

1

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И.Пирогова»  
Минздрава России

На правах рукописи

КУНИЦЫН НИКОЛАЙ ВИКТОРОВИЧ

Фармакологическое прекондиционирование при каротидной эндартерэктомии

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор М.Р. Кузнецов

Москва 2019

## Оглавление

цВведение 4

Глава 1. Пути улучшения результатов хирургического лечения атеросклероза брахиоцефальных артерий. 10

Эпидемиология стенозирующих поражений брахиоцефальных артерий 10

Хирургические методы лечения стенозов сонных артерий 14

Глава 2. Материалы и методы исследования 27

2.1. Характеристика обследованных больных 27

2.2. Методы обследования 31

2.3. Методы лечения 44

2.4. Математическая обработка результатов 45

Глава 3. Ауторегуляция мозгового кровотока при фармакологическом прекондиционировании. 46

3.1. Роль ауторегуляции мозгового кровотока в поддержании адекватного кровоснабжения головного мозга. 46

3.2. Диагностика нарушений ауторегуляции мозгового кровотока. 51

3.3. Динамика нарушений ауторегуляции мозгового кровотока на фоне фармакологического прекондиционирования. 57

Глава 4. Результаты хирургического лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности с использованием фармакологического прекондиционирования 67

4.1. Предпосылки к выполнению фармакологического прекондиционирования 67

4.2. Техника каротидной эндартерэктомии. 74

4.3. Динамика перфузии головного мозга при хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности 77

4.4. Динамика когнитивной функции при хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности 88

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 100

Выводы 112

Список литературы 115

#### Список сокращений

АД ? артериальное давление

АПЦИО ? асимптомные постпроцедуральные ишемические очаги

АТФ ? аденозинтрифосфорная кислота

БСК ? болезни системы кровообращения

ВСА ? внутренняя сонная артерия

ГБ ? гипертоническая болезнь

ГМ ? головной мозг

ДС ВСА ? доплеровское сканирование внутренней сонной артерии

ЖКБ ? желчнокаменная болезнь

ИБС ? ишемическая болезнь сердца

ИИ ? ишемический инсульт

ИМ ? инфаркт миокарда

КН ? когнитивные нарушения

КТ ? компьютерная томография

КЩР ? кислотно-щелочное равновесие

КФ ? когнитивные функции

КЭАЭ ? каротидная эндартерэктомия

ЛСК ? линейная скорость кровотока

НМК ? нарушение мозгового кровообращения

НСА ? наружная сонная артерия

МРТ ? магнитно-резонансная томография

МСКТ ? мультиспиральная компьютерная томография

ОМК ? объемный мозговой кровоток

ОНМК ? острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА ? общая сонная артерия

ОФЭКТ(ОЭКТ) ? однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПД ? перфузионное давления

ПОЛ ? перекисное окисление

ПНМК ? преходящее нарушение мозгового кровообращения

ПЭТ ? позитронно-эмиссионная томография

рМК ? региональный мозговой кровоток

РФП ? радиофармацевтический препарат

СД ? сахарный диабет

СМН ? сосудисто-мозговой недостаточности

ТИА ? транзиторная ишемическая атака

ЦНС ? центральная нервная система

ЦПД ? церебральное перфузионное давление

ЭИКМА ? экстра-интракарниальным анастомозом

Каротидная эндартерэктомия представляет собой основной метод лечения атеросклеротического стеноза брахиоцефальных артерий, позволяющая не только снизить вероятность развития ишемического инсульта, но и способствовать восстановлению кровоснабжения головного мозга со снижением различных проявлений хронической сосудисто-мозговой недостаточности (75, 76, 164). Основными осложнениями, возникающими во время операции и ближайшем послеоперационном периоде принято считать развитие острого нарушения мозгового кровообращения, развивающееся вследствие погрешностей хирургической техники. Это может быть связано с дистальной эмболией атероматозными массами во время выделения бифуркации общей сонной артерии или выполнения как таковой эндартерэктомии, подворачиванием интимы и тромбозом внутренней сонной артерии, недооценка путей коллатерального кровообращения и не использование, в связи с этим временного шунта, чрезмерная длительность проведения хирургического пособия и др. (134).

Однако, при проведении данной процедуры недостаточное внимание уделяется синдрому реперфузии, возникающему после восстановления кровотока по сосудам головного мозга, способному приводить к отеку и повреждению клеточных структур. Он может проявляться как следствие острого повреждения головного мозга после восстановления кровотока по внутренней сонной артерии непосредственно во время операции, так и быть следствием возобновления кровотока при длительно существующей хронической ишемии головного мозга. Проявлением его может быть не только развитие острого нарушения мозгового кровообращения с появлением очаговой симптоматики, но и повреждением глубинных структур головного мозга с формированием других, менее выраженных церебральных функций, в частности усугублением нарушений когнитивной функции.

Одним из методов подготовки головного мозга к предстоящей каротидной эндартерэктомии может быть применение перед ней прекондиционирования – ряду мероприятий, направленных на борьбу с явлениями ишемии-реперфузии. Одним из методов прекондиционирования может быть вариант временного пережатия сонных артерий, который может быть использован при коронарном атеросклерозе и мало применим при атеросклерозе церебральном, поскольку может спровоцировать развитие артерио-артериальных эмболий. В связи с этим, представляется перспективным использование фармакологических препаратов, назначаемых пациенту до хирургического лечения и способных до хирургической агрессии снизить степень хронической ишемии головного мозга и уменьшить проявления реперфузионного синдрома после восстановления мозгового кровотока.

Среди многообразия фармакологических средств, способных достичь этой цели, следует выделить актовегин, обладающий плеiotропным механизмом действия, а именно улучшающий функцию микроциркуляторного русла, увеличивающий утилизацию глюкозы нейронами и обладающий выраженными антиоксидантными свойствами.

Вышесказанное обусловило постановку цели нашего исследования:

оценить возможности фармакологического прекондиционирования препаратом актовегин при хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности.

В соответствие с целью исследования нами были поставлены следующие конкретные задачи:

Изучить динамику нарушений ауторегуляции мозгового кровотока на фоне проведения фармакологического прекондиционирования.

Определить роль перфузионной сцинтиграфии головного мозга в оценке степени его хронической ишемии.

Определить степень нарушения перфузии головного мозга при одностороннем и двустороннем гемодинамически значимом поражении внутренней сонной артерии.

Оценить роль фармакологического прекондиционирования в снижении степени хронической ишемии головного мозга в плане подготовки его к каротидной эндартерэктомии.

Оценить степень нарушения когнитивной функции головного мозга у больных с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии до и после каротидной эндартерэктомии у больных без и с фармакологическим прекондиционированием.

Определить роль асимптомных постпроцедуральных ишемических очагов (АПЦИО) на динамику когнитивной функции в послеоперационном периоде.

#### Научная новизна работы

Впервые доказано, что при гемодинамически значимом стенозе внутренних сонных артерий имеются признаки нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, более выраженные при двухстороннем поражении и заключающиеся в снижении притока артериальной крови и компенсаторном увеличении венозного оттока из полости черепа, которое имеет тенденцию к истощению. Перфузионная сцинтиграфия является высокоинформативным методом диагностики нарушений кровоснабжения головного мозга и во многом отражает нарушения ауторегуляции мозгового кровотока напрямую коррелируя с функциональными данными ультразвуковых методов исследования. Фармакологическое прекондиционирование препаратом актовегин увеличивает перфузию головного мозга как при одностороннем, так и при двухстороннем поражении сонных артерий, снижая тем самым изначальную степень ишемии и способствуя меньшим проявлениям реперфузионного синдрома после каротидной эндартерэктомии.

#### Практическая значимость работы

Доказано, что для оценки нарушений ауторегуляции сосудов головного мозга могут использоваться функциональные ультразвуковые методы исследования с диагностикой притока артериальной и оттока венозной крови. Для топической диагностики и оценки нарушений кровоснабжения головного мозга наиболее предпочтительно применять перфузионную сцинтиграфию, позволяющую во многом прогнозировать степень реперфузионного синдрома и, соответственно, возможные осложнения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Пациентам с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий, особенно с двухсторонним поражением, предпочтительно перед выполнением каротидной эндартерэктомии проведение курса фармакологического прекондиционирования, в течение 1,5 месяцев, способного улучшить результаты хирургического лечения как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде. Показано, что в плане улучшения результатов хирургического лечения каротидного атеросклероза необходимо учитывать не только отсутствие очаговой симптоматики после каротидной эндартерэктомии, но и количество и размеры асимптомных постпроцедуральных ишемических очагов, которые коррелируют со степенью когнитивных расстройств.

#### Внедрение

Результаты работы внедрены в практику клиники факультетской хирургии ?1 лечебного факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, хирургических отделений ГКБ?1 им.Н.И.Пирогова, хирургических отделений ГКБ ?29 им.Н.Э.Баумана, Центральной Клинической больницы Святителя Алексия.

#### Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Современные технологии функциональной диагностики и лечения сосудистых заболеваний» (Москва, 30-31 марта 2011), на Восемнадцатом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, ноябрь 2012), на European Society for Vascular Surgery (ESVS) 30th Annual Meeting, Copenhagen, Denmark, September 2016, а также на совместной научно-клинической конференции кафедры факультетской хирургии ?1 лечебного факультета Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И.Пирогова и сотрудников ЦКБ ?1 им. Н.И.Пирогова.

#### Публикации

По материалам диссертации опубликованы 9 научных работ, из них 5 – в центральной медицинской печати.

#### Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы, включающего в себя 122 отечественных и 132 иностранных источников, иллюстрирована 9 таблицами, 33 рисунками и фотографиями.

Глава 1. Пути улучшения результатов хирургического лечения атеросклероза брахиоцефальных артерий.

#### Эпидемиология стенозирующих поражений брахиоцефальных артерий

За последние десятилетия хирургия брахиоцефальных артерий претерпела значительный прогресс. Наряду с разработкой все новых и новых диагностических методик совершенствовались хирургическая техника, методы защиты мозга от ишемии, уточнялись показания к оперативному лечению. Ряд проблем считаются решенными и принимаются большинством сосудистых хирургов *argiori*. По другим проблемам ведется оживленная дискуссия, и они находятся в стадии разработки (57).

Проблема цереброваскулярных заболеваний имеет существенное значение для общества по целому ряду причин: распространенности, тяжести и быстроты течения заболевания, высокого уровня заболеваемости и смертности. Более того отмечается неуклонный рост материальных затрат, связанных с развитием, лечением и реабилитацией больных после перенесенного ишемического инсульта (28, 41, 43, 48, 50, 56, 75, 77, 196). Статистика последних лет свидетельствует об увеличении инвалидизации работоспособного населения, которая по истечении 6 месяцев наступает у 40% выживших больных (28). В России к труду возвращается лишь каждый четвертый пациент. При этом остается высоким риск развития повторного ишемического эпизода, такого как инфаркт миокарда (ИМ) и повторный инсульт, нередко приводящие к смерти (187).

Следует отметить, что поражения брахиоцефальных артерий являются и одной из основных причин смертности населения (9, 88). По данным Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ), в 2004 г. болезни системы кровообращения (БСК) унесли жизни 17,1 млн. человек. Каждый год в США примерно 3 млн. человек ставится диагноз инсульта, 450 тыс. страдают от вновь возникшего нарушения мозгового кровообращения, при этом около 150 тыс. умирают (185). В Европе ежегодно регистрируется около миллиона случаев острого ишемического инсульта (European Stroke Organisation).

Российская статистика также неутешительна - согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, доля смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в структуре общей смертности населения составляет более 50%, при этом каждый пятый пациент погибает от цереброваскулярной патологии (8).

Следует отметить, что последнее время отмечается неумолимая тенденция к «омоложению» инсультов: частота ИИ в молодом возрасте (до 45 лет) среди инсультов у лиц всех возрастных категорий составляет 5-18% (116, 129, 192, 197, 219, 223, 243).

По прогнозам специалистов в ближайшие годы существенного снижения заболеваемости ожидать нельзя. К 2020 году общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний увеличится почти на три четверти - более половины будут составлять нарушения мозгового кровообращения (87).

На настоящее время ведущей причиной возникновения ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) принято считать атеросклероз, а в процентном отношении вовлечения - каротидный атеросклероз (95).

Основное значение имеет поражение бифуркации общей сонной артерии (ОСА) и луковицы внутренней сонной артерии (ВСА), что приводит к развитию примерно 20% всех инсультов (176). Преимущественное поражение указанной области, по всей видимости, коррелирует с гемодинамическими факторами, то есть с микротравматизацией эндотелия током крови в области бифуркации сонной артерии (32).

Если обсуждать частоту поражения различных брахиоцефальных артерий, то, согласно Н.В. Верещагину (2002), область бифуркации сонной артерии страдает в 56% случаев, подключичная артерия – в 16%, общая сонная – 9%, плече-головной ствол – 9% случаев, а частота стенозов вертебральных атретий варьируется от 7 до 9% (16).

При стенозирующих поражениях сонных артерий принято выделять два основных патогенетических механизма инсульта – артерио-артериальную эмболию и гемодинамический механизм. (23). Артерио-артериальная эмболия может быть реализована при любой степени стеноза (76). В целом, артерио-артериальная микроэмболия объясняет до 38% всех атеротромботических инсультов (83). Клиническое значение имеет изъязвление поверхности бляшки, которая является источником эмболов и платформой для развития тромбоза в просвете сосуда над ней. По мнению многих специалистов, именно эмболический механизм становится ведущим в патогенезе преходящих нарушений мозгового кровообращения.

Тем не менее, гемодинамическая теория объясняет развитие ишемии мозга только при окклюзии ВСА или при значимом сужении сонной артерии, составляющем более 75-80%. При данном механизме развития инсульта отмечается повышение циркуляторного сопротивления ниже уровня стеноза и прогрессирующее снижение перфузионного давления в сонной артерии дистальнее поражения и, как следствие, снижение перфузии в ветвях ВСА. (81).

В России общепринятой является классификация сосудистой мозговой недостаточности А.В. Покровского (1976):

I степень — асимптомное течение (отсутствие признаков ишемии мозга) на фоне доказанного клинически значимого поражения сосудов головного мозга.

II степень — преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) или транзиторные ишемические атаки (ТИА), то есть возникновение очагового неврологического дефицита с полным регрессом неврологической симптоматики в срок до 24 ч.

III степень — так называемое хроническое течение СМН (дисциркуляторная энцефалопатия), то есть присутствие общемозговой неврологической симптоматики или хронической вертебробазилярной недостаточности без перенесенного очагового дефицита в анамнезе.

IV степень - перенесенный завершённый или полный инсульт, то есть существование очаговой неврологической симптоматики в течение 24 ч и более.

Степень сужения сонной артерии на шее определяется, исходя из соотношения диаметра артерии в области максимального сужения к диаметру общей сонной артерии на 1 см проксимальнее уровня бифуркации (так называемый индекс ССА). Есть более простая классификация стенозов по степени сужения артерии, где все каротидные стенозы принято подразделять на: малый (0-29%), умеренный (30-49%), выраженный (50-69%), критический (70-99%), окклюзию (100%) (23).

Необходимо признать, что данная классификация не считается единой. Так, у других авторов критический стеноз варьирует от 50 до 95% (141, 149, 156; 231). Ряд авторов указывает на критический стеноз 75% (149, 216). Гемодинамическая значимость стеноза определяется не только его степенью, но и протяженностью, а также скоростью кровотока и коллатеральными (217, 228).

Стенозы менее 50%, как правило, считаются гемодинамически незначимыми и не рассматриваются как предмет хирургической коррекции, однако подлежат наблюдению и консервативному лечению. В свою очередь, по результатам кооперативных исследований последних лет показанием для хирургического лечения больных с атеросклерозом сонных артерий являются симптомные стенозы более 65% и асимптомные более 70% (81). Согласно критериям ACAS (1995) асимптомным считается стеноз ВСА, в зоне кровоснабжения которого не возникали какие-либо преходящие или стойкие очаговые неврологические симптомы. Симптомность стеноза подразумевает наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения или транзиторных ишемических атак (ТИА) в системе стенозированной ВСА (87).

По данным Европейского рандомизированного исследования каротидной эндартеректомии – ECST (1991) риск инсульта при стенозе 70-99% составляет 5,7% в год; при стенозе менее 30% - 1,8% в год. По обобщенным результатам при бессимптомном стенозе ВСА более 75% риск инсульта составляет 5,5% в год; при бессимптомном стенозе 60% - 11% в течение 5 лет. Окклюзия ВСА приводит к развитию инсульта с частотой до 40% в течение первого года после окклюзии, а затем с частотой около 7% в год (241).

Однако ведущее значение в патогенезе острых ишемических нарушений мозгового кровообращения имеет не только геометрия и степень сужения артерии, питающей головной мозг, но также характер и морфологические особенности атеросклеротической бляшки, от которых зависит угроза церебральной эмболии (14). В данном случае имеется в виду эмбологенная опасность субстрата самой бляшки или тромба на ее поверхности. Нередко отмечается зависимость структуры бляшки от степени стеноза: при малых стенозах атеромы чаще гомогенные, а при выраженных – гетерогенные (79). При этом, риск эмболии особенно повышен при наличии в именно гетерогенной бляшки.

Таким образом, при выборе показаний к оперативному вмешательству учитывают гемодинамическую значимость стеноза артерии (более 70%) в корреляции со степенью эмбологенности бляшки, ее изъязвленностью, наличием в анамнезе транзиторных ишемических атак. При этом «гемодинамически значимым» считается стеноз, сочетающийся с низким церебральным перфузионным резервом, подразумевающим под собой способность системы мозгового кровообращения компенсировать нарушения гемодинамики. (1, 31, 72, 73, 105, 119).

#### Хирургические методы лечения стенозов сонных артерий

Многими исследователями (особенно представителями стран Америки и Европы) признается тот факт, что на настоящий момент не существует эффективных методов консервативного лечения, способных привести к регрессу сформировавшегося атеросклеротического стеноза, особенно, если речь идет о критическом стенозе (107). В связи с этим, правомерно утверждать о необходимости проведения различных тактик хирургического лечения больных с ишемическими поражениями головного мозга, которые включают реконструктивные операции на магистральных артериях, реваскуляризацию и эндоваскулярные методики (баллонная ангиопластика и стентирование) (14, 60, 103). Реконструктивные операции включают КЭАЭ из ОСА, устьев НСА и ВСА, резекцию и редрессацию ВСА (19, 42, 60, 103). Эндоваскулярные вмешательства состоят в расширении просвета и стентировании (59).

Преимущества различных методик проведения оперативного вмешательства обсуждаются как в иностранных, так и в отечественных исследованиях (75). В новых рекомендациях Американской кардиологической ассоциации и Совета по инсульту Американской ассоциации по инсульту, опубликованных в 2006 году, большое значение придается решению вопроса о восстановлении полной проходимости магистральных брахиоцефальных артерий (233).

Каротидная эндартерэктомия стала стандартом лечения стенозов ВСА после проведения двух больших рандомизированных клинических исследований ESCT (European Carotid Surgery Trial) и NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). В рандомизированных мультицентровых исследованиях ESCT и NASCET показано, что риск развития инсульта в группах оперированных больных снизился с 16,8% до 2,8% к третьему году и с 26% до 9% ко второму году (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1998), имея периоперационный риск инсульта приблизительно 6 процентов пациенты с выраженным каротидным стенозом (70-99 процентов), перенесшие инсульт или ТИА вследствие имеющегося стеноза, после каротидной эндартерэктомии могут ожидать абсолютное снижение риска смерти и инсульта в течение 5 лет до 13,3-15,6 % (164).

Основываясь на результатах этих исследований, Американская ассоциация по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями и Европейское общество по борьбе с инсультом рекомендуют проведение КЭАЭ при наличии асимптомного стеноза ВСА, достигающего 60-99% при хирургическом риске <3%, симптомного стеноза ВСА, достигающего 50-99% при хирургическом риске <6% (134).

Несмотря на проведение многочисленных операций, среди научных медицинских кругов остается спорным вопрос о технике КЭАЭ (использование внутрисосудистого шунта, прямой шов или наложение заплат), более того высказываются противоположные точки зрения на предмет выполнения изолированной КЭ из сонных артерий или обязательном ее сочетании с экстраинтракарниальным анастомозом (ЭИКМА) в случаях распространенного поражения артериальной системы мозга. Считается, что наложение ЭИКМА следует выполнять больным с определенными изменениями гемодинамики, характерными для недостаточного коллатерального кровоснабжения бассейна окклюзированной ВСА (4).

В качестве альтернативы хирургическому вмешательству для предотвращения инсульта у пациентов с окклюзирующими поражениями сонных артерий, по крайней мере, для некоторых категорий больных, предложены каротидная ангиопластика и каротидное стентирование (55, 81, 140, 172). Прогресс современных технологий интервенционной радиологии значительно повысил роль эндоваскулярных методов в хирургии сосудистой патологии головного мозга.

Эндоваскулярная методика в сравнении с каротидной эндартерэктомией имеет ряд преимуществ: позволяет избежать необходимости общей анестезии, операционного доступа в области шеи, что минимизирует риск повреждения нервов и раневых осложнений. С каждым годом в мировой литературе появляются новые сообщения об успешных эндоваскулярных операциях на экстракраниальных и интракраниальных артериях (4).

В медицинских центрах Франции проходило рандомизированное исследование эффективности и безопасности стентирования (англ. – Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis, EVA-3S), по результатам которого было признано, что стентирование несет в себе больший риск, чем эндартерэктомия. Авторы пришли к выводу, что у больных с симптоматическим стенозом 60% и более, пролеченных методом КЭАЭ, имеет место существенно меньший риск развития инсульта или летального исхода в 30-дневный и 6-месячный срок, чем у больных, прошедших процедуру стентирования. Увеличение абсолютного риска инсульта/смерти при стентировании по сравнению с КЭАЭ составило 5,7%.

Анализ литературы по данному вопросу позволил сделать следующее заключение - в исследованиях как симптомных, так и бессимптомных пациентов со стенозами ВСА было выявлено улучшение гемодинамики после КЭАЭ (32, 19, 211). Наиболее значимые послеоперационные изменения отмечались у пациентов с субтотальным стенозом (232). Также отмечалось улучшение показателей перфузии у пациентов после стентирования ВСА (211). Роль КЭАЭ у пациентов с бессимптомным стенозом менее определена, сведения о целесообразности хирургического лечения у них противоречивы. Однако в ряде исследований было выявлено улучшение гемодинамики после КЭАЭ (154, 232). L. Soinnie (2003) выявил у пациентов с бессимптомным стенозом ВСА менее выраженную реакцию на КЭАЭ в сравнении с симптомными пациентами (239).

Выбор конкретного способа реконструкции сонных артерий проводится на основании данных о распространенности атеросклеротического поражения. В арсенале хирурга много вариантов коррекции стеноза ВСА, выбор которых зависит как локальным состоянием стенки артерии, так и личным опытом оперирующего в применении той или иной методики (55, 79). Без сомнения, очевидна конкуренция между двумя упомянутыми методиками, но сбалансированное использование обеих позволяет заявлять об их тандемности в достижении одной цели – устранения угрозы ишемического инсульта (81).

Следует учитывать то, что атеросклероз является системным заболеванием, поражающим различные органы человека посредством вовлечения в атеросклеротический процесс почти всех активно функционирующих артерий (церебральных, коронарных, почечных, артерий нижних конечностей, аорты, висцеральных артерий). Таким образом, поражение брахиоцефальных артерий (и сонных артерий в том числе) является лишь частным проявлением системного атеросклероза. В зависимости от локализации поражения и «органа-мишени» будет различаться и клинические проявления. В то же время следует учитывать, что зачастую отмечается мультифокальное поражение артериального русла, что, в свою очередь, требует комплексного подхода к диагностике и лечению такой группы пациентов.

По устоявшемуся мнению, данному заболеванию подвержены лица старше пятидесяти лет. Однако, в последнее время отмечено проявление вышеуказанной патологии и в более молодом

возрасте. Развитию атеросклероза способствует множество факторов риска, при этом степень влияния каждого из них может различаться:

мужской пол;

табакокурение;

артериальная гипертензия;

нарушения липидного обмена (дислиппротеидемия);

нарушения углеводного обмена.

Лечение пациентов с различной локализацией поражения заключается в стабилизации атеросклеротического процесса и по возможности восстановлении (зачастую речь может идти лишь об улучшении) артериального кровоснабжения пораженного органа.

Для торможения атерогенеза основные лечебные воздействия должны быть направлены на устранение факторов риска развития атеросклероза, а именно коррекцию артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обмена, устранение никотиновой зависимости. Только при соблюдении этих принципов можно рассчитывать на эффективность проводимой сосудистой терапии.

Задача улучшения артериального кровоснабжения того или иного органа может осуществляться посредством оперативного лечения, либо консервативной терапии. Зависит это от локализации поражения, его протяженности, степени ишемии органа. В то же время, даже успешно выполненная операция не отменяет необходимости проведения консервативной терапии, которая назначается на неопределенно долгий срок, а зачастую и пожизненно.

Как правило, базовая консервативная терапия проводится препаратами, которые улучшают реологические свойства крови и плазмы, что способствует облегчению доставки кислорода и нутритивных веществ к тканям различных органов. Также действие этих препаратов направлено на профилактику тромботических осложнений с развитием острой ишемии органа как после хирургического лечения, так и без него [52].

