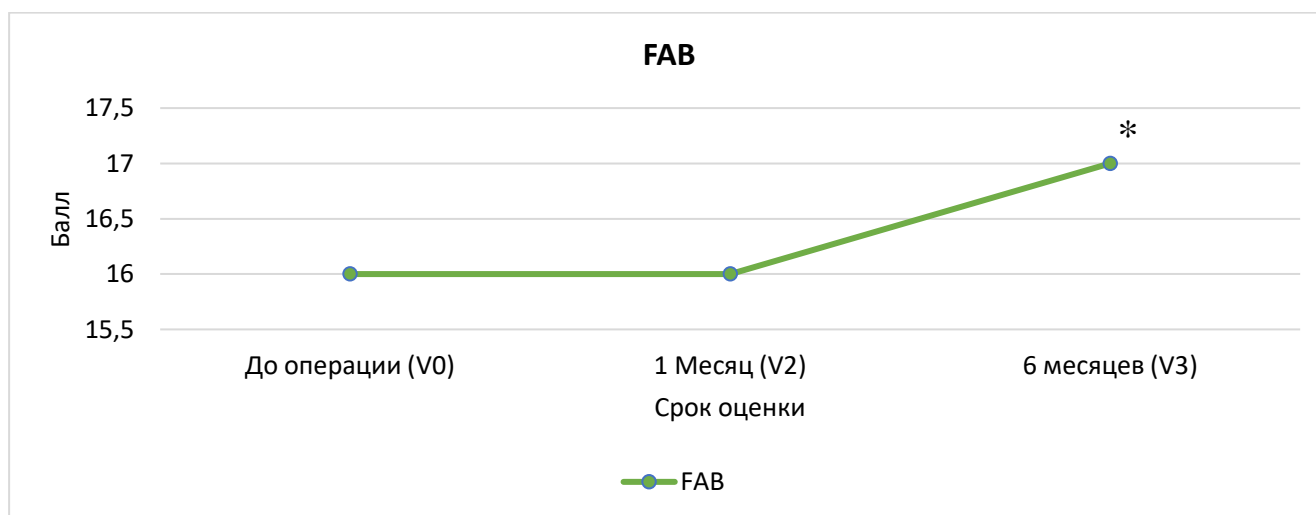


Рисунок 9 – Динамика изменений когнитивного статуса по данным шкалы FAB в разные сроки относительно оперативного вмешательства

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

Уровень баллов по данным шкалы NIHSS достоверно значимо снижается к 6 месяцу (V3) после вмешательства ($p < 0,001$), что отражает коррекцию неврологических функций. Снижение составило по данной шкале 1 балл (Рисунок 10).

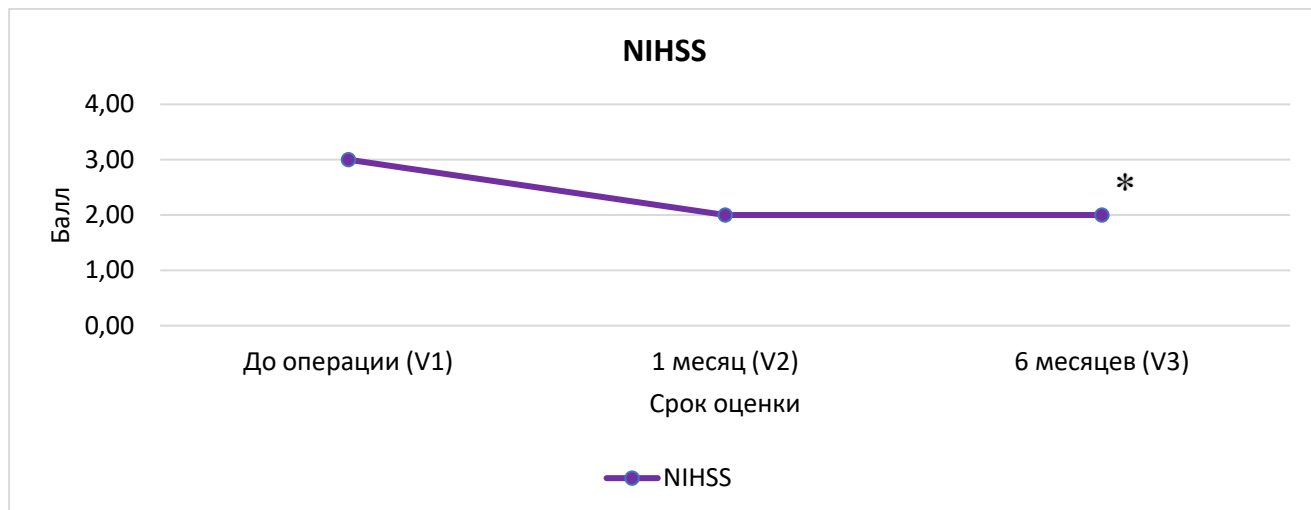


Рисунок 10 – Динамика изменений когнитивного статуса по данным шкалы NIHSS в разные сроки относительно оперативного вмешательства

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

Таким образом, изменения когнитивного статуса пациентов имевших в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения после проведения каротидной эндартерэктомии включают 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, а также снижение церебральной дисфункции по данным шкалы NIHSS на 1 балл ($p = 0,001$) через 6 месяцев после оперативного вмешательства.

Lattanzi S. с соавт. (2018) указывает на улучшение когнитивного статуса у пациентов со стенозом сонных артерий, перенесших каротидную эндартерэктомию в течение 6 месяцев после вмешательства. При этом до КЭАЭ пациенты с поражением правой ВСА имели более низкий балл по тесту оценки цветных прогрессивных матриц и тесту копирования сложных фигур, а с поражением левой ВСА соответственно более высокую оценку [160].

Varacchini C. с соавт. (2012) также указывает на улучшение когнитивного статуса у пациентов с ОНМК в анамнезе и выраженным поражением сонной артерии перенесших каротидную эндартерэктомию. У больных с симптомными стенозами наблюдалось значительное улучшение средних показателей когнитивных функций в тестах MMSE и MoCA-test через 3 и 12 месяцев соответственно [76].

3.1.2. Динамика когнитивного статуса в группе В

Всем пациентам данной группы также было проведено когнитивное тестирование, которое включало в себя оценку нейропсихических функций по вышеуказанным шкалам.

В таблице 6 указаны параметры балльной оценки по вышеуказанным шкалам для данной группы пациентов.

Таблица 6 – Параметры балльной оценки по когнитивным шкалам в группе В

Срок/шкала	MMSE, балл	FAB, балл	MoCA-test, балл
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]
До оперативного лечения (V0)	27 [26; 28]	16 [15; 17]	24 [23; 26]
1 сутки после операции (V1)	27 [26; 29]	-	-
1 месяц после операции (V2)	28 [27; 29]	16 [16; 17]	25 [24; 26]
6 месяцев после операции (V3)	28 [27; 29]	17 [16; 17]	26* [23; 27]

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

Как видно из таблицы исследуемых показателей у асимптомных пациентов получены данные, отражающие улучшение когнитивного статуса к 6 месяцу только

по шкале MoCA-test на 2 балла ($p=0,03$) относительно исходных показателей (Рисунок 11).

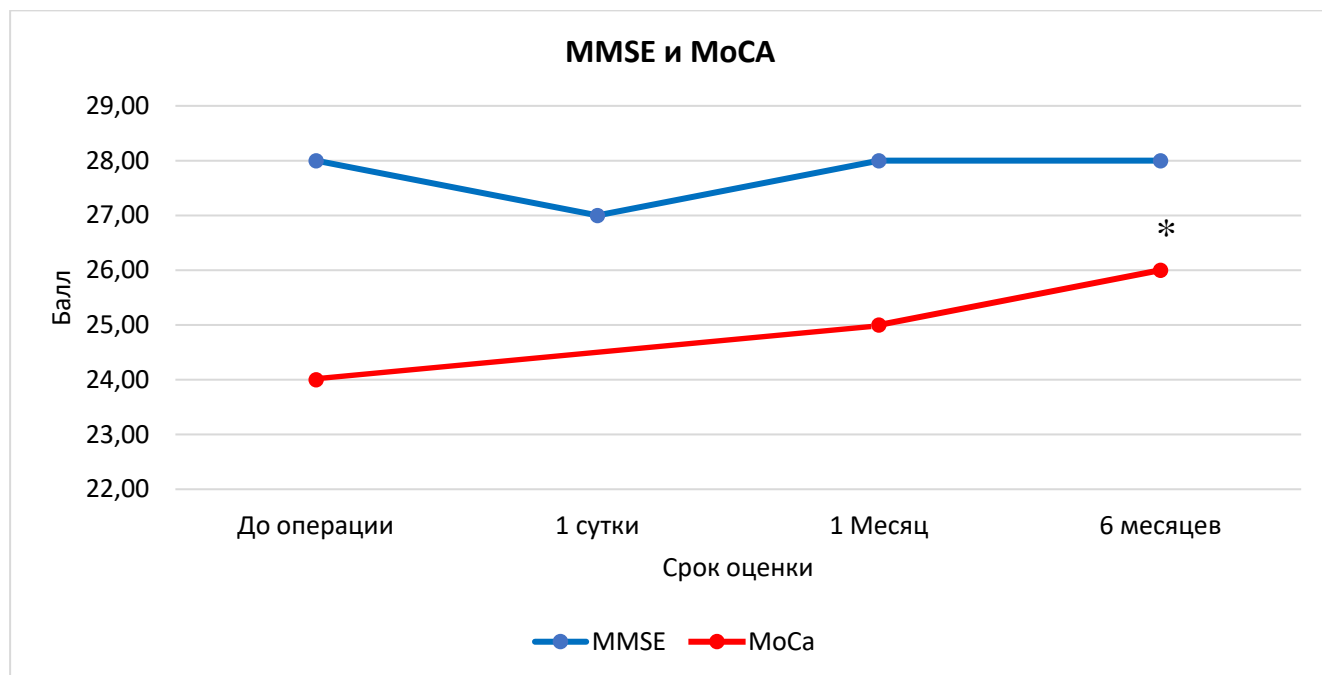


Рисунок 11 – Динамика изменений когнитивного статуса по данным шкал MMSE и MoCA-test в разные сроки относительно оперативного вмешательства

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

При этом не было достоверного улучшения или ухудшения когнитивного статуса по остальным тестируемым шкалам. Также не выявлено достоверных различий по шкале MMSE на 1 сутки после оперативного вмешательства по сравнению с исходными данными, что также не отражает предиктивность данной шкалы в упрощенной оценке ранней послеоперационной когнитивной дисфункции (Рисунок 11).

Таким образом, изменения когнитивного статуса пациентов, которые не имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения после проведения каротидной эндартерэктомии включают статистически значимое улучшение только по данным шкалы MoCA-test на 2 балла ($p=0,03$) к 6 месяцу после оперативного вмешательства, что отражает частичную положительную динамику когнитивных функций в ответ на церебральную реперфузию.

Белов Ю.В. с соавт. (2018) отмечает улучшение когнитивного и нейропсихического статуса у асимптомных пациентов после каротидной эндартерэктомии. Оценка производилась с помощью батареи из 8 тестов: MMSE, FAB, тест «Информация—память—концентрация внимания, тест «рисование часов», таблицы Шульте, тест запоминания 10 слов А.Р. Лурия, госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (HADS) и шкала Кови [22]. При этом с 1-х суток послеоперационного периода наблюдали улучшение когнитивных функций по сравнению с предоперационными результатами. По данным шкалы FAB отмечалось увеличение результатов тестирования по сравнению с исходными данными начиная с 3 месяца послеоперационного периода, аналогичные результаты получены и при использовании краткой шкалы MMSE, а также шкалы «Информация—память—концентрация внимания», теста «Рисование часов» и таблиц Шульте.

3.1.3. Динамика когнитивного статуса в группе С

Также всем пациентам со значимыми стенозами сонных артерий, которые не подвергались каротидной эндартерэктомии было проведено когнитивное тестирование.

В данной группе пациентов не было достоверного улучшения или ухудшения когнитивного статуса по всем тестируемым шкалам (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры балльной оценки по когнитивным шкалам в группе С

Срок/шкала	MMSE, балл	FAB, балл	MoCA-test, балл
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]
Исходно (V0)	27 [26; 28]	16 [15; 17]	26 [25.25; 26.75]
Контрольный осмотр через 1 месяц (V2)	27 [27; 28]	15 [15; 17]	26 [26; 27]

Продолжение Таблицы 7

Контрольный осмотр через 6 месяцев (V3)	27 [26; 28]	16 [15; 17]	26 [25; 27]
---	----------------	----------------	----------------

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

Не было выявлено статистически значимых различий между всеми группами по исходному уровню когнитивного статуса.

Таким образом, наличие выраженного церебрального стеноза не ведет к ухудшению нейропсихического статуса пациентов в срок наблюдения равный 6 месяцам.

3.2. Результаты изменения нейрофизиологических показателей и церебральных биохимических маркеров в группах

3.2.1. Результаты изменения нейрофизиологических параметров в группах

Рассматривая группу пациентов подвергающихся каротидной эндартерэктомии важно отметить, что нейрофизиологические параметры имеют большую роль в отражении динамики клинического статуса, в том числе в аспекте формирования когнитивных нарушений.

Наиболее значимый нейрофизиологический показатель отражающий когнитивный статус головного мозга – это эндогенный вызванный потенциал P300. Он непосредственно связан с процессами восприятия, обработки, анализа информации и характеризуют опознание, дифференцировку, запоминание стимулов, что является доказанным методом ранней диагностики когнитивных нарушений при различных неврологических заболеваниях [36].

Нами были обнаружены различия в показателях когнитивного вызванного потенциала P300 в группе А до проведения оперативного вмешательства и после него указанные в Таблице 8.

Таблица 8 – Показатели параметров когнитивного вызванного потенциала P300 в группе А

Показатели	До оперативного вмешательства	Через 6 месяцев после операции	p
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
Амплитуда 0-Р3 Р300 в срединном фронтальном отведении (Fz), мкВ	1,2 [0,6;1,8]	3,1 [2,3;5,4]	0,02*

Примечание – * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$); P-300 – когнитивный вызванный потенциал P300.

Согласно Таблице 8 в данной группе пациентов прослеживается улучшение показателей когнитивного вызванного потенциала P300. В частности, отмечается увеличение амплитуды в срединном фронтальном отведении Fz.

Значимых различий в показателях анализа вариабельности сердечного ритма выявлено не было.

Нами были обнаружены различия в показателях когнитивного вызванного потенциала P300 в группе «асимптомных» пациентов до проведения оперативного вмешательства и после него.

При этом в данной группе улучшается только частичный компонент в виде снижения латентности P300 в отведении F3 и Cz ($p = 0,001$). Данный аспект отражает большую сохранность когнитивного статуса в указанной группе больных.

Показатели вариабельности сердечного ритма также не имели достоверных различий в группе В.

Далее был проведен анализ различий по нейрофизиологическим (показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ), когнитивного вызванного потенциала P300, вариабельности сердечного ритма (ВСР)), молекулярно-биологическим параметрам (уровень церебральных протеинов), которые выступают как дополнительные корреляты когнитивных сосудистых расстройств между указанными группами пациентов.

В Таблице 9 представлены данные по особенностям нейрофизиологических показателей в группах.

Таблица 9 – 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); мкВ ² ; до операции	16 [9;25]	10 [6;14]	195	0,024*
Частота альфа-колебаний, P3; Гц; до операции	9,4 [9,1;9,8]	9,9 [9,5;10,3]	202	0,033*
Амплитуда 0-P2 P300 в центральном отведении (Cz), мкВ; до операции	1,4 [0,3;4,0]	6,2 [0,6;7,0]	151	0,030*
Амплитуда 0-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 0-P3 P300 в С3, 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 – * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$); P-300 – когнитивный вызванный потенциал P300; ВСР – вариабельность сердечного ритма.

При рассмотрении нейрофизиологических параметров 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. В данной группе пациентов обнаружена корреляционная связь между балльной оценкой MoCA-test через 6 месяцев после каротидной эндартерэктомии и амплитудой N2 потенциала P300 в срединном фронтальном отведении (Fz) ($R=0,703$; $p=0,016$).

При оценке ВСП через 6 месяцев после оперативного вмешательства обнаружено, что показатели мощности низкочастотной составляющей спектра достоверно выше в группе пациентов с перенесенным инсультом.

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между параметрами когнитивных функций и исследуемыми показателями ВСП в группе А (пациентов с перенесенным ОНМК). Были обнаружены достоверные корреляции между баллами по шкале MoCA-test через 6 месяцев после вмешательства и суммарным показателем вариабельности величин интервалов R-R СКО ВСП ($R=0,669$; $p=0,009$); мощностью высокочастотной составляющей спектра (ВЧ) ВСП ($R=0,687$; $p=0,007$).

Опираясь на вышеуказанные данные важно отметить роль эндогенного вызванного потенциала P300 в оценке когнитивного статуса пациентов со значимыми стенозами сонных артерий. Эндогенный вызванный потенциал P300 является часто используемым нейрофизиологическим феноменом, характеризующим психофизиологические функции восприятия, внимания, мышления у данной группы больных.

Рассматривая нейрофизиологические параметры важно отметить, что в обеих группах наблюдалось улучшение параметров когнитивного вызванного потенциала P300, как одного из основных коррелятов когнитивных функций. При этом в группе «симптомных» больных отражено улучшение к 6 месяцам после оперативного вмешательства «асимптомных» только латентности. Результаты демонстрируют, что при гемодинамически значимых стенозах ВСА феномен когнитивных нарушений не является тесно ассоциированным с очаговой неврологической синдромологией. В качестве объективного

нейрофизиологического критерия когнитивных сосудистых расстройств у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, которым выполняется каротидная эндартерэктомия может выступать эндогенный вызванный потенциал P300.

Федин П.А. с соавт. (2006) исследовали изменения когнитивных слуховых вызванных потенциалов у больных с атеросклерозом магистральных артерий головы до и после реконструктивных операций. В исследование было включено 48 больных. У 25% больных параметры P300 не были изменены. У 75% пациентов наблюдались изменения параметров P300: отсутствие пика P300, увеличение латентности пика P300, снижение амплитуды. Степень поражения правой ВСА соответствовала степени снижения амплитуды P300, а выраженность поражения левой ВСА коррелировала с увеличением латентности P300. Также в период свыше 6 месяцев после оперативного вмешательства отмечалось улучшение параметров когнитивного вызванного потенциала P300 [21].

3.2.2. Динамика изменения церебральных биохимических маркеров в группах

Мы провели изучение значений различных маркеров церебральной ткани, отражающих как повреждение, так и процессы адаптации у пациентов со стенозами сонных артерий с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе подвергающихся каротидной эндартерэктомии. Количество полученных образцов в обеих группах – 40.

В Таблице 10 представлена динамика изучаемых церебральных биохимических маркеров у пациентов с «симптомными» гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий подвергавшихся каротидной эндартерэктомии.

Таблица 10 – 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 ($p < 0,05$)

Как видно из данных Таблицы 10, у пациентов данной группы не возникает статистически значимого повышения белков церебрального повреждения S100b ($p=0,442$) и NSE ($p=0,789$) на первые сутки после оперативного вмешательства в периферической крови. Отмечается временное снижение нейрон-специфичной энolahзы с 2,40 (0,87; 5,62) нг/мл до 1,36 (0,51; 3,02) нг/мл в первый день после эндартерэктомии.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между исходными уровнями S100b и NSE ($r=0,943$, $p=0,005$) и их значениями через 6 месяцев ($r=0,420$, $p=0,005$) после оперативного вмешательства (Рисунок 12, 13). Данные белки являются маркерами повреждения мозговой ткани и отражают степень нарушения целостности как самих церебральных клеток вещества мозга, так и гематоэнцефалического барьера.

