

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.133-089.85-06::612.15

А. А. Нарзуллаев¹, А. В. Савелло¹, Д. В. Свистов¹, С. А. Ландик¹,
К. В. Симаков², А. С. Гуськов²

ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ДИНАМИКИ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ

¹ Кафедра нейрохирургии (нач. — доц. Д. В. Свистов), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова;
² отделение неврологии (зав. — К. В. Симаков), Северо-Западный Федеральный медицинский
исследовательский центр, Санкт-Петербург

Ключевые слова: стеноз сонных артерий, когнитивные нарушения, каротидная ангиопластика, церебральная гемодинамика

Введение. Ишемическая болезнь головного мозга представляет собой серьёзную угрозу для здоровья популяции и является ведущей причиной длительной недееспособности населения в развитых странах [5].

Тем не менее, не только риск развития инсульта, сердечно-сосудистых осложнений и продолжительность, и качество жизни пациента выступают в качестве важных критериев оценки послеоперационного прогноза. В последнее время большое внимание уделяется состоянию когнитивных функций (КФ), существенно влияющих на качество и прогноз жизни больного. С расширением применения хирургических методов лечения стенозов внутренней сонной артерии (ВСА), с развитием современных технологий состояние КФ пациента привлекает внимание в качестве важного аспекта эффективности и безопасности оперативных вмешательств [1].

Проспективные исследования состояния КФ после операций при атеросклеротических стенозах ВСА немногочисленны и данные их противоречивы либо трудно сопоставимы. Это связано с различной длительностью наблюдения, использованием разных нейропсихологических тестов,

отличиями наблюдаемых пациентов по возрасту, анамнезу цереброваскулярных нарушений, исходной тяжести нарушений КФ. Учитывая, что наличие недементных когнитивных расстройств в среднем возрасте рассматривается как важный фактор перехода в деменцию, а частота выявления расстройств КФ при атеросклеротическом поражении ВСА достаточно высока, изучение прогностических признаков (предикторов) когнитивного статуса у больных, подвергшихся каротидной ангиопластике со стентированием (КАС), представляет собой актуальную проблему.

Цель исследования — изучить особенности церебральной гемодинамики у пациентов со стенозными поражениями сонных артерий (ССА) и определить их влияние на прогноз когнитивного восстановления после каротидной ангиопластики со стентированием.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе клиники нейрохирургии Российской Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова и неврологического отделения Северо-Западного Федерального медицинского исследовательского центра в 2011–2014 гг. В исследование были включены 67 пациентов мужского и женского пола с атеросклеротическим стенозическим поражением сонных артерий. Возраст больных (53 мужчин, 14 женщин) варьировал от 46 до 84 лет, средний возраст — $(64,2 \pm 10,2)$ года.

Сведения об авторах:

Нарзуллаев Абдулло Амриллович (e-mail: abdullo12@yahoo.com), Савелло Александр Викторович (e-mail: alexander.savello@me.com), Свистов Дмитрий Владимирович (e-mail: dsvistov@mail.ru), Ландик Сергей Александрович (e-mail: landik@mail.ru), кафедра нейрохирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6;

Симаков Каюм Владимирович (e-mail: Kayumaga@mail.ru), Гуськов Антон Сергеевич (e-mail: guskov_md@mail.ru), отделение неврологии, Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

В пред- и послеоперационном периодах для оценки КФ пациентов использовали шкалу MMSE. В пред- и послеоперационном периодах после КАС выполняли ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) с оценкой скоростей кровотока по сосудам головного мозга и функциональные пробы. Рассчитывали индексы пульсации периферического сопротивления, вазомоторной реакции, трансмиссионный индекс, коэффициент реактивности на гиперкапнию и гипокапнию. Степень ССА оценивали с помощью цифровой субтракционной ангиографии по методу NASCET. Показанием к операции считали асимптомный стеноз более 60% и более 50% для симптомных пациентов. Пациенты с послеоперационными осложнениями были исключены из исследования.

Результаты и обсуждение. Технический успех КАС был достигнут у всех пациентов, которым выполнено 67 эндоваскулярных вмешательств. Оперативные вмешательства выполняли в условиях местной анестезии с использованием систем дистальной защиты фильтрующего типа.

При вариационном анализе показателей церебральной гемодинамики в группе пациентов с когнитивным снижением различной степени выраженности в дооперационный период установлено, что реактивность на гиперкапническую нагрузку (Кр+) в сосудистом бассейне, подвергшимся реваскуляризации, являлась фактором, влияющим на динамику когнитивных расстройств по шкале MMSE в послеоперационном периоде (ANOVA, $p=0,033$). По данным предварительного анализа, именно Кр+ могла являться предиктором когнитивного улучшения после выполнения КАС у пациентов с когнитивным дефицитом.