Помимо этого, в различных направлениях медицины все чаще прибегают к метаболической терапии, направленной непосредственно на пораженные вследствие хронической ишемии клетки. Это касается и кардиомиоцитов, и тканей головного мозга, и поперечно-полосатой мускулатуры, и органов пищеварения, почек и др.

Связано это с тем, что длительно существующая ишемия органа, возникающая вследствие нарушения его кровоснабжения на фоне окклюзионно-стенотических атеросклеротических поражений артерий, приводит к нарушению его основных функций. Это не зависит от «органа-мишени» атеросклероза.

Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных и интракраниальных артерий приводит к снижению активности головного мозга с развитием когнитивных расстройств, деменции, нарушению функций органов чувств (слуха, зрения), ишемическому поражению подкорковых структур и вертебро-базиллярной области, диффузному поражению белого вещества (лейкоареозу) [132, 201].

Дополнительным доказательством возникающих при атеросклерозе поражений клеточных структур, могут служить наши результаты морфологических и биохимических исследований, полученных путем пункционной биопсии икроножных мышц пациентов, страдающих различными степенями ишемии нижних конечностей.

Как показали наши исследования, при длительно существующей хронической ишемии происходит морфологическая перестройка поперечно-полосатой мускулатуры в виде их гипотрофии, редукции капилляров, уменьшения количества митохондрий и смещения их дальше от наружной мембраны клетки ближе к ядру. Происходит изменение метаболизма клеток с аэробного на анаэробный обмен, уменьшается продукция белков, стимулирующих неангиогенез и увеличивается выработка субстанций, запускающих апоптоз.

Полученные нами данные во многом можно перенести и на другие «органы-мишени» атеросклероза, при этом возникающие патологические изменения в тканях при длительно существующей хронической ишемии часто не могут регрессировать в течение длительного времени, а во многих случаях остаются пожизненно при применении лечебных мероприятий направленных лишь на восстановление кровоснабжения пораженного органа.

Кроме этого, окклюзионно-стенотические поражения артерий любой локализации могут осложнить течение заболевания развитием острой ишемией органа (инфарктом, инсультом, гангреной конечности, кишки и др.) и клетки, находящиеся в «подавленном» состоянии на фоне хронической ишемии и стимулированном апоптозе гибнут в большем количестве, что проявляется развитием более крупного очага поражения органа. С другой стороны, восстановление (улучшение) кровообращения органа хирургическими или консервативными мероприятиями обычно во всех случаях приводит к развитию постишемического реперфузионного синдрома, обладающего повреждающим действием на ткани тем больше, чем тяжелее и длительнее имела предшествующая ему хроническая ишемия.

В связи с этим, напрашивается вывод об обязательном добавлении в набор терапевтических мероприятий при лечении пациентов, страдающих атеросклерозом различной локализации, метаболических препаратов, напрямую воздействующих на измененные клеточные структуры и способствующих восстановлению нарушенных функций органов.

В настоящее время существует несколько видов таких метаболических препаратов. Большинство этих лекарственных средств используется топически для одного конкретного органа в той или иной области медицины. Большая часть их используется в кардиологии как для лечения стабильной стенокардии, так и в комплексном лечении острых состояний.

Именно антиоксидантные возможности некоторых препаратов легли в основу метаболической терапии при сосудисто-мозговой недостаточности. Связано это с особой опасностью развития оксидантного стресса в ЦНС в связи со значительной интенсивностью окислительного метаболизма мозга, утилизирующего до 50% всего потребляемого кислорода. Дополнительными факторами развития оксидантного стресса в ткани мозга являются высокое содержание в ней липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых являются субстратом для перекисного окисления (ПОЛ); аскорбата (в 100 раз больше, чем в периферической крови), участвующего в качестве прооксиданта в неферментативных процессах ПОЛ. Активность ферментативных антиоксидантных систем (каталазы, глутатионпероксидазы) в мозге значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск развития оксидантного стресса [53, 64, 193].

Известные к настоящему времени биологические и химически синтезированные антиоксиданты делятся на водорастворимые и жирорастворимые. Жирорастворимые антиоксиданты действуют через 18-24 часа после введения, водорастворимые – действуют непосредственно после введения.

Среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее известен  $\gamma$ -токоферол, который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом OH, оказывает подавляющее действие на синглетный кислород.

Среди водорастворимых антиоксидантов наиболее известным является глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от активного кислорода. Второй по значимости среди водорастворимых антиоксидантных систем является система аскорбиновой кислоты, играющей наиболее важную роль в антиоксидантной защите структур мозга. Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником аскорбиновой кислоты является система физиологически активных фенольных соединений. Фенольным антиоксидантом последнего поколения является препарат олифен, в молекуле которого представлены более 10 фенольных гидроксильных групп, способных обеспечить связывание большого числа свободных радикалов [30, 104].

В последние годы изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющие собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов данного цикла - лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии [104].

Отечественным антиоксидантом на основе янтарной кислоты является мексидол. Имеются сообщения некоторых авторов об определенной возможности торможения препаратом процессов ПОЛ. Однако эти исследования проводились только лишь в российских условиях и еще требуют определенного клинического подтверждения.

Следующим шагом в области антиоксидантов было создание препарата цитофлавин, который представляет собой комплексное лекарственное средство, содержащее вещества с антиоксидантным и антигипоксическим действием [26]. Данный препарат представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов - рибофлавина-мононуклеотида (витамин В2) и никотинамида (витамин РР) [39].

В последние годы активно изучается природный антиоксидант – тиоктовая (б-липоевая) кислота. Терапевтическое действие б-липоевой кислоты направлено в основном на энергетический обмен и снижение окислительного стресса.

Следует сказать, что развитие нарушений при ишемии определяется целой совокупностью патофизиологических событий и для их устранения необходим интегрированный фармакологический подход, а не упрощенное однонаправленное воздействие. Плейотропный (мультифокальный) протективный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и многие другие). В противоположность этому молекулы, обладающие односторонним действием, способны влиять только на какой-либо один патофизиологический механизм.

Критериям плейотропности отвечает Актовегин, который относится к группе биологических препаратов и представляет собой безбелковый гемодиализат. Сложный и длительный (до 12 месяцев) процесс производства актовегина включает 2 этапа ультрафильтрации, в которых используются фильтры для выделения молекул разного размера. Молекулярный вес конечного отфильтрованного продукта не превышает 5000 Да. Состав препарата был проверен с использованием самых современных аналитических методик, включая газовую хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией. Данные количественных методов анализа возможных метаболитов показали, что актовегин является комбинацией из более, чем 200 биоактивных молекул [115, 203]. Он в основном состоит из субстанций с низким молекулярным весом, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфолигосахариды. Также обнаруживаются небольшие количества ацилкарнитинов, фосфолипидов, свободных жирных кислот, оксистеролов,

простагландинов, окисленных полиненасыщенных жирных кислот, макроэлектролитов (Mg, Na, Ca, P, K) и микроэлементов (Si, Cu).

Обладая плейотропным механизмом действия, актовегин влияет как на протективные (защитные), так и на репаративные (восстановительные) процессы. Он защищает от гипоксического повреждения гепатоциты, кардиомиоциты, нейроны, уменьшает явления оксидантного стресса, являясь сильным антиоксидантом, поддерживает клеточный метаболизм при ишемических расстройствах, способен стимулировать иммунокомпетентные клетки, тормозит явления апоптоза [69]. Один из важнейших эффектов актовегина – инсулиноподобное действие, поэтому так выражен его эффект у пациентов с СД 2-го типа [143].

В ходе многочисленных исследований было показано, что данный препарат влияет на процессы заживления ран путем стимуляции роста клеток, включая синтез коллагена и уменьшение дезинтегративных процессов в матриксе [210, 235]. Он также оказывает положительное регенеративное действие при лечении радиационных повреждений [133], а также при нарушениях кровообращения [170, 177]. Был показан нейропротективный эффект не только на уровне центральной, но и периферической нервной систем [157, 163]. Актовегин положительно влияет на утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к усилению энергетического метаболизма всех тканей, в том числе головного мозга [224]. Показано, что инозитолфосфолигосахариды могут играть важную роль в регуляции инсулинзависимых энзимов [186, 202]. Антиишемическое действие Актовегина при ИБС осуществляется за счет перевода энергообмена клеток в сторону аэробного гликолиза и торможения  $\omega$ -окисления жирных кислот. Кардиопротективный эффект Актовегина обусловлен его способностью поддерживать физиологический уровень креатинфосфата (основного переносчика энергии внутри клетки) и АТФ в условиях ишемии, стабилизировать pH внутри клетки, уменьшать повреждение мембраны, вызываемое свободными радикалами. Одновременно препарат понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов в ишемизированных и реперфузируемых тканях [115]. Имеются сообщения о достаточно высокой эффективности актовегина не только при ишемических повреждениях тканей, но и при хронической венозной недостаточности.

Таким образом, в заключение необходимо сказать следующее. Длительно существующая хроническая ишемия органа приводит к структурной его перестройке, проявляющейся патологическими морфологическими, физиологическими и биохимическими изменениями. Изолированное хирургическое или медикаментозное улучшение кровоснабжения не способно привести к редукции этих нарушений, а часто напротив, может способствовать увеличению количества гибнущих клеток вследствие реперфузионного их повреждения. В связи с этим, компонентом комплексного лечения больных с атеросклерозом не зависимо от «органа-мишени» должно быть назначение тех или иных метаболических препаратов, непосредственно воздействующих на ишемизированные ткани. С другой стороны, атеросклеротические поражения артерий имеют самую разную локализацию и крайне редко приводят к патологии одного конкретного органа, нося мультифокальный характер, а сами ишемические повреждения не ограничиваются каким-либо одним патофизиологическим процессом. Именно поэтому, наиболее оправдано применение метаболических препаратов, обладающих широким диапазоном биохимического и физиологического воздействия, что, благодаря влиянию на разные точки патологического процесса, позволяет защищать и восстанавливать клеточные структуры сразу в нескольких пораженных сосудистых бассейнах человеческого организма.

С другой стороны, следует сказать, что, несмотря на обилие проведенных в последние годы исследований, касающихся диагностики и лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, существует много вопросов, не решенных до сих пор. В частности, не разработаны пути снижения осложнений после хирургической реконструкции каротидных

стенозов, обусловленных явлениями реперфузии головного мозга. Не обоснована необходимость и неопределенны методы подготовки к этим реваскуляризирующим операциям. Не изучены нарушения когнитивной функции, возникающие после восстановления мозгового кровотока. Решение этих проблем ангиологии позволит существенно улучшить результаты хирургического лечения церебрального атеросклероза.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Характеристика обследованных больных

Работа основана на результатах обследования и лечения 162 пациентов, 125 из которых имели признаки различной степени хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Контрольную группу составили 37 пациентов разного пола в возрасте от 45 до 70 лет, у которых не было выявлено выраженных признаков системного атеросклероза (тяжелой ИБС, хронической артериальной недостаточности конечностей, сосудисто-мозговой недостаточности), а также тяжелых хронических заболеваний (хроническая сердечная, легочная или почечная недостаточности и хронический гепатит, сахарный диабет и др.).

Данное исследование носило проспективный характер с последовательным набором пациентов, госпитализированных в клинику в 2011–2017 гг. с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий и показаниями к каротидной эндартерэктомии. Критериями исключения являлись: наличие декомпенсированного сахарного диабета и/или некорригированной артериальной гипертонии, факт перенесенного ранее ОНМК, а также необходимость использования в процессе операции временного каротидного шунта (в ходе интраоперационного компрессионного теста общей сонной артерии). Подобные ограничения были введены для сохранения однородности групп и снижения влияния дополнительных факторов на результаты нашей работы.

Все пациенты участвовали в исследовании по оценке нарушений ауторегуляции мозгового кровотока, 80-и из них согласно общепринятым показаниям выполнялась односторонняя эверсионная каротидная эндартерэктомия.

Пациенты были случайным образом распределены на две группы в зависимости от особенностей предоперационной подготовки:

- 1 группу составили 62 больных с гемодинамически значимым стенозом (более 70%) внутренней сонной артерии (подгруппа 1А – с односторонним поражением, подгруппа 1Б – с двусторонним гемодинамически значимым поражением); 40 пациентов этой группы были оперированы вскоре после поступления в стационар без какой-либо предоперационной подготовки;

- 2 группа была представлена 63 больными с гемодинамически значимым стенозом (более 70%) внутренней сонной артерии (подгруппа 2А – с односторонним поражением, подгруппа 2Б – с двусторонним гемодинамически значимым поражением). Хирургическое лечение также было выполнено 40 пациентам, но после предоперационной подготовки – фармакологического прекондиционирования. Суть методики заключалась в назначении этим больным препарата актовегин в дозе 1200 мг в сутки первые 10 дней внутривенно капельно, в дальнейшем на амбулаторном этапе – регос (по 400 мг три раза в день).

Возраст больных составил от 51 до 84 лет, среди них было 35 женщин и 90 мужчин. Обе группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии и степени поражения сонных артерий.

Степень сосудисто-мозговой недостаточности (СМН) у пациентов, вошедших в наше исследование, варьировала от I до III по классификации А.В.Покровского, степень СМН оперированных больных представлена в табл.2.1.

Таблица 2.1. Распределение оперированных больных по степени сосудисто-мозговой недостаточности

Степень сосудисто-мозговой недостаточности	Контрольная (I) группа (n=40)	Основная (II) группа (n=40)	
IA (n=20)	IB (n=20)	IIA (n=20)	IIB (n=20)
I2 (10%)	-2 (10%)	-II2 (10%)	1 (5%)
1 (5%)	2 (10%)	III	16 (80%)
19 (95%)	17 (85%)	18 (90%)	Всего: 20 (100%)
20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

Как видно из представленных в таблице данных, подавляющее большинство больных как с односторонним, так и с двухсторонним поражением внутренних сонных артерий страдали III степенью сосудисто-мозговой недостаточности с наличием явлений когнитивной дисфункции коры головного мозга. Более легкие степени ишемии встречались в единичных случаях.

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что пациенты обеих групп помимо сосудистой патологии брахиоцефальных артерий, страдали атеросклерозом с поражением других артериальных бассейнов, а также рядом сопутствующих хронических заболеваний (рисунок 2.1).

Рисунок 2.1. Сопутствующие заболевания в группе исследуемых пациентов.

Основная доля сопутствующей патологии пришлась на гипертоническую болезнь (ГБ), которая в той или иной степени была выявлена у всех пациентов в исследуемых группах. Как говорилось выше, больные с некорегированной и злокачественно формами артериальной гипертензии были исключены из нашего исследования.

На втором месте по частоте встречаемости стояли хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (62 пациента – 49,6%). Такое количество больных с данной патологией объясняется тем, что многие из них изначально обращались к сосудистому хирургу с жалобами на «перемежающуюся» хромоту и лишь при дальнейшем обследовании были выявлены гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий, заставившие в первую очередь производить хирургическое восстановление церебрального кровотока.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречалась у 21 пациента (16,8%). Как правило, речь шла о стенокардии напряжения преимущественно I-II функционального класса. Больные с более тяжелыми формами ИБС не участвовали в нашем исследовании – им первым этапом проводилось стентирование коронарных артерий.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), как одно из проявлений липидного дистресс-синдрома в анамнезе установлена у 12 (9,6%) пациентов. Данное заболевание протекало, в основном, бессимптомно и было выявлено при УЗИ брюшной полости. Трое пациентов (2,4%) в анамнезе перенесли операцию – холецистэктомию по поводу ЖКБ.

Многие пациенты были курильщиками, у 32 (25,6%) из них имелся разной степени выраженности хронический бронхит, но без существенных признаков легочной недостаточности.

У всех больных течение сопутствующих заболеваний не было тяжелым или злокачественным и не требовало специальной медицинской коррекции.

## 2.2. Методы обследования

Пациенты были обследованы по единой схеме, включавшей клинические, биохимические, лабораторные и инструментальные методы исследований.

### Клинические методы обследования

Все больные были клинически обследованы по стандартной схеме, включая выявление длительности заболевания, выраженности клинических симптомов, степени хронической сосудисто-мозговой недостаточности по классификации А.В.Покровского, связь с курением и другими неблагоприятными факторами.

### Инструментальные методы исследования

Осуществлялись как стандартные методы исследования, определяющие показания к каротидной эндартерэктомии и операционный риск (ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией брахиоцефальных артерий, при необходимости КТ-ангиография, эхокардиография, консультации кардиолога и невролога и др.), так и специальные методы исследования, характеризующие интенсивность кровоснабжения головного мозга и когнитивные функции (КФ) пациента. Для этих целей мы использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) перфузии головного мозга с радиофармпрепаратом «Теоксим» [38] и нейропсихологическое обследование по шкале MMSE.

Дополнительные методы исследования (перфузионная сцинтиграфия головного мозга) осуществлялись:

в 1 группе больных – непосредственно до хирургического лечения и на 7-е сутки после операции (перед выпиской из стационара);

во 2 группе – до проведения фармакологического прекондиционирования, после его окончания (непосредственно перед хирургическим лечением) и на 7-е сутки после операции (перед выпиской из стационара).

Оценка КФ, осуществлялась в те же сроки, что и перфузионная сцинтиграфия, а также через 6 месяцев после хирургического лечения.

Кроме этого, до операции и в первые 24-48 часов после каротидной эндартерэктомии пациентам всех групп выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга в режиме диффузионно-взвешенных изображений для обнаружения ишемических очагов.

Последовательный набор участников исследования позволил достичь однородности (сопоставимости) изучаемых групп по всем основным характеристикам: полу, возрасту, варианту атеросклеротического поражения, наличию той или иной сопутствующей патологии. Обстоятельства, которые могли исказить результаты исследования, мы определили как критерии исключения.

Для оценки состояния мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва на микроциркуляторном уровне мы использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратом Теоксим99m Tc-НМРАО, которая, как известно, является высокоинформативным методом исследования перфузии головного мозга у больных разных возрастных групп с различными вариантами окклюзионно-стенотического поражения брахиоцефальных артерий [65, 91, 120]. Обработка данных включала в себя и качественный, и количественный анализ томограмм, при этом сравнивали распределение и накопление РФП в различных отделах мозга (мозжечке, лобных, теменно-височных и затылочных долях полушарий). Величину перфузии в том или ином сегменте рассчитывали как процентное отношение к кровотоку в референтной (эталонной) зоне. Такой референтной областью мозга по общепринятым представлениям является мозжечок, где кровоток всегда максимально интенсивный и определен как 100% [44].

Гамма-камера – сцинтиляционная камера, регистрирующая гамма излучения. В сцинтиляторе гамма-камеры поглощенные или рассеянные гамма-кванты преобразуются в фотоны видимого излучения. Фотоумножители преобразуют световую вспышку в сцинтиляторе в импульс тока. Амплитуда импульса пропорциональна поглощенной в сцинтиляторе энергии гамма-кванта, поэтому возможно отделение вспышек от гамма-квантов с энергией, характерной для используемого маркера, от фотона. Применение сборки фотоумножителей позволяет осуществить восстановление координат вспышки и, таким образом, измерить пространственное распределение маркера в теле пациента.

## Рис. 2.2. Гамма-камера

Настоящее исследование проводили на двухдетекторной гамма-камере ЕСАМ фирмы Siemens. Для визуализации мозговой перфузии использовался теоксим,  $^{99m}\text{Tc}$ , который вводился внутривенно струйно в дозе 8мБк на 1 килограмм (в зависимости от массы тела человека). Особенностью теоксима $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО является способность его накопления и распределения в веществе головного мозга пропорционально мозговому кровотоку, что позволяет проводить визуализацию перфузии. Начало исследования (сканирование головного мозга), как правило, выполнялось через 10-15 мин от начала введения РФП, проводилось в статическом режиме в течение 30 – 35 мин. Число проекций - 32 для каждого датчика при обработке детектора 1800. Время сбора информации в среднем 40ИИ на каждую проекцию (счет на 1 позицию от 40000 до 70000). Коллиматор - параллельный высокоразрешающий низкоэнергетический. Матрица: 128 x 128. Обработка данных включала в себя визуальный и полуколичественный анализ полученных изображений. На основе полученных данных осуществляется реконструкция срезов в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: поперечной (или транскраниальной), венечной и сагиттальной.

При анализе данных производится качественная и количественная оценка данных.

Первая оценка изображений - это покадровый просмотр исследователем реконструированных сечений. Для уменьшения вероятности ошибок необходимо, чтобы все три плоскости изображений были тщательно исследованы.

На рис. 2.3 представлено покадровое изображение томосцинтиграмм головного мозга пациента X. в трех плоскостях.

Рис. 2.3. Перфузионная сцинтиграмма головного мозга больного X. Томографические аксиальные, саггитальные и фронтальные срезы, используемые для визуального анализа перфузии различных структур головного мозга.

Томографические трансаксиальные, транскраниальные и саггитальные срезы ГМ толщиной 8 мм использовались для визуального анализа. Данные срезы получали в результате компьютерной обработки изображений с помощью программы «Euro custom».

В процессе обработки результатов необходимо обращать внимание на форму изображения мозга и контуры каждого среза, а также равномерность распределения РФП.

Выявленная межполушарная асимметрия должна быть подтверждена количественно (рис. 2.4). Более того, проводилась оценка равномерности накопления и распределения РФП в мозговых структурах. Проводилось сравнение накопления РФП в полушариях и в отдельных частях (мозжечок, теменные, височные, затылочные, лобные доли).

Рисунок 2.4. Межполушарная асимметрия.

При расчете региональных показателей мозгового кровотока величина рМК в каждой области интереса была выражена как процент от области с максимальным уровнем кровотока.

Так же при помощи данного метода производился посегментный анализ исследуемых зон головного мозга и сравнение сегментов правого и левого полушария (рис. 2.5).

Рис. 2.5. Посегментный анализ перфузии головного мозга.

При помощи ОФЭКТ возможно выявить нарушение перфузируемых зон головного мозга и сравнить их с анатомическими отделами головного мозга (рис. 2.6).

Рис. 2.6. Нарушение перфузии зон головного мозга в сравнении с анатомическими отделами.

Таким образом однофотонная эмиссионная компьютерная томография является методом, позволяющим на практике осуществить топическую оценку состояния микроциркуляции, регионарного мозгового кровотока и функционального резерва цереброваскулярного русла.

ОЭКТ головного мозга в настоящее время широко применяется для диагностики острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, для определения прогноза у больных с хроническими нарушениями кровообращения, определения тактики лечения и контроля эффекта проводимой терапии.

Диагностическое использование радионуклидов и меченых соединений не только отображает анатомо-топографическую структуру исследуемых объектов, но и представляет собой метод «функциональной» визуализации, под которым подразумевается возможность вычисления объема функционирующей ткани органа путем суммирования объемных элементов, формирующих изображения срезов органа. Регистрация излучения с помощью специальной радиодиагностической аппаратуры в процессе и по окончании распределения радиоактивной «метки» в организме пациента позволяет количественно оценивать функциональную активность исследуемого объекта и обеспечивает его визуализацию (46). В связи с этим следует отметить самостоятельную клиническую ценность ОФЭКТ, учитывая тот факт, что функциональные нарушения при заболеваниях головного мозга часто предшествуют структурным изменениям.

Более того, возможно использовать ОФЭКТ для определения патологического статуса, если у пациента отмечается наличие неврологических и психиатрических симптомов, не подтвержденных результатами структурной визуализации (44). Таким образом, перфузионная ОФЭКТ головного мозга имеет широко признанное клиническое применение, в том числе при деменции, цереброваскулярных заболеваниях и эпилепсии. Этот метод обычно добавляет ценную информацию для клинического ведения пациентов с широким спектром поражений мозга, помогая в диагностике, выборе тактики лечения и отслеживания пациентов (145, 212).

Ультразвуковые методы.

Дуплексное сканирование проводилось всем больным на аппаратах:

1. Toshiba Aplio MX
2. Voluson F8
3. Toshiba Aplio 500
4. Philips HD – 11тй

С применением широкополостного, линейного, мультисекторного датчика с рабочей частотой 7,5–12 МГц и секторального датчика с частотой 3,5 МГц. Сканирование проводилось в трех плоскостях – двух продольных и поперечной артерий кровоснабжающих головной мозг (рис. 2.7, 2.8). Состояние брахицефальных артерий оценивали по проходимости сосуда, его диаметру и наличию изменений сосудистой стенки.

Рис. 2.7. ДС ВСА – продольная проекция.

Рис. 2.8. ДС ВСА – поперечная проекция.

Рис. 2.9. Критический стеноз (90%) внутренней сонной артерии.

Рис. 2.10. Визуализация и определение ЛСК по внутримозговым артериям в режиме УЗЦДС.

Под гемодинамически значимым стенозом мы понимали такой стеноз, при котором при доплерографии определялось увеличение систолической линейной скорости кровотока (рис. 2.9, 2.10).

Степень стеноза определяли по диаметру и по площади поражения артерии. Гемодинамически значимый стеноз считали более 70% - 75% по диаметру поражения.

Дигитальная субтракционная ангиография каротидного и вертебро-базилярного бассейнов выполнялась у ряда пациентов для уточнения данных о гемодинамически значимых поражениях БЦА и артерий полости черепа. Данное исследование выполнялось больным до операции в стационаре (рис. 2.11, 2.12).

Рис. 2.11. Критический стеноз в области бифуркации общей сонной артерии с распространением на ВС и НС.