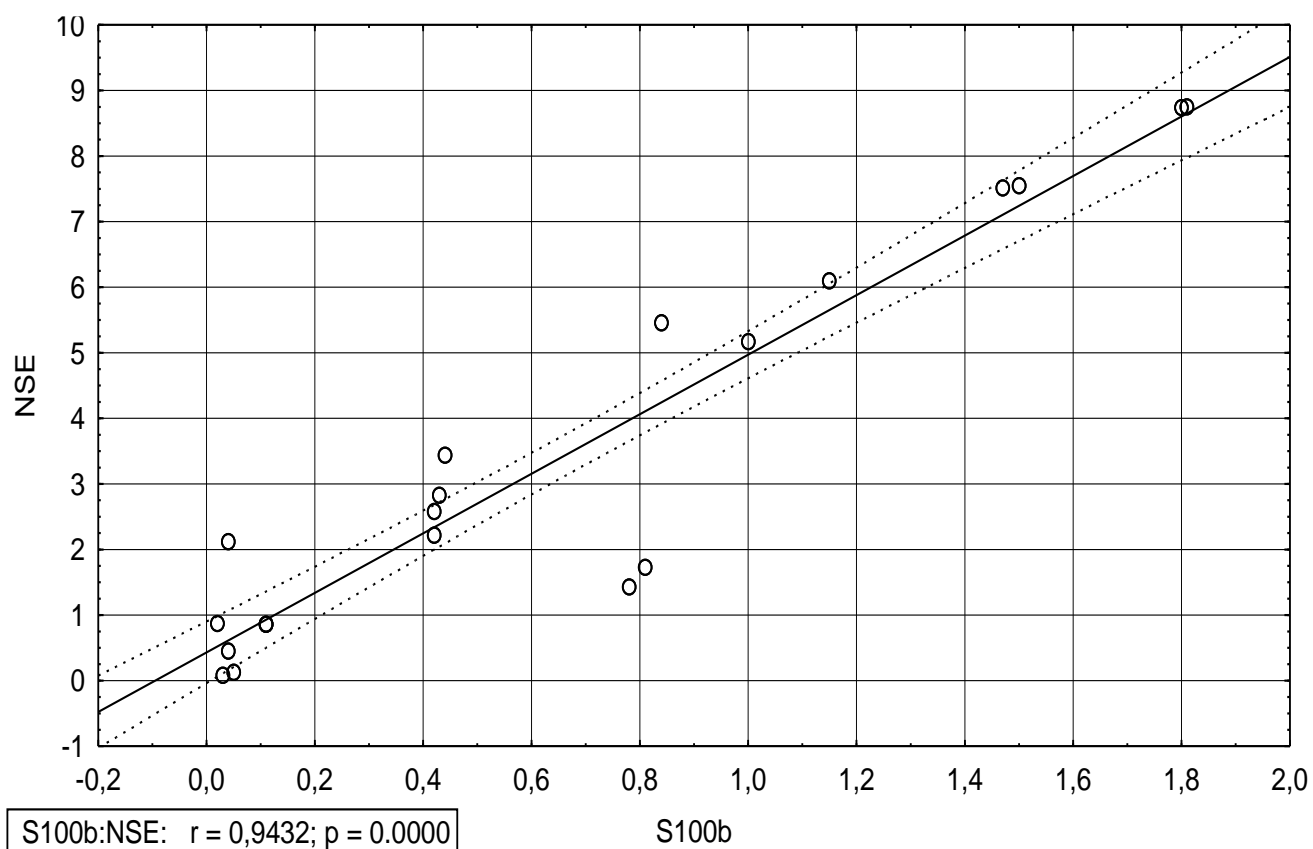


Рисунок 12 – Корреляционный анализ между исходными уровнями белков S100b и NSE в группе А

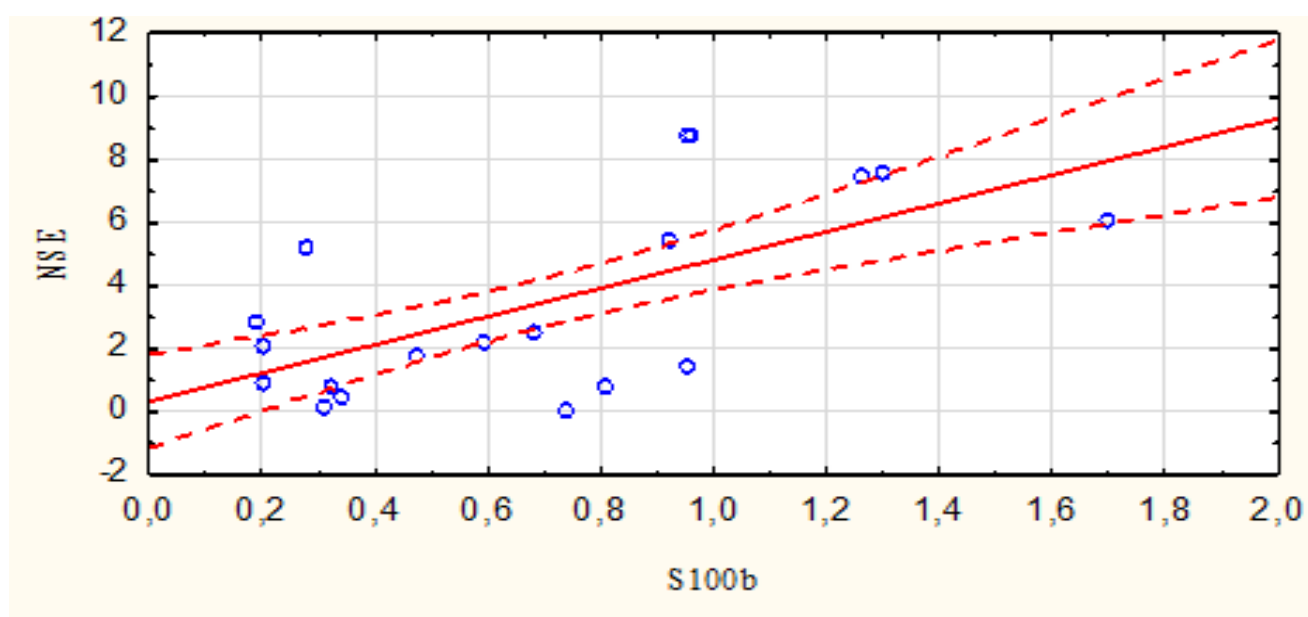


Рисунок 13 – Корреляционный анализ между уровнями белков S100b и NSE через 6 месяцев после операции в группе А

Уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) как протективного белка также на 1 сутки после операции статистически значимо не изменился ($p=0,061$). Однако через 6 месяцев после операции отмечено его достоверное повышение в периферической крови с 246.0 (126,8; 2078,1) пг/мл перед эндартерэктомией до 3487,5 (1579,9; 4976,0) пг/мл ($p=0,01$). Также нужно отметить прирост в 16 раз BDNF от 1 суток к 6 месяцу ($p=0,01$) (Рисунок 14).

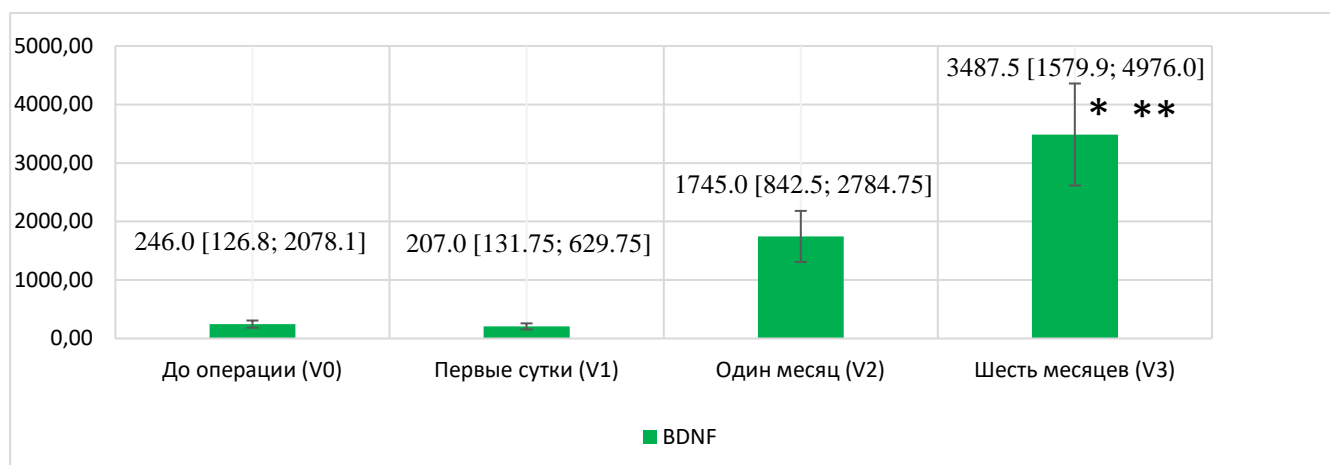


Рисунок 14 – Динамика нейротрофического фактора мозга (BDNF) в разные сроки относительно вмешательства у пациентов группы А (пг/мл)

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

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

Таким образом, отмечается преобладание защитных факторов церебральной ткани при восстановлении перфузии головного мозга с увеличением объемного кровотока в интракраниальном отделе.

Это ведет к перестройке нейронов, располагающихся на границе с зоной инфаркта, выделение ими нейротрофических факторов, направленных на усиление межнейронального взаимодействия. При этом маркеры церебрального повреждения достоверно не изменились, что показывает незначимый характер реперфузионного повреждения мозговой ткани при увеличении объемного интракраниального кровотока.

Мы провели изучение значений различных маркеров церебральной ткани, отражающих как повреждение, так и процессы адаптации у «асимптомных» пациентов со стенозами сонных артерий подвергающихся каротидной эндартерэктомии.

В Таблице 11 представлена динамика изучаемых церебральных биохимических маркеров у пациентов без предшествующих нарушений мозгового кровообращения подвергавшихся каротидной эндартерэктомии.

Таблица 11 – Динамика изменения церебральных биохимических маркеров в группе В

Срок/Маркер	S100b, нг/мл	NSE, нг/мл	BDNF, пг/мл
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]
До оперативного лечения (V0)	0,61 [0,35; 0,82]	1,93 [0,87; 4,61]	1603,0 [324,25; 4045,5]
1 сутки после операции (V1)	0,37 [0,17; 0,90]	2,33 [0,91; 4,14]	538,75 [250,0; 2276,0]
1 месяц после операции (V2)	0,67 [0,24; 1,03]	3,54 [1,92; 8,45]	1542,5 [971,0; 3362,0]
6 месяцев после операции (V3)	0,98* [0,68; 1,32]	5,22* ** [3,09; 5,83]	2913,0* [1537,5; 4780,25]

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

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

У пациентов без перенесенного ОНМК в анамнезе в первые сутки после оперативного вмешательства не наблюдалось достоверного повышения маркеров церебрального повреждения S100b и NSE и защитного фактора BDNF в ответ на пережатие внутренней сонной артерии с учетом ее длительности. Через 1 месяц также значимых изменений данных параметров выявлено не было. Однако к 6 месяцу после каротидной эндартерэктомии в данной группе отмечено статистически значимое повышение всех церебральных биомаркеров. Белок S100b

к 6 месяцу был повышен на 62% от исходного, различия достоверны ($p=0,01$) (Рисунок 15).

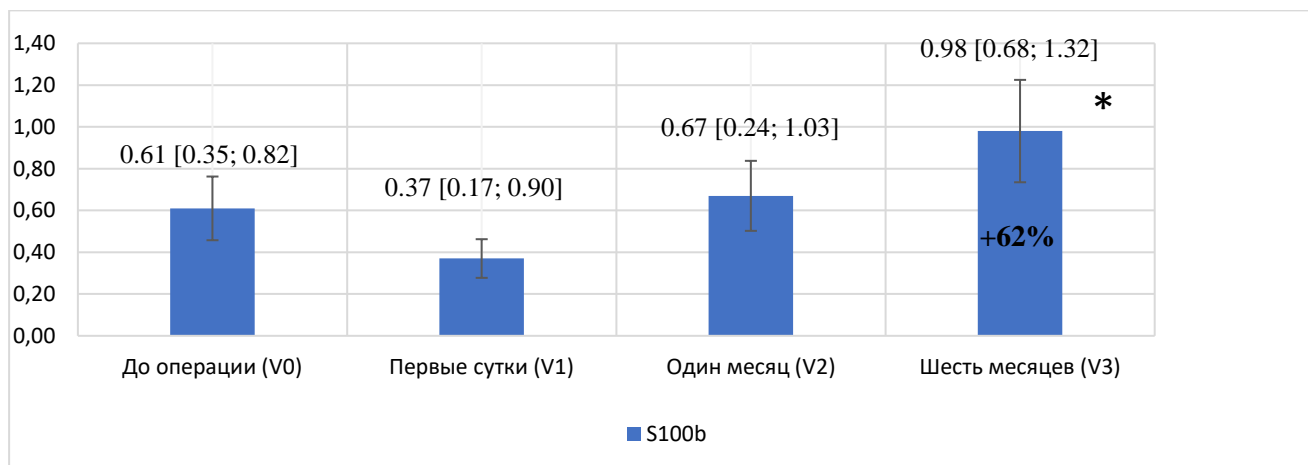


Рисунок 15 – Динамика белка S100b в разные сроки относительно вмешательства у пациентов группы В (нг/мл)

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

Нейрон специфичная эналаза была повышена через 6 месяцев относительно базового значения на 160% ($p=0,020$), а относительно 1 суток на 280% ($p=0,005$) (Рисунок 16).

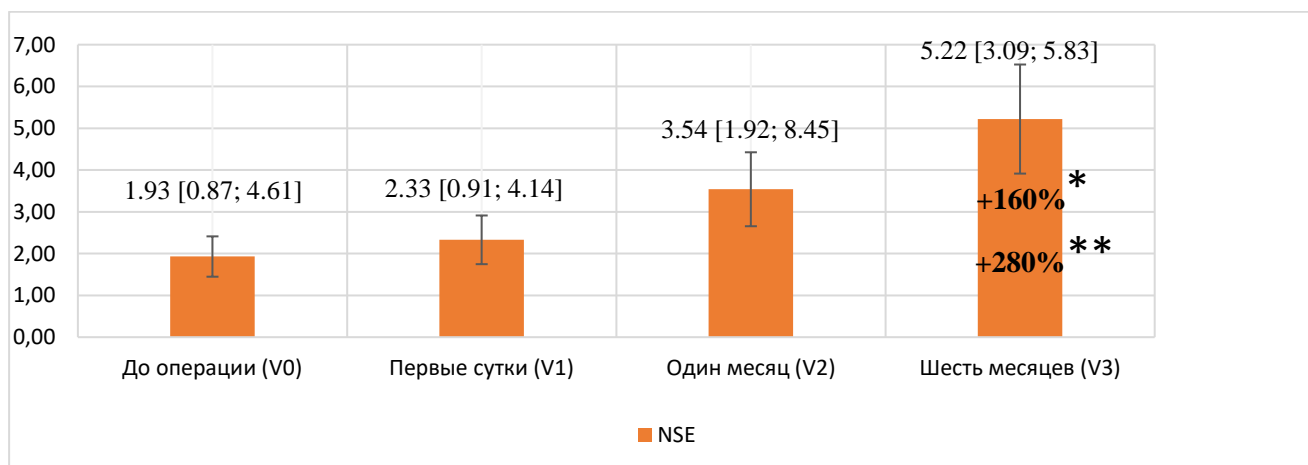


Рисунок 16 – Динамика нейрон специфичной эналазы (NSE) в разные сроки относительно вмешательства у пациентов группы В (нг/мл).

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

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

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) к 6 месяцу был повышен на 180% ($p=0,02$) относительно исходных значений (Рисунок 17).

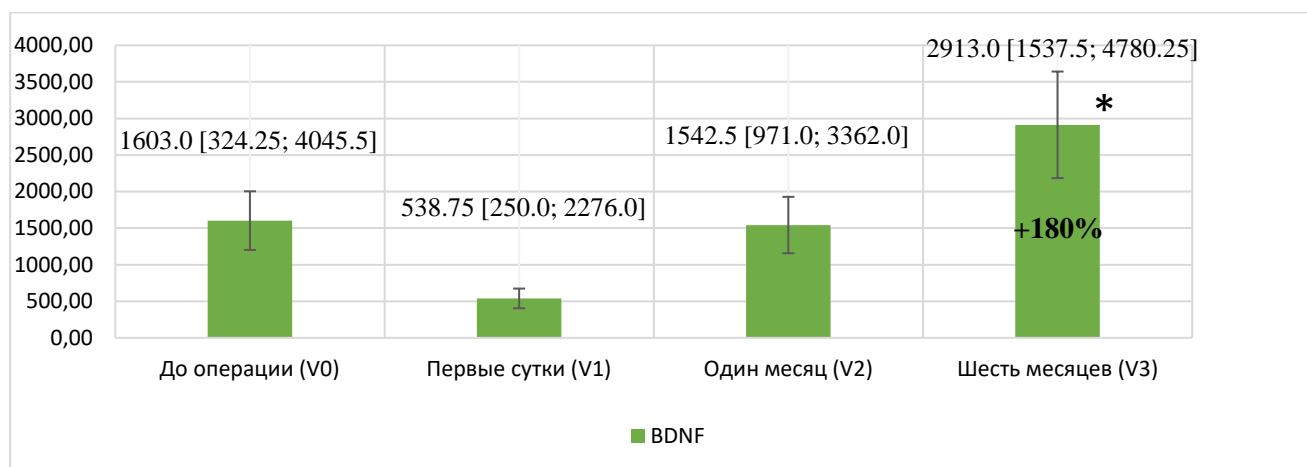


Рисунок 17 – Динамика нейротрофического фактора мозга (BDNF) в разные сроки относительно вмешательства у пациентов группы В (пг/мл)

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

Важно отметить, что показатели маркеров церебрального повреждения (белки S100b и NSE) и адаптации (белок BDNF) были выше к 6 месяцу в именно данной группе пациентов. В указанной когорте больных без предшествующих ишемических событий присутствует обратная тенденция по сравнению с симптомными пациентами. Отмеченные изменения могут отражать перестройку мозговой ткани в ответ на реперфузию вследствие интактности белого и серого вещества. Именно постепенное, а не острое снижение мозгового кровотока значимой атеросклеротической бляшкой могло привести к вышеуказанным изменениям.

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 ($p=0,040$). Вероятно, это может быть связано с истощением церебрального резерва, направленного на восстановление межнейрональных взаимодействий и замещения утраченных функций вследствие выпадения части

нейронов из общего состава при перенесенном нарушении мозгового кровообращения.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между исходными уровнями S100b и NSE ($r=+0,657$, $p=0,005$) и их значениями через 6 месяцев ($r=+0,538$, $p=0,005$) (Рисунок 18, 19). Также, как и в группе А данные белки отражают степень нарушения целостности как самих церебральных клеток вещества мозга, так и гематоэнцефалического барьера.