По данным нашего исследования, когнитивное снижение различной степени выраженности (по шкале MMSE) в предоперационном периоде отмечалось у 24 пациентов. При этом, у 5 из них реактивность на гиперкапническую нагрузку находилась в пределах нормативных значений, у 18 — была снижена, у 1 — выше нормативного значения. Данные о динамике показателей MMSE в ранний послеоперационный период и их взаимосвязи с реактивностью на гиперкапническую нагрузку в дооперационном периоде в этой группе пациентов приведены в *таблице*.

Динамика когнитивного статуса (по шкале MMSE) в ранние сроки после внутрисосудистой реваскуляризации в зависимости от исходной реактивности на гиперкапническую нагрузку (Кр+) в целевом сосудистом бассейне у пациентов с когнитивным снижением

Динамика по MMSE	Кр+			Число больных
	Нормальная	Снижена	Повышена	
Без изменений	–	3	1	4
Ухудшение	2	–	–	2
Улучшение	3	15	–	18
Всего	5	18	1	24

Как видно из таблицы, положительная динамика по шкале MMSE в целевом сосудистом бассейне в ранние сроки после реваскуляризации наблюдалась у 18 (75%) пациентов, отрицательная динамика — у 2 (8,3%), без динамики — у 4 (16,7%) из числа пациентов, имевших снижение по шкале MMSE в дооперационный период.

Статистический анализ таблицы сопряжённости показал наличие взаимосвязи между динамикой когнитивных нарушений и исходным уровнем реактивности на гиперкапническую нагрузку в группе пациентов с когнитивным снижением в предоперационном периоде (по MMSE) ($p=0,008$). При этом в группе с исходно сниженной Кр+ увеличение оценки по шкале MMSE отмечалось у 15 (83,3%) пациентов, оценка по шкале MMSE не изменилась у 3 (16,7%). В группе пациентов с исходно сохранённой реактивностью на гиперкапническую нагрузку у 3 — отмечено увеличение оценки по MMSE, у 2 — снижение. У пациента с повышением Кр+ динамики по шкале MMSE не отмечено.

У больных с исходным когнитивным снижением (по MMSE) с положительной динамикой в раннем послеоперационном периоде исходные значения Кр+ были достоверно ниже [среднее±SD — (13,6±12,9)%, 95% ДИ — 7,1–19,99%], чем у больных без динамики MMSE (LSD-тест, $p=0,0328$), и имели тенденцию к достоверному снижению в сравнении с группой больных с отрицательной динамикой (LSD-тест, $p=0,06$).

Достоверных различий по показателю Кр+ в целевом сосудистом бассейне между группами без динамики и с ухудшением выявлено не было (LSD-тест, $p=0,8$), что позволило рассматривать по этому параметру их вместе как группу «без положительной динамики». Показатель Кр+ у больных без положительной динамики (по MMSE) составил (34,1±20,8)% (95% ДИ — 12,3–55,9%) и достоверно отличался от группы с положительной динамикой (двусторонний t-тест, $p=0,0084$).

Проведённый анализ свидетельствует о том, что именно в группе пациентов с сочетанием снижений по шкале MMSE и Кр+ в целевом сосудистом бассейне следует ожидать достоверного улучшения когнитивного статуса по шкале MMSE после выполнения реваскуляризации.

В практической деятельности с учётом 95% доверительного интервала Кр+ для этой группы пациентов (7,1–19,99%) целесообразно рассматривать пациентов с Кр+ менее 20% и MMSE менее 28 как группу с потенциальным положительным влиянием реваскуляризации на когнитивный статус (по MMSE).

Вероятно, выявленная закономерность может быть объяснена устранением гипоперфузии (и, как следствие, снижения резерва вазодилатации

на гиперкапническую нагрузку) в целевом сосудистом бассейне как фактора, неблагоприятно сказывающегося на функционировании головного мозга.

Таким образом, коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку в поражённом сосудистом бассейне может рассматриваться в качестве предиктора динамики когнитивного статуса (по MMSE) в раннем послеоперационном периоде.

В ходе анализа полученных данных у ряда пациентов отмечалось снижение показателей по шкале MMSE в раннем послеоперационном периоде (8 человек, 11,9%) как в группе с исходно нормальным MMSE ($n=6$), так и в группе с исходно сниженным MMSE ($n=2$). Снижение показателей по шкале MMSE сохранялось и через 1 мес после вмешательства.