Рис. 2.12. Стеноз ВСА 90%.

Однопроекционная ангиографическая система INNOVA 3100 с плоскпанельным детектором Revolution TM, стабильно обеспечивает высокое качество изображения, предназначена для всех видов диагностических и интервенционных ангиографических процедур. Благодаря высокому качеству изображения и новой системе снижения дозы, простоте позиционирования пациента удовлетворяет всем клиническим потребностям для диагностических исследований и эндоваскулярных операций.

Метод МСКТ – ангиография брахиоцефальных артерий.

Для непосредственного исследования степени и протяженности атеросклеротического поражения БЦА использовалась мультиспиральная или мультidetекторная компьютерная томография (рис. 2.13). МСКТ было выполнено 62 пациентам. В нашей больнице МСКТ выполнялась на 160-срезовом мультidetекторном компьютерном томографе фирмы Toshiba Aquilion DRIME. Зоны интереса контрастировались болюсным введением контрастного вещества омнипак 350.

Спиральная КТ-ангиография проводилась путем введения в локтевую вену йодсодержащего контрастного препарата Омнипак 300,350 в объеме 2,0 мл/кг веса со скоростью 0,3-0,5мл/сек. КТ-сканирование с в/в болюсным контрастированием проводили с толщиной срезов 1,5 – 2,5 мм. Методика выполнялась в артериальную фазу без задержки. Область сканирования от дуги аорты до свода черепа. Во всех случаях исследования плотность контрастирования колебалась от 140 до 280 ед.Н.

Контрастное вещество вводили автоматическим инжектором в дозе 100-150 мл с задержкой 10-12 сек.

По завершению исследования выбирались зоны интересов для построения 3-Добъекта. Для анализа и объемной обработки данных собирались точки с рентгенплотностью 100-500 ед. холстеда, соответствующие костным тканям и контрастированным сосудам.

Рис. 2.13. МСКТ-ангиография артерий головного мозга, МСКТ брахиоцефальных артерий. 3D-изображения с внутривенным контрастным усилением и трехмерной реконструкцией изображения.

### 2.3. Методы лечения

Как уже было сказано выше, 80 пациентам была выполнена односторонняя каротидная эндартерэктомия, с той лишь разницей, что пациенты первой группы (контрольной) были оперированы без кокой-либо предоперационной подготовки, а больным второй группы (основной) оперативное вмешательство производилось после фармакологического прекондиционирования по схеме, приведенной выше.

### 2.4. Математическая обработка результатов

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием непараметрических методов. Перфузию полушарий головного мозга и их долей рассчитывали, как среднюю арифметическую (М) перфузии соответствующих сегментов. При сравнении независимых (несвязанных) групп использован U-критерий Манна–Уитни, который рассчитывали по показателям перфузии отдельных мозговых структур (сегментов). При сравнении связанных групп (анализ динамики в процессе лечения) применялся критерий Вилкоксона, который рассчитывали с использованием средних величин (М) перфузии полушарий и долей.

## Глава 3. Ауторегуляция мозгового кровотока при фармакологическом прекондиционировании.

### 3.1. Роль ауторегуляции мозгового кровотока в поддержании адекватного кровоснабжения головного мозга.

При атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий, степень нарушения кровоснабжения головного мозга во многом зависит от многочисленных компенсаторных механизмов. Компенсация снижения кровотока осуществляется следующими путями: 1) благодаря коллатеральному кровотоку 2) путем ауторегуляции мозгового кровотока (13).

Особое значение в компенсации нарушений кровообращения головного мозга играет коллатеральное кровообращение, являющееся звеном компенсации при нарушениях мозгового кровотока. Мозговой коллатеральный кровоток представляет собой сеть сосудистых каналов, которые стабилизируют мозговой кровоток, когда основные пути заблокированы. Артериальная недостаточность может приводить к активации коллатералей (121, 200, 246). Коллатеральная циркуляция может предотвращать развитие гемодинамической недостаточности (22, 180, 187). Наиболее важным звеном коллатерального кровотока является Виллизиев. круг, обеспечивающий приток крови из системы, внутренних, сонных артерий в вертебробазиллярный бассейн или из, одной внутренней сонной артерии в другую (187).

Основной функцией сосудистой системы головного мозга становится поддержание постоянства его гемодинамического и биохимического гомеостаза при различных физиологических и патологических состояниях. Система регуляции адекватного мозгового кровотока сложна. Общепринято выделять миогенный, неврогенный, нейрогуморальный и метаболический механизмы регуляции мозгового кровотока. Эффектором являются гладкие мышцы мозговых сосудов, сокращение или расслабление которых приводит к сужению или расширению просвета сосудов (113). Миогенная регуляция мозгового кровотока считается центральным звеном системы ауторегуляции кровообращения в мозге. Она осуществляется за счет реакции гладких мышц артериальных сосудов мозга на изменение давления - повышение АД приводит к возрастанию тонуса миоцитов и сужению артерий, снижение АД — к снижению тонуса и расширению артерий (феномен Остроумова-Бейлисса).

Метаболическая регуляция - основной механизм, определяющий состояние мозгового кровотока. Известно, что коронарный кровоток тесно взаимосвязан с метаболическим состоянием сердца, прежде всего, с потреблением кислорода миокардом (45). Локальное повышение функциональной активности нервных клеток сопровождается увеличением потребления ими кислорода, что снижает его напряжение в веществе мозга и увеличивает в нём накопление углекислоты (гиперкапния). Это вызывает сдвиг КЩР в сторону ацидоза, снижение pH в межклеточной жидкости ( $N=7,35-7,45$ ), что приводит к расширению мозговых артерий и увеличению притока крови к деятельной области мозга. Усиление локального мозгового кровотока способствует доставке кислорода, удалению избытка углекислоты и восстановлению нормальных значений pH, в связи с чем происходит сужение артерий и возвращение кровотока к нормальным показателям. В процессе метаболической регуляции мозгового кровообращения в качестве основного пускового механизма является изменение содержания углекислоты в веществе головного мозга (150).

Наряду с метаболическим контролем существует также нервный контроль над вазомоторной деятельностью многих уровней сосудистой системы мозга (16). Тонус сосудов регулируется многочисленными нервными волокнами симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также так называемыми неадренергическими/нехолинергическими нервами (190). Наряду с нейротрансммиттерами, выделяющимися из многочисленных нервных окончаний, в регуляции коронарного кровообращения принимают участие различные гормоны и аутокоиды. Важную роль в механизмах нейрогуморальной регуляции тонуса коронарного кровообращения играет эндотелий коронарных сосудов. (254).

Таким образом, существенную роль в патогенезе развития острых нарушений мозгового кровотока играют адаптационные возможности мозгового кровообращения, от которых зависит манифестация заболевания либо, наоборот, длительное сохранение мозгового кровотока в стадии компенсации. Установлено, что от показателей реактивности сосудов, их способности реагировать на изменяющиеся условия функционирования зависит один из основных компенсаторных механизмов - ауторегуляция мозгового кровообращения. Данное понятие было впервые описано А.Остроумовым (1876), а затем детально изучено Bayliss (1902,1923). Она заключается в способности мозговых сосудов сохранять относительно неизменной объемную скорость мозгового кровотока при изменении перфузионного давления (разница между системным артериальным и внутричерепным) в пределах от 50 до 180 мм рт.ст. При выходе перфузионного давления за эти пределы наступает срыв ауторегуляции (100, 136, 151) и формируется линейная зависимость мозгового кровотока от динамики внутрисосудистого давления. При атеросклеротическом поражении может возникать дискоординация тонуса сосудов головного мозга с изменением параметров ауторегуляции (131, 195).

Процесс ауторегуляции осуществляет адаптацию региональной скорости кровотока (cerebral blood flow/CBF) к энергетическим потребностям, которые определяются уровнем нейронов (244). Согласно концепции W.J. Powers (222), CBF — это отношение регионального CPP к региональному цереброваскулярному сопротивлению (regional cerebrovascular resistance / rCVR). В норме при адекватной реактивности и постоянстве CPP любые изменения CBF происходят при изменении rCVR.

Нормальная ауторегуляция является основой метаболического обеспечения деятельности головного мозга при сдвигах показателей системной гемодинамики (155). В связи с этим особое внимание следует обратить на уровень реактивности мозговых сосудов, определяющий их способность к дополнительному увеличению кровотока, обозначается как цереброваскулярный, или гемодинамический, резерв мозга (15). Сохранность цереброваскулярного резерва обеспечивает функциональную устойчивость всей системы мозгового кровообращения, а его ухудшение может рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода церебральной гемодинамики.

Как уже говорилось выше, ишемический инсульт является закономерным осложнением атеросклеротического поражения бифуркации общей сонной артерии [74, 176]. Его развитие обусловлено как артерио-артериальными эмболиями при изъязвлении атеросклеротической бляшки, так и гемодинамическими причинами. Последний вариант патогенетически связан с расстройством ауторегуляции мозгового кровообращения [131, 195], которая является основным механизмом поддержания адекватного объемного мозгового кровотока в условиях возможных колебаний перфузионного давления (разницы между системным артериальным и внутричерепным давлением) [21, 117].

Ауторегуляция считается одним из важнейших свойств мозгового кровообращения, она осуществляется в результате достаточно сложного взаимодействия нейрогенного, гуморального, метаболического, миогенного и эндотелийзависимого механизмов изменения сосудистого тонуса. В отсутствие патологии поддержание адекватного мозгового кровотока возможно при значительных колебаниях системного артериального давления (АД). Ауторегуляция осуществляется при среднем АД от 50 - 60 до 130 - 160 мм рт. ст. или перфузионном давлении не ниже 40 мм рт. ст. [100, 135, 152, 204, 240]. При более выраженных отклонениях системного АД возникает неизбежный срыв ауторегуляции – ситуация, характеризующаяся пассивным (линейным) изменением объемного мозгового кровотока в зависимости от перфузионного давления (рис. 1). Так, при падении системного АД ниже границы ауторегуляции мозговой кровотоки стремительно снижается, возникает острая ишемия головного мозга. Подъем АД выше предела ауторегуляции при резко возрастающем объемном кровотоке и нарушении проницаемости сосудов может привести к отеку мозга или кровоизлиянию.

Рис. 3.1. Зависимость объемного мозгового кровотока (ОМК) от перфузионного давления (ПД). Линии 1 и 2 соответствуют нижнему и верхнему пределам ауторегуляции.

В условиях структурных и функциональных изменений церебральных сосудов нарушаются и механизмы ауторегуляции, при этом мозговое кровообращение становится более чувствительным к колебаниям системного АД (рис. 2). Смещение кривой ауторегуляции вправо (в сторону более высоких значений перфузионного давления) у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией означает, что острая ишемия головного мозга может наблюдаться и при относительно небольшой величине падения системного АД, которое здоровыми людьми переносится довольно легко. Как показали исследования, в условиях наличия гемодинамически значимого стеноза внутренних сонных артерий резкое снижение системного АД на 20 - 40 мм рт. ст. приводит к уменьшению скорости кровотока в средней мозговой артерии примерно на 25%. Кроме того, возвращение параметров мозгового кровообращения к исходному уровню происходит не через 5 - 8 секунд, как это наблюдается в норме, а только через 20 - 60 секунд и более [225, 226].

Рис. 3.2. Варианты нормальной и нарушенной ауторегуляции мозгового кровообращения.

### 3.2. Диагностика нарушений ауторегуляции мозгового кровотока.

В связи с этим существует высокая потребность в правильной оценке возможностей ауторегуляции еще в предоперационном периоде, что может позволить вовремя отказаться от хирургического лечения или провести специфическую терапию, направленную на нормализацию реактивности мозгового кровотока.

В настоящее время в клинической практике для оценки реактивности сосудов головного мозга применяются различные методы. Как правило, они основаны на оценке динамики параметров ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головного мозга до и после различных химических, фармакологических и физических воздействий.

Так к тестам химической природы относят гиперкапнические (ингаляция 4-8% карбогена, произвольная задержка дыхания, дыхание в замкнутом контуре, индуцированная гиповентиляция, апноэтическая оксигенация) и гипоксические (спонтанная или индуцированная гипервентиляция). Основным достоинством этих тестов является то, что естественным «информационным переносчиком» в сосудистой системе головного мозга является углекислый газ. Дополнительным достоинством подобных тестов является то, что они кратковременны и, следовательно, насыщение крови углекислым газом наступает сравнительно быстро (112).

Однако при использовании этих методов имеются и недостатки. Они заключаются, во-первых, в том, что по достижении состояния гиперкапнии обследуемый пациент начинает испытывать значительное ощущение нехватки воздуха, во-вторых, наступает «прилив» крови к голове, крайне нежелательный у больных с системным заболеванием (атеросклерозом). В-третьих, могут

развиваться неспецифические реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, которые могут исказить или маскировать ожидаемый эффект исследования.

Этих недостатков лишены, так называемые, физические тесты для оценки ауторегуляции мозгового кровотока, в частности, тест индуцированной нефармакологической гипотензии (124).

Суть этого метода определения ауторегуляции сосудов головного мозга заключается в сравнительном анализе изменений системного артериального давления и линейной скорости кровотока в сосудах головного мозга в ответ на острое снижение артериального давления (на 20-25%) в результате постишемической гиперемии нижних конечностей после компрессии бедер пневматическими манжетами. В процессе мониторинга артериального давления и линейной скорости кровотока определяются относительные изменения этих параметров. При этом разница времени восстановления системного артериального давления и линейной скорости кровотока в сосудах головного мозга указывает на возможности ауторегуляции. При низких функциональных возможностях ауторегуляции тренд линейной скорости кровотока когерентен тренду артериального давления, при достаточной реактивности мозгового кровотока линейная скорость кровотока в сосудах головного мозга восстанавливается значительно быстрее системного артериального давления. На последнем этапе исследования ауторегуляцию мозгового кровотока рассчитывают по формуле:

$$\%CVR$$

$$RoR = \frac{\%CVR}{\%T50 \times \%CPP} \times 100\%$$

, где

%CVR – относительное изменение цереброваскулярного сопротивления после снижения давления в манжетах;

%T50 – время, в течение которого линейная скорость кровотока после своего максимального снижения во время манжетного теста восстанавливается до 50% от исходного значения;

%CPP – относительное изменение перфузионного давления после снижения давления в манжетах.

Однако и этот метод имеет ряд существенных недостатков, заключающихся в следующем.

При локальных нарушениях ауторегуляции мозгового кровотока в случае очаговых церебральных поражений регионарный кровоток зависит от разницы внутриартериального и локального тканевого давления. Поскольку это внутриартериальное давление на уровне мелких артерий и артериол и в норме составляет лишь несколько миллиметров ртутного столба, даже небольшое повышение тканевого давления резко уменьшает тканевой кровоток за счет уменьшения перфузионного давления. Неравномерность тканевого давления при очаговых поражениях обуславливает неравномерную перфузию головного мозга, что усугубляет нарушения ауторегуляции и может вызвать гемодинамическое нарушение мозгового кровообращения. В связи с этим, исследование динамики лишь системного артериального давления и скорости кровотока по магистральным артериям головного мозга недостаточно, поскольку не отражает динамику тканевого давления. Применяемый же в этом методе мониторинг внутричерепного давления требует сложной специальной диагностической системы и особого программного обеспечения.

Мы разработали собственный метод диагностики ауторегуляции мозгового кровотока (патент РФ №2311133 от 27.11.2007).

Для выявления нормальных показателей ауторегуляции сосудов головного мозга было проведено специальное исследование, в котором указанные параметры определялись у 30 молодых добровольцев (от 22 до 24 лет).

Для измерения скорости кровотока по средней мозговой артерии использовали транскраниальный датчик с частотой 2 МГц, по внутренней яремной вене – линейный датчик с частотой 6-10 МГц. Исследование проводили на аппарате “Philips – HDI 5000” (США). В состоянии физиологического покоя определялось системное артериальное давление на плечевой артерии, визуализировались средняя мозговая артерия и внутренняя яремная вена, измерялись средние линейные и объемные скорости кровотока. Далее пациенту на 5 минут накладывали пневматические манжеты на обе нижние конечности в верхней трети бедра до полного прекращения кровотока по артериям нижних конечностей ниже места компрессии. По истечении 5-минутного временного интервала одновременно снимали пневматические манжеты и определение системного артериального давления, а также скоростей кровотока в средней мозговой артерии и внутренней яремной вене повторялось.

После этого оценивались абсолютные показатели скоростей кровотока, а также процент их изменения после компрессионной пробы. Указанные сосуды были выбраны нами в связи с тем, что средняя мозговая артерия является прямым продолжением внутренней сонной артерии, поставляющей головному мозгу основной объем артериальной крови, а внутренняя яремная вена представляет собой основной сосуд, обеспечивающий отток крови из полости черепа.

В процессе проводимых нами исследований определялся диаметр средней мозговой артерии и внутренней яремной вены как до, так и после компрессионной пробы. Это исследование показало, что диаметр сосудов достоверно не меняется в зависимости от этапов нашего исследования. В связи с этим, учитывая то, что объемная скорость прямо пропорциональна диаметру сосуда и линейной скорости кровотока, мы в наших дальнейших исследованиях упростили методику ультразвуковой диагностики, ориентируясь только на линейную скорость.

Как видно из представленных данных (табл. 3.1), после снятия компрессии с бедренных артерий происходит усиление артериального притока к головному мозгу за счет появления в крови недоокисленных продуктов обмена, накапливающихся во время моделированной ишемии нижних конечностей во время компрессии. Это является компенсаторным механизмом, способствующим увеличению перфузионного давления в полости черепа. Максимум увеличения притока артериальной крови приходится на интервал от 60 до 90 сек. после прекращения компрессионной пробы. В дальнейшем интенсивность артериального кровотока падает (рис. 3.3).

Следует отметить, что перфузионное давление в тканях головного мозга продолжает оставаться на высоком уровне еще в течение некоторого времени. Это обусловлено опережающим увеличением оттока венозной крови из полости черепа. Максимальное увеличение скорости тока крови по внутренней яремной вене соответствует временному интервалу от 90 до 120 секунд после снятия манжет с бедренных артерий (рис. 3.3).

Таким образом, в физиологических условиях проведения теста, близких к основному обмену, течение 2 минут после прекращения 5-минутной компрессии обеих бедренных артерий отмечается рост перфузионного давления в тканях головного мозга.

Табл. 3.1. Нормальные показатели изменения скорости кровотока до и после компрессионной пробы (в %) по средней мозговой артерии и внутренней яремной вене.

PSV (%)	EDV (%)	TAP (%)	Средняя мозговая артерия
15 сек.	+7,93	+1,02	+9,15
30 сек.	+13,72	+1,25	+15,32
45 сек.	+20,15	+3,15	+23,66
60 сек.	+28,33	+4,29	+36,40
75 сек.	+29,84	+4,72	+37,64
90 сек.	+25,36	+3,75	+30,81
105 сек.	+25,36	+3,75	+30,81
120 сек.	+25,18	+3,96	+25,18

+15,71+2,04+22,10+3,12+16,05+1,79180 сек.+5,45+0,62+7,75+1,01+4,83+0,35240 сек.  
 +2,30+0,13+3,27+0,39+2,52+0,16Внутренняя яремная вена15 сек.  
 +1,51+0,24+2,41+0,23+1,91+0,1030 сек.+4,26+0,36+6,71+0,79+4,47+0,3545  
 сек+7,93+0,92+13,94+1,58+7,53+0,5260 сек+11,43+1,07+16,10+2,09+10,90+1,0875  
 сек+19,23+2,81+24,04+2,77+18,82+1,7590 сек+32,56+3,44+36,16+5,05+31,03+4,88105 сек.  
 +30,32+3,98+35,64+4,83+29,75+4,53120 сек.+31,10+3,80+37,00+5,23+30,20+4,84180 сек.  
 +18,77+2,09+23,43+2,41+18,41+2,33240 сек.+7,50+0,99+8,22+0,90+7,10+0,80Примечание:

PSV – максимальная линейная скорость кровотока;

EDV – минимальная линейная скорость кровотока;

TAP – средняя линейная скорость кровотока.

Причинами этого феномена можно считать, во-первых, увеличение притока артериальной крови на первом этапе и, во-вторых, опережающее повышение оттока венозной крови из полости черепа на втором этапе. Оба эти компонента, дополняя друг друга, играют значительную роль в поддержании адекватного кровоснабжения головного мозга. От взаимодействия этих компонентов зависит эффективность ауторегуляции мозгового кровообращения.

Рис. 3.3. Нормальные показатели изменения максимальной скорости кровотока до и после компрессионной пробы (в %) по средней мозговой артерии и внутренней яремной вене.

Результаты данного исследования позволяют дифференцировать различные стадии и варианты нарушения ауторегуляции сосудов головного мозга. Они были использованы нами для прогнозирования развития осложнений у больных, при выполнении им реконструктивных операций на сосудах. Особенно это касалось такого осложнения, как гемодинамическое нарушение мозгового кровообращения, у прооперированных больных по поводу облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Так, пациентам с низким функциональным резервом ауторегуляции мозгового кровообращения и, соответственно, с высоким риском развития подобных послеоперационных осложнений, радикальное хирургическое восстановление магистрального артериального русла нижних конечностей не выполнялось. Этой группе больных проводилась лишь консервативная терапия, направленная на восстановление реактивности сосудов головного мозга.

3.3. Динамика нарушений ауторегуляции мозгового кровотока на фоне фармакологического preconditionирования.

Во многих клинических и экспериментальных работах было показано, что наиболее выраженное угнетение ауторегуляции наблюдается у пациентов с более высокой степенью стеноза ВСА и недостаточной коллатеральной компенсации (222, 247).

Оценивая гемодинамическую значимость поражения, надо понимать, что это такое поражение, которое не обеспечивает нормальной перфузии органа. Церебральное перфузионное давление (ЦПД) представляет собой разность между артериальным давлением, приносящим кровь к мозгу, и венозным, благодаря которому кровь оттекает от мозга. Среднее значение ЦПД равно среднему значению системного артериального давления в сосудах основания мозга (в

клиностазе), при котором оно примерно равно диастолическому давлению (около 80 мм рт. ст.) в сумме с 1/3 пульсового давления за вычетом внутричерепного венозного давления (в норме около 10 мм рт. ст.), то есть 80–85 мм рт. ст.

Гемодинамические эффекты окклюзии ВСА на основании данных ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) классифицируются на 3 стадии (175, 221, 222): 0 — СРР в норме (188), СВР адекватна для обеспечения метаболизма, значения СВV (cerebral blood volume / объем мозгового кровотока) и ОЕF (oxygen extraction fraction / фракция экстракции кислорода) также в норме (222), I — ауторегуляция поддерживает СВР в пределах нормы (188), приводя к повышению СВV (161), однако rОЕF остается нормальной (247); при II стадии, обозначаемой как перфузионный дефицит, способность к компенсаторной вазодилатации (резерв ауторегуляции) истощается, СВF снижается, метаболизм O, поддерживается за счет повышения ОЕF (161, 188, 222). Эта стадия считается предиктором ишемического инсульта (188).

Среди основных параметров перфузии принято выделять МТТ (mean transit time) — среднее время транзита контрастного вещества через микро-циркуляторное русло (161, 166, 250), СВF (175, 188, 250) и СВV. Адекватная перфузия головного мозга зависит не от величины ЛСК, а от абсолютных значений объемного кровотока и от степени соответствия объемного венозного оттока объемному артериальному притоку.

Мы решили оценить возможности предварительного медикаментозного лечения (фармакологического прекодиционирования) на динамику нарушений ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с гемодинамически значимым стенозом внутренних сонных артерий. В качестве медикаментозных средств, используемых для этих целей, мы остановились на препарате актовегин.

Многочисленные исследования показали, что актовегин, улучшая усвоение кислорода и глюкозы нервными клетками, оказывает активизирующее действие на метаболические процессы в головном мозге. В условиях повышения потребления глюкозы соответственно возрастает и потребление кислорода. Эти процессы приводят к ускорению синтеза АТФ в головном мозге, стимуляции клеточного метаболизма, улучшению кровоснабжения ишемизированной ткани мозга, что обеспечивает отчетливый терапевтический эффект при нарушениях мозгового кровообращения.

Поступление большого количества кислорода вызывает активацию аэробного окисления, что в свою очередь увеличивает энергетический потенциал клетки. Актовегин улучшает энергообмен в эндотелии сосудов, что ведет к высвобождению эндогенных веществ с вазодилатирующими свойствами — простациклина и оксида азота — и улучшению перфузии всех тканей и снижению периферического сопротивления. В условиях тканевой гипоксии, вызванной нарушением микроциркуляции, актовегин способствует восстановлению капиллярной сети за счет новообразующихся сосудов. Улучшая доставку кислорода и уменьшая выраженность ишемических повреждений тканей, актовегин способствует белоксинтезирующей функции клеток. Эффект актовегина наиболее выражен в условиях внутриклеточной недостаточности кислорода, в частности вследствие гипоксии или гипоперфузии, причем антигипоксическое действие актовегина распространяется не только на нейрональные, но и на глиальные структуры. Действие актовегина начинает проявляться не позднее чем через 30 мин (10—30 мин) после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 ч (2—6 ч). В связи с тем, что актовегин улучшает микроциркуляцию и оказывает активизирующее действие на метаболические процессы в головном мозге, представляется обоснованным изучение его эффективности у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза.