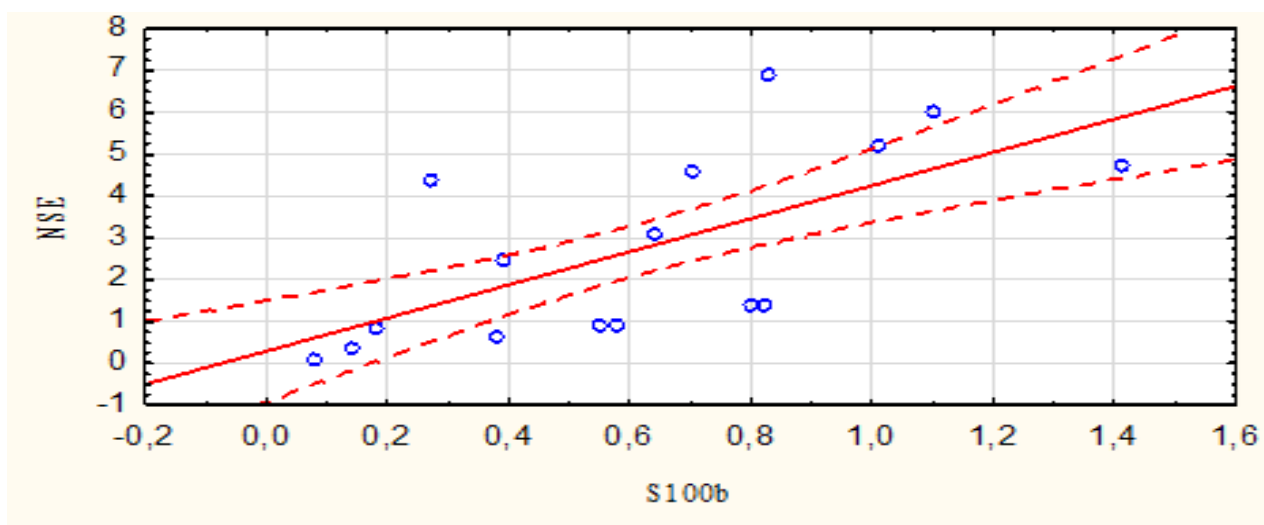


Рисунок 18 – Корреляционный анализ между исходными уровнями белков S100b и NSE в группе В

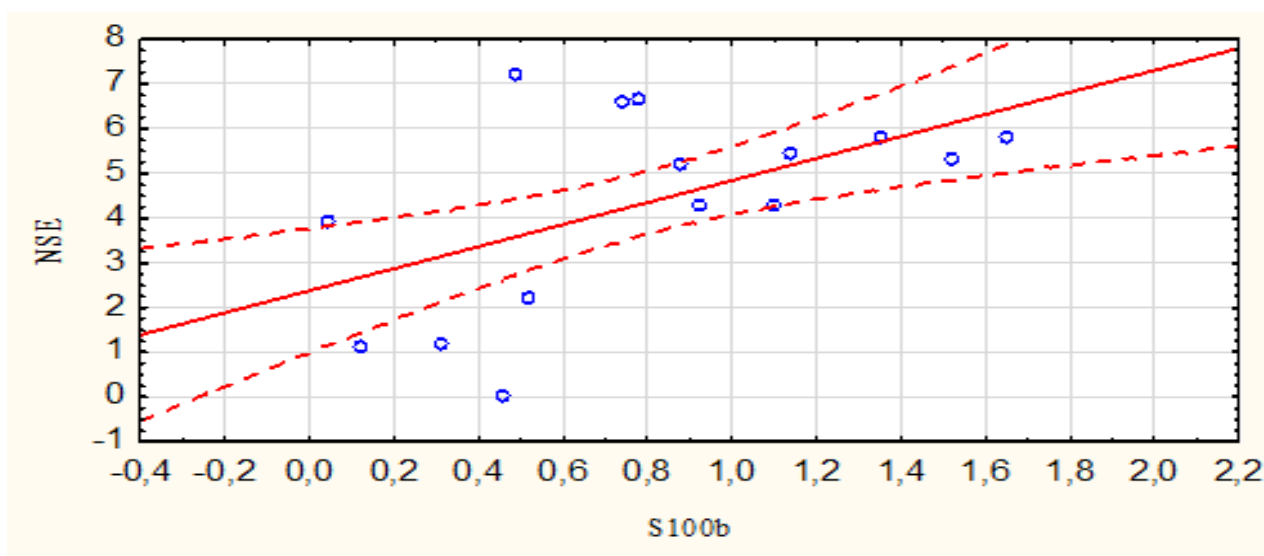


Рисунок 19 – Корреляционный анализ между уровнями белков S100b и NSE через 6 месяцев после операции в группе В

Таким образом, в данной группе также прослеживается тенденция к преобладанию защитных факторов церебральной ткани при восстановлении перфузии головного мозга, как элемента протективной реактивности. Но при этом более выражено повреждение белого, серого вещества и гематоэнцефалического барьера в связи с дезадаптацией мозговой ткани. Дезадаптация возникает в связи с отсутствием повреждения вещества мозга по сравнению с группой А и резким изменением перфузии головного мозга. Стоит отметить, что клинико-функциональные исходы в аспекте сохранности когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии в данной группе исходя из маркеров повреждения головного мозга снижены.

Mussack T. с соавт. (2002) и Falkensammer J. с соавт. (2008) указывают, что белок S100-b является маркером повреждения гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) и его повышение наблюдается при гипоперфузии мозга, связанной с пережатием сонной артерии. При этом его уровень при отсутствии повреждения мозговой ткани снижается и приближается к базовому после нескольких часов после пережатия сонной артерии. Однако же если уровень не возвращается к базовым, то это связано с повреждением и ассоциировано с неврологическим дефицитом [122, 196].

Serra M. с соавт. (2019) исследовали экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF) и различных факторов в эксперименте на мышцах при двусторонней окклюзии сонных артерий в течение 30 минут, с последующей оценкой реперфузии мозга [186]. Отмечается снижение уровня BDNF вследствие гипоперфузии с последующей реперфузией, что отражает снижение его защитного влияния на нейроны [185].

В Таблице 12 представлены сравнительные данные о показателях белков S100b, неспецифической энлазы (NSE), нейротрофического фактора мозга (BDNF) в периферической крови в указанных группах пациентов.

Таблица 12 – Молекулярно-биологические показатели в исследуемых группах

Показатели	Группа А	Группа В	U	p
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]		
S100b до операции, нг/мл	0,44 [0,10; 1,04]	0,61 [0,35; 0,82]	152	0,811
S100b, 6 месяцев после операции, нг/мл	0,68 [0,32; 0,95]	0,98 [0,68; 1,32]	126	0,567
Неспецифическая энолаза (NSE), до операции, нг/мл	2,40 [0,87; 5,62]	1,93 [0,87; 4,61]	139	0,504
Неспецифическая энолаза (NSE), 6 месяцев после операции, нг/мл	5,65 [3,53; 7,19]	5,22 [3,09; 5,83]	115	0,340
BDNF, до операции, нг/мл	246,0 [126,8; 2078,1]	1603,0 [324,25; 4045,5]	99	0,042*
BDNF, на 1 сутки после операции, пг/мл	207,0 [131,75; 629,75]	538,75 [250,0; 2276,0]	100	0,048*
BDNF, через 6 месяцев после операции, пг/мл	3487,5 [1579,9; 4976,0]	2913,0 [1537,5; 4780,25]	136	0,168

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

В периферической крови у пациентов группы А (с перенесенным нарушением мозгового кровообращения в анамнезе) определялось более низкое содержание нейротрофического мозгового фактора (BDNF) как до оперативного вмешательства, так и на 1 сутки после него. Сравнивая динамику изменения данного показателя в обеих группах, как было описано выше, выявляется достоверное повышение уровня белка BDNF после каротидной эндартерэктомии,

как у пациентов с ОНМК в анамнезе $Z=2,74$ ($p=0,006$), так и у пациентов без него $Z=2,58$ ($p=0,009$).

3.3. Роль каротидной эндартерэктомии в динамике изменения параметров когнитивного статуса головного мозга

Доказано влияние каротидной эндартерэктомии на профилактику ишемических событий, как в группе «симптомных», так и «асимптомных» пациентов. Но до конца не ясна роль параметров каротидной эндартерэктомии (время пережатия внутренней сонной артерии, использование временного внутрипросветного шунтирования) на более тонкие изменения, в том числе на динамику когнитивного статуса пациентов в послеоперационном периоде. Нами был проведен анализ параметров КЭАЭ в указанных группах.

В Таблице 13 указаны основные параметры проводимого вмешательства в обеих группах пациентов.

Таблица 13 – Основные параметры проводимого вмешательства в группах А и В

Показатель/ Группа	Тип КЭАЭ	Степень стеноза ВСА Me [LQ;UQ]	Время пережатия ВСА (сек) Me [LQ;UQ]	ВВШ	КДС в ВСА (см\сек) Me [LQ;UQ]	ИР в ВСА Me [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]

Продолжение Таблицы 13

Группа	Классическая –	80%	1677,5	9	23,3	0,68
В	21	[71,25;85]	[1500; 1787]	(20%)	[16,4;	[0,62;
(n=45)	Эверсионная –				25,4]	0,77]
	24					
P	-	0,878	0,998	0,728	0,899	0,939

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

Согласно вышеуказанной таблице нами был проведен анализ данных в группах пациентов как с предшествующими ишемическими нарушениями до оперативного вмешательства, так и без них. В группах А и В не было выявлено различий по основным показателям.

В группе А («симптомные») не было обнаружено достоверных различий в когнитивном статусе, оцененном по шкалам между пациентами, у которых проводилась классическая каротидная эндалтерэктомия и у которых была использована эверсионная методика. До оперативного вмешательства данные группы пациентов также были сопоставимы и не имели различной степени когнитивной дисфункции (Таблица 14).

В группе «симптомных» больных у 7 пациентов использовался временный внутрипросветный шунт. В данной когорте пациентов не выявлено статистически значимых изменений когнитивного статуса как до вмешательства, так и в последующих периодах оценки.

Таблица 14 – Данные оценки по когнитивным шкалам MMSE, FAB и Моса-test при различных типах каротидной эндартерэктомии в группе А

Показатель/ Группа	MMSE	MMSE	MMSE	MMSE	FAB	FAB	FAB	Моса	Моса	Моса
	V0 Me LQ;UQ	V1 Me LQ;UQ	V2 Me LQ;UQ	V3 Me LQ;UQ	V0 Me LQ; UQ	V2 Me LQ; UQ	V3 Me LQ; UQ	V0 Me LQ; UQ	V2 Me LQ; UQ	V3 Me LQ; UQ
К- КЭАЭ (n=23)	27 26;28	27 26;28	27 26;28	28 27;29	16 14;17	17 15;17	17 16;17	25 22;25	25 23;26	25 23;26
Э- КЭАЭ (n=22)	26,5 25;28	27 25;28	27,5 26;29	28 27;29	15 14;16	15 14;16	16 15;17	23 22;24	24,5 23;25	25 23;26
p	0,564	0,213	0,665	0,639	0,227	0,105	0,279	0,313	0,367	0,227

Примечание – К-КЭАЭ – классическая каротидная эндартерэктомия; Э-КЭАЭ – эверсионная каротидная эндартерэктомия; V0 – до оперативного вмешательства; V1- 1 сутки после операции; V2 – 1 месяц после операции; V3 – 6 месяцев после операции.

При анализе нейрофизиологических параметров не было обнаружено статистически значимых различий между типом операции и показателями ЭЭГ, когнитивного вызванного потенциала P300 и BCP (Таблица 15).

В данной таблице представлены латентность потенциала P300, его амплитуда и суммарный показатель вариабельности величин R-R интервалов BCP.

Таким образом, статистически достоверных различий по вышеуказанным параметрам между классическим и эверсионным типами эндартерэктомии выявлено не было.

Таблица 15 – Нейрофизиологические показатели при различных типах каротидной эндартерэктомии в группе А

Показатели	Классическая КЭАЭ	Эверсионная КЭАЭ	p
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
Латентность P300 в отведении Cz после операции; мс	347 [327;371]	321 [308;343]	0,441
Амплитуда потенциала P300 в отведении Fz после операции, мкВ	2,91 [2,72;3,01]	2,42 [2,1;3,4]	0,530
СКО ВСР, мс	19 [16;25]	19 [15;21]	0,878

Примечание – * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$); P-300 – когнитивный вызванный потенциал P300; СКО ВСР – суммарный показатель вариабельности величин интервалов R-R; ВСР – вариабельность сердечного ритма.

Рассматривая параметры биохимического статуса головного мозга важно также отметить, что тип каротидной эндартерэктомии не оказывал влияния на показатели белков S100b, нейрон специфичной энолазы (NSE), а также мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в различные сроки относительно вмешательства (Таблица 16).

Оценивая роль внутрипросветного временного шунтирования во время проведения оперативного вмешательства важно сказать, что оно достоверно не влияло на параметры церебральных белков.

Таблица 16 – Данные уровней белка S100b, нейрон специфичной энолазы (NSE), мозгового нейротрофического фактора (BDNF) при различных типах каротидной эндартерэктомии в группе А

Показатель/ Группа	S100b	S100b	S100b	NSE	NSE	NSE	BDNF	BDNF	BDNF
	V0	V1	V3	V0	V1	V3	V0	V1	V3
	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
	LQ;UQ	LQ;UQ	LQ;UQ	LQ;UQ	LQ;UQ	LQ;UQ	LQ;UQ	LQ;UQ	LQ;UQ
К-КЭАЭ	0,79	0,7	0,88	1,97	2,09	5,97	150,2	160	3724,7
	0,09;	0,10;	0,31;	0,86;	0,51;	3,52;	126,8;	131,7;	1579,9
(n=23)	1,03	0,86	0,95	5,62	3,02	7,18	2078,1	629,7	4976
Э-КЭАЭ	0,42	0,12	0,34	2,70	1,33	4,15	809,7	285	2987
	0,04;	0,04;	0,2;	1,18;	0,75;	2,92;	206,7	200;	880;
(n=22)	0,74	0,53	0,74	4,73	2,5	5,9	1900,6	480	4950
p	0,130	0,072	0,111	0,733	0,540	0,236	0,226	0,595	0,391

Примечание – К-КЭАЭ – классическая каротидная эндартерэктомия; Э-КЭАЭ – эверсионная каротидная эндартерэктомия; V0 – до оперативного вмешательства; V1- 1 сутки после операции; V2 – 1 месяц после операции; V3 – 6 месяцев после операции.

Время пережатия внутренней сонной артерии в обеих подгруппах достоверно не отличалось. В подгруппе с классической КЭАЭ оно составляло $1567 \pm 190,1$ сек, а с эверсионной КЭАЭ $1597 \pm 226,6$ ($p=1,0$). Данные ультразвукового исследования после проведенного оперативного вмешательства также не различались в обеих подгруппах (Таблица 17).

Таким образом, тип каротидной эндартерэктомии как изолированный показатель не оказывает влияния на гемодинамику каротидной бифуркации по данным ультразвукового исследования.

Также показатели времени пережатия при использовании различных методик достоверно не отличаются между различными методиками проведения эндартерэктомии.

Таблица 17 – Данные времени пережатия и ультразвуковых показателей при различных типах каротидной эндартерэктомии в группе А

Показатель/ Группа	Время пережатия ВСА (сек) Me [LQ;UQ]	КДС в ВСА (см\сек) Me [LQ;UQ]	ИР в ВСА Me [LQ;UQ]
Классическая-КЭАЭ (n=23)	1567 [1390;1780]	25,54 [17,1;26,7]	0,68 [0,62;0,73]
Эверсионная-КЭАЭ (n=22)	1597 [1335;1723]	18,37 [15,7; 23,4]	0,68 [0,65;0,73]
P	0,759	0,09	0,766

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

В группе пациентов, имевших в анамнезе нарушение мозгового кровообращение, сравнивая биохимические показатели и время пережатия внутренней сонной артерии, стоит отметить, что имеется прямая взаимосвязь между уровнем белка NSE на 1 сутки и временем пережатия ВСА интраоперационно ($r=0,567$, $p \leq 0,005$).

Полученные данные отражают повреждение нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера во время операции: при чем дольше было время пережатия тем выше был уровень нейрон специфической энолазы в периферической крови (Рисунок 20).

Таким образом данный белок отражает транзиторное нарушение перфузии мозга во время пережатия внутренней сонной артерии. При этом дальнейших изменений уровня данного протеина выявлено не было.

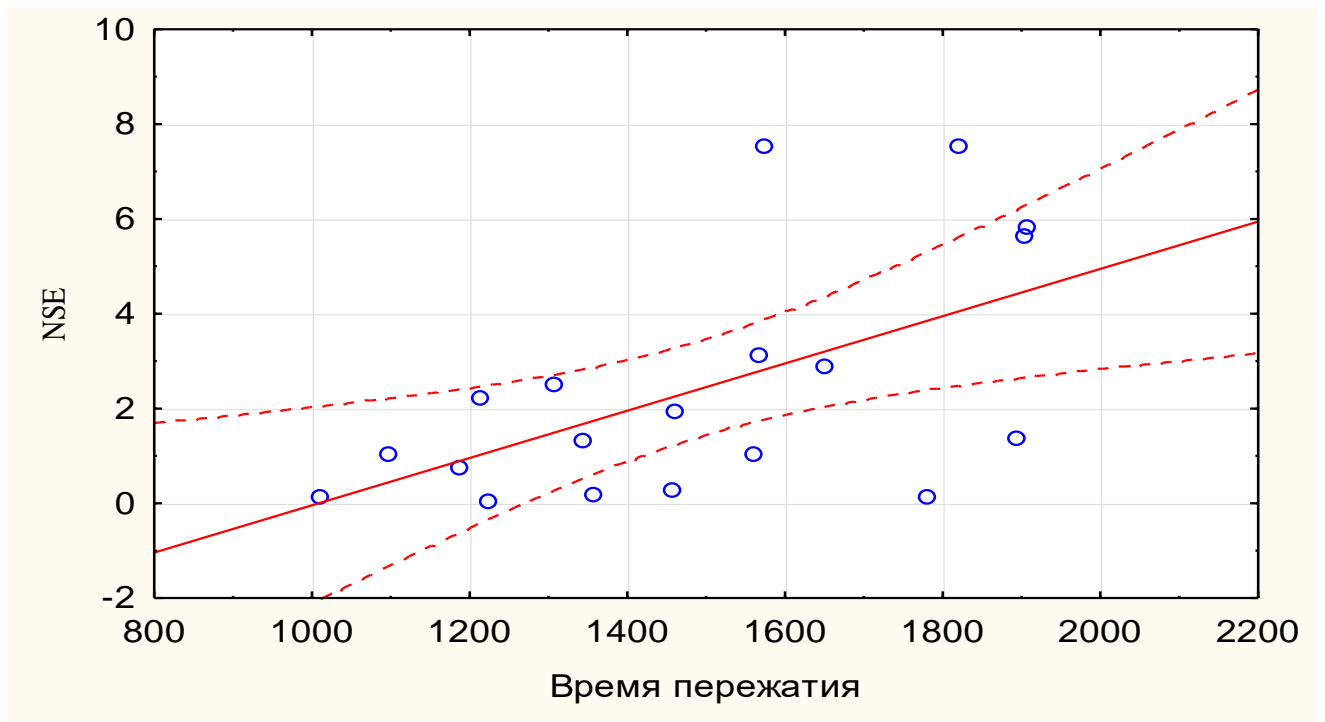


Рисунок 20 – Корреляционный анализ между уровнем белка NSE на 1 сутки после операции и временем пережатия внутренней сонной артерии интраоперационно в группе А

В группе В («асимптомные») также не обнаружено достоверных различий в когнитивном статусе, оцененном по вышеуказанным шкалам между пациентами, у которых проводилась как классическая каротидная эндартерэктомия, так и эверсионная. До оперативного вмешательства данные группы пациентов также были сопоставимы и не имели различной степени когнитивных сосудистых расстройств. (Таблица 18).

Также мы сравнили показатели ультразвукового исследования – конечная диастолическая скорость (КДС) и индекс резистентности во внутренней сонной артерии после оперативного вмешательства. В подгруппах по типу каротидной эндартерэктомии различий выявлено не было. Можно отметить, что тип каротидной эндартерэктомии не влияет на гемодинамику каротидной бифуркации, при том, что две методики отличаются. При эверсионном типе вмешательства формируется необифуркация, а при классическом происходит увеличение просвета за счет ушивания артериотомического отверстия синтетической заплатой.