При вариационном анализе (ANOVA) во всей выборке пациентов без отрицательной динамики по MMSE и со снижением MMSE в раннем послеоперационном периоде выявлены статистически достоверные отличия между ними как по реактивности на гипокапническую — Kp- (ANOVA, $p=0,013$), так и на гиперкапническую (ANOVA, $p=0,037$) нагрузки.

Так, значение Kp- в группе пациентов с отрицательной динамикой по шкале MMSE составило $(3,95 \pm 26,9)\%$ (95% ДИ — 18,6–26,5%) и было достоверно ниже, чем в группе без динамики $(23,2 \pm 14,5)\%$ (95% ДИ — 16,7–29,8%) (LSD-тест, $p=0,005$) и в группе с положительной динамикой — $(21,3 \pm 12,5)\%$ (95% ДИ — 16,6–26,1%), (LSD-тест, $p=0,008$). Таким образом, снижение реактивности на гипокапническую пробу (а следовательно, уменьшение резерва вазоконстрикции) является предиктором когнитивного ухудшения в послеоперационном периоде. Вероятными причинами такой зависимости могут являться морфологические изменения микроциркуляторного русла в целевом сосудистом бассейне и связанная с этим невозможность адекватно регулировать мозговой кровотока в изменившихся после вмешательства условиях перфузии, в частности, и несостоятельность этого механизма ревазуляризации в общем (как следствие микроангиопатии).

Как показал вариационный анализ (см. выше), в группе пациентов с исходно сниженной Kp+ имеется высокая вероятность улучшения показателей MMSE после хирургической ревазуляризации в целевом сосудистом бассейне. Противоположным образом Kp+ был связан с вероятностью когнитивного ухудшения по шкале MMSE: его значение в группе с улучшением $[(16,2 \pm 18,5)\%]$ было статистически достоверно ниже, чем в группе со снижением MMSE после операции $[(34 \pm 14,8)\%]$ (ANOVA, LSD-тест, $p=0,016$), т.е. низкая Kp+

означает большую вероятность повышения MMSE после операции. В общем, с учётом зависимости динамики MMSE от Kp+ и Kp- можно заключить, что у пациентов со снижением резерва вазоконстрикции (и вероятно, микроангиопатией) можно ожидать уменьшения MMSE после вмешательства, тогда как у пациентов со снижением резерва вазодилатации скорее наступит улучшение по шкале MMSE.

В практической деятельности с учётом проведённого вариационного анализа целесообразно рассматривать пациентов со снижением Kp- на стороне поражения менее 17% как предиктор отсутствия улучшения когнитивного статуса (по MMSE) в раннем послеоперационном периоде.

Имеющиеся в настоящее время результаты исследований, изучавших КФ у больных с цереброваскулярными заболеваниями после перенесённых ревазуляризационных операций на ВСА, противоречивы [3, 6]. В ряде работ [6] продемонстрировано улучшение когнитивного статуса и качества жизни в послеоперационном периоде. В то же время, другие авторы [3] не наблюдали убедительных изменений либо констатировали ухудшение КФ.

По данным Е.В.Гринько [1], снижение вазодилататорного резерва и линейной скорости кровотока является значимым фактором для развития когнитивных нарушений. При этом снижение цереброваскулярной реактивности является более ранним признаком, чем снижение линейной скорости кровотока.

Однако при анализе доступной литературы выясняется, что взаимосвязь между когнитивными расстройствами и доплерографическими показателями церебрального кровотока недостаточно изучена. Тем не менее, нам удалось обнаружить ряд проспективных исследований, которые изучали предикторы динамики КФ у пациентов после ревазуляризационных операций. Так, согласно исследованию J.Моссо [4], предикторами когнитивных расстройств после каротидной эндартерэктомии являлись возраст и сахарный диабет (СД). По данным Т.П.Евдокимовой [2], к факторам, негативно влияющим на динамику КФ после операций на ВСА, относятся: мультифокальный атеросклероз (в виде ИБС, атеросклероза артерий нижних конечностей), СД, наличие множественных асимптомных постпроцедуральных церебральных ишемических очагов.

В проведённом нами исследовании удалось установить, что исходное состояние церебральной гемодинамики, в частности состояние реактивности церебрального русла в целевом сосудистом бассейне, может помочь в прогнозировании динамики когнитивных функций после каротидной ангиопластики со стентированием. В более

широком понимании нам удалось выявить группу пациентов (с доплерографическими признаками циркуляторного дефицита в поражённом каротидном бассейне и когнитивным снижением), в которой реваскуляризирующая операция не только снижает риск сосудисто-мозговой катастрофы, но и способствует восстановлению специфической для головного мозга функции мышления.