В основу отдельного исследования положены результаты, полученных нами параметров мозгового кровотока у 162 пациентов, которые были разбиты на три группы. Больные с

хронической сосудисто-мозговой недостаточностью (125 человек), случайным образом разделены на две однородные группы в зависимости от тактики лечения.

1 группу составили 62 больных с гемодинамически значимым стенозом (более 70%) внутренней сонной артерии (подгруппа 1А – с односторонним поражением – 32 человека, подгруппа 1Б – с двусторонним гемодинамически значимым поражением – 30 человек). Пациенты этой группы специфического сосудистого консервативного лечения не получали.

2 группа была представлена 63 пациентами с гемодинамически значимым стенозом (более 70%) внутренней сонной артерии (подгруппа 2А – с односторонним поражением – 33 человека, подгруппа 2Б – с двусторонним гемодинамически значимым поражением – 30 человек), которым проводилась – фармакологическое прекондиционирование препаратом актовегин. Суть ее заключалась в назначении этим больным препарата актовегин в дозе 1200 мг в сутки – первые 10 дней внутривенно капельно, в дальнейшем на амбулаторном этапе – per os (по 400 мг три раза в день 1 месяц).

Степень сосудисто-мозговой недостаточности у пациентов, вошедших в наше исследование, варьировала от I до III по классификации А.В. Покровского. Больные с IV степенью ишемии головного мозга (т.е. перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения), а также лица с декомпенсированным сахарным диабетом и злокачественным характером артериальной гипертензии не были включены в нашу работу.

Возраст больных составил от 51 до 84 лет, среди них было 35 женщин и 90 мужчин. Обе клинические группы, как уже было сказано выше, были полностью однородны по возрасту, сопутствующей патологии и степени поражения сонных артерий.

3-я (контрольная) группа состояла из 37 пациентов разного пола в возрасте от 45 до 70 лет, у которых не было выявлено каких-либо признаков системного атеросклероза (ИБС, хронической артериальной недостаточности, сосудисто-мозговой недостаточности), а также хронических заболеваний (хроническая сердечная, легочная или почечная недостаточности и хронический гепатит и др.). Больные с сахарным диабетом также не были включены в это исследование.

Параметры ауторегуляции мозгового кровотока оценивали по методу, разработанному в нашей клинике и подробно описанному выше.

По результатам проведенного исследования у пациентов первой и второй групп по сравнению с контрольной группой до лечения установлено неадекватное возрастание тока крови по средней мозговой артерии на стороне поражения, достоверно отличающееся от контрольной группы (рис 3.4).

Рис. 3.4. Диагностика ауторегуляции мозгового кровотока. Показатели изменения максимальной скорости кровотока по средней мозговой артерии (в %) после компрессионной пробы до лечения.

В частности, если в норме максимальный прирост артериальной крови к головному мозгу происходит на 90 секунде после снятия компрессионных манжет с бедер и составляет  $29,40 \pm 4,85\%$ , то у больных с выраженным атеросклерозом внутренней сонной артерии на этом же временном интервале исследуемый показатель меньше в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) и составляет  $12,90 \pm 2,42\%$ . Вне всякого сомнения, это связано с выраженными нарушениями магистрального

кровотока по внутренним сонным артериям, не позволяющими в полном объеме компенсировать кровообращение головного мозга при выполнении компрессионной пробы. Подобное снижение притока артериальной крови наблюдалось на протяжении всего исследования.

В подгруппах 1Б и 2Б эти изменения были более выражены. Так, на 90-ой секунде исследования прирост крови по средней мозговой артерии составил всего  $10,70 \pm 2,13\%$ , что уже в 2,7 раза ниже соответствующего показателя контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Вне всякого сомнения, это связано с двухсторонним поражением брахиоцефальных артерий в этих группах (рис 3.4).

Недостаточный приток артериальной крови к головному мозгу у пациентов со стенозом внутренних сонных артерий в какой-то степени компенсируется увеличением венозного оттока, способствующего снижению тканевого и, следовательно, повышению перфузионного давления.

Так, в отличие от контрольной группы, достоверное повышение кровотока по внутренней яремной вене у всех больных с каротидным атеросклерозом начинается уже через 15 секунд после снятия компрессионных манжет с бедер и сохраняется на протяжении первой минуты исследования, достигая максимума на 45 минуте исследования (рис. 3.5).

В дальнейшем, начиная с 75 секунды, когда в норме интенсивность венозного оттока значительно увеличивается, у больных с гемодинамическим стенозом внутренней сонной артерии компенсаторные возможности мозгового кровотока падают и скоростные показатели тока крови по внутренней яремной вене возвращаются к исходным значениям. Следует отметить, что у пациентов с односторонним поражением брахиоцефальных артерий интенсивность венозного оттока из полости черепа несколько выше, чем у больных с двухсторонним каротидным атеросклерозом, что соответствует и большему притоку артериальной крови после компрессионной пробы.

Рис. 3.5. Диагностика ауторегуляции мозгового кровотока. Показатели изменения максимальной скорости кровотока по внутренней яремной вене (в %) после компрессионной пробы до лечения.

Однако, надо заключить, что динамика интенсивности венозного оттока на протяжении всего исследования, отраженная в форме кривых, показанных на рис. 3.5, у всех больных со стенозом брахиоцефальных артерий имеет схожий вид.

После проведенного курса препаратом актовегин, в целом, мы наблюдали положительную динамику в обеих подгруппах второй группы (с односторонним и двухсторонним поражением сонных артерий), заключающуюся в увеличении притока артериальной крови (рис. 3.6).

Рис. 3.6. Диагностика ауторегуляции мозгового кровотока. Показатели изменения максимальной скорости кровотока по средней мозговой артерии (в %) после компрессионной пробы после лечения.

Так, сравнивая между собой пациентов 1А (без специфического лечения) и 2А (после курса лечения актовегином) групп, мы отметили существенную разницу в притоке артериальной крови по средней мозговой артерии. И если на протяжении первой минуты после компрессионной пробы разница между группами в показателях прироста артериального кровотока была недостоверной, то в интервале с 60 по 90 секунды мы получили достоверный прирост артериального кровотока по средней мозговой артерии во 2А группе: на 60-ой секунде он был выше на 32% ( $p < 0,05$ ), на 75-ой на 40% ( $p < 0,05$ ) и на 90-ой – на 45% (в среднем, на 39%). Следует, однако отметить, что усиление притока артериальной крови во 2А группе после лечения не достигло показателей контрольной группы, которые по-прежнему достоверно превышали соответствующие величины пациентов с каротидным атеросклерозом. Связано это, на наш взгляд, с сохраняющимся гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии, не позволяющим значительно скорректировать артериальный кровоток.

Подтверждением этого, служат результаты, полученные нами у пациентов 2Б клинической группы (с двухсторонним поражением сонных артерий, прошедших предварительный курс лечения). У этих больных мы обнаружили лишь незначительную положительную динамику прироста артериального кровотока по средней мозговой артерии, однако определенная тенденция в этом направлении была совершенно отчетливо заметна. По-видимому, при двухстороннем гемодинамически значимом стенозе внутренних сонных артерий никакие консервативные мероприятия не могут восстановить приток артериальной крови к головному мозгу.

Однако, как показали наши исследования, консервативные мероприятия и, в частности применение курса актовегина, способны улучшить состояние ауторегуляции мозгового кровотока за счет изменения венозного оттока из полости черепа, тем самым увеличивая перфузионное давление на уровне клеток головного мозга (рис. 3.7).

В частности, после лечения в подгруппе 2А (с односторонним поражением сонных артерий) динамика венозного оттока во многом напоминала таковую в группе контроля – увеличение тока по внутренней яремной вене начиналось не с первых секунд после компрессионной пробы, как до лечения, а после 60-ой секунды и достигало максимума в том же временном интервале, как в контрольной группе, а именно от 90 до 120 секунды, превышая показатели 1А группы (без преколонизирования), в среднем на 89% (рис. 3.7). Следует, правда, отметить, что как таковые числовые значения нарастания венозного оттока все же достоверно были ниже контрольных показателей, однако тенденция нормализации динамики венозного кровотока говорят об улучшении функции ауторегуляции мозгового кровотока.

Рис. 3.7. Диагностика ауторегуляции мозгового кровотока. Показатели изменения максимальной скорости кровотока по внутренней яремной вене (в %) после компрессионной пробы после лечения.

В подгруппе 2Б (с двухсторонним поражением внутренних сонных артерий) также были выявлены признаки улучшения реактивности сосудов головного мозга, однако подобные изменения носили менее выраженный характер (рис. 3.7).

Таким образом, наше исследование показало, что у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом внутренних сонных артерий имеются выраженные нарушения ауторегуляции головного мозга, проявляющиеся дискоординацией реактивности мозговых сосудов как в артериальном, так и в венозном звене. Низкий приток артериальной крови вследствие стеноза брахиоцефальных артерий в какой-то степени компенсируется увеличением оттока крови по внутренней яремной вене из полости черепа, что увеличивает разницу между артериальным и тканевым давлениями, сохраняя перфузионное давление и в целом перфузию головного мозга в жизнеспособных пределах. Однако подобные компенсаторные механизмы не могут существовать в течение длительного времени и быстро истощаются. При этом более выраженные нарушения ауторегуляции были выявлены при двухстороннем поражении внутренних сонных артерий.

Различные перепады артериального давления у таких пациентов могут приводить к возникновению острой ишемии головного мозга с развитием более или менее выраженной очаговой неврологической симптоматики, появлению асимптомных ишемических очагов, рубцов и кист, способствующих появлению различных клинических симптомов хронической ишемии коры головного мозга и подкорковых структур. Особую опасность могут нести оперативные вмешательства у таких пациентов, направленные на восстановление магистрального артериального кровотока по брахиоцефальным артериям – каротидная эндартерэктомия и стентирование ВСА. Связано это не только с возможными случаями артерио-артериальными эмболиями во время хирургического пособия или с временным пережатием сонных артерий во время операции, еще больше снижающим перфузионное давление. Отдельную опасность представляет развитие реперфузионного синдрома, способного привести к тяжелым последствиям со стороны центральной нервной системы на фоне длительно существующей хронической сосудисто-мозговой недостаточности и грубых нарушений ауторегуляции мозгового кровотока.

В не всякого сомнения, возникает вполне естественное желание клиницистов провести перед оперативным вмешательством на брахиоцефальных артериях ряд лечебных мероприятий, направленных на нормализацию (во многих случаях речь может идти только об улучшении) ауторегуляции головного мозга, на снижение исходной степени сосудисто-мозговой недостаточности, что, в целом, может улучшить результаты хирургического лечения таких больных.

В нашем исследовании для этих целей мы использовали актовегин. Как было показано в нашей работе, этот препарат способен улучшить функцию ауторегуляции головного мозга, что было доказано посредством разработанной в нашей клинике методики функциональной диагностики реактивности мозгового кровотока. Обоснование причин, по которым мы остановили свой выбор именно на актовегине более подробно будет представлено следующей главе, где мы рассмотрим вопросы непосредственно перфузии головного мозга на фоне хирургического лечения каротидного атеросклероза.

#### Глава 4. Результаты хирургического лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности с использованием фармакологического прекондиционирования

##### 4.1. Предпосылки к выполнению фармакологического прекондиционирования

В настоящее время каротидная эндартерэктомия является основным хирургическим методом лечения больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением бифуркации общей сонной артерии. Вопрос о механизмах развития послеоперационных осложнений и

способах их профилактики – предмет интенсивной дискуссии. В условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока возникают предпосылки для развития ОНМК, к которому помимо послеоперационного тромбоза и артерио-артериальной эмболии может приводить и выраженная гипоперфузия мозга, возникающая во время операции в ответ на пережатие сонных артерий. После снятия сосудистого зажима с общей сонной артерии при дезорганизации механизмов ауторегуляции наблюдается гиперперфузия мозга, чреватая его отеком или внутримозговым кровоизлиянием.

Реперфузионный синдром, как известно, представляет собой закономерную проблему восстановления артериального кровотока в ишемизированных органах и тканях. В отличие от реконструктивных вмешательств в других артериальных бассейнах, реперфузионный синдром после каротидной эндартерэктомии особенно опасен. В условиях отсутствия дополнительного пространства в полости черепа отек приводит к смещению одних отделов мозга относительно других. Сдавление стволовых структур и сосудов сопровождается появлением соответствующей неврологической симптоматики (угнетение дыхания, кровообращения, снижение реакции зрачков и т.д.) и является жизнеугрожающим [114]. Кроме этого, при нарушении ауторегуляции мозгового кровообращения, реперфузия способна привести не только к развитию ишемических, но и геморрагических очагов в веществе головного мозга.

Разработка эффективных способов прекондиционирования, то есть подготовки ишемизированных тканей к восстановлению артериального кровотока, считается важнейшим направлением развития современной сосудистой хирургии. Интерес к проблеме прекондиционирования очевиден и понятен: данный феномен увеличивает шансы пациента благополучно пережить и острую ишемию, и реперфузию. В настоящее время наибольший опыт борьбы с так называемой ишемией/реперфузией накоплен в коронарной хирургии, где до реконструктивной операции применяют различные варианты подготовки кардиомиоцитов к восстановлению артериального кровотока [62]. Пионерской при этом признается экспериментальная работа Murry С.Е. et al. (1986), в которой авторы выполняли ишемическое прекондиционирование путем кратковременного пережатия коронарных артерий, что способствовало большей устойчивости кардиомиоцитов к последующей гипоксии [215]. В последующем такой вариант ишемического прекондиционирования был описан в некоторых работах применительно к клинической практике [252]. Известно, что моделируемая кратковременная ишемия миокарда инициирует каскад защитных биохимических процессов в кардиомиоцитах. Благодаря предварительному короткому "курсу закаливания" миокард становится подготовленным к продолжительной ишемии во время операции, что было доказано многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [62, 178, 199, 215, 252].

Следует сказать, что механическое ишемическое прекондиционирование (временное пережатие артерий головного мозга) трудновыполнимо при хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности, в частности, в связи с опасностью артерио-артериальной эмболии с поверхности атеросклеротической бляшки. Кроме этого, учитывая возможность развития отека головного мозга при реперфузии, важно не только повысить устойчивость нейронов к гипоксии, что возможно сделать путем классического ишемического прекондиционирования, но и уменьшить проявления повреждающего на них действия атомарного кислорода при восстановлении артериального кровотока. Также важным представляется проведение мероприятий, способных улучшить кровоснабжение и перфузию клеток головного мозга еще до реконструктивной операции (эндартерэктомии), т.е. направленных на снижение степени хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Восстановление кровотока на этом фоне, вне всякого сомнения, будет проходить с меньшими проявлениями реперфузионного синдрома.

В связи с этим, особую актуальность приобретают исследования фармакологических способов подготовки головного мозга к реконструктивному сосудистому вмешательству, позволяющих улучшить перфузию мозга и компенсировать имеющиеся расстройства ауторегуляции кровотока до операции. В частности, были предложены некоторые лекарственные средства (аденозин, никорандил), способные вызывать эндогенные эффекты в тканях, схожие с теми, которые возникают при классическом (механическом пережатии сосуда) прекодиционировании [178, 198].

Следует сказать, что современный арсенал церебропротективных лекарственных средств, используемых в лечении сосудисто-мозговой недостаточности, довольно широк. Как правило, все они в большей или меньшей степени обладают антиоксидантным действием. Основные препараты, применяемые для этих целей следующие:  $\gamma$ -токоферол, глутатион, аскорбиновая кислота, олифен, янтарная кислота, мексидол, цитофлавин, б-липоевая кислота и др. Характеристики этих препаратов были подробно описаны в первой главе.

Следует сказать, что развитие нарушений при ишемии определяется целой совокупностью патофизиологических событий и для их устранения необходим интегрированный фармакологический подход, а не упрощенное однонаправленное воздействие. Плейотропный (мультифокальный) протективный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и многие другие). В противоположность этому молекулы, обладающие односторонним действием, способны влиять только на какой-либо один патофизиологический механизм.

Критериям плейотропности отвечает Актовегин, который относится к группе биологических препаратов и представляет собой безбелковый гемодиализат крови молодых телят. Его действие проявляется в значительном улучшении транспорта и утилизации кислорода и глюкозы в нейрональных структурах, что позволяет уменьшить выраженность вторичных метаболических расстройств. Кроме того, при использовании препарата наблюдается значительное улучшение церебральной микроциркуляции на фоне усиления аэробного энергообмена и высвобождения простаглицина и оксида азота сосудистых стенок. Происходящая при этом вазодилатация и снижение периферического сосудистого сопротивления являются вторичными по отношению к активации кислородного метаболизма [157, 163, 207]. Иными словами, многие авторы характеризуют данный препарат как антиоксидант, церебропротектор, улучшающий функцию микроциркуляторного русла различных органов и, в первую очередь, головного мозга [157, 163]. В частности, в экспериментальных условиях на крысах была доказана эффективность актовегина в предупреждении гибели клеток наиболее чувствительного к гипоксии гипокампа, при моделировании острой ишемии, в сохранении и восстановлении когнитивных функций подопытных животных [207].

Остановимся на этой работе более подробно.

В свое исследование авторы включили 55 крыс мужского пола весом приблизительно 250 г (+20%). Эти крысы были разделены на 3 группы. 1 и 2 группе после разрезов на шее выполняли кратковременную (15-минутную) окклюзию общих сонных артерий, вызывая острую ишемию головного мозга. Попытки выполнения 20-минутной окклюзии приводили к гибели животных. Далее, через 6 часов после развития повреждения головного мозга 1-ой группе вводили внутривенно Актовегин в расчете на кг массы тела подопытного животного один раз в сутки на протяжении 40 дней. Второй группе по той же схеме вводили внутривенно плацебо (физиологический раствор). Третья группа была контрольной, которой производилось лишь выделение общих сонных артерий без их перевязки (sham-operated).

Далее за крысами проводилось наблюдение и их тестирование (табл. 4.1).

Таблица. 4.1. Дизайн экспериментального исследования.

Окклюзия каротидных артерий 0 часов Начало терапии Актовегином/Плацебо 6 часов Тест на захват День 31 Тест на обучение (водный лабиринт Морриса) День 36-39 Память (water mice)

Окончание лечения День 40 повторное обучение (водный лабиринт Морриса) День 64-67 Тест на захват День 67 Память (water mice) День 68 Забор головного мозга для гистологического анализа

На 31 день всем крысам определялась мышечная сила тестом на захват, а с 36 по 39 дни обучение в водном лабиринте Морриса дважды в сутки, как наиболее информативном тесте оценки повреждения гиппокампа. Лабиринт Морриса представляет собой заполненный водой бассейн, диаметром 1,2 метра с погруженной на 1 см ниже уровня воды небольшой платформы. Исследование проводили в течение 120 секунд или прекращали в случае нахождения крысой этой платформы. Подобное обучение проводили на 64-67 сутки после 15-минутной окклюзии общих сонных артерий для оценки динамики повреждения или восстановления головного мозга на фоне лечения. В целом использование лабиринта Морриса позволяло оценить возможности крыс к обучению по нахождению скрытой платформы и, соответственно память.

В результате проведенного исследования было выявлено, что применение Актовегина у крыс после смоделированной острой ишемии привело к редукции ишемических повреждений головного мозга, что проявилось как восстановлением мышечной силы, так и «когнитивных» функций головного мозга подопытных животных (рис. 4.1, 4.2).

Рис. 4.1. Разница мышечной силы в трех группах крыс на 31 сутки после моделирования острой ишемии головного мозга.

Рис. 4.2. Динамика обучаемости и памяти крыс после острого ишемического повреждения головного мозга.

Более того, если через 39 суток после начала лечения достоверной разницы между группами, получающей Актовегин и не подвергшийся окклюзии сонных артерий уже не было, то через 67 суток после лечения основная группа подопытных животных (получающая Актовегин) достоверно показала лучшую обучаемость и память. В отличие от них, группа крыс, подвергшаяся кратковременной окклюзии сонных артерий, но получающая плацебо, на протяжении всего срока наблюдения показала и низкие характеристики мышечной силы, и крайне низкие показатели «когнитивных» функций (обучаемости и памяти). Гистологическое исследование, проведенное через 69 суток, подтвердило протективные свойства Актовегина на структуры головного мозга и, в частности, на гиппокамп.

Мы не встретили в современной отечественной и зарубежной литературе других статей подобного типа, подробно и достоверно описывающих защитные свойства того или иного фармакологического средства на головной мозг. И, хотя, исследование было проведено на лабораторных животных, наличие разрешения на использование Актовегина в клинической практике позволило нам остановить свой выбор именно на нем для определения его эффективности при фармакологическом прекондиционировании в хирургическом лечении каротидного атеросклероза.

#### 4.2. Техника каротидной эндартерэктомии.

Как уже было сказано выше, показанием к каротидной эндартерэктомии в нашем исследовании был стеноз внутренней сонной артерии 70% и более.

Операции выполняли под эндотрахеальным наркозом. Пациента укладывали на спину с небольшим валиком под плечами, голову поворачивали в противоположную сторону. Доступ к сонным артериям осуществляли параллельно и впереди от грудинно-ключично-сосцевидной мышцы от угла нижней челюсти вниз, длиной 6-8 см. Выполняли разрез кожи, подкожной клетчатки, *m. platysma*. Далее, рассекали белую линию и выходили на сосудистый пучок. Выделяли из окружающих тканей общую, внутреннюю и наружную сонные артерии. Внимательно следили за тем, чтобы не повредить верхнюю ветвь петли подъязычного нерва, пересекающего поперечно переднюю стенку внутренней сонной артерии. Далее оценивали возможности доступа для адекватной эндартерэктомии. Если сталкивались со случаями высокой бифуркации общей сонной артерии, то дополнительно расширяли доступ, пересекая двубрюшную мышцу. В этом случае выделяли и отводили в сторону языкоглоточный нерв, пересекающий дистальный отдел внутренней сонной артерии. В ряде случаев, пересекали и перевязывали затылочную артерию, проходящую в косопоперечном направлении между нервами впереди сонной артерии. Далее анестезиологи поднимали систолическое артериальное давление на 15-20% от исходного, болюсно вводили внутривенно 5000 единиц нефракционированного гепарина, после чего, определяли коллатеральный резерв головного мозга. Для этих целей на 2-3 минуты перекрывали просвет общей сонной артерии и оценивали показатели с датчиков оксиметрии, фиксированных на лобно-теменных поверхностях головы с обеих сторон. При отсутствии отрицательной динамики в этих показателях принимали решение о продолжении операции с перекрытием конных артерий. В случае неудовлетворительного коллатерального резерва, проявляющегося резким падением оксиметрических показателей, дальнейшее хирургическое вмешательство производили с использованием временного шунта. Мы не будем подробно останавливаться на этой методике, поскольку, как было сказано в предыдущих разделах нашей работы, такие пациенты были исключены из исследования для максимальной однородности клинического материала.

При удовлетворительном коллатеральном резерве операцию выполняли без временного шунта. Всем больным, вошедшим в наше исследование выполняли эверсионную каротидную эндартерэктомию, суть которой заключалась в следующем.

Перекрывался просвет общей сонной артерии в 2-3 см от ее бифуркации, наружной сонной у места ее начала, внутренней сонной – непосредственно дистальнее места окончания пальпируемой атеросклеротической бляшки в области неизменной интимы, определяемой посредством сжимания артерии мягким сосудистым пинцетом. Внутренняя сонная артерия отсекалась под косым углом от общей сонной. Лопаточка для эндартерэктомии внедрялась между атеросклеротической бляшкой и неизменной стенкой артерии с оптимальным выбором предпочтительного слоя – по наружной или внутренней эластической мембране, в зависимости от распространения атеросклеротического процесса. С помощью двух пинцетов стенка артерии выворачивалась до тех пор, пока не удавалось дойти до конца атеросклеротической бляшки. В большинстве случаев бляшка сходила «на нет». Тщательно проверяли надежную фиксацию оставшейся интимы визуально и посредством гидравлического удара физиологического раствора. При оставшихся фрагментах интимы ее излишки либо отсекали микрохирургическими ножницами, либо фиксировали отдельными швами с завязыванием их со стороны адвентиции. Просвет внутренней сонной артерии увеличивали путем продольного рассечения ее стенки. Далее, соответственно новому диаметру внутренней сонной артерии, продольно от бифуркации в

проксимальном направлении рассекали стенку общей сонной артерии. Лопаточкой для эндартерэктомии внедрялись между атеросклеротической бляшкой и неизменной стенкой артерии также либо по внутренней, либо по наружной эластичекой мембране. Отсепаровывали атеросклеротически измененную интиму сначала с одной полуокружности общей сонной артерии, затем – с другой. Диссектором обходили заднюю поверхность бляшки, после чего ее пересекали и, находясь в соответствующем слое удаляли ее в направлении внутренней сонной артерии. При распространении атеросклеротической бляшки на наружную сонную артерию – выполняли эндартерэктомию описанным выше способом и из нее.