Таблица 18 – Данные оценки по когнитивным шкалам MMSE, FAB и Moca-test при различных типах каротидной эндартерэктомии в группе В

Показатель/ Группа	MMSE	MMSE	MMSE	MMSE	FAB	FAB	FAB	Moca	Moca	Moca
	V0 Me LQ;UQ	V1 Me LQ;UQ	V2 Me LQ;UQ	V3 Me LQ;UQ	V0 Me LQ; UQ	V2 Me LQ; UQ	V3 Me LQ; UQ	V0 Me LQ; UQ	V2 Me LQ; UQ	V3 Me LQ; UQ
К- КЭАЭ (n=23)	27 25;28	27 25;29	28 27;29	28 27;29	17 16;18	17 16;17	17 16;18	24,5 23;27	25 23;26	25,5 24;27
Э- КЭАЭ (n=22)	27 26;28	27,5 26;28	27,5 26;29	27,5 27;29	15,5 15;17	16 16;17	16 16;17	24 23;25	25 24;26	26 25;26
p	0,956	0,912	0,911	0,713	0,100	0,280	0,230	0,421	0,979	0,938

Примечание – К-КЭАЭ – классическая каротидная эндартерэктомия; Э-КЭАЭ – эверсионная каротидная эндартерэктомия; V0 – до оперативного вмешательства; V1- 1 сутки после операции; V2 – 1 месяц после операции; V3 – 6 месяцев после операции.

При анализе нейрофизиологических параметров в группе «асимптомных» пациентов также не было обнаружено статистически значимых различий между типом операции и показателями ЭЭГ, когнитивного вызванного потенциала P300 и ВСР (Таблица 19).

В данной группе прослеживается та же тенденция, что и в группе симптомных пациентов, где видно, что тип каротидной эндартерэктомии не оказывает влияние на нейрофизиологические параметры.

Таблица 19 – Нейрофизиологические показатели при различных типах каротидной эндартерэктомии в группе В

Показатели	Классическая КЭАЭ	Эверсионная КЭАЭ	p
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
Амплитуда потенциала P300 в отведении Fz после операции, мкВ	2,96 [2,4;4,42]	2,38 [2,1;3,8]	0,421
СКО ВСР, мс	15 [14;20]	18 [10;28]	0,537

Примечание – * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$); КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия; P-300 – когнитивный вызванный потенциал P300; СКО ВСР – суммарный показатель варибельности величин интервалов R-R; ВСР – варибельность сердечного ритма.

Рассматривая параметры биохимического статуса головного мозга важно также отметить, что тип каротидной эндартерэктомии не оказывал влияния на показатели белков S100b, нейрон специфичной энолазы (NSE), а также мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в послеоперационном периоде как на 1 сутки, так и через 6 месяцев в группе В. Однако исходный уровень белка S100b в подгруппе пациентов, которым проводилась эверсионная каротидная эндартерэктомия был выше в 2,2 раза ($Z = -2,5404294$; $p = 0,01$) (Таблица 20). Данный параметр отражает лишь небольшую разнородность групп, включенных в исследование и разделенных по типу оперативного вмешательства.

При этом важно отметить, что прочие параметры, включающие в себя тестирование по нейропсихическим шкалам (MMSE, FAB, MoCA-test), а также нейрофизиологические показатели (ЭЭГ, P300, ВСР) достоверных отличий между собой не имели.

Таблица 20 – Данные уровней белка S100b, нейрон специфичной энолазы (NSE), мозгового нейротрофического фактора (BDNF) при различных типах каротидной эндартерэктомии в группе В

Показатель/ Группа	S100b	S100b	S100b	NSE	NSE	NSE	BDNF	BDNF	BDNF
	V0	V1	V3	V0	V1	V3	V0	V1	V3
	Me LQ;UQ	Me LQ;UQ	Me LQ;UQ	Me LQ;UQ	Me LQ;UQ	Me LQ;UQ	Me LQ;UQ	Me LQ;UQ	Me LQ;UQ
К- КЭАЭ (n=21)	0,38 0,18; 0,64	0,31 0,22; 0,42	0,7 0,40; 0,97	1,41 0,63; 3,11	1,17 0,81; 3,22	4,76 3,52; 5,54	1541,5 160; 2105	395 131,5; 1355	2553,7 1738,6 3071
Э- КЭАЭ (n=24)	0,83 0,69; 1,05	0,89 0,45; 0,91	0,78 0,6; 1,31	4,74 1,14; 5,62	2,81 1,69; 4,15	5,32 2,76; 6,23	4045,5 1024,7; 5410,7	1807 510,5; 2277	4562,5 1221,75; 5508
P	0,011*	0,455	0,524	0,090	0,459	0,772	0,125	0,244	0,685

Примечание – * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$); К-КЭАЭ – классическая каротидная эндартерэктомия; Э-КЭАЭ – эверсионная каротидная эндартерэктомия; V0 – до оперативного вмешательства; V1- 1 сутки после операции; V2 – 1 месяц после операции; V3 – 6 месяцев после операции.

Согласно полученным данным временное внутрипросветное шунтирование, используемое во время операции, достоверно не влияло ни на показатели когнитивного статуса, оцененные по шкалам MMSE, FAB, MoCA-тест, ни на параметры церебральных белков (S100b, NSE, BDNF) в различные сроки относительно проведенного оперативного вмешательства.

Рассматривая время пережатия внутренней сонной артерии во время оперативного вмешательства важно отметить, что оно достоверно не отличалось между подгруппами с разной методикой эндартерэктомии. Также нами получены данные, что ультразвуковые показатели в обеих подгруппах достоверно не отличались (Таблица 21).

Таблица 21 – Данные времени пережатия и ультразвуковых показателей при различных типах каротидной эндартерэктомии в группе В

Показатель/ Группа	Время пережатия ВСА (сек) Me [LQ;UQ]	КДС в ВСА (см\сек) Me [LQ;UQ]	ИР в ВСА Me [LQ;UQ]
Классическая- КЭАЭ (n=21)	1677,5 [1544;1721]	23,89 [21,4;26,1]	0,68 [0,62;0,72]
Эверсионная-КЭАЭ (n=24)	1722 [1502;1870]	21,63 [15,7;25,3]	0,64 [0,62;0,75]
P	0,625	0,447	0,989

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

Сравнивая показатели когнитивного статуса и времени пережатия в группе пациентов без нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, стоит отметить, что имеется обратная взаимосвязь между оценкой по шкале FAB через 1 месяц и временем пережатия ВСА интраоперационно ($r=-0,701$, $p\leq 0,005$). Это отражает тенденцию в снижении когнитивного статуса пациентов «асимптомной» группы при повышении времени пережатия внутренней сонной артерии во время проведения эндартерэктомии (Рисунок 21).

Нами предложена модель множественной регрессии, описывающая взаимосвязи между показателем по шкале FAB через 6 месяцев после операции. Характеристики данной модели представлены в Таблице 22.

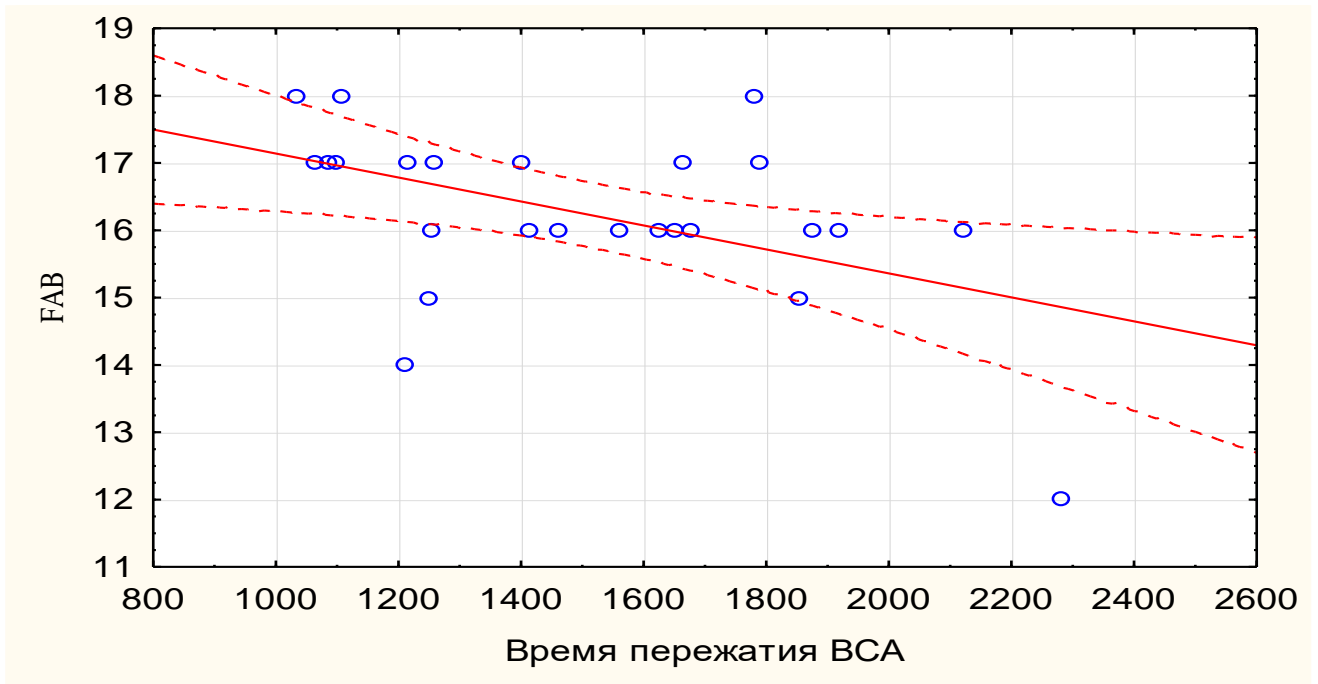


Рисунок 21 – Корреляционный анализ между уровнем балльной оценки по шкале FAB через 1 месяц после операции и временем пережатия внутренней сонной артерии интраоперационно в группе В.

Таблица 22 – Модель множественной регрессии для прогнозирования уровня баллов FAB через 6 месяцев после операции.

Параметр	b	SE b	t	p
Свободный член (Intercept)	13,6	1,8	7,26	0,001
Степень выраженности стеноза	-0,07	0,02	-2,65	0,010
Средняя амплитуда альфа-колебаний ЭЭГ, затылочные отведения на стороне поражения	0,05	0,02	2,30	0,025

Коэффициент множественной корреляции для данной модели составил 0,43, критерий Фишера 6,5, $p=0,003$.

Зависимость уровня FAV от степени выраженности стеноза на стороне поражения и средней амплитуды альфа-колебаний на стороне стеноза описывается следующим уравнением множественной линейной регрессии:

$$Y_{\text{FAV}} = 13,6 - 0,07 * \text{степень стеноза} + 0,05 * \text{средняя амплитуда альфа-ритма}$$

Как следует из модели, наибольшее влияние из исследуемых показателей, на характеристики лобной когнитивной дисфункции после операции оказывают показатели степени выраженности стеноза, сопряженные с нарушением гемодинамики головного мозга, а также характеристики основного ритма ЭЭГ на стороне поражения.

Таким образом, между группами А и В не было обнаружено достоверных различий по основным ангиологическим (степень стеноза ВСА, количество пациентов с ВВШ, время пережатия ВСА интраоперационно, уровень КДС и ИР по данным ультразвукового исследования после проведения вмешательства), а также нейрофизиологическим показателям (ЭЭГ, когнитивный вызванный потенциал P300, ВСР). Также не выявлено различий в группах «симптомных» и «асимптомных» пациентов по типу каротидной эндартерэктомии в аспекте когнитивного статуса. Уровень же церебральных протеинов не отличался, кроме показателя белка S100b в группе В до операции, где при эверсионной методике он был выше. Стоит отметить корреляции между временем пережатия ВСА интраоперационно и уровнем когнитивного статуса, что отражает необходимость в уменьшении длительности интраоперационной окклюзии артерии для сохранения когнитивного статуса.

Белов Ю.В. с соавт. (2018) также не указывает на связь между типом каротидной эндартерэктомии и нейропсихологической дисфункцией. В исследование было включено 100 пациентов, у которых проводилось сравнение когнитивного статуса и его зависимость от типа проводимого вмешательства. При этом статистически значимых различий когнитивного тестирования пациентов в подгруппах эверсионной и классической методики не выявлено [22].

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

Фактор наличия острого нарушения мозгового кровообращения имеет большую роль в определении динамики клинического статуса у пациентов со стенозом сонных артерий, подвергающихся каротидной эндартерэктомии, в том числе в аспекте формирования когнитивных сосудистых расстройств.

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, с помощью указанных выше параметров. 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% (Таблица 23).

Таблица 23 – Параметры модели логит-регрессионного анализа

Параметры	Значение	t; p- значение	Отношение шансов
Мощность тета-колебаний ЭЭГ в срединном фронтальном отведении (Fz)	-0,06	2,07;0,043	1,4
Степень выраженности стеноза	0,07	2,03;0,046	1,1

Согласно Таблице 23, наиболее значимыми факторами в выделении групп с перенесённым нарушением мозгового кровообращения или же без него являлась мощность тета-колебаний ЭЭГ в срединном фронтальном отведении (Fz), а также степень выраженности стеноза на стороне поражения.

С целью анализа значимости комплекса ангиологических, нейрофизиологических, молекулярно-биохимических показателей в оценке клинико-функциональных исходов у пациентов с точки зрения возможностей мозга по адаптации к перенесенному нарушению перфузии как симптомных, так и асимптомных пациентов подвергающихся каротидной эндартерэктомии, нами была создана модель искусственной нейронной сети (ИНС), позволяющая классифицировать больных в соответствующие группы на основе данных показателей.

Была построена ИНС, представляющая собой многослойный персептрон с 10 входными нейронами, 8 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными (MLP 10-10-2), производительность обучения составила 100%, производительность тестовой выборки 98% (большее число ошибок было совершено в группе асимптомных пациентов); площадь под ROC кривой составила 0,980 (хорошее качество модели).

В Таблице 24 указаны параметры, которые влияли на отбор пациента в ту или иную группу. Показатели распределены в таблице согласно их значимости для решения задачи классификации в порядке убывания.

Таблица 24 – Показатели, используемые для прогнозирования искусственной нейронной сети в порядке убывания

Показатели	Чувствительность	Ранг показателя
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 0-Р3 Р300 в срединном фронтальном отведении (Fz)	1,21	3
Латентность Р300 в срединном фронтальном отведении (Fz)	1,20	4
Латентность N2 в срединном фронтальном отведении (Fz)	1,18	5
Суммарный показатель variability 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 – Р-300 – когнитивный вызванный потенциал Р300; ВСР – variability сердечного ритма; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Согласно Таблице 24, 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 Р300. При этом параметры электроэнцефалограммы и variability сердечного ритма, а также степени стеноза внутренней сонной артерии играли меньшую роль.

Увеличение мощности медленно-волновой составляющей ЭЭГ, а также снижение амплитуды компонентов Р2 и Р3 эндогенного вызванного потенциала Р300 и увеличение низкочастотной составляющей спектра ВСР в группе А, отражают замедление основного ритма, снижение активности механизмов опознания и принятия решения в отношении стимула, усиление симпатических

влияний в данной группе пациентов, что связано с большей выраженностью когнитивных нарушений [56, 156].

Рассматривая молекулярно-биологические параметры, ассоциированные с изменением статуса церебральных клеток, глии, ГЭБ, стоит отметить, что данные показатели были снижены у пациентов, перенесших ОНМК в анамнезе. При этом нейротрофический фактор мозга (BDNF) оказывающий защитное действие путем ускорения формирования синапсов и синаптической пластичности демонстрировал более низкий уровень у больных с инсультом в анамнезе, что отражает декомпенсацию адаптивных процессов головного мозга в данной группе пациентов [72, 79].

При оценке клиничко-функциональных особенностей пациентов в аспекте сохранности когнитивных функции выявлена значимая роль стресс-лимитирующих механизмов (повышение вариабельности сердечного ритма) в группе А, а в группе В активность ассоциативных зон коры (N2 компонент когнитивного вызванного потенциала P300 в центральном фронтальном отведении), как аспект высокого уровня когнитивных функций. Модель логит-регрессионного анализа позволила верифицировать роль замедления основного ритма ЭЭГ, а также степень выраженности стеноза внутренней сонной артерии на стороне вмешательства в выделении групп пациентов как с ОНМК в анамнезе, так и без него.

Комплексная модель оценки ангиологических, нейрофизиологических, молекулярно-биологических параметров у пациентов с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий подвергающихся каротидной эндартерэктомии как перенесенным нарушением мозгового кровообращения, так и без него позволяет говорить о наличии потенциала головного мозга в аспекте сохранности когнитивного статуса, где установлена высокая значимость мозговых нейротрофических факторов и характеристик когнитивного вызванного потенциала.

3.5. Нейрофизиологические и ангиологические предикторы когнитивных сосудистых расстройств после каротидной эндартерэктомии

Учитывая множественность факторов, влияющих на когнитивные функции, мы предложили формализованный подход в оценке когнитивного статуса на основе кластерного анализа. Он проведен на основе динамики когнитивных функций до и после операции по шкалам FAB и MoCA-test и выделены подгруппы пациентов с разной степенью сохранности когнитивного статуса.

В Таблице 25 отражены результаты кластерного анализа на основе изменений показателей FAB, MoCA-test до операции и через 6 месяцев после операции.

Таблица 25 – Динамика показателей когнитивных шкал FAB, MoCA-test у пациентов, разделенных на кластеры по динамике когнитивного статуса

Показатели	Кластер 1 (n=70)	Кластер 2 (n=20)	Статистические показатели	
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	U(Z)	p
FAB, до операции	17 [17;18]	16 [14;16]	70 (3,6)	0,001
FAB, через 6 месяцев после операции	18 [17;18]	16 [16;17]	62 (3,8)	0,001
MoCA-test, до операции	26 [25;28]	23 [22;24]	43 (4,3)	0,001
MoCA-test, через 6 месяцев после операции	27 [26;29]	25 [24;26]	33 (4,6)	0,001

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.

Кластеризация проведена по шкале MoCA-test, так как в группах А и В было статистически значимое улучшение именно по данной шкале.

В кластере 1 процент «симптомных» пациентов составил 45%, «асимптомных» – 55%. В кластере 2 – 58% и 32% соответственно, достоверных различий не выявлено (хи-квадрат 0,58; $p=0,445$).

Для комплексной оценки предикторов когнитивных сосудистых расстройств у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, мы использовали технологии машинного обучения.

Сравнивая нейрофизиологические показатели в указанных кластерах, выявлена более высокая мощность бета-колебаний ($Z=2,01$; $p=0,048$) и более высокая амплитуда компонента P3 когнитивного вызванного потенциала P300 в лобных отведениях ($Z=2,25$; $p=0,024$) в кластере с оптимальным когнитивным статусом (кластер 1). При исследовании вариабельности сердечного ритма в кластере 1 отмечена большая вариабельность R-R интервалов по показателю среднего квадратичного отклонения (СКО) и мощности высокочастотной составляющей спектра (HF) (Таблица 26).