Нормализация перфузии головного мозга и исчезновение циркуляторного дефицита, проявляющиеся доплерографическим расширением резерва вазодилатации на гиперкапническую нагрузку, вероятно, являются основным механизмом влияния каротидной ангиопластики на когнитивные функции. Снижение реактивности на гипокапническую нагрузку, т.е. истощение резерва вазоконстрикции, являлось в исследовании фактором, препятствующим восстановлению когнитивных функций после каротидной ангиопластики со стентированием. Этот феномен может быть объяснён как невозможностью мозгового кровотока адекватно регулироваться после оперативного вмешательства в силу выраженности нарушений реактивности, так и вероятным морфологическим поражением резистивной части церебрального сосудистого русла (вследствие артериальной гипертензии, СД), которое может являться самостоятельной причиной когнитивных расстройств и не может быть модифицировано устранением стеноза экстракраниальной части ВСА. Эти результаты перекликаются с данными J. Моссо [4] и Т.П. Евдокимовой [2] об отрицательном влиянии сахарного диабета и наличии мелкоочагового поражения головного мозга на перспективу нормализации когнитивных функций.

Как представляется, индекс вазомоторной реактивности в силу определённого «суммирования» диапазона реакции на гипер- и гипокарническую нагрузку оказался недостаточно информативным в качестве предиктора восстановления когнитивных функций после каротидной ангиопластики со стентированием. С учётом результатов проведённого нами исследования большее значение имеет не весь «размах» реактивности церебрального сосудистого русла, а конкретные значения реактивности на гипер- и гипокапнию.

Выводы. 1. Степень фоновых расстройств реактивности на гипер- и гипокапническую нагрузку в целевом сосудистом бассейне позволяет прогнозировать динамику когнитивных нарушений в послеоперационном периоде.

2. Снижение коэффициента реактивности на гиперкапнию в целевом сосудистом бассейне менее 20% на фоне нарушенного когнитивного статуса является благоприятным, а снижение реактивно-

сти на гипокапнию менее 17% — неблагоприятным фактором когнитивного улучшения после каротидной ангиопластики со стентированием.

3. Вероятно, основным механизмом улучшения когнитивных функций после каротидной ангиопластики со стентированием (по данным ультразвуковой доплерографии) является устранение перфузионного дефицита в целевом сосудистом бассейне.

4. Церебральная микроангиопатия препятствует улучшению когнитивных функций после каротидной ангиопластики со стентированием, вероятно, является конкурирующей причиной когнитивных нарушений и не может быть устранена реваскуляризирующим оперативным вмешательством на сонной артерии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гринько Е.В. Церебральная гемодинамика и когнитивные функции у больных дисциркуляторной энцефалопатией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 21 с.
2. Евдокимова Т.П. Когнитивные функции после операций на внутренних сонных артериях (проспективное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 28 с.
3. Ederle J., Dobson J., Featherstone R.L., Bonati L.H. et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial / International Carotid Stenting Study investigators // *Lancet*. 2010. Vol. 375 (9719). P. 985–997.
4. Mocco J., Wilson D.A., Komotar R.J. et al. Predictors of Neurocognitive Decline after Carotid Endarterectomy // *Neurosurgery*. 2006. Vol. 58 (5). P. 844–850.
5. White H., Boden-Albala B., Wang C. et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 1327–1331.
6. Xu G., Liu X., Meyer J.S., Yin Q., Zhang R. Cognitive performance after carotid angioplasty and stenting with brain protection devices // *Neurol. Res*. 2007. Vol. 29. P. 251–255.

Поступила в редакцию 24.09.2014 г.

A.A.Narzullaev¹, A.V.Savello¹, D.V.Svistov¹,
S.A.Landik¹, K.V.Simakov², A.S.Gus'kov²

DOPLEROGRAPHIC PREDICTORS OF COGNITIVE STATUS DYNAMICS OF PATIENTS AFTER CAROTID ANGIOPLASTY WITH STENTING

¹ S.M.Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg;
² North-Western Federal Medical Research Centre, Saint-Petersburg

The authors present dopplerographic predictors of cognitive status dynamics of patients undergoing carotid angioplasty with stenting. It was stated that the cognitive status dynamics depended on the initial condition of patients and reactivity coefficient on hypercapnia in target vascular pool.

Key words: carotid artery stenosis, cognitive decline, carotid angioplasty, cerebral hemodynamics