Далее анастомозировали между собой внутреннюю и общую сонную артерии следующим способом. Первый вкол иглы осуществляли непосредственно в дистальном углу будущего анастомоза и не затягивая нить накладывали обвивной шов на задние стенки артерий. Смачивали нить физиологическим раствором и потягивая ее в строго противоположные стороны добивались плотного соединения задней стенки анастомоза, следя за правильным сопоставлением внутренних стенок артерий без их подворачивания. После этого также обвивным непрерывным швом формировали переднюю стенку анастомоза. Перед завязыванием нити кратковременно снимали зажим с внутренней сонной артерии для эвакуации воздуха, после чего вновь накладывали на нее зажим. После формирования анастомоза четко следили за очередностью снятия зажимов с артерий. Вначале с наружной сонной, затем с общей. Дожидались 5-6 сердечных циклов, после чего восстанавливали проходимость внутренней сонной артерии. Подобная тактика позволяла избежать эмболии в сосуды головного мозга путем миграции возможных тромботических масс в бассейн наружной сонной артерии. Оценивали тщательность и надежность гемостаза в зоне сформированного анастомоза. Послойно ушивали послеоперационную рану с обязательным ее дренированием через контраппертуру. На следующий день дренаж удаляли. Пациенты, которым нельзя было выполнить эверсионную эндартерэктомию в связи с протяженной атеросклеротической бляшкой и которым производилась прямая открытая эндартерэктомию, также не участвовали в нашем исследовании для стандартизации клинического материала.

#### 4.3. Динамика перфузии головного мозга при хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности

Оценка исходной перфузии головного мозга у больных, включенных в исследование, выявила изменения, которые указывали на серьезную дезорганизацию механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и расстройство мозговой гемодинамики в целом, как в случаях односторонней, так и при двусторонней локализации каротидного поражения (табл. 4.2, 4.3).

Минимальные значения перфузии тех или иных сегментов полушарий мозга находились в пределах от 39% до 55%, максимальные значения – от 54% до 88%. У 35 (55%) больных разница перфузии отдельных сегментов одного полушария мозга составляла 20% и более, предельная разница перфузии равнялась 40%. Таким образом, при первичном обследовании пациентов мы регистрировали не только существенное снижение накопления РФП, но и значительную неравномерность его распределения в мозговых структурах.

Таблица 4.2. Исходная перфузия различных отделов головного мозга по результатам ОФЭКТ с Теоксимом у 33 пациентов с односторонним гемодинамически значимым каротидным стенозом.

Перфузия (% от показателя мозжечка) средняя (Me) минимальная – максимальная нижний – верхний квартили  
 Страна поражения (операции) полушарие 58,8% 50,7% – 71,8% 54,8% – 62,8% затылочная доля 54% 44,5% – 70,5% 50,5% – 57,5% теменно-височная доля 59% 46% – 69% 55,5% – 63,5% лобная доля 62% 42,5% – 78% 55,5% – 70,5%  
 Контралатеральная сторона полушарие 60,8% 49,7% – 70,2% 57,2% – 63,8% затылочная доля 57,5% 50% – 77,5% 53% – 61,5% теменно-височная доля 62% 49,5% – 72,5% 58,5% – 64,5% лобная доля 62% 46% – 76,5% 55% – 69,5%  
 Примечание: различия перфузии ипси- и контралатерального полушарий мозга при сравнении по сегментам – статистически значимые (U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,024$ ).

Нарушения перфузии, как правило, превалировали на стороне более выраженного атеросклеротического поражения, т. е. стороне запланированной операции (табл. 4.2, 4.3). У больных с односторонним каротидным стенозом перфузия ипси- и контралатерального полушарий мозга различалась статистически значимо (U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,024$ ), у пациентов с двусторонним каротидным стенозом – статистически незначимо (U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,541$ ).

Таблица 4.3. Исходная перфузия различных отделов головного мозга по результатам ОФЭКТ с Теоксимом у 31 пациента с двусторонним гемодинамически значимым каротидным стенозом.

Перфузия (% от показателя мозжечка) средняя (Me) минимальная – максимальная нижний – верхний квартили  
 Страна более значимого поражения (операции) полушарие 53,3% 47,5% – 60,5% 51,5% – 55,7% затылочная доля 51% 42% – 59,5% 47% – 54,5% теменно-височная доля 53,5% 46,5% – 64% 49% – 56% лобная доля 57% 46% – 68,5% 53% – 62%  
 Контралатеральная сторона полушарие 55,5% 43,8% – 61,5% 51,8% – 57,7% затылочная доля 53% 40,5% – 63,5% 48,5% – 58% теменно-височная доля 55% 45,5% – 67% 52% – 57% лобная доля 56% 45,5% – 69% 51% – 59,5%  
 Примечание: различия перфузии ипси- и контралатерального полушарий мозга при сравнении по сегментам – статистически незначимые (U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,541$ ).

При этом пациенты с билатеральным поражением имели статистически значимо более выраженные нарушения перфузии мозговых структур обоих полушарий (U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,000$ ). Таким образом, мы убедились в функциональной неспособности коллатералей и Виллизиева круга обеспечить нормальные параметры мозгового кровообращения даже в случае гемодинамически значимого атеросклеротического поражения только одного из каротидных бассейнов.

На рисунке 4.3 представлена сравнительная характеристика исходной перфузии головного мозга у больных основной и контрольной клинических групп. При сравнении показателей перфузии сегментов обоих полушарий статистически значимых различий групп не установлено (U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,85$ ), что еще раз доказывало однородность (сопоставимость) изучаемых выборок больных.

Рис. 4.3. Сравнительная характеристика исходной перфузии головного мозга у больных, включенных в исследование (различия групп статистически незначимые; U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,85$ ).

У пациентов основной клинической группы повторное исследование состояния мозгового кровотока по завершении курса предоперационной подготовки выявило заметную положительную динамику (табл. 4.4), перфузия всех отделов ипси- и контралатерального полушарий мозга в когорте улучшилась статистически значимо (критерий Вилкоксона,  $p<0,01$ ).

Таблица 4.4. Динамика перфузии головного мозга у пациентов основной (второй) клинической группы.

Исходная перфузия Перфузия после прекондиционирования r1 Перфузия после операции r2 r3 Мемин. – макс.квартили Мемин. – макс.квартили Мемин. – макс.квартили  
 Сторона операции полушарие 54,8% 47,5% – 71,8% 51,5% – 58,7% 62,8% 55,3% – 75,7% 59,8% – 67,2% 0,000 072,2% 65,7% – 92,2% 68,3% – 78,3% 0,000 00,000 000  
 затылочная доля 52,5% 42% – 70,5% 49,5% – 55,5% 61,5% 52% – 70% 56,5% – 67,5% 0,000 171% 60,5% – 86,5% 67% – 77% 0,000 00,000 000  
 теменно-височная доля 54,5% 46% – 69% 52% – 62% 64% 51% – 79% 59% – 69% 0,000 173% 64% – 94% 68% – 77% 0,000 00,000 000  
 лобная доля 58,5% 44,5% – 78% 53% – 63,5% 64% 53,5% – 86,5% 61,5% – 70% 0,000 376,5% 65% – 96% 69,5% – 82,5% 0,000 00,000 000  
 Контралатеральная сторона полушарие 56,8% 43,8% – 70,2% 52,8% – 59% 64% 56,2% – 73,8% 60,7% – 68,2% 0,000 073,8% 64% – 91,2% 69,5% – 81,3% 0,000 00,000 000  
 затылочная доля 54,5% 40,5% – 63% 51,5% – 61% 60,5% 54,5% – 75,5% 57,5% – 65,5% 0,000 075% 56,5% – 95% 66% – 80,5% 0,000 00,000 000  
 теменно-височная доля 56,5% 45,5% – 72,5% 53% – 60,5% 63,5% 51% – 77% 60,5% – 71,5% 0,001 176% 60,5% – 91,5% 69% – 80,5% 0,000 00,000 000  
 лобная доля 56% 45,5% – 76,5% 53,5% – 63,5% 66,5% 52,5% – 80,5% 61,5% – 72% 0,000 377,5% 64,5% – 96,5% 73% – 82,5% 0,000 00,000 000  
 Примечание: для сравнения показателей перфузии использован критерий Вилкоксона (различия статистически значимые,  $p < 0,05$ ); r1 – сравнение перфузии мозговых структур до и после прекондиционирования; r2 – сравнения перфузии в начальной и конечной точках обследования; r3 – сравнение перфузии до и после операции.

В результате прекодиционирования перфузия сегментов с исходными наихудшими показателями увеличилась в среднем на 19%, перфузия всех анализируемых структур – в среднем на 8%. Вместе с тем, несмотря на улучшение накопления РФП, сохранялась значительная неравномерность его распределения, что в условиях неустранимого каротидного поражения представлялось вполне закономерным. Так, минимальные значения перфузии структур варьировали в пределах от 49% до 60%, максимальные значения – от 63% до 90%. В 56% наблюдений разница перфузии отдельных сегментов одного полушария мозга составляла 20% и более.

Заключительное контрольное исследование состояния мозгового кровотока проводили на 6-7 сутки послеоперационного периода. В указанные сроки возможность влияния на результаты обследования временных факторов, связанных с реперфузией, исключалась. Необходимо отметить, что ни у одного участника исследования после каротидной эндартерэктомии мы не наблюдали развитие ОНМК, что помимо отсутствия характерной неврологической симптоматики подтвердили и результаты контрольной ОФЭКТ.

И в основной, и в контрольной клинических группах послеоперационное обследование показало значительную положительную динамику состояния мозгового кровотока (табл. 4.4, 4.5), перфузия всех отделов ипси- и контралатерального полушарий мозга улучшилась статистически значимо (критерий Вилкоксона,  $p < 0,01$ ).

У пациентов основной клинической группы в результате комплексного лечения (прекодиционирования и операции) перфузия сегментов, которые исходно имели наихудшие показатели, увеличилась в среднем на 30%, перфузия всех анализируемых структур – в среднем на 19%.

Таблица 4.5. Динамика перфузии головного мозга у пациентов контрольной (первой) группы.

Исходная перфузия Перфузия после операции

Исходная перфузия	Перфузия после операции	Мемин. – макс.квартили	Мемин. – макс.квартили	Сторона операции	полушарие
55,2%	47,7%	– 63,5%	52,4%	– 59,3%	70,1%
57,5%	– 78,5%	63,5%	– 72%	0,000	0
затылочная доля	52,3%	42,5%	– 62%	47,3%	– 54,5%
63,5%	54%	– 79%	59,8%	– 68,8%	0,000
теменно-височная доля	56,5%	46,5%	– 66%	50,3%	– 60,3%
70,5%	56%	– 78%	63,3%	– 73,8%	0,000
лобная доля	58,8%	42,5%	– 76%	53,8%	– 66,5%
71,5%	55%	– 86,5%	66%	– 76%	0,000
Контралатеральная сторона	полушарие	58%	43,8%	– 67%	55,1%
– 61,4%	69,5%	56,2%	– 77,8%	61,4%	– 71%
0,000	затылочная доля	56,8%	40,5%	– 77,5%	51,8%
– 61,3%	63%	54,5%	– 74,5%	58,3%	– 68%
0,000	теменно-височная доля	57,8%	45,5%	– 68,5%	55%
– 62,5%	68,3%	50,5%	– 80%	61,3%	– 72,3%
0,000	лобная доля	59,5%	45,5%	– 70,5%	55%
– 61,8%	69,5%	57,5%	– 85%	65%	– 79%
0,000					

Примечание: для сравнения показателей перфузии использован критерий Вилкоксона (различия статистически значимые,  $p < 0,05$ ).

У пациентов контрольной группы, оперированных без предоперационной подготовки, перфузия сегментов с исходными наихудшими показателями увеличилась в среднем на 21%, перфузия всех структур – в среднем на 11%.

В основной группе минимальные значения перфузии мозговых структур варьировали в пределах от 54% до 83%, максимальные значения – от 70% до 98%; лишь в 26% наблюдений разница перфузии отдельных сегментов одного полушария мозга была ? 20%. В группе контроля минимальные значения перфузии структур изменялись в пределах от 50% до 67%, максимальные значения – от 64% до 89%; разница перфузии отдельных сегментов одного полушария мозга составляла 20% и более в 56% случаев.

Таким образом, у пациентов основной клинической группы при обследовании в послеоперационном периоде мы регистрировали лучшую положительную динамику, проявляющуюся в восстановлении и интенсивности, и равномерности перфузии различных мозговых структур. Сравнение показателей перфузии сегментов обоих полушарий мозга (рис. 4.4) подтвердило наличие статистически значимых различий послеоперационного состояния мозгового кровообращения в основной и контрольной группах больных (U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,000$ ).

В качестве обсуждения полученных результатов, следует сказать следующее.

С расширением использования в клинической практике хирургических методов лечения атеросклероза брахиоцефальных артерий, особую актуальность приобретают вопросы профилактики возможных осложнений вмешательств. Предотвращение ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга при каротидной эндартерэктомии является одной из важнейших задач. Предоперационная подготовка (прекондиционирование) с использованием современных церебропротекторов, одним из которых является препарат Актовегин, способна в той или иной мере восстановить нарушенную ауторегуляцию, улучшить перфузию головного мозга и, следовательно, снизить риск планируемой операции. Результаты проведенного нами исследования доказывают эффективность такого подхода.

Рис. 4.4. Сравнительная характеристика послеоперационного состояния перфузии головного мозга у больных основной и контрольной клинических групп (различия групп статистически значимые; U-критерий Манна–Уитни,  $p=0,000$ ).

Самостоятельная диагностическая ценность исследования перфузии головного мозга при атеросклеротическом поражении сонных артерий и сосудисто-мозговой недостаточности не вызывает сомнений. ОФЭКТ головного мозга, как метод, прежде всего функциональной визуализации, помогает решать ряд важных клинических задач – определить прогноз заболевания, выбрать лечебную тактику, оценить результаты лечения.

В настоящей работе при помощи ОФЭКТ головного мозга мы изучили изменения церебральной микроциркуляции в процессе лечения. Исходно, как в случаях односторонней, так и при двусторонней локализации атеросклеротического поражения сонных артерий имели место нарушения перфузии обоих полушарий мозга, свидетельствующие о дезорганизации механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и расстройстве мозговой гемодинамики в целом (рис. 4.5).

Рис. 4.5. Перфузионная сцинтиграфия головного мозга до (слева) и через 7 суток после (справа) каротидной эндартерэктомии у больного с односторонним поражением сонных артерий, оперированного без предоперационной подготовки.

Кора головного мозга разбита на 12 сегментов; на графике представлена разница перфузии по контрлатеральным областям: нижняя кривая – перфузия до операции, верхняя кривая – перфузия после операции

По завершении курса предоперационной подготовки Актовегином при повторном обследовании выявлена значимая положительная динамика показателей перфузии всех отделов мозга, свидетельствующая о той или иной степени восстановления механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения, несмотря на наличие неустранимого каротидного поражения (рис.4.6).

Рис. 4.6. Перфузионная сцинтиграфия головного мозга до (слева) и через 7 суток после (справа) каротидной эндартерэктомии у больного с односторонним поражением сонных артерий, оперированного после фармакологического прекондиционирования.

Кора головного мозга разбита на 12 сегментов; на графике представлена разница перфузии по контрлатеральным областям: нижняя кривая – перфузия до операции, верхняя кривая – перфузия после операции; видно значительное увеличение перфузии головного мозга после каротидной эндартерэктомии, превышающее таковое у пациента 1А группы (см. рис. 4.5).

Примечательно, что наилучшую положительную динамику после фармакологического прекондиционирования мы наблюдали в тех мозговых структурах, которые исходно имели самые плохие показатели перфузии, то есть в зонах высокого риска развития инсульта. Результатом комплексного лечения, включающего прекондиционирование и операцию, стала лучшая степень восстановления перфузии всех отделов обоих полушарий мозга, что подтверждало правильность выбранной нами тактики лечения.

В заключение следует сказать, что в настоящее время показания к фармакологическому прекондиционированию, а также схемы такой терапии четко не определены. Остается не ясным, каким именно пациентам какая предоперационная подготовка необходима. Дальнейшие исследования в этом направлении должны ответить на данный вопрос.

#### 4.4. Динамика когнитивной функции при хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности

При дальнейшем изучении наших пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью мы решили оценить динамику мозговой перфузии в процессе

прекондиционирования и хирургического лечения в соответствии с когнитивной функцией коры головного мозга.

Как говорилось выше, у больных обеих групп до лечения по данным перфузионной сцинтиграфии были выявлены достоверные признаки нарушения кровоснабжения головного мозга, более выраженные при двустороннем гемодинамически значимом поражении (табл. 4.6, 4.7).

При этом степень нарушения перфузии в группах статистически значимо не различалась. У 26 (33%) больных виллизиев круг был не замкнут, однако это мало отражалось на результатах перфузионной сцинтиграфии головного мозга. Так, при одностороннем поражении сонных артерий выявлено статистически значимое снижение накопления радиофармпрепарата преимущественно на стороне поражения, вне зависимости от функциональной полноценности виллизиева круга. При двустороннем поражении сонных артерий отмечено диффузное снижение перфузии коры головного мозга.

Таблица 4.6. Перфузия головного мозга (в %) у больных с односторонним поражением сонных артерий (данные перфузионной сцинтиграфии)

Доля головного мозга	Группа 1А	Группа 2А	Перед операцией	7 сут. после операции	До прекондиционирования	Перед операцией	7 сут. после операции
Правая лобная	62,37±3,14	75,12±4,75*	61,43±3,25	71,55±4,06*	85,77±5,66*	Левая лобная	61,81±3,15
Правая темен-но-височная	59,71±3,29	70,35±4,66*	58,82±3,55	65,23±3,87*	79,44±4,96*	Левая темен-но-височная	59,13±3,12
Правая затылочная	55,40±3,03	64,18±3,45*	55,29±2,13	61,33±3,21*	78,35±4,05*	Левая затылочная	55,59±3,15

\* - р<0,05 по сравнению с исходным значением

При анализе динамики кровоснабжения головного мозга в процессе хирургического лечения пациентов 1А группы (с односторонним поражением, оперированных без подготовки), выявлено статистически значимое (р<0,05) увеличение перфузии головного мозга через 7 суток (на 21%) и через 6 месяцев (на 35%) после каротидной эндартерэктомии (табл. 4.6).

Таблица 4.7. Перфузия головного мозга (в %) у больных с двусторонним поражением сонных артерий (данные перфузионной сцинтиграфии)

Доля головного мозга	Группа 1Б	Группа 2Б	Перед операцией	7 сут. после операции	До прекондиционирования	Перед операцией	7 сут. после операции
Правая лобная	55,12±3,20	65,58±3,44*	55,45±3,20	65,58±3,44*	55,45±3,20	65,58±3,44*	

48

3,1362,14±

3,12\*70,09±3,91\*Левая лоб-ная55,34±

3,1265,11±3,00\*54,79±

3,4461,79±

3,20\*70,56±3,88\*Пра-вая темен-но-височ-ная53,41±

3,0163,71±

3,17\*53,19±

3,3661,70±

3,35\*68,15±3,11\*Левая темен-но-височ-ная53,15±

2,9663,05±

3,02\*52,88±

3,4160,89±

3,03\*68,74±3,19\*Пра-вая заты-лоч-ная50,55±

2,4261,49±

3,22\*50,31±

2,7559,28±

3,61\*65,55±3,10\*Левая заты-лоч-ная49,98±

2,3461,57±

3,11\*50,66±

2,4359,49±

3,77\*65,79±3,12\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением

У больных 2А группы после курса предоперационной подготовки (фармакологического прекондиционирования) выявлено увеличение перфузии головного мозга на 16% ( $p < 0,05$ ). Увеличение кровоснабжения через 7 суток и 6 месяцев после операции в этой группе также было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями и составило, соответственно, 39 и 49% (табл. 4.6).

Важно отметить, что максимальную положительную динамику в обеих группах мы отметили в лобных долях, отвечающих за высшую корковую функцию человека, несколько меньшую – в теменно-височных долях и еще меньшую – в затылочных (табл. 4.6).

При анализе результатов лечения больных с двусторонним поражением сонных артерий (группа 1Б) выявлено увеличение перфузии головного мозга на стороне операции через 7 суток на 18% ( $p < 0,05$ ) и через 6 месяцев на 29% ( $p < 0,05$ ). Результаты каротидной эндартерэктомии у больных 2Б группы показали, что сама по себе предоперационная подготовка позволила увеличить перфузию головного мозга на 13% ( $p > 0,05$ ), что в дальнейшем сказалось на результатах непосредственно хирургического лечения – через 7 суток после операции кровоснабжение головного мозга увеличилось на 27% ( $p < 0,05$ ), а через 6 месяцев – на 40% ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что ни в одном случае после хирургического лечения не отмечено осложнений в виде ОНМК, однако при контрольной магнитно-резонансной томографии в режиме диффузно-взвешенных изображений у ряда больных было обнаружено появление новых ишемических очагов, не проявляющихся какой-либо новой очаговой клинической симптоматикой. Как правило, они имели небольшие размеры (от 1 до 21 мм) и локализовались как на стороне операции, так и контрлатерально. В основном они выявлялись в области коры и субкортикальных отделах, в единичных случаях в подкорковых ядрах и белом веществе, у некоторых пациентов наблюдалась сочетанная локализация. Поскольку данные образования не вели к появлению очаговой неврологической симптоматики, их можно расценивать как клинически асимптомные послеоперационные церебральные ишемические очаги (АПЦИО). У больных 1 группы, оперированных без предоперационной подготовки, мы выявили АПЦИО в 21% наблюдений с односторонним и в 48% наблюдений с двусторонним поражением сонных артерий. Во второй группе (с фармакологическим прекондиционированием) частота появления данных ишемических очагов была значительно меньше и составила 5 и 12%, соответственно при одностороннем и двустороннем поражении сонных артерий (рис. 4.7-4.10).

Рис. 4.7. Пациент Е. с односторонним гемодинамически значимым стенозом левой внутренней сонной артерии, оперированный без фармакологического прекондиционирования. МРТ головного мозга до операции.

Рис. 4.8. Этот же пациент после операции. Видны очаги АПЦИО.

По локализации АПЦИО в отношении стороны операции не выявлено какой-либо статистически значимой разницы между 1 и 2 группами. Среди всех больных с односторонним поражением сонных артерий, у которых были обнаружены асимптомные ишемические очаги, на стороне каротидной эндартерэктомии эти образования выявлялись в 82% случаев, контрлатерально – в 3%, билатерально – в 5% случаев.

Рис. 4.9. Пациент Р., оперированный после фармакологического прекондиционирования. МРТ до операции.

Рис. 4.10. Этот же пациент после каротидной эндартерэктомии.

При двустороннем поражении сонных артерий АПЦИО выявлялись на стороне операции в 65% случаев, контрлатерально – в 22%, и билатерально – в 13% случаев. При этом, еще раз отметим, что количество и размеры этих очагов при фармакологическом прекондиционировании было

значительно меньше при сравнении с группой больных, оперированных без предварительной медикаментозной подготовки.

Анализ КФ представлен на рис. 4.11 и 4.12. До лечения полное сохранение КФ отмечено только у 14-15% больных с односторонним поражением сонных артерий, в то время как в 85-86% наблюдений отмечены легкие когнитивные нарушения (КН) (рис.4.11).

Через 7 суток после каротидной эндартерэктомии в группе 1 отмечено увеличение доли больных с нормальной КФ до 31% и снижение доли больных с легкими КН до 54%. Однако было обнаружено появление выраженных КН в 15% случаев. Через 6 месяцев после операции выявлена тенденция к увеличению доли больных с нормальной мыслительной деятельностью до 49%, снижение доли больных с легкими КН до 39% и незначительное уменьшение доли выраженных когнитивных расстройств до 12%.

У пациентов 2А группы на фоне консервативной терапии актовегином было обнаружено увеличение доли больных с нормальной КФ с 14 до 25%. На 7-е сутки после операции количество больных без КН увеличилось до 39% за счет уменьшения доли легких нарушений с 75 до 58%.

Появление же тяжелых КН на этом этапе исследования мы наблюдали лишь у 3% больных.

Рис. 4.11. Динамика когнитивной функции по шкале MMSE у пациентов 1А и 2А групп (КН – когнитивные нарушения).

Рис. 4.12. Динамика когнитивной функции по шкале MMSE у пациентов 1Б и 2Б групп. (КН – когнитивные нарушения).

К 6-му месяцу наблюдения мы обнаружили увеличение количества пациентов с нормальной КФ до 61%, снижение доли легких нарушений когнитивной сферы до 39% и полное отсутствие больных с тяжелыми КН.

Похожие результаты были получены при анализе пациентов с двусторонним поражением сонных артерий (группы 1Б и 2Б), с той лишь разницей, что у этих больных изначально имелись более тяжелые расстройства КФ (рис. 4 12). Восстановление кровотока привело к менее выраженной положительной динамике в отношении нормализации КФ и появлению после операции большего количества больных с тяжелыми КН в группе 1Б. Фармакологическое прекондиционирование, проведенное больным 2Б группы, привело к более выраженной положительной динамике как в виде увеличения количества больных с нормальной КФ, так и в виде снижения, а к 6 месяцам и полного исчезновения случаев грубых когнитивных нарушений.

Следует отметить, что основная цель, которая преследуется при хирургическом лечении стенозов брахиоцефальных артерий – профилактика возникновения ишемического инсульта. Однако не только риск инсульта, сердечно-сосудистых осложнений и продолжительность жизни пациента выступают в качестве важных критериев оценки послеоперационного периода. Последнее время все больше внимания уделяется влиянию восстановления проходимости сонных артерий на мыслительную деятельность человека и КФ, существенно влияющих на качество и прогноз жизни больного. С расширением применения хирургических методов лечения стенозов сонных артерий состояние КФ привлекает внимание как важный аспект эффективности и безопасности хирургических вмешательств.