Таблица 26 – Нейрофизиологические показатели в указанных кластерах пациентов

Показатели	Кластер 1	Кластер 2	Статистические показатели	
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	U(Z)	p
Мощность бета-колебаний ЭЭГ в F3, мкВ*мс	5 [4;6]	4 [3;5]	48(2,01)	0,048*
Амплитуда потенциала P3 в отведении P3 после операции, мкВ	6,9 [2,9;7,4]	2,8 [0,9;6,4]	14,5 (2,25)	0,024*
Амплитуда потенциала P3 в отведении Cz после операции, мкВ	6,4 [5,8;8,0]	2,4 [0,8;5,4]	9 (2,73)	0,007*
СКО ВСР, мс	29 [16;44]	17 [10;25]	45 (2,12)	0,034*
Мощность высокочастотных колебаний (ВЧ) ВСР, мс	177 [36;328]	26 [17;120]	48 (1,9)	0,047*

Примечание – * – статистически значимое отличие ($p<0,05$); P-300 – когнитивный вызванный потенциал P300; СКО ВСР – суммарный показатель вариабельности величин интервалов R-R; ВСР – вариабельность сердечного ритма.

В таблице 27 представлены корреляции нейрофизиологических показателей и уровня балльной оценки когнитивных функций в кластерах.

Таблица 27 – Корреляции нейрофизиологических препаратов в кластерах

Группы показателей	Кластер 1		Кластер 2	
	Rs	p	Rs	p
Амплитуда P300 в срединном фронтальном отведении и шкала FAB и, до операции	0,494	0,044*	-	-
Шкала MoCA-test и амплитуда P300 в центральном отведении Cz, до операции	-	-	0,632	0,029*
Шкала MoCA-test и амплитуда P300 в центральном отведении Cz, через 6 месяце после операции	-	-	0,539	0,039*

Примечание – * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$); P300 – когнитивный вызванный потенциал P300.

Согласно Таблице 27 определяются достоверные корреляции между амплитудой потенциала P300 и уровнем балльной оценки когнитивных функций до операции (для обоих кластеров) и через 6 месяцев после вмешательства (для 2 кластера).

Решение задачи прогнозирования предикторов когнитивных сосудистых расстройств в комплексной оценке клинико-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. Подробные характеристики модели приведены в Таблице 28.

Таблица 28 – Характеристики искусственной нейронной сети

Архитектура нейронной сети	Производительность обучения	Тестовая производительность	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации скрытых нейронов	Функция активации выходных нейронов
Многослойный персептрон (MLP 8-6-2)	100%	89%	BFGS 37 (алгоритм Broyden – Fletcher-Goldfarb-Shanno)	Сумма квадратов	Логистическая	Тождественная

Согласно Таблице 28 производительность обучения составила 100%, тестовая производительность 89%.

Площадь под кривой операционных характеристик (ROC-кривой) модели составила 0,996, что отражает хорошее качество модели. График ROC-кривой представлен на Рисунке 22.

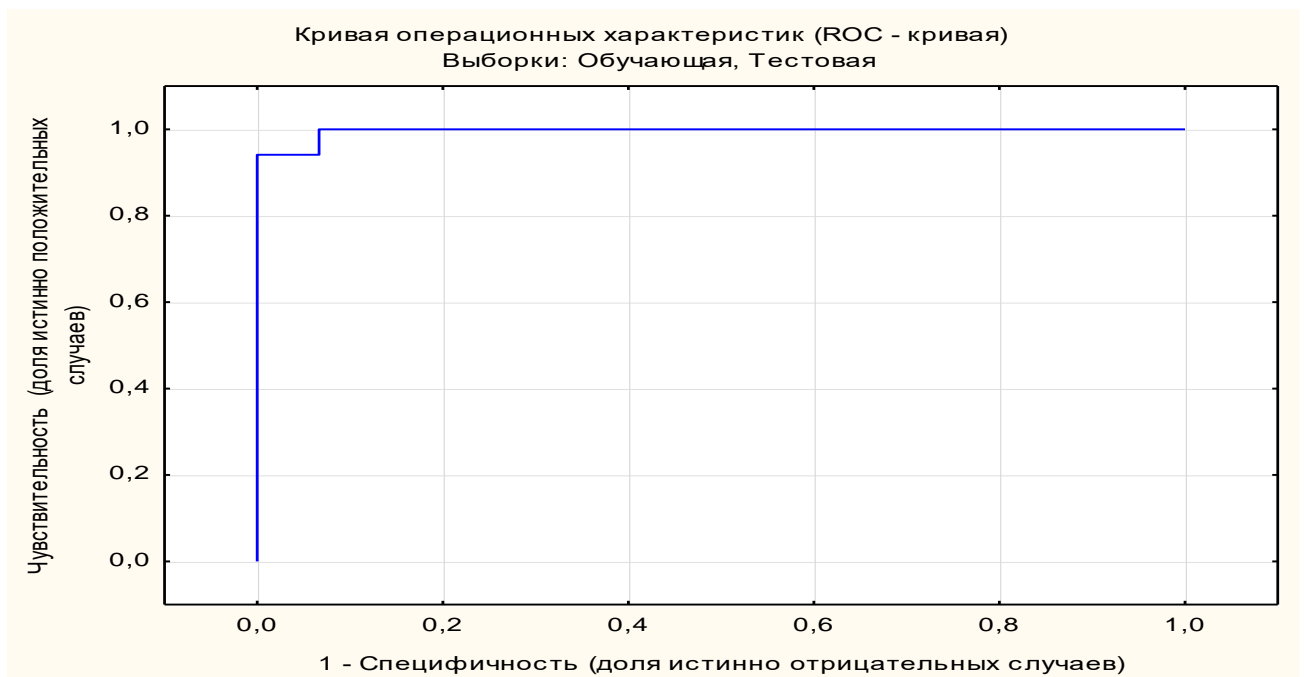


Рисунок 22 – ROC –кривая модели прогнозирования динамики когнитивных функций у пациентов с каротидным стенозом

В Таблице 29 представлены проценты верных решений для каждого из кластеров.

Таблица 29 – Проценты верных решений для кластеров испытуемых (тестовая выборка)

Вариант решения	Кластер 1	Кластер 2	Всего
Верное	94%	100%	97%
Неверное	6%	0%	3%

По данным тестирования алгоритм продемонстрировал более высокую чувствительность в выделении кластера со сниженным когнитивным статусом, однако, при этом меньшую специфичность.

В качестве параметров, используемых для прогнозирования, использовались следующие данные:

- тип операции (качественная переменная: классическая или эверсионная),
- наличие ишемического инсульта в зоне пораженного бассейна в анамнезе (качественная переменная – отсутствие или наличие), время пережатия сонной артерии во время операции (количественная переменная, секунды),
- межпиковая амплитуда N2-P3 потенциала P300 (в отведении Cz), регистрируемого до операции (количественная переменная, мкВ),
- латентность P3 компонента потенциала P300 (в отведении Cz), регистрируемого до операции (количественная переменная, мс),
- степень выраженности стеноза каротидных сосудов на стороне поражения по методике NASCET (в процентах).

Данные параметры были использованы ввиду их простоты и доступности исследования при поступлении пациента в любой стационар, выполняющий вмешательства на экстракраниальном отделе брахиоцефальных артерий

Чувствительность показателей (ранжированная в порядке убывания), используемых для решения задачи классификации, представлена в Таблице 30.

Таблица 30 – 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

Таким образом, с выходных нейронов ИНС получаются значения кластера, к которому будет относиться пациент:

- кластер 1 – пациенты с оптимальным когнитивным статусом,
- кластер 2 – пациенты с сниженным когнитивным статусом.

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.

3.6. Клинические примеры

Клинический пример №1.

Пациент Н., 1958 г.р., поступил в отделение сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязань. Установлен диагноз: Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Стеноз внутренней сонной артерии слева 70%. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность IV степени, состояние после перенесенного ишемического инсульта в левом каротидном бассейне (1 месяц до поступления в стационар). Из сопутствующих заболеваний у пациента выявлена Гипертоническая болезнь III ст., контролируемая, риск 4. По данным ультразвукового обследования брахиоцефальных артерий до операции: в луковиче ВСА слева гетерогенная атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет артерии на 75% (V_{ps} – 250 см/сек), в луковиче ВСА справа гетерогенная атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет артерии на 30%. Остальные артерии без патологии. По данным компьютерной томографии с контрастным усилением брахиоцефальных артерий: в луковиче ВСА слева атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет на 70%, остальные артерии без патологии.

Пациенту была выполнена оценка когнитивного статуса до операции по шкалам MMSE, FAB, MoCA-test (Таблица 31).

Таблица 31 – Параметры когнитивного статуса пациента до оперативного вмешательства

	MMSE, балл	FAB, балл	MoCA-test, балл
До оперативного вмешательства	26	17	25

Также до оперативного вмешательства была проведена регистрация ЭЭГ, когнитивного вызванного потенциала P300, ВСП. Межпиковая амплитуда когнитивного вызванного потенциала P300 N2-P3 в отведении Cz составила 2,89

мкВ, Латентность когнитивного вызванного потенциала P300 P3 в отведении Cz – 335,0 мс.

Пациенту было выполнена эверсионная каротидная эндартерэктомия без применения временного внутрипросветного шунта под комбинированной анестезией. Время пережатия внутренней сонной артерии составило 1456 секунды.

Послеоперационный период протекал без особенностей, очаговая неврологическая симптоматика на прежнем уровне. Пациент выписан на 7 суток после проведенного вмешательства.

На контрольных визитах на 1 сутки, через 1 и 6 месяцев после операции было проведено нейропсихическое тестирование по шкалам MMSE, FAB, MoCA-test (Таблица 32).

Таблица 32 – Параметры когнитивного статуса пациента в различные сроки относительно оперативного вмешательства

	MMSE, балл	FAB, балл	MoCA-test, балл
До оперативного вмешательства	26	17	25
1 сутки после вмешательства	27	-	-
1 месяц после вмешательства	27	17	27
6 месяцев после вмешательства	27	18	27

Таким образом после проведенной каротидной эндартерэктомии у данного пациента отмечается улучшение когнитивного статуса по всем тестируемым шкалам к 6 месяцу наблюдения.

Учитывая все вышеуказанные данные, мы, используя искусственную нейронную сеть, основанную на кластеризации пациентов в группы с оптимальным или сниженным когнитивным статусом, провели классификацию данного пациента в кластер используя дооперационные параметры (Рисунок 23).

Кол-во наблюдений для прогноза: Очистить предыдущие значения

#	1.КЛАС...	Time of ...	Stenosi...	AmpN2...	LatP30...	Operati...	Stroke
1	1	1456,00...	70,0000...	2,890000	335,000...	1	да

Рисунок 23 – Кластеризация пациента по входным параметрам нейронной сети.

Согласно полученным результатам, нейронная сеть отнесла пациента в кластер 1 с оптимальным когнитивным статусом, что совпало с параметрами когнитивной оценки в период до 6 месяцев после операции.

Внесение параметров: тип каротидной эндартерэктомии, время пережатия внутренней сонной артерии во время операции позволяет до оперативного вмешательства вводить их в состав предикторов и оценивать их влияние на когнитивный статус конкретного пациента.

Клинический пример №2.

Пациент Н., 1961 г.р., поступил в отделение сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязань. Установлен диагноз: Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Стеноз внутренней сонной артерии справа 75%. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность IV степени, состояние после перенесенного ишемического инсульта в левом каротидном бассейне (2 месяца до поступления в стационар). Из сопутствующих заболеваний у пациента выявлена гипертоническая болезнь III ст., контролируемая, риск 4. По данным ультразвукового обследования брахиоцефальных артерий до операции: в луковиче ВСА слева гетерогенная атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет артерии на 80% ($V_{ps} - 270$ см\сек), в луковиче ВСА справа гетерогенная атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет артерии на 30%. Остальные

артерии без патологии. По данным компьютерной томографии с контрастным усилением брахиоцефальных артерий: в луковице ВСА слева атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет на 75%, остальные артерии без патологии.

Пациенту была выполнена оценка когнитивного статуса до операции по шкалам MMSE, FAB, MoCA-test (Таблица 33).

Таблица 33 – Параметры когнитивного статуса пациента до оперативного вмешательства

	MMSE, балл	FAB, балл	MoCA-test, балл
До оперативного вмешательства	26	16	25

Также до оперативного вмешательства была проведена регистрация ЭЭГ, когнитивного вызванного потенциала P300, ВСП. Межпиковая амплитуда когнитивного вызванного потенциала P300 N2-P3 в отведении Cz составила 2,48 мкВ, Латентность когнитивного вызванного потенциала P300 P3 в отведении Cz – 316,0 мс.

Пациенту было выполнена классическая каротидная эндартерэктомия без применения временного внутрипросветного шунта под комбинированной анестезией. Время пережатия внутренней сонной артерии составило 1672 секунды.

Послеоперационный период протекал без особенностей, очаговая неврологическая симптоматика на прежнем уровне. Пациент выписан на 6 сутки после проведенного вмешательства.

На контрольных визитах на 1 сутки, через 1 и 6 месяцев после операции было проведено нейропсихическое тестирование по шкалам MMSE, FAB, MoCA-test (Таблица 34).

Таблица 34 – Параметры когнитивного статуса пациента в различные сроки относительно оперативного вмешательства.

	MMSE, балл	FAB, балл	MoCA-test, балл
До оперативного вмешательства	26	16	25
1 сутки после вмешательства	25	-	-
1 месяц после вмешательства	25	16	24
6 месяцев после вмешательства	25	16	24

Таким образом после проведенной каротидной эндартерэктомии у данного пациента отмечается снижение когнитивного статуса по шкале MoCA-test и MMSE, при этом уровень оценки по шкале FAB не изменился к 6 месяцу наблюдения.

Учитывая все вышеуказанные данные, мы, используя искусственную нейронную сеть, также провели классификацию данного пациента в кластер используя дооперационные параметры (Рисунок 24).

Кол-во наблюдений для прогноза: Очистить предыдущие значения

#	1.КЛАС...	Time of ...	Stenosi...	AmpN2...	LatP30...	Operati...	Stroke
1	2	1672,00...	75,0000...	2,480000	316,000...	1	да

Рисунок 24 – Кластеризация пациента по входным параметрам нейронной сети

Согласно Рисунку 24 нейронная сеть отнесла пациента в кластер 2 с сниженным когнитивным статусом, что совпало с параметрами когнитивной оценки в период до 6 месяцев после операции.

Таким образом, данный алгоритм позволяет прогнозировать динамику когнитивных функций у пациентов со стенозом сонных артерий, подвергающихся каротидной эндартерэктомии на основе комплекса клинических данных, особенностей оперативного вмешательства, УЗДГ, нейрофизиологических данных, что позволяет оптимизировать фармакотерапию и мероприятия по когнитивной реабилитации у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире проблема острой и хронической сосудисто-мозговой недостаточности, связанной с атеросклерозом экстракраниального отдела сонных артерий, занимает одно из лидирующих мест.

Одним из доказанных методов профилактики развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ). При этом медицинское сообщество стало обращать внимание на более тонкие изменения церебрального статуса пациентов в виде изменений когнитивных функций, изменений мозговых биохимических параметров. Данные показатели являются более сложно параметрируемыми, но в то же время играют очень большую роль в социальной адаптации больных. Оценивая когнитивный статус важно сказать о комплексности функционирования головного мозга и взаимосвязи нейронов и глии. Межнейрональные взаимодействия, а также функции самих нейронов основаны на меж- и внутриклеточных нейромедиаторных механизмах, тканевых и внутриклеточных регуляторных факторах.

В литературе нет достаточного количества данных, касающихся комплексной оценки когнитивного статуса пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, как в раннем, так и отдаленном периоде включающую в себя группу нейрофизиологических, ангиологических, молекулярно-биологических параметров, а также методов предиктивной оценки послеоперационной когнитивных сосудистых расстройств. Данные параметры рассмотрены как интегральный показатель клинико-функциональных исходов в отношении изменения когнитивного статуса пациентов, подвергающихся каротидной эндартерэктомии.

С учетом вышеизложенного были определены цель, задачи и дизайн настоящего исследования. Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ № МД-922.2022.3.

В исследование было включено 111 пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, из них 21 пациент составляли контрольную группу, пациенты в которой имели поражения сонных артерий, но отказались от оперативного вмешательства, остальные подвергались каротидной эндартерэктомии.

В зависимости от наличия нарушения мозгового кровообращения в анамнезе пациенты были разделены на следующие группы:

1. Группа А – «симптомные пациенты» имевшие доказанное ОНМК в анамнезе, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия (n = 45);
2. Группа В – «асимптомные пациенты» не имевшие ОНМК в анамнезе, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия (n = 45);
3. Группа С (контроль) – «асимптомные пациенты», которые отказались от оперативного лечения (n = 21).

Согласно дизайну исследования перед оперативным вмешательством, а также в различные сроки послеоперационного периода (1 сутки, 1 месяц, 6 месяцев), пациентам выполнялась комплексная оценка клинических (оценка когнитивного статуса по различным шкалам (MMSE, FAB, MoCA-test, NIHSS)), «симптомность» поражения ВСА, сопутствующие заболевания), ангиологических (тип КЭАЭ, использование временного шунта, длительность пережатия ВСА, конечное диастолическое давление, индекс резистентности в ВСА по данным УЗИ после операции), молекулярно-биохимических (определение в сыворотке белков S100b, NSE, BDNF), нейрофизиологических (регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), когнитивных вызванных потенциалов, вариабельности сердечного ритма (BCR)), генетических параметров (оценка однонуклеотидного полиморфизма по гену нейротрофического фактора мозга BDNF (V66M; V148M; p.Val66Met; c.196G>A; rs6265)). Также методом кластерного анализа пациенты были разделены на различные подгруппы по динамике когнитивных функций в послеоперационном периоде и была сформирована модель, путем создания искусственной нейронной сети, для предикции когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде.

Результаты оценки динамики когнитивного статуса пациентов имевших в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (группа А) после проведения каротидной эндартерэктомии включают статистически значимое улучшение по данным шкалы MMSE на 1 балл ($p < 0.001$) к 6 месяцу; улучшение по данным шкалы MoCA 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. При проведении корреляционного анализа у данной группы пациентов выявлена прямая взаимосвязь между оценкой по шкалам MMSE и MoCA до операции ($r = +0,614$, $p = 0,005$), а также через 6 месяцев ($r = +0,693$, $p = 0,005$).

Рассматривая изменения когнитивного статуса пациентов, которые не имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения после проведения каротидной эндартерэктомии (группа В) обнаружено статистически значимое улучшение только по данным шкалы MoCA-test на 2 балла ($p = 0,03$) к 6 месяцу после оперативного вмешательства, что отражает лишь частичное улучшение когнитивных функций в ответ на церебральную реперфузию. Также не выявлено достоверных различий по шкале MMSE на 1 сутки после оперативного вмешательства по сравнению с исходными данными, что также не отражает предиктивность данной шкалы в упрощенной оценке ранней послеоперационной когнитивной дисфункции и реперфузионного синдрома.

При оценке краткосрочной динамики нейропсихического статуса в контрольной группе С («асимптомные» пациенты, которые отказались от оперативного вмешательства) выявлено, что наличие выраженного церебрального стеноза не ведет к ухудшению нейропсихического статуса пациентов в срок наблюдения равный 6 месяцам.

Рассматривая нейрофизиологические параметры важно отметить, что в обеих группах наблюдалось улучшение параметров когнитивного вызванного потенциала P300, как одного из основных коррелятов когнитивных функций. При этом в группе «симптомных» больных выявлено улучшение к 6 месяцам после оперативного вмешательства как латентности, так и амплитуды, а у «асимптомных» только латентности. В качестве объективного

нейрофизиологического критерия когнитивных сосудистых расстройств у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, которым выполняется каротидная эндартерэктомия может выступать эндогенный вызванный потенциал P300.