Имеющиеся в настоящее время результаты исследований КФ у больных с цереброваскулярными заболеваниями после перенесенных операций на сонных артериях противоречивы [153, 194]. Некоторыми авторами показано улучшение когнитивного статуса и качества жизни в послеоперационном

периоде [165]. В других исследованиях не отмечено положительных изменений, а в ряде случаев констатировалось ухудшение КФ [144]. Кроме того, в современной литературе имеются данные о разнонаправленной динамике – усугублении нарушений одних модальностей КФ при улучшении других показателей высших психических функций [125, 182].

Большинство авторов полагает, что позитивная динамика КФ в послеоперационном периоде является следствием улучшения перфузии головного мозга, а также уменьшения в дальнейшем вероятности артерио-артериальной эмболии [182, 209].

Однако с другой стороны, хирургическое вмешательство сопряжено с риском церебрального повреждения и нарушения мозговых функций в послеоперационном периоде. Доказано, что ухудшение КФ может быть следствием церебральной микроэмболии во время хирургического вмешательства [168, 169, 209] либо церебральной гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии [147].

Также в современной литературе обсуждается роль АПЦИО. По данным исследования ICSS при проведении магнитно-резонансной томографии в режиме диффузионно-взвешенных изображений, в 1-2-е сутки после стентирования сонных артерий и каротидной эндартерэктомии АПЦИО выявляются, соответственно, в 50 и 17% случаев. [138]. При этом клиническое значение АПЦИО, включая их влияние на состояние КФ, окончательно не установлено [205].

Тем не менее, появившиеся в последние годы сообщения, свидетельствуют о взаимосвязи количества и размеров АПЦИО после перенесенных вмешательств на сонных артериях с угнетением КФ [37]. Кроме этого, большинство авторов единодушно сходятся во мнении, что наличие умеренных когнитивных расстройств в среднем возрасте рассматривается как важный фактор деменции в более поздние сроки.

Наше исследование показало, что восстановление адекватного кровотока в сосудах головного мозга без предварительной медикаментозной подготовки, несмотря на отсутствие явных неврологических нарушений, может привести к снижению когнитивной функции. Это может быть связано с неадекватной ауторегуляцией мозгового кровотока, существующей на фоне длительной хронической ишемии головного мозга, и усугублением поражения церебральных структур при реперфузионном синдроме.

Принято считать, что основная причина появления АПЦИО связана с микроэмболией во время выполнения стентирования или каротидной эндартерэктомии. Вероятно, такой механизм появления этих ишемических очагов действительно имеет место, однако, как было показано в нашей работе, возникновение их на контрлатеральной стороне и значительное снижение количества при проведении фармакологического прекондиционирования свидетельствует о том, что одним из основных факторов, приводящих к появлению АПЦИО следует считать реперфузионное повреждение. В нашем исследовании мы выявили четкую взаимосвязь между количеством асимптомных ишемических очагов в полушариях головного мозга и снижением КФ после каротидной эндартерэктомии. Медикаментозная подготовка к операции позволила значительно уменьшить количество и размеры АПЦИО как на стороне операции, так и на контрлатеральной стороне, что существенно улучшило КФ.

Таким образом, следует заключить, что применение медикаментозной предоперационной подготовки в виде фармакологического прекондиционирования способно улучшить состояние ауторегуляции мозгового кровообращения, увеличить перфузию головного мозга еще до

хирургического лечения, тем самым снизив степень ишемии, что, при восстановлении артериального кровотока уменьшает реперфузионное повреждение тканей головного мозга. Одним из таких препаратов может быть актовегин.

В настоящее время остается до конца не ясным, каким именно больным необходима предоперационная подготовка, а какие могут быть оперированы сразу при поступлении в стационар. Надеемся, что дальнейшие исследования смогут более четко ответить на этот вопрос.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каротидная эндартерэктомия представляет собой основной метод лечения атеросклеротического стеноза брахиоцефальных артерий, позволяющая не только снизить вероятность развития ишемического инсульта, но и способствовать восстановлению кровоснабжения головного мозга со снижением различных проявлений хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Основными осложнениями, возникающими во время операции и ближайшем послеоперационном периоде принято считать развитие острого нарушения мозгового кровообращения, развивающееся вследствие погрешностей хирургической техники. Это может быть связано с дистальной эмболией атероматозными массами во время выделения бифуркации общей сонной артерии или выполнения как таковой эндартерэктомии, подворачиванием интимы и тромбозом внутренней сонной артерии, недооценка путей коллатерального кровообращения и не использование, в связи с этим временного шунта, чрезмерная длительность проведения хирургического пособия и др.

Однако, при проведении данной процедуры недостаточное внимание уделяется синдрому реперфузии, возникающему после восстановления кровотока по сосудам головного мозга, способному приводить к отеку и повреждению клеточных структур. Он может проявляться как следствие острого повреждения головного мозга после восстановления кровотока по внутренней сонной артерии непосредственно во время операции, так и быть следствием возобновления кровотока при длительно существующей хронической ишемии головного мозга. Проявлением его быть не только развитие острого нарушения мозгового кровообращения с появлением очаговой симптоматики, но и повреждением глубинных структур головного мозга с формированием других, менее выраженных церебральных функций, в частности усугублением нарушений когнитивной функции.

Одним из методов подготовки головного мозга к предстоящей каротидной эндартерэктомии может быть применение перед ней прекондиционирования – ряду мероприятий, направленных на борьбу с явлениями ишемии-реперфузии. Одним из методов прекондиционирования может быть вариант временного пережатия сонных артерий, который может быть использован при коронарном атеросклерозе и мало применим при атеросклерозе церебральном, поскольку может спровоцировать развитие артерио-артериальных эмболий. В связи с этим, представляется перспективным использование фармакологических препаратов, назначаемых пациенту до хирургического лечения и способных до хирургической агрессии снизить степень хронической ишемии головного мозга и уменьшить проявления реперфузионного синдрома после восстановления мозгового кровотока.

Среди многообразия фармакологических средств, способных достичь этой цели, следует выделить актовегин, обладающий плейотропным механизмом действия, а именно улучшающий функцию микроциркуляторного русла, увеличивающий утилизацию глюкозы нейронами и обладающий выраженными антиоксидантными свойствами.

Вышесказанное обусловило постановку цели нашего исследования:

оценить возможности фармакологического прекодиционирования препаратом актовегин при хирургическом лечении сосудисто-мозговой недостаточности.

Работа основана на результатах обследования и лечения 80 пациентов с сосудисто-мозговой недостаточностью.

Данное исследование носило проспективный характер с последовательным набором пациентов, госпитализированных в клинику в 2011–2017 гг. с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий и показаниями к каротидной эндартерэктомии. Критериями исключения являлись: наличие декомпенсированного сахарного диабета и/или некорригированной артериальной гипертонии, факт перенесенного ранее ОНМК, а также необходимость использования в процессе операции временного каротидного шунта (в ходе интраоперационного компрессионного теста общей сонной артерии). Подобные ограничения были введены для сохранения однородности групп и снижения влияния дополнительных факторов на результаты нашей работы.

Пациенты были случайным образом распределены на две группы в зависимости от особенностей предоперационной подготовки:

- 1 группу составили 62 больных с гемодинамически значимым стенозом (более 70%) внутренней сонной артерии (подгруппа 1А – с односторонним поражением, подгруппа 1Б – с двусторонним гемодинамически значимым поражением); 40 пациентов этой группы были оперированы вскоре после поступления в стационар без какой-либо предоперационной подготовки;

- 2 группа была представлена 63 больными с гемодинамически значимым стенозом (более 70%) внутренней сонной артерии (подгруппа 2А – с односторонним поражением, подгруппа 2Б – с двусторонним гемодинамически значимым поражением). Хирургическое лечение также было выполнено 40 пациентам, но после предоперационной подготовки – фармакологического прекодиционирования. Суть методики заключалась в назначении этим больным препарата актовегин в дозе 1200 мг в сутки первые 10 дней внутривенно капельно, в дальнейшем на амбулаторном этапе – per os (по 400 мг три раза в день).

Возраст больных составил от 51 до 84 лет, среди них было 35 женщин и 90 мужчин. Обе группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии и степени поражения сонных артерий.

Степень сосудисто-мозговой недостаточности у пациентов, вошедших в наше исследование, варьировала от I до III по классификации А.В.Покровского.

Пациенты были обследованы по единой схеме, включавшей клинические, биохимические, лабораторные и инструментальные методы исследований.

Все больные были клинически обследованы по стандартной схеме, включая выявление длительности заболевания, выраженности клинических симптомов, степени хронической сосудисто-мозговой недостаточности по классификации А.В.Покровского, связь с курением и другими неблагоприятными факторами.

Осуществлялись как стандартные методы исследования, определяющие показания к каротидной эндартерэктомии и операционный риск (ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией брахиоцефальных артерий, при необходимости КТ-ангиография, эхокардиография, консультации кардиолога и невролога и др.), так и специальные методы исследования, характеризующие интенсивность кровоснабжения головного мозга и когнитивные функции (КФ) пациента. Для этих целей мы использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) перфузии головного мозга с радиофармпрепаратом «Теоксим» и нейропсихологическое обследование по шкале MMSE.

Дополнительные методы исследования (перфузионная сцинтиграфия головного мозга) осуществлялись:

в 1 группе больных – непосредственно до хирургического лечения и на 7-е сутки после операции (перед выпиской из стационара);

во 2 группе – до проведения фармакологического прекондиционирования, после его окончания (непосредственно перед хирургическим лечением) и на 7-е сутки после операции (перед выпиской из стационара).

Оценка КФ, осуществлялась в те же сроки, что и перфузионная сцинтиграфия, а также через 6 месяцев после хирургического лечения.

Кроме этого, до операции и в первые 24-48 часов после каротидной эндартерэктомии пациентам всех групп выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга в режиме диффузионно-взвешенных изображений для обнаружения ишемических очагов.

Для оценки состояния мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва на микроциркуляторном уровне мы использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратом Теоксим99m Tc-НМРАО [24, 25].

Дуплексное сканирование проводилось всем больным на аппаратах:

1. Toshiba Aplio MX
2. Voluson F8
3. Toshiba Aplio 500
4. Philips HD – 11тй

С применением широкополостного, линейного, мультислотного датчика с рабочей частотой 7,5–12 МГц и секторального датчика с частотой 3,5 МГц.

Диагностику ауторегуляции мозгового кровотока проводили по методу, разработанному в нашей клинике (патент РФ №2311133 от 27.11.2007).

Дигитальная субтракционная ангиография каротидного и вертебро-базилярного бассейнов выполнялась у ряда пациентов для уточнения данных о гемодинамически значимых поражениях БЦА и артерий полости черепа.

Однопроекционная ангиографическая система INNOVA 3100 с плоскпанельным детектором Revolution TM, стабильно обеспечивает высокое качество изображения, предназначена для всех видов диагностических и интервенционных ангиографических процедур. Благодаря высокому качеству изображения и новой системе снижения дозы, простоте позиционирования пациента удовлетворяет всем клиническим потребностям для диагностических исследований и эндоваскулярных операций.

Для непосредственного исследования степени и протяженности атеросклеротического поражения БЦА использовалась мультиспиральная или мультidetекторная компьютерная томография. МСКТ было выполнено 62 пациентам. В нашей больнице МСКТ выполнялась на 160-срезовом мультidetекторном компьютерном томографе фирмы Toshiba Aquilion DRIME. Зоны интереса контрастировались болюсным введением контрастного вещества омнипак 350.

80 пациентам была выполнена односторонняя каротидная эндартерэктомия, с той лишь разницей, что пациенты первой группы (контрольной) были оперированы без кокой-либо предоперационной подготовки, а больным второй группы (основной) оперативное вмешательство производилось после фармакологического прекондиционирования по схеме, приведенной выше.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием непараметрических методов. Перфузию полушарий головного мозга и их долей рассчитывали как среднюю арифметическую (M) перфузии соответствующих сегментов. При сравнении независимых (несвязанных) групп использован U-критерий Манна–Уитни, который рассчитывали по показателям перфузии отдельных мозговых структур (сегментов). При сравнении связанных групп (анализ динамики в процессе лечения) применялся критерий Вилкоксона, который рассчитывали с использованием средних величин (M) перфузии полушарий и долей.

Как показало наше исследование, при оценке ауторегуляции мозгового кровотока разработанным в нашей клинике методом, у здоровых добровольцев после снятия компрессии с бедренных артерий происходит усиление артериального притока к головному мозгу за счет появления в крови недоокисленных продуктов обмена, накапливающихся во время моделированной ишемии нижних конечностей во время компрессии. Это является компенсаторным механизмом, способствующим увеличению перфузионного давления в полости черепа. Максимум увеличения притока артериальной крови приходится на интервал от 60 до 90 сек. после прекращения компрессионной пробы. В дальнейшем интенсивность артериального кровотока падает. Перфузионное давление в тканях головного мозга продолжает оставаться на высоком уровне еще в течение некоторого времени. Это обусловлено опережающим увеличением оттока венозной крови из полости черепа. Максимальное увеличение скорости тока крови по внутренней яремной вене соответствует временному интервалу от 90 до 120 секунд после снятия манжет с бедренных артерий. Иными словами, в физиологических условиях проведения теста, близких к основному обмену, течение 2 минут после прекращения 5-минутной компрессии обеих бедренных артерий отмечается рост перфузионного давления в тканях головного мозга. Причинами этого феномена можно считать, во-первых, увеличение притока артериальной крови на первом этапе и, во-вторых, опережающее повышение оттока венозной крови из полости черепа на втором этапе. Оба эти

компонента, дополняя друг друга, играют значительную роль в поддержании адекватного кровоснабжения головного мозга. От взаимодействия этих компонентов зависит эффективность ауторегуляции мозгового кровообращения.

По результатам проведенного исследования у пациентов с гемодинамически значимым каротидным атеросклерозом (первой и второй групп по сравнению с контрольной группой) до лечения установлено неадекватное возрастание тока крови по средней мозговой артерии на стороне поражения, достоверно отличающееся от контрольной группы. После проведенного курса препаратом актовегин, в целом, мы наблюдали положительную динамику в обеих подгруппах второй группы (с односторонним и двухсторонним поражением сонных артерий), заключающуюся в увеличении притока артериальной крови. Следует, однако отметить, что усиление притока артериальной крови во 2А группе после лечения не достигло показателей контрольной группы, которые по-прежнему достоверно превышали соответствующие величины пациентов с каротидным атеросклерозом. Связано это, на наш взгляд, с сохраняющимся гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии, не позволяющим значительно скорректировать артериальный кровоток. Подтверждением этого, служат результаты, полученные нами у пациентов. У больных 2Б клинической группы (с двухсторонним поражением сонных артерий, прошедших предварительный курс лечения) мы обнаружили лишь незначительную положительную динамику прироста артериального кровотока по средней мозговой артерии. Однако, как показали наши исследования, консервативные мероприятия и, в частности применение курса актовегина, способны улучшить состояние ауторегуляции мозгового кровотока за счет изменения венозного оттока из полости черепа, тем самым увеличивая перфузионное давление на уровне клеток головного мозга.

Таким образом, наше исследование показало, что у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом внутренних сонных артерий имеются выраженные нарушения ауторегуляции головного мозга, проявляющиеся дискоординацией реактивности мозговых сосудов как в артериальном, так и в венозном звене. Низкий приток артериальной крови вследствие стеноза брахиоцефальных артерий в какой-то степени компенсируется увеличением оттока крови по внутренней яремной вене из полости черепа, что увеличивает разницу между артериальным и тканевым давлениями, сохраняя перфузионное давление и в целом перфузию головного мозга в жизнеспособных пределах. Однако подобные компенсаторные механизмы не могут существовать в течение длительного времени и быстро истощаются. При этом более выраженные нарушения ауторегуляции были выявлены при двухстороннем поражении внутренних сонных артерий.

Различные перепады артериального давления у таких пациентов могут приводить к возникновению острой ишемии головного мозга с развитием более или менее выраженной очаговой неврологической симптоматики, появлению асимптомных ишемических очагов, рубцов и кист, способствующих появлению различных клинических симптомов хронической ишемии коры головного мозга и подкорковых структур. Особую опасность могут нести оперативные вмешательства у таких пациентов, направленные на восстановление магистрального артериального кровотока по брахиоцефальным артериям – каротидная эндартерэктомия и стентирование ВСА. Связано это не только с возможными случаями артерио-артериальными эмболиями во время хирургического пособия или с временным пережатием сонных артерий во время операции, еще больше снижающим перфузионное давление. Отдельную опасность представляет развитие реперфузионного синдрома, способного привести к тяжелым последствиям со стороны центральной нервной системы на фоне длительно существующей хронической сосудисто-мозговой недостаточности и грубых нарушений ауторегуляции мозгового кровотока.

В не всякого сомнения, возникает вполне естественное желание клиницистов провести перед оперативным вмешательством на брахиоцефальных артериях ряд лечебных мероприятий, направленных на нормализацию (во многих случаях речь может идти только об улучшении) ауторегуляции головного мозга, на снижение исходной степени сосудисто-мозговой недостаточности, что, в целом, может улучшить результаты хирургического лечения таких больных.

Оценка исходной перфузии головного мозга у больных, включенных в исследование, выявила изменения, которые указывали на серьезную дезорганизацию механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и расстройство мозговой гемодинамики в целом, как в случаях односторонней, так и при двусторонней локализации каротидного поражения. Минимальные значения перфузии тех или иных сегментов полушарий мозга находились в пределах от 39% до 55%, максимальные значения – от 54% до 88%.

Нарушения перфузии, как правило, превалировали на стороне более выраженного атеросклеротического поражения, т. е. стороне запланированной операции. У больных с односторонним каротидным стенозом перфузия ипси- и контралатерального полушарий мозга различалась статистически значимо, у пациентов с двусторонним каротидным стенозом – статистически незначимо. В результате прекондиционирования перфузия сегментов с исходными наихудшими показателями увеличилась в среднем на 19%, перфузия всех анализируемых структур – в среднем на 8%. Вместе с тем, несмотря на улучшение накопления РФП, сохранялась значительная неравномерность его распределения, что в условиях неустраненного каротидного поражения представлялось вполне закономерным.

У пациентов основной клинической группы в результате комплексного лечения (прекондиционирования и операции) перфузия сегментов, которые исходно имели наихудшие показатели, увеличилась в среднем на 30%, перфузия всех анализируемых структур – в среднем на 19%.

У пациентов контрольной группы, оперированных без предоперационной подготовки, перфузия сегментов с исходными наихудшими показателями увеличилась в среднем на 21%, перфузия всех структур – в среднем на 11%. Таким образом, у пациентов основной клинической группы при обследовании в послеоперационном периоде мы регистрировали лучшую положительную динамику, проявляющуюся в восстановлении и интенсивности, и равномерности перфузии различных мозговых структур. Сравнение показателей перфузии сегментов обоих полушарий мозга подтвердило наличие статистически значимых различий послеоперационного состояния мозгового кровообращения в основной и контрольной группах больных.

Следует отметить, что ни в одном случае после хирургического лечения не отмечено осложнений в виде ОНМК, однако при контрольной магнитно-резонансной томографии в режиме диффузно-взвешенных изображений у ряда больных было обнаружено появление новых ишемических очагов, не проявляющихся какой-либо новой очаговой клинической симптоматикой. Как правило, они имели небольшие размеры (от 1 до 21 мм) и локализовались как на стороне операции, так и контралатерально. В основном они выявлялись в области коры и субкортикальных отделах, в единичных случаях в подкорковых ядрах и белом веществе, у некоторых пациентов наблюдалась сочетанная локализация. Поскольку данные образования не вели к появлению очаговой неврологической симптоматики, их можно расценивать как клинически асимптомные послеоперационные церебральные ишемические очаги (АПЦИО). У больных 1 группы, оперированных без предоперационной подготовки, мы выявили АПЦИО в 21% наблюдений с

односторонним и в 48% наблюдений с двусторонним поражением сонных артерий. Во второй группе (с фармакологическим прекондиционированием) частота появления данных ишемических очагов была значительно меньше и составила 5 и 12%, соответственно при одностороннем и двустороннем поражении сонных артерий.

Наше исследование показало, что восстановление адекватного кровотока в сосудах головного мозга без предварительной медикаментозной подготовки, несмотря на отсутствие явных неврологических нарушений, может привести к снижению когнитивной функции. Это может быть связано с неадекватной ауторегуляцией мозгового кровотока, существующей на фоне длительной хронической ишемии головного мозга, и усугублением поражения церебральных структур при реперфузионном синдроме.

Принято считать, что основная причина появления АПЦИО связана с микроэмболией во время выполнения стентирования или каротидной эндартерэктомии. Вероятно, такой механизм появления этих ишемических очагов действительно имеет место, однако, как было показано в нашей работе, возникновение их на контрлатеральной стороне и значительное снижение количества при проведении фармакологического прекондиционирования свидетельствует о том, что одним из основных факторов, приводящих к появлению АПЦИО следует считать реперфузионное повреждение. В нашем исследовании мы выявили четкую взаимосвязь между количеством асимптомных ишемических очагов в полушариях головного мозга и снижением КФ после каротидной эндартерэктомии. Медикаментозная подготовка к операции позволила значительно уменьшить количество и размеры АПЦИО как на стороне операции, так и на контрлатеральной стороне, что существенно улучшило КФ.

Таким образом, следует заключить, что применение медикаментозной предоперационной подготовки в виде фармакологического прекондиционирования способно улучшить состояние ауторегуляции мозгового кровообращения, увеличить перфузию головного мозга еще до хирургического лечения, тем самым снизив степень ишемии, что, при восстановлении артериального кровотока уменьшает реперфузионное повреждение тканей головного мозга. Одним из таких препаратов может быть актовегин.

## Выводы

При гемодинамически значимом стенозе внутренних сонных артерий имеются признаки нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, более выраженные при двухстороннем поражении и заключающиеся в снижении притока артериальной крови и компенсаторном увеличении венозного оттока из полости черепа, которое имеет тенденцию к истощению. При фармакологическом прекондиционировании препаратом актовегин в случаях одностороннего поражения увеличивается, в среднем на 39% приток артериальной крови и более значительно – на 89%, повышается венозный отток, сохраняющий перфузионное давление на достаточном уровне.

Перфузионная сцинтиграфия является высокоинформативным методом диагностики нарушений кровоснабжения головного мозга и во многом отражает нарушения ауторегуляции мозгового кровотока напрямую коррелируя с функциональными данными ультразвуковых методов исследования.

При гемодинамически значимом стенозе внутренних сонных артерий отмечаются достоверные признаки нарушения перфузии головного мозга с ипсилатеральным дефицитом кровотока при одностороннем поражении, в среднем на 41%, характеризующего слабые компенсаторные возможности Веллизиева круга. При двухстороннем каротидном атеросклерозе имеющиеся нарушения перфузии, более выраженные, достигают 47% и не имеют достоверной разницы между полушариями головного мозга.

Фармакологическое прекондиционирование препаратом актовегин увеличивает перфузию головного мозга как при одностороннем (на 13%), так и при двухстороннем поражении сонных артерий (на 15%), снижая тем самым изначальную степень ишемии и уменьшая проявления реперфузионного синдрома после каротидной эндартерэктомии.

У 85% пациентов с гемодинамически значимым поражением сонных артерий до лечения имеются нарушения когнитивной функции коры головного мозга, которые более выражены при двухстороннем поражении и усиливаются после каротидной эндартерэктомии. Превентивное фармакологическое прекондиционирование позволяет на 20 и 45%, соответственно при одностороннем и двухстороннем поражении, снизить когнитивную дисфункцию в послеоперационном периоде.

После каротидной эндартерэктомии могут возникать асимптомные постпроцедуральные ишемические очаги, не приводящие к очаговой симптоматике и локализующиеся не только на стороне оперативного вмешательства, но и контрлатерально. Их количество и размеры во многом коррелируют со степенью когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Фармакологическое прекондиционирование способно уменьшить количество и размеры этих очагов, в среднем в 4 раза, что проявляется улучшением когнитивной функции головного мозга.

#### Практические рекомендации

Перед выполнением каротидной эндартерэктомии необходимо тщательное обследование пациентов с использованием не только стандартных методов исследования, но и специфических методик, направленных на диагностику и оценку степени тяжести нарушений ауторегуляции мозгового кровотока.

Для оценки нарушений ауторегуляции сосудов головного мозга могут использоваться функциональные ультразвуковые методы исследования с диагностикой притока артериальной и оттока венозной крови.

Для топической диагностики и оценки нарушений кровоснабжения головного мозга наиболее предпочтительно применять перфузионную сцинтиграфию, позволяющую во многом прогнозировать степень реперфузионного синдрома и, соответственно, возможные осложнения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Пациентам с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий (более 70%), особенно с двухсторонним поражением, предпочтительно перед выполнением каротидной эндартерэктомией проведение курса фармакологического прекондиционирования, в течение 1,5 месяцев, способного улучшить результаты хирургического лечения как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде.

В плане результатов хирургического лечения каротидного атеросклероза необходимо учитывать не только отсутствие очаговой симптоматики после каротидной эндартерэктомии, но и количество и размеры асимптомных постпроцедуральных ишемических очагов, которые коррелируют со степенью когнитивных расстройств.