При оценке церебральных биохимических маркеров в группе «симптомных» пациентов не возникает статистически значимого повышения белков церебрального повреждения S100b ($p=0,442$) и NSE ($p=0,789$) на первые сутки после оперативного вмешательства в периферической крови. Отмечается локальное снижение нейрон-специфичной энолазы (NSE) с 2,40 (0,87; 5,62) нг/мл до 1,36 (0,51; 3,02) нг/мл в первый день после эндартерэктомии. Уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) как протективного белка также на 1 сутки после операции статистически значимо не изменился ($p=0,061$). Однако через 6 месяцев после операции отмечено его достоверное повышение в периферической крови с 246,0 (126,8; 2078,1) пг/мл перед эндартерэктомией до 3487,5 (1579,9; 4976,0) пг/мл ($p=0,01$). Также нужно отметить прирост в 16 раз BDNF от 1 суток к 6 месяцу ($p=0,01$). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между исходными уровнями S100b и NSE ($r=+0,943$, $p=0,005$) и их значениями через 6 месяцев ($r=+0,420$, $p=0,005$) после оперативного вмешательства. Мы предполагаем, что в данной группе пациентов отмечается преобладание защитных факторов церебральной ткани при восстановлении перфузии головного мозга с увеличением объемного кровотока в интракраниальном отделе.

У пациентов без перенесенного ОНМК в анамнезе (Группа В) в первые сутки после оперативного вмешательства не наблюдалось достоверного повышения маркеров церебрального повреждения S100b и NSE и маркера адаптации BDNF в ответ на пережатие внутренней сонной артерии и ее длительность. Через 1 месяц после операции значимых изменений данных параметров выявлено не было. Однако к 6 месяцу после каротидной эндартерэктомии в данной группе отмечено статистически значимое повышение всех церебральных биомаркеров. Белок S100b к 6 месяцу был повышен на 62% от исходного ($p=0,01$). Нейрон-специфичная

энолаза была повышена через 6 месяцев относительно базового значения на 160% ($p=0,02$), а относительно 1 суток на 280% ($p=0,005$). Нейротрофический фактор мозга (BDNF) к 6 месяцу был повышен на 180% ($p=0,02$) относительно исходных значений. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между исходными уровнями S100b и NSE ($r=+0,657$, $p=0,005$) и их значениями через 6 месяцев ($r=+0,538$, $p=0,005$) (Рисунок 19, 20). Мы считаем, что в данной группе прослеживается тенденция к преобладанию защитных факторов церебральной ткани при восстановлении перфузии головного мозга, как элемента реализации адаптационных механизмов. При этом более выражены изменения белого, серого вещества и гематоэнцефалического барьера в связи с дезадаптацией мозговой ткани.

При рассмотрении ангиологических параметров (степень стеноза ВСА, количество пациентов с ВВШ, время пережатия ВСА интраоперационно, уровень КДС и ИР по данным ультразвукового исследования после проведения вмешательства) между группам А и В не было обнаружено достоверных различий. Исходно степень стеноза ВСА на стороне проводимого вмешательства, достоверно не различался в обеих группах. Также в группах «симптомных» и «асимптомных» пациентов тип каротидной эндартерэктомии (эверсионная или классическая) достоверно не влиял на когнитивный статус, оцененный с помощью когнитивного тестирования, нейрофизиологические параметры (ЭЭГ, когнитивный вызванный потенциал P300, ВСР), церебральные биохимические маркеры (S100b, NSE, BDNF). Внутрисосудистое шунтирование (ВВШ) во время операции также достоверно не влияло на данные параметры в различные сроки относительно оперативного вмешательства в обеих группах. При этом стоит отметить, что в группе «симптомных» пациентов имеется прямая взаимосвязь между уровнем белка NSE на 1 сутки временем пережатия ВСА интраоперационно ($r=0,567$, $p\leq 0,005$). При этом чем дольше было время пережатия тем выше был уровень маркера повреждения в периферической крови. В группе же «асимптомных» больных имеется обратная взаимосвязь между оценкой по шкале FAB через 1 месяц и временем пережатия ВСА интраоперационно ($r=-0,701$, $p\leq 0,005$). Это отражает

тенденцию в снижении когнитивного статуса пациентов «асимптомной» группы при повышении времени пережатия внутренней сонной артерии во время проведения эндартерэктомии.

Фактор наличия острого нарушения мозгового кровообращения имеет большую роль в определении динамики клинического статуса у пациентов со стенозом сонных артерий, подвергающихся каротидной эндартерэктомии, в том числе в аспекте формирования когнитивных нарушений. При рассмотрении нейрофизиологических параметров обнаружена достоверно большая мощность тета-колебаний у пациентов в группе А, при этом более высокая частота альфа-колебаний у больных в группе В. Также выявлено преобладание амплитуды компонента Р2 и Р3 эндогенного вызванного потенциала Р300 в группе пациентов без ОНМК в анамнезе ($p=0,09$; $p=0,021$). В данной группе пациентов обнаружена корреляционная связь между балльной оценкой MoCA-test через 6 месяцев после каротидной эндартерэктомии и амплитудой N2 потенциала в срединном фронтальном отведении (Fz) ($R=0,703$; $p=0,016$). При оценке вариабельности сердечного через 6 месяцев после оперативного вмешательства обнаружено, что показатели низкочастотной составляющей спектра ВСР (LF) достоверно выше в группе пациентов с инсультом ($p=0,047$). Были обнаружены достоверные корреляции между баллами по шкале MoCA-test через 6 месяцев после вмешательства и суммарным показателем вариабельности величин интервалов R-R (СКО) ВСР ($R=0,669$; $p=0,009$); мощностью высокочастотных волн (HF) ВСР ($R=0,687$; $p=0,007$).

С целью анализа значимости комплекса ангиологических, нейрофизиологических, молекулярно-биохимических показателей в оценке клиничко-функциональных исходов у пациентов с точки зрения возможностей мозга по адаптации к перенесенному нарушению перфузии как симптомных, так и асимптомных пациентов подвергающихся каротидной эндартерэктомии, нами была создана модель искусственной нейронной сети (ИНС), позволяющая на основе логит-регрессионного анализа распределить пациентов в указанные группы. Одними из ведущих параметров в распределении пациентов в указанные группы

являлись тип полиморфизма нейротрофического фактора мозга BDNF (ValVal, ValMet; MetMet) (чувствительность 1,55) и его концентрации в крови белка нейротрофического мозгового фактора (BDNF) (чувствительность 1,21), а также показатели амплитуды и латентности когнитивного вызванного потенциала P300 (чувствительность 1,21-1,02). Данные параметры отражают высокую значимость мозговых нейротрофических факторов и характеристик когнитивного вызванного потенциала P300 в комплексной оценке клинико-функциональных исходов пациентов в аспекте сохранности когнитивного статуса.

Для определения предикторов когнитивных сосудистых расстройств в оценке клинико-функциональных исходов после каротидной эндартерэктомии нами была выполнена кластеризация пациентов по шкале MoCA-test, так как в группах А и В было статистически значимое улучшение именно по данной шкале.

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

В группе пациентов с перенесенным ОНМК в анамнезе определяется снижение амплитуды ($p=0,048$) и увеличение латентности ($p=0,022$) компонента P2 когнитивного вызванного потенциала P300 по сравнению с «асимптомными» больными. Обнаружено, что в кластере 1 через 6 месяцев после операции амплитуда P300 в P4 в 3.2 раза выше ($p=0,043$), в P3 в 3.2 раза выше ($p=0,038$), в N2 в 2 раза выше ($p=0,033$). Полученные данные указывают на значимость сохранного когнитивного статуса и ставят вопрос о наличии когнитивного резерва головного мозга после проведенного оперативного вмешательства.

Сравнивая нейрофизиологические показатели в указанных кластерах, выявлено, что более высокая мощность бета-колебаний ($Z=2,01$; $p=0,048$) и более высокая амплитуда компонента P3 когнитивного вызванного потенциала P300 в лобных отведениях ($Z=2,25$; $p=0,024$) в кластере с оптимальным когнитивным статусом (кластер 1). При исследовании ВСР в кластере 1 отмечена большая вариабельность R-R интервалов по показателю среднего квадратичного

отклонения (СКО) и мощность высоких частот (HF). Также определяются достоверные корреляции между амплитудой потенциала P300 и уровнем балльной оценки когнитивных функций (MoCA-test) до операции (для обоих кластеров) и через 6 месяцев после вмешательства (для 2 кластера).

Решение задачи прогнозирования предикторов когнитивных сосудистых расстройств после каротидной эндартерэктомии было реализовано за счёт работы ИНС. В качестве параметров, используемых для подачи на входные нейроны, использовались следующие данные:

- наличие ишемического инсульта в зоне пораженного бассейна в анамнезе (качественная переменная – отсутствие или наличие),
- время пережатия внутренней сонной артерии интраоперационно,
- тип операции (качественная переменная: классическая или эверсионная),
- межпиковая амплитуда N2-P3 потенциала P300 (в отведении Cz), регистрируемого до операции (количественная переменная, мкВ),
- латентность P3 компонента потенциала P300 (в отведении Cz), регистрируемого до операции (количественная переменная, мс),
- степень выраженности стеноза каротидных сосудов на стороне поражения (в процентах).

Данные параметры были использованы ввиду их простоты и доступности исследования при поступлении пациента в любой стационар, выполняющий вмешательства на экстракраниальном отделе брахиоцефальных артерий.

Таким образом, с выходных нейронов ИНС получают значения кластера, к которому будет относиться пациент:

- кластер 1 – пациенты с оптимальным когнитивным статусом,
- кластер 2 – пациенты с сниженным когнитивным статусом.

Проводя аналогии с реперфузионным синдромом, затрагивающим различные сосудистые бассейны (при поражении сосудов сердца, нижних конечностей), нами рассмотрен данный феномен в аспекте когнитивного статуса пациентов в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии. Доказанная роль

данного вмешательства в профилактике ОНМК позволяет расширить горизонт изучения более тонких изменений связанных с нейропсихическим статусом пациентов. Проведение оперативного вмешательства влияет на церебральный кровоток и микроциркуляторное русло головного мозга, что в свою очередь меняет характер межнейрональных взаимодействий. Данные изменения выражаются в перестройке функций клеток и напрямую связаны с послеоперационным когнитивным статусом головного мозга. Эти изменения могут быть как положительными, так и негативными (патологическими). В нашем понимании оценка клинико-функциональных исходов пациентов в аспекте сохранности когнитивных функций представляет собой комплекс клинических, нейрофизиологических факторов, отражающих динамику когнитивного статуса у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию в отдаленном послеоперационном периоде.

Не вызывает сомнений, что необходимы дальнейшие исследования, направленные на более подробное изучение перфузии головного мозга и поиск фармакологических стратегий, мероприятий по когнитивной реабилитации, влияющих на процесс адаптации мозговой ткани на изменение кровотока у пациентов с поражением сонных артерий, переносящих каротидную эндартерэктомию.

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 шкалами и нейрофизиологическими параметрами.

3. Тип каротидной эндартерэктомии, временное внутрисосудистое 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 СОКРАЩЕНИЙ

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ВЧД – внутричерепное давление

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИ – геморрагический инсульт

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИИ – ишемический инсульт

КТ – компьютерная томография

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

КФК-ВВ – креатинфосфокиназа фракции ВВ

МРТ -магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

Р-300 – когнитивный вызванный потенциал Р-300

САД – среднее артериальное давление

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ССА – стентирование сонных артерий

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦВС – цереброваскулярное сопротивление

ЦПД – центральное перфузионное давление

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

BDNF – brain derived neurotrophic factor (нейротрофический мозговой фактор)

FAB – frontal assessment battery (тест батареи лобной дисфункции)

GFAP – Glial fibrillary acidic protein (глиальный фибриллярный протеин)

LF – low frequency (низкая частота)

LFnu – нормализованные единицы измерения LF

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

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

NGF – neuron grow factor (фактор роста нервов)

HF – high frequency (высокая частота),

HFnu – нормализованные единицы измерения HF

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

NSE – neuron specific enolase (нейрон специфичная энолаза)

NT3 – neurotrophyn-3 (нейротрофин-3)

NT4 – neurotrophyn-4 (нейротрофин-4)

RMSSD – квадратный корень из среднеквадратичных разностей последовательных RR-интервалов variability сердечного ритма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоярцев, Д. Ф. Каротидная эндартерэктомия и каротидное стентирование: взгляд сосудистого хирурга / Д. Ф. Белоярцев – Текст (визуальный): непосредственный // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2016. – Т.22, №1. – С. 199-209.
2. Бокерия, Л.А. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова; НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – М., 2011. – 48с. – Текст (визуальный): непосредственный.
3. Бокерия, Л. А. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий / Л. А. Бокерия, А. В. Покровский. – Текст (визуальный): непосредственный // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т.25, № 2. – С. 1-72.
4. Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий / Н. Н. Яхно, Т. С. Федорова, И. В. Дамулин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011. – Т. 111, № 3. – С. 31-37.
5. Геморрагический инсульт: нейрофизиологические предикторы острого периода / И. С. Курепина, Р. А. Зорин, В. А. Жаднов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2020. – Т. 5, № 5. – С. 47-52.
6. Госпитальные результаты разных видов гломус-сберегающих каротидных эндартерэктомий: опыт двух центров / А. Н. Казанцев, А. Б. Закеряев, А. С. Жарова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2023. – Т. 16, № 6. – С. 626-633.
7. Гуляев, С. А. “Асимптомные” стенозы магистральных артерий головы и их влияние на биоэлектрическую активность головного мозга / С. А. Гуляев, А. В. Овчинников, И. В. Архипенко. – Текст (визуальный): непосредственный // *Трудный пациент*. – 2012. – Т.12, № 10. – С. 18–21.
8. Гусев, Е. И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных

заболеваниях / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 174с. – Текст (визуальный): непосредственный.

9. Гусев, Е. И. Неврология и нейрохирургия / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 672с. – Текст (визуальный): непосредственный.

10. Данилович, А. И. Факторы неблагоприятного прогноза для реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах / А. И. Данилович, Р. С. Тарасов. – Текст (визуальный): непосредственный // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 2. – С. 41-48.

11. Динамика когнитивных дисфункций после каротидной эндартерэктомии. / А. А. Марынич, В. В. Ахметов, С. С. Юдаев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 36-40.

12. Жукова, И. А. Нейронспецифическая енолаза как специфический маркер нейродегенеративного процесса / И. А. Жукова, В. М. Алифирова, Н. Г. Жукова. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т.10, № 2. – С. 15–21.

13. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения в неврологической практике / В. В. Захаров. – Текст (визуальный): непосредственный // Трудный пациент. – 2005. – Т.3, № 5. – С. 4–9.

14. Захаров, В. В. Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина. – Текст (визуальный): непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 55-61.

15. Иваницкий, А. М. Информационные процессы мозга и психическая деятельность / А. М. Иваницкий, В. Б. Стрелец, И. . Корсаков; Наука. – М., 1984. – 200с. – Текст (визуальный): непосредственный.

16. Ипсилатеральная классическая каротидная эндартерэктомия и контралатеральная эверсионная каротидная эндартерэктомия у одного и того же

пациента / А. Н. Казанцев, Р. Ю. Лидер, К. П. Черных [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 62, № 6. – С. 534-540.

17. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии / И. А. Вознюк, Н. Н. Заваденко, П. Р. Камчатнов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 147-52.

18. Кадыков, А. С. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова. – Текст (визуальный): непосредственный // Нервные болезни. – 2014. – Т.1, № 1. – С. 22–25.

19. Кануников, И. Е. Современные представления о психофизиологической значимости P300 / И. Е. Кануников, В. И. Ветошева. – Текст (визуальный): непосредственный // Физиология человека. – 1988. – Т.14, № 2. – С. 314–323.

20. Каротидная эндалтерэктомия у пациентов с высоким хирургическим риском. / А. Д. Ахмедов, Д. Ю. Усачев, В. А. Лукшин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2013. – Т.77, №4. – С. 36-42.

21. Когнитивные вызванные потенциалы у больных с атеросклеротической патологией магистральных артерий головы / П. А. Федин, О. В. Лагода, Д. Н. Джигладзе [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2006. – Т. 1, № 13. – С. 98-102.

22. Когнитивные расстройства в раннем и отдаленном периодах у пациентов после каротидной эндалтерэктомии / Ю. В. Белов, Л. А. Медведева, О. И. Загорулько [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т.12, №1. – С. 5-12.

23. Костандов, Э. А. Зависимость поздних вызванных корковых потенциалов от комплекса когнитивных факторов / Э. А. Костандов, Н. Н. Захарова.

– Текст (визуальный): непосредственный // Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. – 1992. – Т.42, № 3. – С. 477-490.

24. Кризис количественной электроэнцефалографии. Кризис ли? / М. В. Синкин, Е. П. Богданова, О. Д. Ельшина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский алфавит. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 62-64.

25. Макаров, Л. М. Особенности variability циркадного ритма сердца в условиях свободно активности / Л. М. Макаров. – Текст (визуальный): непосредственный // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 2. – С. 56-62.

26. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров, 2-е издание. – Москва: ИД «Медпрактика-М», – Текст (визуальный): непосредственный. – 2003. – 340 с.

27. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т. А. Гудашева, А. В. Тарасюк, П. Ю. Поварнина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – Т.3, № 1. – С. 3-13.

28. Морфология рестеноза после классической каротидной эндартерэктомии с применением заплаты из диэпоксидобработанного ксеноперикарда / А. Н. Казанцев, А. В. Богомолова, Н. Н. Бурков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 68-71.

29. Нейрофизиологическая оценка эффективности ранней каротидной эндартерэктомии при атеромботическом инсульте / И. П. Дуданов, И. В. Стафеева, И. А. Вознюк [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022 – Т. 11, № 1. – С. 15-22.

30. Острова, И. В. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) / И. В. Острова, Н. В. Голубева, А. Н. Кузовлев. – Текст (визуальный): непосредственный // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 70-86.

31. Парфенов, В. А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / В. А. Парфенов. – Текст (визуальный): непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 61-67.

32. Преморбидные факторы ранних постинсультных когнитивных нарушений / А. А. Гришина, А. М. Тынтерова, Ю. Е. Скалин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтеревой. – 2022. – Т. 56, № 3. – С. 48-56.

33. Пшенников, А.С. Реализация ишемии и реперфузии в хирургии магистральных артерий нижних конечностей: дис. д-ра мед. наук / А.С. Пшенников. – Рязань, 2018. – 201 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

34. Реперфузионный синдром. Современное состояние проблемы / Д. В. Матвеев, М. Р. Кузнецов, А. Д. Матвеев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 176-183.

35. Селянина, Н. . Мозговой нейротрофический фактор как прогностический критерий развития когнитивных нарушений у больных острой черепно-мозговой травмой / Н. . Селянина. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский альманах. – 2013. – Т.25, № 1. – С. 127-129.

36. Синкин, М. В. Ритмичные и периодические паттерны ЭЭГ. Классификация и клиническое значение. / М. В. Синкин, В. В. Крылов. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.10, № 2. – С. 9-20.

37. Стаховская, Л. В. Эпидемиология Инсульта В России По Результатам Территориально- Популяционного Регистра (2009 – 2010) / Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина, М. Д. Богатырева. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал Невропатологии И Психиатрии Имени С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 5. – С. 4-10.

38. Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной

эндартерэктомии / О. В. Малева, А. С. Соснина, Е. Г. Учасова, [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 21-28.

39. Храпов, Ю. В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы / Ю. В. Храпов, С. В. Поройский. – Текст (визуальный): непосредственный // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т.1, № 3. – С. 10-20.

40. Цепилов, С. В. Нейротрофины крови при хронической ишемии головного мозга / С. В. Цепилов, Ю. В. Каракулова. – Текст (визуальный): непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т.1, № 6. – С. 60-65.

41. Электроэнцефалография: руководство / М. В. Александров, Л. Б. Иванов, С. А. Лытаев [и др.]. Текст (визуальный): непосредственный – Москва: ИД «Медпрактика-М», – 2020. – 224 с.