#### Список литературы

- Агаджанова, Л. П. Ультразвуковая диагностика заболеваний ветвей дуги аорты и периферических сосудов: Атлас/ Л. П. Агаджанова. - М.: Видар, 2000. - 176 с.
- Алесян, Б. Г. Стентирование при патологии позвоночной артерии / Б. Г.Алесян, Н. В. Закарян, М. В. Шумилина, П. В. Вартапов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - ? 3. - 2011. - С. 51-56.
- Алуханян, О. А. Современные аспекты диагностики и тактики лечения сочетанных поражений брахиоцефальных артерий, брюшной аорты и артерий нижних конечностей : дис. ... докт. мед. наук: 08.00.05 / Овик Арменович Алуханян.? М., 1998. ? 192 л.
- Амелин, М. Е. Оценка результатов стентирования внутренней сонной артерии с помощью перфузионной компьютерной томографии головного мозга: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.44 / Михаил Евгеньевич Амелин: ФГУ "Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения". - Новосибирск, 2009. - 156 л.
- Аронов, Д. М., Лупанов, В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М.: Триада–Х, 2009. – 248 с.
- Ахмедов, А. Д., Усачев, Д. Ю., Лукшин, В. А., и соавт. Каротидная эндартерэктомия у пациентов с высоких хирургическим риском. / А. Д. Ахмедов, Д. Ю. Усачев, В. А. Лукшин и соавт. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2013. - 77(4). – С. 36–42.
- Бокерия, Л. А. КТ-исследования сердца и сосудов у больных с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы в динамическом наблюдении после операции. / Бокерия Л. А., Макаренко В. Н., Юрпольская Л. А.//Грудная и сердечнососудистая хирургия. - 2008. - ?2. - С. 8-13.
- Бокерия, Л. А. Нарушения церебрального венозного кровотока у больных с сердечно-сосудистой патологией / Л. А. Бокерия, Ю. И. Бузиашвили, М. В. Шумилина. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003. - 162 с.

Бокерия, Л. А. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов / под ред. Л. А Бокерия, Б. Г Алеяна, М. Анри. - М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. - 2008. - 598 с.

Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия-2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. / Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. - М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. - 2012. – 192 с.

Бокерия, Л.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний сердца и сосудов: в книге «Функциональная диагностика в кардиологии» в 2-х т. / Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой, А. В. Иваницкого. - М. - 2002.- Т.1.- С. 359-370.

Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2-х т. – Т.1. Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. – 3-е изд., перераб и доп. – М.: Медицина, 2003. – 744 с.

Бураковский, В. И. Сердечно-сосудистая хирургия 2-е изд., доп./ В. И. Бураковский, Л. А. Бокерия, В. А. Бухарин и др. - М.: Медицина, 1996. - 768 с.

Вачев А. Н. Хирургическое лечение пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии / А.Н. Вачев, О.В. Дмитриев, О.В. Терешина. // Ангиология и сосудистая хирургия. М. - 2006. - Т.12. -? 3. - С. 105-109.

Верещагин Н. В., Бархатов Д. Ю., Джибладзе Д. Н. К проблеме оценки цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Н. В. Верещагин, Д. Ю. Бархатов, Д. Н. Джибладзе // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1999.— ? 2.— С. 57–64.

Верещагин, Н. В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения профилактики. / Верещагин Н. В., Пирадов М. А. Суслина З. А. - М.: Интермедика, 2002. - 208 с.

Верещагин, Н. В., Миловидов, Ю. К., Гулевская, Т. Е. Современное состояние и перспективы развития ангионеврологии. / Н В. Верещагин, Ю. К. Миловидов, Т. Е. Гулевская - М.: Медицина и здравоохранение, 1988. – 75 с.

Власенко, А. Г. и др. Роль позитронной эмиссионной томографии в диагностике, лечении и прогнозировании исхода сосудистых заболеваний головного мозга. / А. Г. Власенко Ж. К. Барон, Ж. М. Дерлон // Неврол. журн. 1998. - Т.3, ? 5. - С. 45-50.

Гавриленко А.В. Профилактика повторных ишемических инсультов / А.В. Гавриленко, А.В. Куклин, А.А. Кравченко, И.Н. Агафонов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2008. - ?3. - С. 143-147.

Гавриленко, А. В. Выбор показаний к каротидной эндартерэктомии в зависимости от структуры атеросклеротической бляшки / А. В. Гавриленко, В. А. Сандриков, С. И. Скрылев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2001. - Т. 7, ?4. - С. 11-19.

Гайдар Б.В., Дуданов И.П., Парфёнов В.Е., Свистов Д.В. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражений ветвей дуги аорты. Петрозаводск, 1994; 76.

- Гераскина, Л. А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Гераскина. - М., 2008. - 24 с.
- Глотова, Н. А. Гематовазальные взаимодействия у больных с асимптомным поражением внутренней сонной артерии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Наталия Александровна Глотова; Государственное учреждение Научный центр неврологии. ? М., 2009. – 93 л.
- Голубева, Л. В. Влияние каротидной эндартерэктомии на неврологические и нейропсихологические функции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: / Голубева Л. В. - М., 2006. – 22 с.
- Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. Российский кардиологический журнал.- 2005.-?3.- С.3-8.
- Гуляева Н. В. Янтарная кислота //Большая мед. энцикл. - 3-е изд. - 1986. - Т. 28. - С. 526-527.
- Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга. / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
- Гусев, Е. И. Проблема инсульта в Российской Федерации. / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, В. В. Киликовский и др. // Качество жизни. – 2006. - ? 2. - С. 10-14.
- Гусев, Е. И. Эпидемиология инсульта в России. / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Инсульт приложение к Журналу неврологии и психиатрии. – 2003. - 8. - С. 4-9.
- Дамулин И.В., Парфенов Д.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. «Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге»//Руководство для врачей «Болезни нервной системы» под редакцией чл.-кор. РАМН, проф. Н.Н. Яхно, проф. Д.Р. Штульмана. Москва «Медицина» 2001. - с.231-235.
- Дарвиш, Н. А. Сравнительная оценка результатов каротидной эндартерэктомии в зависимости от методов пластики: дисс. ... канд. мед. наук / Дарвиш Н.А. - М., 2005. – 126 л.
- Джибладзе, Д. Н. Патология магистральных артерий головы: клинические, ультразвуковые и морфологические аспекты / Д. Н. Джибладзе, Д. Ю. Бархатов, О. В. Лагода и др. // Очерки ангионеврологии / под ред. З. А. Суслиной. — М., 2005. — С. 86–107.
- Джибладзе, Д. Н., Покровский, А. В., Никитин, Ю. М., Лагода, О. В. Значение структуры атеросклеротических бляшек и степени стеноза внутренней сонной артерии в клинике ишемических нарушений мозгового кровообращения / Д. Н. Джибладзе, А. В. Покровский, Ю. М. Никитин, О. В. Лагода // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1997. - Т. 3, ? 2. - С. 51-63.
- Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Квітень. 2010, ? 7, 236.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под редакцией Р. Г. Оганова. 3-е издание. М., 2010: 592 с.

Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М: Изд. Института биомедицинской химии РАМН; 1995.

Евдокимова Т.П., Лобова Н.М., Гераскина Л.А. и др. Когнитивные функции в отдаленные сроки реконструктивных операций на каротидных артериях. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2011;3:38-46.

Ефимова И.Ю. Сцинтиграфическая диагностика нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе брахиоцефальных артерий, ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии: диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.19 / Ефимова Ирина Юрьевна - Томск, 2005.- 450 с.

Ивницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб., 1998. – 82 с.

Инсульт. Диагностика, лечение и профилактика / Руководство для врачей. Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова,. М., 2008.

Казаков,Ю. И. Особенности диагностики и хирургической тактики у больных с транзиторно-ишемическими атаками в бассейне каротидного стеноза / Ю. И. Казаков, М. Г. Хатыпов, М. И. Фтиан. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. - ? 2. - С. 150-151.

Казанчян, П. О. Диагностика и лечение патологической извитости сонных артерий / П. О. Казанчян // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2001. - Ж7. - С. 93-103.

Караськов, А. М. Возможности церебральной оксиметрии в оценке эффективности коллатерального кровообращения головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии / А. М. Караськов, Е. Н. Левичева, И. Ю. Логинова, О. В. Каменская и др. // Грудная и Сердечно-Сосудистая Хирургия. – 2010. - ? 6. - С. 37-41.

Качеишвили М.Ю. Оценка мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва у больных с приобретенными пороками сердца до и после хирургического лечения по данным ОФЭКТ 99тс-церетекон: дисс. ... канд.мед.наук://Качеишвили М.Ю., 2006.-152с.

Козловский, В. И. Механизмы регуляции коронарного кровотока, опосредованной эндотелиальными сосудорасширяющими факторами: монография/ В. И. Козловский; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т. - Гродно: ГрГМУ, 2011. -216 с.

Косых Н.Э., Линденбратен В.Д., Савин С.З. Виртуальные информационные модели в задачах радиологии // Радиология - практика, ?2, 2004. С.36-39.

Кошман А. Н. Магнитно-резонансная томография в оценке перфузии головного мозга у больных с цереброваскулярными заболеваниями: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Алексей Николаевич Кошман; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московская медицинская академия".- М., 2003. - 125 с.

Кротовский, Г. С. Сравнительная характеристика открытого хирургического и рентгенэндоваскулярного метода лечения стенозов каротидных артерий / Г. С. Кротовский, И. Г. Учкин, З. Х. Шугушев, А. М. Зудин, А.Г. Багдасарян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. - Том 17. - ? 1.- С. 77-82.

- КТ-ангиография Виллизиева круга в диагностике ишемии / E. Karmarioti, V. Maniatis, A. Papadopoulos et al. // Мед. Визуализ. - 2001. - ?4. - P. 175-181.
- Кудухова, А. В. Ишемические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: состояние сердечно-сосудистой системы: клиничко-ультразвуковое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11, 14.01.13 / А. В. Кудухова; Науч. центр неврологии РАМН. – М., 2012. – 23 с.
- Кузнецов М.Р. Диагностика и лечение липидного дистресс-синдрома при облитерирующем атеросклерозе. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва.- 2001.
- Кузнецов М.Р. Кошкин В.М., Каралкин А.В. Ранние реокклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. Ярославль, «Нюанс Медицина», 2007, 176 с.
- Кузнецов М.Р., Берестень Н.Ф., Федин А.И. и др. Новые технологии диагностики ауторегуляции сосудов головного мозга. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2006.- ?3.- С.24-28.
- Кузнецова А. В., Тепляков А. Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функционального состояния миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2007; 3: 81–84.
- Куперберг Е. Б. О показаниях к каротидной эндартерэктомии при одностороннем стенозе внутренней сонной артерии / Е. Б. Куперберг, И. С. Абрамов, З. К. Пирцхалаишвили и соавт. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1995. - ? 2. - С. 25-29.
- Кучеренко, С. С. Каротидная хирургия: современное состояние проблемы / С. С. Кучеренко // Вестн. РГМУ. – 2011. - ? 4. - С. 16-20.
- Лаврентьев, А. В., Пирцхалаишвили, З. К., Спиридонов, А. А. О кавинтоне в хирургической практике реваскуляризации головного мозга [Электронный ресурс] / А. В. Лаврентьев, З. К. Пирцхалаишвили, А. А. Спиридонов. ? М.: Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. – Режим доступа :<http://www.rusmedserv.com/vassurg/kaviton.htm>, свободный. – Загл. с экрана.
- Лаврентьев, А. В. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии / А. В. Лаврентьев. - М. -2001. - С. 287-299.
- Лазарев, В. А. Стентирование внутренней сонной артерии с церебральной протекцией / В. А. Лазарев, С. В. Волков, В. А. Иванов, Г. И. Антонов // Нейрохирургия. - 2005. - ?3. - С. 27-32.
- Лоенко, В. Б. Отдаленные результаты хирургического лечения атеросклеротических поражений брахиоцефального ствола / В. Б. Лоенко, В. Э. Смеловский, В. Е. Дударев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2009. - Т. 15,?4. - С. 106-111.
- Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим. фарм. журнал 1990; 8: 8-11.
- Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1):111-119.

Медико-демографические показатели в Российской Федерации в 2009 году. Статистические материалы. М., 2010.

Назинян А.Г. Возможности транскраниальной доплерографии при хронических нарушениях мозгового кровообращения. /А.Г. Назинян, Т.Е. Шмидт // Журнал неврологии и психиатрии.- 2001. - ?8.-С.35-39.

Наркевич Б.Я. Физико-технические основы радионуклидной диагностики: современные достижения и перспективы развития // Мед. радиология и радиац. безопасность.— 1999.— Т. 44, ? 2.— С. 5–17.

Национальное руководство по радионуклидной диагностике (под ред. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И., т. 1). Томск. 2010; 189-247.

Никитин, Ю. М. Рентгенангиографические и ультразвуковые технологии визуализации сосудов головного мозга / в кн.«Очерки ангионеврологии» / Ю. М. Никитин, А. О. Чечёткин, О. В. Лагода; под общей ред. З. А. Суслиной - 2005. - М.: Атмосфера, С. 162-187.

Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Г. Оганов, С. А. Шальнова, А. М. Калинина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 216 с.

Остроумова О.Д., Боброва Л.С. // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. ? 3. С. 28.

Остроумова, О. Д., Боброва, Т. А. Когнитивные нарушения и деменция: возможности терапии препаратом Актовегин. / О. Д. Остроумова, Т. А. Боброва // Сердце. – 2003. - ?2'(4). – С. 210-214.

Паша, С. П., Терновой, С. К. Радионуклидная диагностика. / С. П. Паша, С. К. Терновой. М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. - 204 с.

Пирцхалаишвили, З. К. Хирургическое лечение проксимальных поражений позвоночных артерий: дисс. ...докт. мед наук./ Пирцхалаишвили З. К. - М., 2003. - 276 л.

Пирцхалаишвили, З. К. Сравнительная оценка результатов каротидной эндартерэктомии в зависимости от методов пластики / Пирцхалаишвили З. К., Дарвиш Н. А., Игнатенко А.В., Чуракова А. В., Озолиньш А. А., Пышкина Л.И., Беку-зарова М. Р., Кабанов А. А., Ибрагимова М. А. // Журнал Нейророботика и высокие биомедицинские технологии. – 2007. - ?3. - С. 49-53.

Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Тылыблы О.Л. Анализ результатов эверсионной каротидной эндартерэктомии в отдаленном периоде. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014; 20 (4): 100-108.

Покровский, А. В. Классическая каротидная эндартерэктомия / А. В. Покровский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. - ?7. - С. 101-106.

Покровский, А. В. Клиническая ангиология / А. В. Покровский. — М.: Медицина, 1979. – 368 с.

Покровский, А. В. Эверсионная каротидная эндартерэктомия / А. В. Покровский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. - ?7. - С. 106-107.

Покровский, А. В., Ермолюк, Р. С., Кунцевич, Г. И. Оценка мозговой гемодинамики с помощью транскраниальной доплерографии при каротидной эндалтерэктомии. / А. В. Покровский, Р. С. Ермолюк, Г. И. Кунцевич // Хирургия. – 1991. -?1. – С. 16-23.

Покровский, А. В. Ишемический инсульт можно предупредить / А. В. Покровский, В. А.Кияшко. // Русский медицинский журнал. М. - 2003. -Т.П. -? 12. - С. 75-78.

Покровский А. В. Можно ли избежать ишемического инсульта с помощью сосудистой операции /А. В. Покровский. // Хирургия. М. - 2003. – С. 79.

Попова, Л. А. Оптимизация алгоритмов диагностики и тактики хирургического лечения больных со стенозами сонных артерий: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Людмила Афанасьевна Попова; ГОУВПО "Российский государственный медицинский университет. – М., 2011. - 127 л.

Пронин, И. Н. Перфузионная КТ: исследование мозговой гемодинамики в норме / И. Н. Пронин, Л. М. Фадеева, Н. Е. Захарова [и др.] // Медицинская визуализация. - 2007. - ?3. - С. 8-12.

Свистов, Д. В., Павлов, О. А., Кандыба, Д. В. и соавт. Значение внутрисосудистого метода в лечении пациентов с аневризматической болезнью головного мозга. / Д. В. Свистов, О. А. Павлов, Д. В. Кандыба и соавт. // Нейрохирургия. - 2011. - ? 1. - С. 21-28.

Семенютин В.Б., Свистов Д.В.// Методы оценки регуляции мозгового кровотока в нейрохирургии.// Российская нейрохирургия.- 2005.- ?1(14).- С.1-13.

Сергеева А.Н. Церебральная гемодинамика при стенозирующем поражении внутренних сонных артерий (клинико-КТ-перфузионное исследование): автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.11, 14.01.13 / Сергеева Анастасия Николаевна; [Место защиты: ФГБУ "Научный центр неврологии" РАМН].- Москва, 2014.

Сергуладзе, Т. Н. Лучевые и радионуклидные методы в комплексной диагностике ишемии головного мозга при хирургическом лечении стенозирующих поражений брахиоцефальных артерий: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.13 / Тинатин Нодариевна Сергуладзе: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Медицинский радиологический научный центр".- Обнинск, 2013.- 230 с.

Скворцова, В. И. Вторичная профилактика инсульта / В. И. Скворцова, И. Е. Чазова, Л. В. Стаховская. – М.: ПАГРИ, 2002. - 118 с.

Скворцова, В. И. Госпитальный регистр инсульта / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, Н. А. Пряникова и др. - М.: Минздрав-соцразвития РФ. - 2006. - 24 с.

Скворцова, В. И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга. / Скворцова В. И. // Инсульт. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - С. 3-9.

Скоромец, А. А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни. / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. - М.: Медпресс-информ, 2005. – 544 с.

Соколова Л.П. Особенности кровообращения головного мозга при додементных когнитивных расстройствах различного генеза. / Соколова Л.П. // Современные проблемы науки и образования.-2011.-?4.-С.28-34.

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией // Российский кардиологический журнал. 2009; 3 (77): 69–75.

Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лемперт Б.А. и др. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца. Лечащий врач.- 2012.- ?3.- С.77-82.

Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. 2-е изд. доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ. 2009; 8-11.

Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. / Суслина З. А., Варакин Ю. Я., Верещагин Н. В. - М.: МЕДпресс-информ. - 2006. - 256 с.

Суслина, З. А., Пирадов, М. А. Нейровизуализация при сосудистой патологии мозга. Обмен опытом. / З. А. Суслина, М. А. Пирадов // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. – 2007. - ?1. – С. 145-149.

Суханов, С. Г. Хирургическое лечение комбинированных поражений сонных артерий. / С. Г. Суханов, А. В. Ронзин, В. Г. Петров. // Пермь. Сердечнососудистые заболевания. М. - 2005. - Т.6. - ? 5. - С. 123.

Таранова, И. И. Церебральная оксиметрия в практике анестезиолога-реаниматолога нейрохирургического профиля. / И. И. Таранова, В. Н. Кохно // Анестезиология и реаниматология. - 2008. - ? 2. - С. 64-67.

Тимофеева, Т. В., Полунина, И. С., Гаспарян, С. С. и др. Съезд межрегионального общества ядерной медицины, 1-й: Тезисы. Дубна 1997; 18.

Тихомирова, О. В. Допплерографическая диагностика состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии. / О. В. Тихомирова, Н. П. Машкова, Н. Т. Маматова и др. // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9. - ?5. – С. 174-176.

Тодуа, Ф. И., Берая, М. В., Гачечиладзе, Д. Г. Изучение состояния сонных артерий с помощью МР-ангиографии и дуплексного сканирования у больных с нарушениями мозгового кровообращения. / Ф. И. Тодуа, М. В. Берая, Д. Г. Гачечиладзе. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. - ?5. -С. 50–55.

Тюнин, Л. А., Яковлева, В. К. Магнитно-резонансная ангиография в диагностике заболеваний сосудов головы и шеи. / Л. А. Тюнин, В. К. Яковлева // Вестник рентгенол и радиол. – 1988. - ?6. – С. 4-9.

Усачев Д.Ю. Протокол обследования и хирургического лечения больных со стенозирующими поражениями магистральных артерий головного мозга / Д.Ю. Усачев, В.А. Лукшин, СБ. Яковлев [и др.] // Вопросы нейрохирургии. - 2009. - ?2. - С.48-55.

Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии//Нервные болезни. 2002. ? 1. С.15-18.

Федин, А. И. Коррекция нарушений ауторегуляции мозгового кровотока при атеросклерозе / А. И. Федин, М. Р. Кузнецов, Н. Ф. Берестень и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2008. - Т. 15.- ? 3. - С. 21-26.

Федин, А. И. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока / Федин А. И., Кузнецов М. Р., Тугдумов Б. В. и др. // Журн. неврол. и психиатр им. С. С. Корсакова. - 2011.- ? 1. - С. 68—73.

Фокин А. А. Реконструктивная хирургия сонных артерий пациентов старше 70 лет / А. А. Фокин, Д. И. Алехин, К. А. Киреев. // Ангиология и сосудистая хирургия. М. - 2007. - Т.13. - ? 3. - С. 115-118.

Хлебодаров Ф. Е., Михин В. П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертонией на фоне терапии эналаприлом // Российский кардиологический журнал. 2009; 5: 46–50.

Чечеткин, А. О., Варакин, Ю. А., Горностаева, Г. В., Реброва, О. Ю. Особенности кровоснабжения мозга у больных артериальной гипертонией. / А. О. Чечеткин, Ю. А. Варакин, Г. В. Горностаева, О. Ю. Реброва // Инсульт. – 2002. - ?5. - С. 32-36.

Шарова, И. М. Комплексная инструментальная оценка церебрососудистой реактивности у больных с каротидным и коронарным атеросклерозом и математическое моделирование гемодинамической эффективности ревазуляризации головного мозга: автореф. дисс. канд. мед.наук / Шарова И. М. - Томск., - 2007. – 25 с.

Шарыпова, Т. Н., Алексеева, Н. С. Съезд межрегионального общества ядерной медицины, 1-й: Тезисы. Дубна 1997. - 13.

Шахнович А.Р.// Оценка регуляции мозгового кровотока методом ТКД в норме и патологии.// В кн.: Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Никитина Ю.И., Труханова А.И. Москва.- ВИДАР.- 1998.- С.218-240.

Шахнович, В. А. Ишемия мозга. Нейросонология./ В. А. Шахнович - М.: АСТ, 2002. – 306 с.

Шахнович, В.А. Ишемический инсульт. Нейросонология. Научно-методическая литература. М.: Издательство «АСТ»; 2006.

Шилов А.М., Князева Л.В. Плейотропные эффекты Актовегина и его кардиопротективное действие у больных с ишемической болезнью сердца. Лечебное дело.- 2012.- ?4.- С.64-73.

Шмидт, Е. В. Сосудистые заболевания нервной системы / Е. В. Шмидт. – М.: Медицина, 1975. - 662 с.

Шмырев В.Ш., Гажонова В.Е., Боброва Т.А., Мартынов А.И. Исследование цереброваскулярной реактивности у больных пожилого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии. 2002; 7: 48-51.

Шмырёв, В. И., Мартынов, А. И., Гулевская, Т. С. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость. / В. И. Шмырёв, А. И. Мартынов, Т. С. Гулевская и др. // Неврологический журнал. – 2000. - ?3. – С. 21-24.

Шумилина, М. В. Что такое «гемодинамически значимое» поражение?/ Шумилина М. В., Махмудов Х. Х., Мукасева А. В. //Клиническая физиология кровообращения. - 2011. - ?3. – С. 40-44.

Щербина О.В. Современные методы лучевой диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография // Международный медицинский журнал. – 2007. - ? 1. – С. 108-116.

Элиава, Ш. Ш. Микрохирургическая ангиоархитектоника глубинных структур головного мозга и глубинных межартериальных анастомозов / Ш.Ш. Элиава // Вопросы нейрохирургии. - 2005. - ?4. - С. 3-8.

Яхно, Н. Н., Штульмана, Д. Р. Болезни нервной системы (в 2-х томах) / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. - М.: Медицина, 2001. – 744 с.

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / Larry B. Goldstein, Cheryl D. Bushnell [et al.]. // Stroke. – 2011. - Vol. 42. - P. 517-584.

Aaslid R., Lindegaard K.F., Sorteberg W., Nornes H. //Cerebral autoregulation dynamics in humans.// Stroke.- 1989.- Jan.- N.1.- Vol.20.- P.45-52.

Abelha F.J., Quevedo S., Barros H. Quality of life after carotid endarterectomy. BMC Cardiovasc. Disord. 2008 Nov. 20; 8:33.

ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J. Am. Coll. Cardiol. 1999, 33: 2092-2197.

Akers, D. L., Markowitz, I. A., Kerstein, M. D. The value of aortic arch study in the evaluation of cerebrovascular insufficiency / D. L. Akers, I. A., Markowitz, M. D. Kerstein // Am J Surg. – 1987. – 154. – P. 230-232.

Alexandrov, A. V. Simple visual analysis of brain perfusion on HMPAO SPECT predicts early outcome in acute stroke. / Alexandrov A. V., Ehrlich L. E., Bladin C. F., Norris J. W. // Stroke. - 1996. -Vol. 27. - P. 1537-1542.

Arnold, M., Georgiadis, D., Baumann. C., et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. / M. Arnold, D. Georgiadis, C. Baumann. // Stroke. –2008 - Vol. 39. - P. 379-383.

Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. Lancet. 2004; 363:1491-1502.

Bakker S.L., de Leeuw F.E., de Groot J.C., et al. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. Neurology. 1999; 52:578-583.

Basile A.M. et al.; LADIS Study Group // Cerebrovasc. Dis. 2006. V. 21. ? 5–6. P. 315.

Basu SK, Srinivasan MN, Chuttani K, Ghose A. Evaluation of some radioprotectors by the survival study of rats exposed to lethal dose of whole body gamma radiation. J Radiat Res (Tokyo) 1985 Dec;26(4): 395–403.

Bates, E. R., Joseph, D., Donald E. et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting. / E. R. Bates, D. Joseph, E. Donald et al. // J. Amer. College Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 126-165.

Baumbach G.L., Heistad D.D. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension. *Hyperstension*. 1998; 12: 89-95.

Baumbach, G. L. Regional, segmental, and temporal heterogeneity of cerebral vascular autoregulation / G. L. Baumbach, D. D. Heistad // *Ann. Biomed. Eng.* - 1985. -V. 13. - ? 3-4. - P. 303-310.

Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis / H. J. Barnett, D. W. Taylor, M. Eliasziw et al. // *N. Engl. J Med.* - 1998. - V.339. - P. 1415-25.

Bonati L. H., Jongen L.M., Haller S., et al. ICSS-MRI study group. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol*. 2010 Apr.; 9(4):353-362.

Bonita R. Epidemiology of stroke. / R. Bonita // *Lancet*. – 1992. - Vol. 339. - P. 342-344.

Borst, G. J. Durability of surgery for restenosis carotid endarterectomy. / G. J. Borst, P. Zanen, J. P. Vries, E. D. Pavoordt et al. // *J.Vasc.Surg.* - 2008. - Vol.47. - P. 363-371.

Brice, J. G. The effect of constriction on carotid blood flow and pressure gradient / J. G. Brice, D. J. Dowsett, R. D. Lowe // *Lancet*. - 1964. - ?1. - P. 84-85.

Brouns, R., De Deyn, P. P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. / R. Brouns, P. P. De Deyn // *Clinical Neurology & Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 111 (6). - P. 483-495.

Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Актовегин: биологический препарат с полувековой историей. *Фарматека* 2012;6:20–7.

Casey J.E., Ferguson G.G., Kimura D., Hachinski V.C. Neuropsychological improvement versus practice effect following unilateral carotid endarterectomy in patients without stroke. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 1989 Aug.; 11(4):461-470.

Catafau A. M. Prefrontal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium 99m HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic naive patients with acute disease 1994; *J. Nucl. Med.*: 35:935-941.

Chaudhuri, T. K., Fink, S., Weinberg, S. Pathophysiologic consideration in carotid artery imaging: current status and physiologic background. / T. K. Chaudhuri, S. Fink, S. Weinberg // *Amer J Physiol Imag.* – 1992. – Vol. 7. – P. 77-94.

Chida K., Ogasawara K., Suga Y., et.al. Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: 123I-iodemazenil SPECT study. *Stroke*. 2009 Feb.; 40(2):448-453.

Colbourne, F., Sutherland, G. R., Auer, R. N. Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia / F. Colbourne, G. R. Sutherland, R. N. Auer // *Journal of Neuroscience*. – 1999. –Vol. 19(11). - P. 4200-4210.

- Corston, R. N. Prognosis in middle cerebral artery stenosis / R. N. Corston, B. E. Kendall, J. Marshall // *Stroke*. - 1984. - V. 15. - ?2. - P. 237-241.
- Csanyi, G. Functional alterations in NO, PGI<sub>2</sub> and EDHF pathways in the aortic endothelium after myocardial infarction in rats / G. Csanyi, M. Bauer, W. Dietl // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – Vol. 8, ?8. – P. 769 – 776.
- Cullinane M., Markus H. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke risk in carotid stenosis and occlusion: a prospective study. *Cerebrovasc. Dis.* 2000; 10: suppl. 2:7.
- Davis S., Babikian V.L., Wechsler L.R., et al. Transcranial doppler ultrasonography and cerebral blood flow. Mosby: Year Book, Inc., 1993; 69-79.
- De Rango P., Caso V., Leys D., et.al. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke*. 2008;39(11):.3116-3127.
- Derdeyn, C. P. Compensatory mechanisms for chronic cerebral hypoperfusion patients with carotid occlusion / C. P. Derdeyn, T.O. Videen, S. M. Fritsch [et al.] // *Stroke*. - 1999. - V. 30, ?5. - P.1019-1024.
- Derdeyn, C., Grubb, R., Powers, W. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurements and association with stroke risk. / C. Derdeyn, R. Grubb, W. Powers // *Neurology*.— 1999.— Vol. 53.— P. 251–259.
- Deweese, J. A. Anatomic and hemodynamic correlations in carotid artery stenosis / J. A. Deweese, A. G. May, E. O. Lipchik, C. G. Rob // *Stroke*. - 1970. –Vol. 1. - ? 3. - P. 149-157.
- Dieckmann A, Kriebel M, Andriambeloson E, Ziegler D, Elmlinger M. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *ExpClinEndocrinol Diabetes* 2011 Oct 21;120(3):132–8.
- Duffis, E. J., Jethwa, P., Gupta, G., Bonello, K. et al. Accuracy of computed tomographic angiography compared to digital subtraction angiography in the diagnosis of intracranial stenosis and its impact on clinical decision-making. / E. J. Duffis, P. Jethwa, G. Gupta, K. Bonello et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2013.- Vol. 22(7). – P. 1013-1017.
- Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // *Sem Cardiovasc Med.* 2010; 16 (3): 1–8.
- Dzerve Vilnis, MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (10): 544–551.
- Eastwood, J. D. Perfusion CT with iodinated contrast material / J. D. Eastwood, M. H. Lev, J. M. Provenzale // *AJR*. — 2003. — Vol. 180, (1). — P. 3—12.

Eckert, J., Schmidt, M., Magedanz, A., Voigtlander, T., Schmermund, A. Coronary CT angiography in managing atherosclerosis. / J. Eckert, M. Schmidt, A. Magedanz, T. Voigtlander, A. Schmermund // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16(2). – P. 3740-3756.

Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysateactovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med.* 2011 Dec;13(4):266–274.

European Stroke Organisation, Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M.L., Baumgartner, I. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Tendera, V. Aboyans, M.L. Bartelink, I. // Baumgartner *Eur Heart J.* – 2011. - Vol. 32. - P. 2851-2906.

Fearn S.J., Hutchinson S., Riding G., et.al. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003 Nov.; 26(5):529-536.

Fiorella, D. Assessment of the reproducibility of postprocessing dynamic CT perfusion data / D. Fiorella, J. Heiserman, E. Prenger, S. Partovi // *AJNR.* — 2004. — Vol. 25 (1). — P. 97—107.

Forder, J. P., Tymianski, M. Postsynaptic mechanisms of excitotoxicity: involvement of postsynaptic density proteins, radicals, and oxidant molecules. / J. P. Forder, M. Tymianski // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 158 (1). - P. 293-300.

Gaunt M.E., Smith J.L., Bell P.R., et.al. Microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. *Stroke.* 1994 Dec.; 25(12):2504-2505.

Ghogawala Z., Westerveld M., Amin-Hanjani S. Cognitive outcomes after carotid revascularization: the role of cerebral emboli and hypoperfusion. *Neurosurgery.* 2008 Feb.;62(2):385-395.

Giarola P. Effects of blood extract on plasma lipids, blood coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation in experimental hypercholesterolemia of rabbits. *Arzneim-Forsch* 1974;24:925–8.

Ginsberg, M. D. The New Language of Cerebral Ischemia. / M. D. Ginsberg // *Am. J. Neuroradiol.* – 1997.- Vol. 18. – P. 1435-1445.

Goessens, B. M. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis and the Risk of New Vascular Events in Patients With Manifest Arterial Disease. / B. M. Goessens, F. L. Visseren, L. J. Kappelle // *The SMART Study. Stroke.* 2007. - Vol.38. - P. 1470-1475.

Graeme J. Hankey How I Interpreted the Randomised Trials of Carotid Angioplasty/stenting versus Endarterectomy. / J. Graeme // *Eur.J.Vasc.Endovasc. Surg.* - 2008. - Vol.36. - P. 34-40.

- Griffiths, P. D. et al. In Vivo Measurement of Cerebral Blood Flow: A Review of Methods and Applications. / P. D. Griffiths et al. // *Vascular Medicine*. -2001. – Vol. 6. – P. 51-60.
- Grubb, R. L. Jr. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion / R. L. Jr Grubb, C. P. Derdeyn, S. M. Fritsch, D. A. Carpenter, K. D. Yundt, T. O. Videen, E. L. Spitznagel, W. J. Powers // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280 (12). — P. 1055—1060.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363(9420):1491-502.
- Hegner N. Wirkungeines deproteinisiertenHdmoderivates (Actovegin) iminduziertenhypovolmischenSchock unterbesonderenBerücksichtigung des Energiestoffwechsels. Johannes-Gutenberg Universität Mainz: Institut für Anästhesiologie; 1983.
- Heidland U.E., Haintzen M.P., Michel C.J. et.al. Effect of adjunctive intracoronary adenosine on myocardial ischemia, hemodynamic function and left ventricular performance during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical access to ischemic preconditioning? *Coron. Artery. Dis*. 2000;11:5:421-428.
- Heiss W.D. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man / W.D. Heiss // *J Cereb Blood Flow Metab*.- 2000.-V.20:-P. 1276-1293.
- Henderson, R. D. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis / R. D. Henderson, M. Eliasziw, A. J. Fox [et al.] // *Stroke*. - 2000. - V. 31. - P. 128.
- Henry, M., Amor, M., Henry L., et al. Carotid stenting with cerebral protection: first clinical experience using the PercuSurge GuardWire system / M. Henry, M. Amor, L. Henry et al. // *Intervention*. - 2000. - V.4(3) -P. 88.
- Heyer E.J., Adams D.C., Solomon R.A., et.al. Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke*. 1998 Jun.; 29(6):1110-1115.
- Hoggard, N. et al. The Imaging of Ischaemic Stroke. / N. Hoggard, I. D. Wilkinson, P. D. Griffiths // *Clinical Radiology*. – 2001. – Vol. 56. – P. 171-183.
- Joshi, S. B, Okabe, T., Roswell, R. O, Weissman, G., Lopez, C. F. et al. Accuracy of computed tomographic angiography for stenosis quantification using quantitative coronary angiography or intravascular ultrasound as the gold standard. / S. B. Joshi, T. Okabe, R. O. Roswell, G. Weissman, C. F. Lopez et al. // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 104(8). – P. 1047-1051.
- Kalra, L. The influence of stroke unit rehabilitation on functional recovery from stroke. / L. Kalra // *Stroke*. – 1994. - Vol. 25. - P. 821-825.
- Kellerer M, Machicao F, Berti L, Sixt B, Mushack J, Seffer E, et al. Inositol phosphooligosaccharides from rat fibroblasts and adipocytes stimulate 3-O-methylglucose transport. *Biochem J* 1993 Nov 1;295 (Pt 3):699–704.

- Klijn, C. J. Excimer laser-assisted high-flow extracranial/intracranial bypass in patients with symptomatic carotid occlusion at high risk of recurrent cerebral ischemia: safety and long-term outcome / C. J. Klijn, L. J. Kappelle, A. van der Zwan [et al.] // *Stroke*. - 2002. - V. 33. - №10. - P. 2451-2458.
- Klijn, C. J. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors / C. J. Klijn, L. J. Kappelle, C. A. Tulleken, J van Gijn // *Stroke*. —1997. — Vol. 28 (10). — P. 2084—2093.
- Koenig, M. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke / M. Koenig, E. Klotz, B. Luka [et al.] // *Radiology*. — 1998. - V. 209, №1. - P. 85-93.
- Komaru, T. Coronary microcirculation: Physiology and pharmacology / T. Komaru, H. Kanatsuka, K. Shirato // *Pharmacology & Therapeutics*. — 2000. — Vol. 86. — P. 217 – 261.
- Kontush A., Chapman M. J. Functionally Defective High-Density Lipoprotein: A New Therapeutic Target at the Crossroads of Dyslipidemia, Inflammation, and Atherosclerosis / A. Kontush, M. J. Chapman // *Pharmacology*. — 2006. — Vol.58. — P.342 – 374.
- Kristensen, B., Malm J., Calberg, B., Stegmayr, B., Backman, C., fagerlund M., Olsson, T. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. / B. Kristensen, J. Malm [et al.]. // *Stroke*. — 1997. - Vol. 28. - P. 1702-1709.
- Kucharczik A. Prevention of arterial and venous vascular diseases, especially the correlation between risk factors and arteriosclerosis /A. Kucharczik, T. Olschewski, A. Rescer [et al.]. // *Vasa-suppl.*-1991.-V.33.-P.254-255.
- Lal B.K. Cognitive function after carotid artery revascularization. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2007; 41(1):5-13.
- Lamers L.J., Rowland D.G., Seguin J.H., et al. The effect of common origin of the carotid arteries in neurologic outcome after neonatal ECMO. *J. Pediatr. Surg.* 2004 Apr.;39(4):532-536.
- Lapchak, P.A., Zhang, J.H. The High Cost of Stroke and Stroke Cytoprotection Research. / P. A. Lapchak, J. H. Zhang // *Transl Stroke Res*. — 2016 Dec 30. doi: 10.1007/s12975-016-0518-y. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28039575.
- Lee, T. H., Hsu, W. C., Chen, C. J. et al. / T. H. Lee, W. C. Hsu, C. J. Chen [et al.]. // *Stroke*. — 2002. - Vol. 33. - P. 1950-1955.
- Leesar M.A., Stoddard M., Ahmed M. Preconditioning of human myocardium with adenosine during angioplasty. *Circulation*. 1997; 95:2500-2507.
- Leesar MA, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J, Bolli R. Preconditioning of human myocardium with adenosine during angioplasty. *Circulation*.1997;95(11):2500-7.
- Liebeskind, D. S. Collateral circulation / D.S. Liebeskind // *Stroke*. - 2003. - V. 34. - P. 2279-2284.

Longstreth W.T. Jr. et al. // Arch. Neurol. 1998. V. 55. ? 9.P. 1217.

Machicao F, Mьhlbacher C, Haring H. Inositol phospho-oligosaccharides from a dialysate (Actovegin) obtained from blood mimic the effect of lipogenesis glucose transport and lipolysis in rat adipocytes. AktEndokrStoffw 1989;10:111.

Machicao F, Muresanu D.F., Hundsberger H et al. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты Актовегина. Нейро-мышечные болезни.- 2012.- ?4.- С.3-10.

Markus H., Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion Brain. 2001;124(3):457-67.

Martin K.K., Wigginton J.B., Babikian V.L., et al. Intraoperative cerebral high-intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review. Am. J. Surg. 2009 Jan.;197(1):55-63.

Masdeu, J. C., Irimia, P., Asenbaum, S. et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. / J. C. Masdeu, P. Irimia, S. Asenbaum // Eur J Neurol. – 2006. - Dec;13(12). – P. 1271-83.

Meilin S., Machicao F., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. J. Cellular and Molecular Medicine. 2014;18: 1623–1630.

Miles, K. A., Eastwood, J. D, Konig, M. et al. Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusion Imaging. / K. A. Miles, J. D. Eastwood, M. Konig et al. – UK: Informa UK, 2007. – 175 p.

Mlekusch W., Mlekusch I., Haumer M., et.al. Improvement of neurocognitive function after protected carotid artery stenting. Catheter Cardiovasc. Interv. 2008 Jan.; 71(1):114-119.

Mochida H, Kikuchi T, Tanaka H, Ikeda A, Fujii Y, Sasamura T, et al. Influence of Actovegin containing infusion solutions on wound healing and function of the intestinal tract in rats. PharmacolTher 1989;17:789–97.

Moftakhar R. Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition / R. Moftakhar, A. S. Turk, D. B. Niemann [et al.] // AJNR. - 2005. – Vol. 26, ?7. - P. 1772-1780.

Moody E. B. 99mTc-HMPAO SPECT imaging in interventional neuroradiology: validation of ballon test occlusion. / Moody E.B., Dawson RC, Sandler MP.AJNR.- 1991.-Vol.12.-P.1043-1044.

Mountz J.M. Wilson M.V. Correlation with neurologic deficits in patients with cerebral ischemia // Nucl.Med. - 1990 - Vol. 31, No.5, Suppl. - P. 790 – 796.

- MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis / European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group // *Lancet*: - 1991. - Vol. 337 - P. 1235-1243.
- Murry C.E., Jennings R.D., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:5:1122-1136.
- Naritomi, H. Effect of chronic middle cerebral artery stenosis on the local cerebral hemodynamics / H. Naritomi // *Stroke*. - 1985. - V. 16. - ?2. - P. 214-218.
- Obrist, W. D. Spectrum subtraction technique for minimizing extracranial influence on cerebral blood flow measurements by xenon inhalation / W. D. Obrist, J. Risberg, B. P. Uzzell // *Stroke*. -1977. - V. 8. - ?3. - P. 380-382.
- Oshima, M., Tadokoro, M., Sakuma, S. Comparison of Tc-99m HMPAO fast SPECT with Tc-99m HMPAO conventional SPECT in patients with acute stroke. / M. Oshima, M. Tadokoro, S. Sakuma // *Clin Nucl Med*. – 1992. – Vol. 17 (1). – P. 18-22.
- Palleiro, O., Lypez, B. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. / O. Palleiro, B. Lopez // *Rev Clin Esp*. – 2007. - Vol. 207. ? 4. – P. 158-165.
- Pessin, M. S., Duncan, G. W., Mohr, J. P., Poskanzer, D. C. Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks. / M. S. Pessin, G. W. Duncan, J. P. Mohr, D. C. Poskanzer // *N Engl J Med*. – 1977. – Vol. 296. – P. 358-362.
- Powers W., Fox P. Positron emission tomography measurements of cerebral blood flow and metabolism: How can they be used to study functional recovery from stroke? (An American perspective) in Ginsberg M., Dietrich W. (eds.) *Cerebrovascular Diseases 464* (sixteenth research Princeton conference), New York, NY, Raven 1989:345-52.
- Powers, W. J. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. / W. J. Powers // *Ann Neurol*. – 1991. – Vol. 29. – P. 231–240.
- Putala, J., Metso, T.M., Metso, A.J, Makela, E., Haapaniemi, E., Salonen, O., et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. / J. Putala, T. M. Metso, A. J. Makela [et al.]. // *Stroke*. – 2009. - Vol. 40. - P. 2085-2091.
- Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats. *Arzneim-Forsch* 1965;15(756):757.
- Reinhard M, Roth M, Müller T, Guschlbauer B, Timmer J, Czosnyka M, Hetzel A. Effect of carotid endarterectomy or stenting on impairment of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke* 2004;35(6): 1381-7.
- Reinhard M, Schumacher FK, Rutsch S, Oeinck M, Timmer J, Mader I, Schelter B, Weiller C, Kaller CP. Spatial mapping of dynamic cerebral autoregulation by multichannel near-infrared spectroscopy in high-grade carotid artery disease. *J Biomed Opt*. 2014;19(9):97005. doi: 10.1117/1.JBO.19.9.097005.

- Ricci, M. Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. / M. Ricci, M. L. Karamanoukian, R. Abraham et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1471 – 1475.
- Risberg, J. Regional cerebral blood flow by Xenon inhalation. Preliminary evaluation of an initial slope index in patients with unstable flow compartments / J. Risberg, Z. A H, E. Wilson // *Stroke.* -1975. - V. 6. - ?2. - P. 142-148.
- Robinson M. L. Duplex sonography of the carotid arteries / M. L. Robinson // *Seminars in Roentgenology.* – 1992. – Vol. 27 (1). – P. 17-27.
- Roederer, G. O., Langlois, Y. E., Chan, A. T. Ultrasound duplex scanning of the extracranial carotid arteries: improved accuracy using new features from the common carotid artery. / G. O. Roederer, Y. E. Langlois, A. T. Chan // *J Cardiovasc Ultrasonography.* – 1982. – Vol. 1. – P. 373-380.
- Rothwell, P. M. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease / P. M. Rothwell, S. C. Howard, J. D. Spence // *Stroke.* - 2003. - V. 34. - P. 2583-2590.
- Rutgers, D. R. Sustained bilateral hemodynamic benefit of contralateral carotid endarterectomy in patients with symptomatic internal carotid artery occlusion / D. R. Rutgers, C. J. M. Klijn, L. J. Kappelle [et al.] // *Stroke.* - 2001. – Vol. 32, ?3.- P. 728-734.
- Rybka, S. J. Concomitant carotid, mesenteric and renal artery stenosis due to primary intimal hyperplasia / S. J. Rybka, A. C. Novick // *J Urol.* - 1983.- V.129. - P. 798-800.
- Sacco, R. L., Adams, R., Albers, G. et al. Guidelines for prevention of stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / R.L. Sacco, R. Adams, G. Albers et al. // *Stroke.*- 2006. - V. 37. - P. 577-617.
- Schonwald D, Sixt B, Machicao F, Marx E, Haedekamp G, Bertsch S. Enhanced proliferation of coronary endothelial cells in response to growth factors is synergized by hemodialysate compounds in vitro. *Res Exp Med (Berl)* 1991;191(4):259–72.
- Sharma, V. K., Wong, K. S., Alexandrov, A. V. Transcranial Doppler. / V. K. Sharma, K. S. Wong, A. V. Alexandrov // *Front Neurol Neurosci.* – 2016. – Vol. – P. 124-140.
- Shetty, S. H., Lev, M. H. CT perfusion. In: Gonzalez RG, Hirsch JA, Koroshetz WJ et al (eds) *Acute Ischemic Stroke. Imaging and Intervention.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
- Sitzer, M., Rose, G., Furst. G. et al. Characteristic and clinical value of intravenous echo-enhancement agent in evaluation of high-grade internal carotid stenosis / M. Sitzer, G. Rose, G. Furst et al. // *J Neuroimaging.* – 1997. – Vol. 7 (1) – P. 22-25.

Soinne, L. Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy / L. Soinne, J. Helenius, T. Tatlisumak [et al.] // *Stroke*. - 2003. - V. 34. - P. 1655-1661.

Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral Autoregulation. *Stroke*.1983;14(5):703-7095.

The European Carotid Surgery Trialists Collaborative 13. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. // *Lancet*. – 1995. –Vol. 345. – P. 209-212.

Thomas, D. J. The European Carotid Surgery Trial — an update. / D. J. Thomas, L. Caplan, E. G. Shifrin, A. N. Nicolaidis. // *Cerebrovascular ischemia (investigation & management)*. - 2002. - P. 231-237.

Traylor, M., Rutten-Jacobs, L. C. Holliday, E.G. et al. Differences in Common Genetic Predisposition to Ischemic Stroke by Age and Sex. / M. Traylor, L. C. Rutten-Jacobs, E. G. Holliday et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46(11). – P. 3042-3047.

Turk, A. S., Haughton, V., Rowley, H. A., Field, A. et al. Variability of Clinical CT Perfusion Measurements in Patients with Carotid Stenosis. / A. S. Turk, V. Haughton, H. A. Rowley, A. Field // *Neuroradiology*. – 2007. – Vol. 49(11). –P. 955-961.

Van Heertum, R. L., Tikofsky, R. S. Functional cerebral SPECT and PET imaging. / R. L. Van Heertum, R. S. Tikofsky, - Lippincott Williams &Wilkins. - 2000. - 318 p.

van Laar P. J. Symptomatic carotid artery occlusion: flow territories of major brain-feeding arteries / P. J. van Laar, J. Hendrikse, C.J.M. Klijn [et al.] // *Radiology*. - 2007. – Vol. 242. - P. 526-534.

van Beek, A. H., Claassen, J. A., Rikkert, M. G., Jansen, R. W. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. / A. H. van Beek, J. A. Claassen, M. G. Rikkert, R. W. Jansen // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1071–1085.

Verhoeff, N. P. L. C., Buell U., Costa D. C., Kirsch G. Basics and recommendations for brain SPECT. / N. P. L. C. Verhoeff, U. Buell, D. C. Costa G. Kirsch // *J Nucl Med*. – 1992. – Vol. 31. – P. 114-131.

Wade, S. Smith Pathophysiology of Focal Cerebral Ischemia: a Therapeutic Perspective / S. Wade Smith // *J Vasc Interv Radiol*. – 2004. – Vol. 15. - P. 3-12.

Wintermark, M. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications / M. Wintermark, R Sincic., D. Sridhar, J. D. Chien // *J. Neuroradiol*. — 2008. — Vol. 35 (5). — P. 253—260.

Woodruff, M. Trent, Thundyl John, Sung-Chun Tang, Sobey G. Christopher Pathophysiology, treatment and animal and cellular models of human ischemic stroke // *Molecular Neurodegeneration*. – 2011. – Vol. 6.- P. 11.

Yellon D.M., Alkhulaifi A.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human myocardium. /*Lancet*. 1993;342:276-277.

Zanardi, M., Rossi, M., Bonamini, M., Fiorio, P. Comparative evaluation of SPECTA CT and CW Doppler data in patients with ischemic lesions of the brain. / M. Zanardi, M. Rossi, M. Bonamini, P. Fiorio // Ital J Neurol Sci. – 1991. – Vol. 12(4). – P. 377-382.

Zaugg, M. Cellular mechanisms in sympatho-modulation of the heart / M. Zaugg, M.C. Schaub // Br. J. Anaesth. – 2004. – Vol. 93, ?1. – P. 34 – 52.