42. Электроэнцефалография в остром периоде инсульта / М. В. Синкин, И. Л. Каймовский, И. Г. Комольцев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 8. – С. 10-16.

43. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год / С. А. Чугунова, Т. Я. Николаева, З. М. Кузьмина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – Т. 1, № 3. – С. 80-85.

44. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Vol. 39 / V. Aboyans, J. B. Ricco, M. L. E. L. Bartelink [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 55, N 3. – P.763-816.

45. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association / D. O. Kleindorfer, A. Towfighi, S. Chaturvedi [et al.]. – Text: visual

// Stroke. – 2021. – Vol. 52, N 7. – P.483-484.

46. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy / E. J. Heyer, R. Sharma, A. Rampersad [et al.]. – Text: visual // Archives of Neurology. – 2002. – Vol. 59, N 2. – P.78-84.

47. A systematic review of cognitive function after carotid endarterectomy in asymptomatic patients / N. D. Sridharan, S. Asaadi, P. D. Thirumala [et al.]. – Text: visual // Stroke. – 2022. – Vol. 75, N 2. – P.587-598.

48. Accurate classification of carotid endarterectomy indication using physician claims and hospital discharge data / S. van Gaal, A. Alimohammadi, A. Y. X. Yu [et al.]. – Text: visual // BMC Health Services Research. – 2022. – Vol. 22, N 2. – P.93-104.

49. Altered Resting-State Cortical EEG Oscillations in Patients with Severe Asymptomatic Carotid Stenosis / F. J. Hsiao, F. Y. Hsieh, W. T. Chen [et al.]. – Text: visual // Clinical EEG and Neuroscience. – 2016. – Vol. 47, N 2. – P.61-72.

50. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) – Text: visual // SpringerReference. – 2012. – P.302.

51. Application of quantitative electroencephalography in predicting early cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy / G. Zhao, G. Feng, L. Zhao [et al.]. – Text: visual // Frontiers in Neurology. – 2023. – Vol. 14, N 3. – P.174-182.

52. Assessment of early brain damage in carotid endarterectomy: Evaluation of S-100B serum levels and somatosensory evoked potentials in a pilot study / T. Mussack, P. Biberthaler, T. Geisenberger [et al.]. – Text: visual // World Journal of Surgery. – 2002. – Vol. 26, N 2 – P.32-47.

53. Association of biomarker S100B and cerebral oximetry with neurological changes during carotid endarterectomy performed in awake patients / M. Makovec, K. Kerin, M. Skitek [et al.]. – Text: visual // Vasa – European Journal of Vascular Medicine. – 2020. – Vol. 49, N 4. – P.82-94.

54. Association of physical activity with the visuospatial/executive functions of the montreal cognitive assessment in patients with vascular cognitive impairment / M. Ihara, Y. Okamoto, Y. Hase, R. Takahashi [et al.]. – Text: visual // Journal of Stroke and

Cerebrovascular Diseases. – 2013. – Vol. 22, N 7. – P.82-94.

55. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment / B. K. Lal, M. C. Dux, S. Sikdar [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2017. – Vol. 66, N 3 – P.45-56.

56. Asymptomatic spontaneous cerebral emboli and cognitive decline in a cohort of older people: A prospective study / R. C. Oude Voshaar, N. Purandare, J. Hardicre [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22, N 8 – P.45-56.

57. Attenuation of brain injury and reduction of neuron-specific enolase by nicardipine in systemic circulation following focal ischemia and reperfusion in a rat model / M. Kittaka, S. L. Giannotta, V. Zelman [et al.]. – Text: visual // *Journal of Neurosurgery*. – 1997. – Vol. 87, N 5. – P.237-248.

58. Batchelder, A. J. Editor's Choice – Overview of Primary and Secondary Analyses From 20 Randomised Controlled Trials Comparing Carotid Artery Stenting With Carotid Endarterectomy / A. J. Batchelder, A. Saratzis, A. Ross Naylor. – Text: visual // *Stroke*. – 2019. – Vol. 58, N 3. – P.487-498.

59. Blume, W. T. Significance of EEG changes at carotid endarterectomy / W. T. Blume, G. G. Ferguson, D. Kent McNeill. – Text: visual // *Stroke*. – 1986. – Vol. 17, N 5. – P.132-148.

60. CAD 3. Using Serum S100- β Protein as a Biomarker for Comparing Silent Brain Injury in Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting / A. H. K. Alserr, H. Elwan, C. N. Antonopoulos [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2018. – Vol. 68, N 5. – P.98-110.

61. Caplan, L. R. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach: Fourth Edition*. *Caplan's Stroke A Clin. Approach Fourth Ed.* / L. R. Caplan. – Text: visual – 2003. – 1050 p.

62. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke / T. G. Robinson, M. James, J. Youde [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28, N 9. – P.45-60.

63. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute

ischemic stroke / T. G. Robinson, S. L. Dawson, P. J. Eames [et al.]. – Text: visual // Stroke. – 2003. – Vol. 34, N 3. – P.47-60.

64. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults / D. Knopman, L. L. Boland, T. Mosley [et al.]. – Text: visual // Neurology. – 2001. – Vol. 56, N 1. – P.123-140.

65. Carney, D. N. Neuron-specific enolase: How useful as a cancer marker? / D. N. Carney, M. Teeling – Text: visual // European Journal of Cancer and Clinical Oncology. – 1988. – Vol. 24, N 5. – P.203-221.

66. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: The framingham study / J. R. Romero, A. Beiser, S. Seshadri [et al.]. – Text: visual // Stroke. – 2009. – Vol. 40, N 5. – P.417-430.

67. Carotid artery plaque progression and cognitive decline: The Tromsø Study 1994-2008 / K. A. Arntzen, H. Schirmer, S. H. Johnsen [et al.]. – Text: visual // European Journal of Neurology. – 2012. – Vol. 19, N 10. – P.67-72.

68. Carotid artery stenting and endarterectomy have different effects on heart rate variability / M. Demirci, O. Saribaş, K. Uluç [et al.]. – Text: visual // Journal of the Neurological Sciences. – 2006. – Vol. 241, N 1-2. – P.24-32.

69. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Treatment of Carotid Artery Stenosis / M. D. Müller, P. A. Lyrer, M. M. Brown, [et al.]. – Text: visual // Journal of the Neurological Sciences. – 2021. – Vol. 52, N 2. – P.40-52.

70. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia / C. R. Wendell, S. R. Waldstein, L. Ferrucci [et al.]. – Text: visual // Stroke. – 2012. – Vol. 43, N 12. – P.67-78.

71. Carotid atherosclerotic plaque instability and cognition determined by ultrasound-measured plaque strain in asymptomatic patients with significant stenosis / R. J. Dempsey, T. Varghese, D. C. Jackson [et al.]. – Text: visual // Journal of Neurosurgery. – 2018. – Vol. 128, N 1. – P.22-28.

72. Carotid disease, cognition, and aging: time to redefine asymptomatic disease? / C. M. Lineback, B. Stamm, F. Sorond [et al.]. – Text: visual // Journal of Neurosurgery – 2023. Vol. 45, N 2. – P.68-78.

73. Carotid Endarterectomy: experience in 8743 cases. / R. Chiesa, G. Melissano, R. Castellano [et al.]. – Text: visual // HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia. – 2009. – Vol. 1, N 3. – P.88-98.

74. Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting Lead to Improved Cognitive Performance in Patients with Severe Carotid Artery Stenosis / G.-M. Shi, T. Jiang, H. Zhang [et al.]. – Text: visual // Current Neurovascular Research. – 2016. – Vol. 13, N 1. – P.27-42.

75. Carotid Endarterectomy and Prevention of Cerebral Ischemia in Symptomatic Carotid Stenosis / M. R. Mayberg, S. E. Wilson, F. Yatsu [et al.]. – Text: visual // JAMA: The Journal of the American Medical Association. – 1991. – Vol. 266, N 23. – P.90-105.

76. Carotid endarterectomy protects elderly patients from cognitive decline: A prospective study / C. Baracchini, F. Mazzalai, M. Gruppo [et al.]. – Text: visual // Surgery. – 2012. – Vol. 151, N 1. – P.98-110.

77. Carotid endarterectomy versus carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Evaluating the overlapping meta-analyses of randomized controlled trials / A. Y. Azzam, S. Ghozy, A. Elswedy [et al.]. – Text: visual // European Journal of Radiology Open. – 2023. – Vol. 10, N 1. – P.123-134.

78. Carotid endarterectomy with patch angioplasty versus primary closure in patients with symptomatic and significant stenosis: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized clinical trials. / M. S. Marsman, J. Wetterslev, A. K. Jahrome [et al.]. – Text: visual // Journal of Neurosurgery – 2021. Vol. 10, N 2. – P.68-78.

79. Carotid Revascularization and Its Effect on Cognitive Function: A Prospective Nonrandomized Multicenter Clinical Study / J. L. Whooley, B. C. David, H. H. Woo [et al.]. – Text: visual // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 29, N 5. – P.102-110.

80. Carotid Revascularization Improves Cognition in Patients With Asymptomatic Carotid Artery Stenosis and Cognitive Decline. Greater Improvement in Younger Patients With More Disordered Neuropsychological Performance / A.

Turowicz, A. Czapiga, M. Malinowski [et al.]. – Text: visual // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2021. – Vol. 30, N 4. – P.122-131.

81. Carotid stenosis and the cognitive function / L. K. Sztriha, D. Nemeth, T. Sefcsik, L. Vecsei – Text: visual // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2009. – Vol. 283, N 1-2. – P.1102-1110.

82. Carotid stenting and endarterectomy and contralateral carotid occlusion / R. S. Turley, K. Freischlag, T. Truong [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2019. – Vol. 70, N 3. – P.406-420.

83. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / L. E. Chambless, A. R. Folsom, L. X. Clegg [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Epidemiology*. – 2000. – Vol. 151, N 5. – P.152-162.

84. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis / M. Silvestrini, I. Paolino, F. Vernieri [et al.]. – Text: visual // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, N 12. – P.22-34.

85. Cerebral infarcts and cognitive performance importance of location and number of infarcts / J. S. Saczynski, S. Sigurdsson, M. K. Jonsdottir [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, N 3. – P.1402-1412.

86. Cerebral ischemia detection using artificial intelligence (CIDAI)—A study protocol / L. Block, A. El-Merhi, J. Liljencrantz [et al.]. – Text: visual // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 64, N 9. – P.741-759.

87. Classification of Symptomatic and Asymptomatic Patients with and without Cognitive Decline Using Non-invasive Carotid Plaque Strain Indices as Biomarkers / X. Wang, D. C. Jackson, C. C. Mitchell [et al.]. – Text: visual // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 42, N 4. – P.302-310.

88. Clinical study of cognitive dysfunction in patients with asymptomatic carotid stenosis / Geng X., Wu Y., Chen X., Li G. – Text: visual // *Chinese Journal of Geriatric Cardio-Cerebrovascular Disease*. – 2014. – Vol. 1, N 16. – P. 465-467.

89. Cognition after carotid endarterectomy or stenting: A randomized comparison / A. Altinbas, M. J. E. Van Zandvoort, E. Van Den Berg [et al.]. – Text: visual

// Neurology. – 2011. – Vol. 77, N 11. – P. 89-100.

90. Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis / B. K. Lal, M. Younes, G. Cruz [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 54, N 3. – P. 65-78.

91. Cognitive decline after carotid endarterectomy: Systematic review and meta-analysis. / P. Aceto, C. Lai, F. de Crescenzo [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2020. – Vol. 37, N 3. – P. 89-99.

92. Cognitive Dysfunction and Mortality After Carotid Endarterectomy / K. Relander, M. Hietanen, K. Nuotio [et al.]. – Text: visual // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 11, N 3. – P. 102-110.

93. Cognitive function after carotid endarterectomy: Early decline and later recovery / H. P. Zhang, X. D. Ma, L. F. Chen [et al.]. – Text: visual // Turkish Neurosurgery. – 2016. – Vol. 26, N 6. – P. 25-38.

94. Cognitive functions in patients after carotid artery revascularization—a narrative review / M. Piegza, G. Więckiewicz, D. Wierzba [et al.]. – Text: visual // Brain Sciences. – 2021. – Vol. 11, N 10. – P. 25-38.

95. Cognitive Impairment and Decline Are Associated with Carotid Artery Disease in Patients without Clinically Evident Cerebrovascular Disease / S. C. Johnston, E. S. O'Meara, T. A. Manolio [et al.]. – Text: visual // Annals of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 140, N 4. – P. 235-248.

96. Cognitive impairment in asymptomatic cerebral arterial stenosis: a P300 study / N. El Nahas, A. Zaki, M. Zakaria [et al.]. – Text: visual // Neurological Sciences. – 2023. – Vol. 44, N 2. – P. 218-224.

97. Cognitive performance in asymptomatic patients with advanced carotid disease / I. M. Popovic, A. Lovrencic-Huzjan, A. M. Simundic [et al.]. – Text: visual // Cognitive and Behavioral Neurology. – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 123-138.

98. Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting: A twelve-month follow-up study / F. T. Feliziani, M. C. Polidori, P. De Rango [et al.]. – Text: visual // Cerebrovascular Diseases. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 412-428.

99. Common carotid flow velocity is associated with cognition in older adults / G. X. Fu, Y. Miao, H. Yan, Y. Zhong // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 39, N 4. – P. 32-49.
100. Common carotid flow velocity is associated with cognitive function after carotid endarterectomy / A. Nakamizo, T. Amano, S. Matsuo [et al.]. – Text: visual // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 76, N 2. – P. 672-691.
101. Comparative Analysis of Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Clinical Practice / A. Karpenko, V. Starodubtsev, P. Ignatenko [et al.]. – Text: visual // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 29, N 5. – P. 73-88.
102. Comparative study on carotid revascularization (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging / L. Capoccia, F. Speziale, M. Gazzetti [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2010. – Vol. 51, N 3. – P. 81-98.
103. Comparison of domain-specific cognitive function after carotid endarterectomy and stenting / P. Kougiyas, R. Collins, N. Pastorek [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2015. – Vol. 62, N 3. – P. 101-112.
104. Comparison of the effects of inhalational anesthesia with desflurane and total intravenous anesthesia on cardiac biomarkers after aortic valve replacement / P. M. Kapoor, S. Taneja, U. Kiran [et al.]. – Text: visual // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 18, N 4. – P. 181-194.
105. Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis / K. Woo, J. Garg, R. J. Hye [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, N 5. – P. 51-63.
106. Cooke, W. H. Association between vasovagal hypotension and low sympathetic neural activity during presyncope / W. H. Cooke, V. A. Convertino – Text: visual // *Clinical Autonomic Research*. – 2002. – Vol. 12, N 6. – P. 12-31.
107. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning / G. L. Moneta, J. M. Edwards, R. W. Chitwood [et al.]. – Text: visual

// Journal of Vascular Surgery. – 1993. – Vol. 17, N 1. – P. 391-401.

108. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the cardiovascular health study cohort / A. B. Newman, A. L. Fitzpatrick, O. Lopez [et al.]. – Text: visual // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol. 53, N 7. – P. 113-131.

109. Development of cerebral microbleeds in patients with cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy and its relation to postoperative cognitive decline / S. Igarashi, T. Ando, T. Takahashi [et al.]. – Text: visual // Journal of Neurosurgery. – 2021. – Vol. 135, N 4. – P. 183-191.

110. Diagnostic accuracy of various EEG changes during carotid endarterectomy to detect 30-day perioperative stroke: A systematic review / R. Chang, R. P. Reddy, S. Sudadi [et al.]. – Text: visual // Clinical Neurophysiology. – 2020. – Vol. 131, N 7. – P. 262-281.

111. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries / K. Sato, T. Sadamoto, A. Hirasawa [et al.]. – Text: visual // Journal of Physiology. – 2012. – Vol. 590, N 14. – P. 43-59.

112. Differential Cognitive Functioning and Benefit From Surgery in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting and Carotid Endarterectomy / K. Relander, M. Hietanen, J. Rämö [et al.]. – Text: visual // Frontiers in Neurology. – 2022. – Vol. 13, N 2. – P. 82-99.

113. Does cognitive impairment predict poor self-care in patients with heart failure? / J. Cameron, L. Worrall-Carter, K. Page [et al.]. – Text: visual // European Journal of Heart Failure. – 2010. – Vol. 12, N 5. – P. 280-292.

114. Donepezil attenuates vascular dementia in rats through increasing BDNF induced by reducing HDAC6 nuclear translocation / W. xuan Jian, Z. Zhang, J. hong Zhan [et al.]. – Text: visual // Acta Pharmacologica Sinica. – 2020. – Vol. 41, N 5. – P. 74-88.

115. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease / R. Naylor, B. Rantner, S. Ancetti [et al.]. – Text: visual // European

Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2023. – Vol. 65, N 1. – P. 104-208.

116. Effect of carotid artery stenting on the release of S-100B and neurone-specific enolase / C. Mattusch, K. W. Diederich, A. Schmidt [et al.]. – Text: visual // *Angiology*. – 2011. – Vol. 62, N 5. – P. 92-104.

117. Effect of Unilateral Carotid Artery Stenting on Cognitive Function in Patients with Severe Bilateral Stenosis / M. Nakahara, K. Misaki, T. Tsutsui [et al.]. – Text: visual // *World Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 135, N 2. – P. 231-249.

118. Effects of Dexmedetomidine on Cerebral Oxygen Metabolism and Cognitive Function in Elderly Patients Undergoing Carotid Endarterectomy / J. Meng, Z. Zhang, Y. Li [et al.]. – Text: visual // *Latin American Journal of Pharmacy*. – 2022. – Vol. 41. , N 10. – P. 342-358.

119. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 1995. – Vol. 273, N 18. – P. 3-112.

120. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study / P. L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, O. Gefeller [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, N 12. – P. 68-88.

121. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management: The European Stroke Initiative writing committee / W. Hacke, M. Kaste, T. Skyhoj Olsen [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2000. Vol. 7, N 2. – P. 8-92.

122. Evaluation of subclinical cerebral injury and neuropsychologic function in patients undergoing carotid endarterectomy / J. Falkensammer, W. A. Oldenburg, A. J. Hendrzak [et al.]. – Text : electronic // *Annals of vascular surgery*. – 2008. – Vol. 22, N 4. – P. 497-504.

123. Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline / M. O’Sullivan, D. K. Jones, P. E. Summers [et al.]. – Text : electronic // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57, N 4. – P. 321-336.

124. Faught, E. Current role of electroencephalography in cerebral ischemia. Vol. 24 / E. Faught – Text: visual // *Stroke*. – 1993. – Vol. 2, N 1. – P. 32-44.

125. Folstein, M. F. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh – Text: visual // *Journal of Psychiatric Research*. – 1975. – Vol. 12, N 3. – P. 102-112.

126. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: Mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging / P. Toth, S. Tarantini, A. Csiszar [et al.]. – Text: visual // *Journal of Psychiatric Research*. – 2017. Vol. 312, N 2. – P. 112-132.

127. Gibbs, F. A. Modification of the cortical frequency spectrum by changes in CO₂, blood sugar, and O₂ / F. A. Gibbs, D. Williams, E. L. Gibbs – Text: visual // *Journal of Neurophysiology*. – 1940. – Vol. 3, N 1. – P. 32-38.

128. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition / G. B. D. 2013 Daly. and H. Collaborators, C. J. L. Murray, R. M. Barber [et al.]. – Text: visual // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386, N 1. – P. 78-87.

129. Hatano, S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. / S. Hatano – Text: visual // *Bulletin of the World Health Organization*. – 1976. – Vol. 54, N 5. – P. 541-553.

130. Heart disease and stroke statistics-2008 Update: A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, K. Furie [et al.]. – Text: visual // *The Lancet*. – 2008. Vol. 117, N 5. – P. 501-513.

131. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, N 10. – P. 516-528.

132. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association / C. W. Tsao, A. W. Aday, Z. I. Almarzooq [et al.]. – Text : electronic // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147, N 8. – P. 593-621.

133. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological

interpretation, and clinical use. / M. Malik, A. J. Camm, J. T. Bigger [et al.]. – Text: visual // *Heart*. – 1996. Vol. 17, N 3. – P. 33-51.

134. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in idiopathic dilated cardiomyopathy / J. Hoffmann, W. Grimm, V. Menz [et al.]. – Text: visual // *Heart*. – 2000. – Vol. 83, N 5. – P. 102-117.

135. Hidden Readmissions after Carotid Endarterectomy and Stenting / H. J. Quiroz, R. Martinez, P. P. Parikh [et al.]. – Text: visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2020. – Vol. 68, N 3. – P. 213-218.

136. Huang, P. Effects of Carotid Artery Stent and Carotid Endarterectomy on Cognitive Function in Patients with Carotid Stenosis. / P. Huang, X. Y. He, M. Xu – Text: visual // *Annals of vascular surgery*. – 2020. Vol. 20, N 5. – P. 112-123.

137. Iadecola, C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease / C. Iadecola – Text: visual // *Heart*. – 2017. Vol. 96 N 5. – P. 22-41.

138. Increase in alpha rhythm frequency after carotid endarterectomy / E. M. Vriens, G. H. Wieneke, A. C. Van Huffelen [et al.]. – Text: visual // *Clinical Neurophysiology*. – 2000. – Vol. 111, N 8. – P. 61-73.

139. Integrative regulation of human brain blood flow. / C. K. Willie, Y. C. Tzeng, J. A. Fisher [et al.]. – Text: visual // *Neurology* – 2014. Vol. 592, N 3. – P. 42-50.

140. Identification of Predictors of High-Grade Restenosis After Carotid Endarterectomy in a Multicenter National Database / H. D. Aridi, M. Arora, S. Locham [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2018. – Vol. 67, N 6. – P. 23-41.

141. Ischemic stroke subtypes: A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence / G. W. Petty, R. D. Brown, J. P. Whisnant [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, N 5. – P. 51-62.

142. Jellinger, K. A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update / K. A. Jellinger – Text: visual // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2013. – Vol. 5, N 3. – P. 123-141.

143. Jiang H. Y. The relationship between carotid artery stenosis and cognitive dysfunction / Jiang H. Y. – Text: visual // *Chinese Journal of Gerontology*. – 2014. – Vol.

1, N 34. – P. 77-79.

144. Jugular Venous Neurone Specific Enolase (NSE) Increases Following Carotid Endarterectomy Under General, but Not Local, Anaesthesia / S. M. Wijeyaratne, M. A. Collins, J. H. Barth [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 38, N 3. – P. 91-99.

145. Kim, Y. Effect of Obesity on Cognitive Impairment in Vascular Dementia Rat Model via BDNF-ERK-CREB Pathway / Y. Kim, Y. J. Kim // *Biological Research for Nursing*. – 2021. – Vol. 23, N 2. – P. 91-99.

146. Larson, E. B. What’s the “Take Home” from Research on Dementia Trends? / E. B. Larson, K. M. Langa – Text: visual // *PLoS Medicine*. – 2017. – Vol. 14, N 3. – P. 21-39.

147. Lennox, W. G. The relationship in man of cerebral activity to blood flow and to blood constituents / W. G. Lennox, F. A. Gibbs, E. I. Gibbs – Text: visual // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1938. – Vol. 1, N 3. – P. 13-21.

148. Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients / H. S. Gurm, J. S. Yadav, P. Fayad [et al.]. – Text: visual // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358, N 15. – P. 23-41

149. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. / P. Brassard, L. Labrecque, J. D. Smirl [et al.]. – Text: visual // *New England Journal of Medicine*. – 2021. Vol. 9, N 5. – P. 102-131.

150. Low mini-mental status predicts mortality in asymptomatic carotid arterial stenosis / L. C. Pettigrew, N. Thomas, V. J. Howard [et al.]. – Text: visual // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, N 1. – P. 23-41.

151. Lozano-Vilardell, P. Carotid endarterectomy by eversion / P. Lozano-Vilardell, E. Manuel-Rimbau, A. Mínguez-Bautista – Text: visual // *Angiologia*. – 2022. – Vol. 74. , N 4. – P. 225-236.

152. Isolation and culture of post-natal mouse cerebellar granule neuron progenitor cells and neurons / H. Y. Lee, L. A. Greene, C. A. Mason, M. C. Manzini [et al.]. – Text: visual // *Journal of Visualized Experiments*. – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 78-92.

153. Marangos, P. J. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. / P. J. Marangos, D. E. Schmechel – Text: visual // *Journal of Visualized Experiments*. – 1987. – Vol. 10, N 1. – P. 18-26.
154. Mathiesen, E. B. Ultrasonographic measurements of subclinical carotid atherosclerosis in prediction of ischemic stroke. / E. B. Mathiesen, S. H. Johnsen – Text: visual // *Neurology*. – 2009. Vol. 120, N 1. – P. 37-52.
155. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale / T. Brott, H. P. Adams, C. P. Olinger [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 1989. – Vol. 20, N 7. – P. 107-116.
156. Mecarelli, O. Clinical Electroencephalography. *Clin. Electroencephalogr.* / O. Mecarelli. – Text: visual – 2003. – 320 p.
157. Michels, D. M. Perioperative stroke during carotid endarterectomy: benefits of multimodal neuromonitoring - a case report / D. M. Michels – Text: visual // *BMC Neurology*. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 78-89.
158. Mouse models to study the effect of cardiovascular risk factors on brain structure and cognition. / D. I. Bink, K. Ritz, E. Aronica [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2013. Vol. 33, N 2. – P. 105-112.
159. Neurocognitive changes after eversion carotid endarterectomy under local anesthesia / M. B. Mussakc, T. M. Peterson, I. D. Fulsksinner [et al.]. – Text: visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2013. – Vol. 27, N 6. – P. 23-41.
160. Neurocognitive functioning and cerebrovascular reactivity after carotid endarterectomy / S. Lattanzi, L. Carbonari, G. Pagliariccio [et al.]. – Text: visual // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90, N 4. – P. 105-113.
161. Neuropsychological performance after carotid endarterectomy / L. Krámská, M. Kovář, L. Hrešková [et al.]. – Text: visual // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2022. – Vol. 21, N 1. – P. 111-124.
162. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications / A. A. Phillips, F. H. Chan, M. M. Z. Zheng [et al.]. – Text: visual // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2015. – Vol. 36, N 4. – P. 325-333.

163. Nezu, T. Usefulness of carotid ultrasonography for risk stratification of cerebral and cardiovascular disease. / T. Nezu, N. Hosomi. – Text: visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2020. Vol. 27, N 4. – P. 124-132.

164. Noninvasive assessment of spontaneous baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with carotid stenosis / A. C. Chao, C. M. Chern, T. B. Kuo [et al.]. – Text: visual // *Cerebrovascular Diseases*. – 2003. – Vol. 16, N 2. – P. 23-41.

165. Ogasawara, K. Mechanisms of Cognitive Improvement After Carotid Endarterectomy: Results of an Autopsy / K. Ogasawara – Text: visual // *Clinical Neuroscience Research*. – 2023. – Vol. 1, N 1. – P. 23-41.

166. Özer, E. Effect of different anesthetic techniques on mental outcome In elderly patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery / E. Özer, R. Yilmaz // *Turkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. – 2017. – Vol. 29, N 1. – P. 32-52.

167. Pampiglione, G. Current Practice of Clinical Electroencephalography / G. Pampiglione // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1980. – Vol. 43, N 6. – P. 154-172.

168. Park, H. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. / H. Park, M. M. Poo. – Text: visual // *Cerebrovascular Diseases*. – 2013. Vol. 14, N 3. – P. 119-132

169. Patterns of EEG frequency content during experimental transient ischaemia in subhuman primates / E. Faught, H. L. Mitchem, K. A. Conger [et al.]. – Text: visual // *Neurological Research*. – 1988. – Vol. 10, N 3. – P. 23-41.

170. Pendlebury, S. T. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S. T. Pendlebury, P. M. Rothwell. – Text: visual // *The Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8, N 11. – P. 153-172.

171. Perioperative Embolization Load and S-100 β Do Not Predict Cognitive Outcome after Carotid Revascularization / M. Plessers, I. Van Herzeele, D. Hemelsoet [et al.]. – Text: visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2016. – Vol. 36, N 11. – P. 324-332.

172. Polich, J. Cognitive Brain Potentials / J. Polich – Text: visual // *Current*

Directions in Psychological Science. – 1993. – Vol. 2, N 6. – P. 41-51.

173. Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy / K. Ogasawara, K. Yamadate, M. Kobayashi [et al.]. – Text: visual // Journal of Neurosurgery. – 2005. – Vol. 102, N 1. – P. 14-29.

174. Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion And cognitive impairment after carotid endarterectomy 123I-iomazenil SPECT study / K. Chida, K. Ogasawara, Y. Suga [et al.]. – Text: visual // Stroke. – 2009. – Vol. 40, N 2. – P. 324-332.

175. Presentation and outcomes of carotid endarterectomy in active smokers / T. I. Kim, Y. Zhang, H. P. Amin [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2020. – Vol. 72, N 5. – P. 462-473.

176. Pressler, S. J. Cognitive Functioning and Chronic Heart Failure / S. J. Pressler – Text: visual // Journal of Cardiovascular Nursing. – 2008. – Vol. 23, N 3. – P. 76-82.

177. Protein S-100B as biochemical marker of brain ischemic damage after treatment of carotid stenosis / E. Scarcello, F. Morrone, P. Piro [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 25, N 7. – P. 54-62.

178. Radiomics and artificial neural networks modelling for identification of high-risk carotid plaques / C. Gui, C. Cao, X. Zhang [et al.]. – Text: visual // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10, N 6. – P. 341-353.

179. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) / C. Warlow, B. Farrell, A. Fraser [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 1998. – Vol. 351, N 3. – P. 78-100.

180. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis / K. Rosenfield, J. S. Matsumura, S. Chaturvedi [et al.]. – Text: visual // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374, N 11. – P. 23-48.

181. Recovery from cerebral ischaemia. EEG, cerebral blood flow and clinical symptomatology in the first three years after a stroke / A. W. de Weerd, R. J. Veldhuizen,

M. M. Veering [et al.]. – Text: visual // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1988. – Vol. 70, N 3. – P. 43-51.

182. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases / C. K. Willie, D. B. Macleod, A. D. Shaw [et al.]. – Text: visual // *Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 590, N 14. – P. 128-134.

183. Relation Between EEG Measures and Upper Limb Motor Recovery in Stroke Patients: A Scoping Review. / G. Milani, A. Antonioni, A. Baroni [et al.]. – Text: visual // *Journal of Physiology*. – 2022. – Vol. 35, N 14. – P. 29-44.

184. Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon / N. M. Branston, L. Symon, H. A. Crockard [et al.]. – Text: visual // *Experimental Neurology*. – 1974. – Vol. 45, N 2. – P. 51-70.

185. Resveratrol Increases Serum BDNF Concentrations and Reduces Vascular Smooth Muscle Cells Contractility via a NOS-3-Independent Mechanism / M. Wiciński, B. Malinowski, M. M. Węciewicz [et al.]. – Text: visual // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017, N 4. – P. 101-110.

186. Resveratrol regulates BDNF, trkB, PSA-NCAM, and arc expression in the rat cerebral cortex after bilateral common carotid artery occlusion and reperfusion / M. P. Serra, M. Boi, L. Poddighe [et al.]. – Text: visual // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, N 5. – P. 199-208.

187. Risk factors associated with microembolization after carotid intervention / J. Sabat, D. Bock, C. H. Hsu [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2020. – Vol. 71, N 2. – P. 72-90.

188. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification / A. Pinto, A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo [et al.]. – Text: visual // *International Angiology*. – 2006. – Vol. 25, N 3. – P. 89-101.

189. Risk of cognitive decline in older patients after carotid endarterectomy: An observational study / M. Bo, M. Massaia, S. Speme [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2006. – Vol. 54, N 6. – P. 178-190.

190. Rothwell, P. M. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial / P. M. Rothwell, S. A. Gutnikov, C. P. Warlow – Text: visual // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, N 2. – P. 71-88.
191. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke / U. Missler, M. Wiesmann, C. Friedrich [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28, N 10. – P. 60-72.
192. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: Markers of cell damage in human central nervous system / L. Persson, H. G. Hårdemark, J. Gustafsson [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 1987. – Vol. 18, N 5. – P. 150-161.
193. S-100B Release during Carotid Endarterectomy under Local Anesthesia / M. Aleksic, J. Heckenkamp, V. Reichert [et al.]. – Text: visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 21, N 5. – P. 83-91.
194. Safety of Carotid Endarterectomy for Symptomatic Stenosis by Age: Meta-Analysis with Individual Patient Data / Y. Y. R. Leung, K. Bera, D. Urriza Rodriguez [et al.] – Text: visual // *Stroke*. – 2023. – Vol. 54, N 2. – P. 91-102.
195. Serum Biochemical Markers of Brain Injury / S. Korfiyas, A. Papadimitriou, G. Stranjalis [et al.]. – Text: visual // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 9, N 2. – P. 19-27.
196. Serum S-100B protein levels during and after successful carotid artery stenting or carotid endarterectomy / T. Mussack, C. Hauser, V. Klauss [et al.]. – Text: visual // *Journal of Endovascular Therapy*. – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 61-70.
197. Solovyova, A. P. Criteria for Assessment of Cognitive Impairment in Clinical Trials / A. P. Solovyova, D. V. Goryachev, V. V. Arkhipov – Text: visual // *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. – 2018. – Vol. 8, N 4. – P. 218-230.
198. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community / J. Ding, S. Sigurosson, P. V. Jónsson [et al.]. – Text: visual // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, N 22. – P. 129-137.
199. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis /

T. G. Brott, R. W. Hobson, G. Howard [et al.]. – Text: visual // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363, N 1. – P. 19-28.

200. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function / H. C. Rossetti, M. Weiner, L. S. Hynan [et al.]. – Text: visual // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 241, N 1. – P. 27-36.

201. Subclinical atherosclerosis is weakly associated with lower cognitive function in healthy hyperhomocysteinemic adults without clinical cardiovascular disease / N. M. Gatto, V. W. Henderson, J. A. St. John [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2009. – Vol. 24, N 4. – P. 77-86.

202. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment / S. Debette, S. Bombois, A. Bruandet [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, N 11. – P. 189-196.

203. Sugar, O. Anoxia and brain potentials / O. Sugar, R. W. Gerard – Text: visual // *Journal of Neurophysiology*. – 1938. – Vol. 1, N 6. – P. 109-116.

204. Surgeon specialty and patient outcomes in carotid endarterectomy / A. Seicean, P. Kumar, S. Seicean [et al.]. – Text: visual // *Journal of Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 131, N 3. – P. 421-438.

205. Sustained cognitive benefit 5 years after carotid endarterectomy / M. Czerny, P. Schuch, G. Sodeck [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 61-79.

206. Tamoxifen promotes white matter recovery and cognitive functions in male mice after chronic hypoperfusion / Y. Chen, Y. Tian, H. Tian [et al.]. – Text: visual // *Neurochemistry International*. – 2019. – Vol. 131. – P. 179-185.

207. Temporo-parietal theta activity correlates with misery perfusion in arterial occlusive disease / S. Ohtomo, N. Nakasato, H. Shimizu [et al.]. – Text: visual // *Clinical Neurophysiology*. – 2009. – Vol. 120, N 7. – P. 101-116.

208. Thatcher, R. W. EEG and intelligence: Relations between EEG coherence, EEG phase delay and power / R. W. Thatcher, D. North, C. Biver – Text: visual // *Clinical Neurophysiology*. – 2005. – Vol. 116, N 9. – P. 112-123.

209. The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cognitive

function / Z. Ghogawala, S. Amin-Hanjani, J. Curran [et al.]. – Text: visual // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2013. – Vol. 22, N 7. – P. 207-221.

210. The impact of carotid artery stenting on cognitive function in patients with extracranial carotid artery stenosis / C. N. Antonopoulos, J. D. Kakisis, G. S. Sfyroeras [et al.]. – Text: visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2015. – Vol. 29, N 3. – P. 143-152.

211. The Neurological Morbidity of Carotid Revascularisation: Using Markers of Cellular Brain Injury to Compare CEA and CAS / R. E. Brightwell, R. A. Sherwood, T. Athanasiou [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 34, N 5. – P. 322-334.

212. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical results in 1415 patients / G. G. Ferguson, M. Eliasziw, H. W. K. Barr [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30, N 9. – P. 167-183.

213. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: A systematic review. Vol. 39 / P. De Rango, V. Caso, D. Leys [et al.]. – 2008.

214. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: A systematic review. / P. De Rango, V. Caso, D. Leys [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 39, N 9. – P. 207-226.

215. Tomaszewski, D. Biomarkers of Brain Damage and Postoperative Cognitive Disorders in Orthopedic Patients: An Update. / D. Tomaszewski – Text: visual // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 20, N 1. – P. 123-130.

216. Trends in stroke prevalence between 1973 and 1991 in the US population 25 to 74 years of age / P. Muntner, E. Garrett, M. J. Klag [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, N 5. – P. 181-196.

217. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association / P. B. Gorelick, A. Scuteri, S. E. Black [et al.]. – Text: visual // *American Stroke Association*. – 2011. – Vol. 42, N 3. – P. 82-94.

218. Vascular surgical society of great britain and ireland: impact of spontaneous embolization on cognitive function / A. J. Lloyd, J. L. Smith, I. M. Loftus [et al.]. – Text: visual // *Br.J.Surg.* – 1999. – Vol. 86, N 5. – P. 98-107.
219. Visser, G. H. Carotid endarterectomy monitoring: Patterns of spectral EEG changes due to carotid artery clamping / G. H. Visser, G. H. Wieneke, A. C. Van Huffelen – Text: visual // *Clinical Neurophysiology.* – 1999. – Vol. 110, N 2. – P. 121-133.
220. Wang, K. K. W. Biomarkers of Brain Injury and Neurological Disorders / K. K. W. Wang, Z. Zhang, F. H. Kobeissy – Text: visual // *Clinical Neurophysiology.* – 2014. – Vol. 180, N 10. – P. 12-28.
221. Ward, M. Biomarkers for brain disorders. / M. Ward, E. L. Schofield – Text: visual // *Stroke.* – 2010. Vol. 7, N 3. – P. 61-80.
222. White matter hyperintensities and cognition: Testing the reserve hypothesis / A. M. Brickman, K. L. Siedlecki, J. Muraskin [et al.]. – Text: visual // *Neurobiology of Aging.* – 2011. – Vol. 32, N 9. – P. 165-173.
223. Whitehead, P. S. ERP evidence for conflict in contingency learning / P. S. Whitehead, G. A. Brewer. – Text: visual // *Psychophysiology.* – 2017. – Vol. 54, N 7. – P. 328-335.
224. Willie, C. K. Fuelling the exercising brain: A regulatory quagmire for lactate metabolism. / C. K. Willie, K. J. Smith – Text: visual // *Stroke.* – 2011. Vol. 589, N 8. – P. 215-230.
225. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 / V. L. Feigin, M. Brainin, B. Norrving [et al.]. – Text: visual // *Stroke.* – 2022. Vol. 17, N 2. – P. 35-48.
226. Yan X. Comparison of carotid endarterectomy and carotid stent implantation in the treatment of carotid artery stenosis / Yan X, Li W., Hong X. // *Chinese Journal of Gerontology.* – 2016. – Vol. 1, N 36. – P. 5602-5604