

ных изменениях в эндотелий-зависимых механизмах регуляции тонуса сосудов у данной категории пациентов и не может не сказываться на развитии ИИ. Ещё более выраженные изменения обнаружены у больных ИИ с NIHSS2. В частности, выявлено выраженное нарушение обмена оксида азота, которое проявлялось в виде  $30 \pm 3,3\%$  падения ( $p < 0,05$ ) уровня стойких метаболитов оксида азота в плазме крови, что свидетельствует о выраженных нарушениях в нитрооксидергических механизмах регуляции тонуса сосудов у данной категории больных. Учитывая этот факт, представляется закономерным падение на  $55 \pm 3,0\%$  величины эндотелий-зависимых вазодилаторных реакций сосудов ( $p < 0,001$ ) по сравнению с нормой. Это свидетельствует не только о серьёзных нарушениях в эндотелий-зависимых механизмах регуляции тонуса сосудов, но и о роли механизмов регуляции тонуса сосудов в динамике ИИ, поскольку эндотелий-зависимые вазодилаторные реакции сосудов в ответ на окклюзионную пробу у больных с NIHSS2 оказываются достоверно сниженными на  $32 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с NIHSS1.

## ВЫВОД

Проведённые исследования позволяют говорить о том, что эндотелий-зависимые механизмы регуляции тонуса сосудов причастны к динамике развития ишемического инсульта и могут быть использованы для уточнения степени тяжести неврологического дефицита, а также проведения реабилитационных мероприятий при ишемическом инсульте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Исмаилов М.Ф.* Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // *Неврол. вестн.* (Ж. им. В.М. Бехтерева). — 2005. — Т. 37, №1-2. — С. 67-76.
2. *Люсов В.А., Метельская В.А., Оганов Р.Г. и др.* Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии // *Кардиология.* — 2011. — №12. — С. 23-28.
3. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я.* Эпидемиологические аспекты изучения. Время подводить итоги // *Анн. клин. и эксперим. неврол.* — 2007. — Т. 1, №2. — С. 22-28.
4. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваскул. терап. и профил.* — 2008. — №7, прил. 2. — С. 6.
5. *Beer C.D., Potter K., Blacke D. et al.* Systemic vascular function, measured with forearm flow mediated dilatation, in acute and stable cerebrovascular disease: a case-control study // *Cardiovasc. Ultrasound.* — 2010. — Vol. 8. — P. 46.
6. *Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke.* — 1989. — Vol. 29. — P. 864-870.
7. *Celermaer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.
8. *Miranda K.M., Espey M.G., Wink D.* Nitric oxide // *Biol. and Chem.* — 2001. — Vol. 5. — P. 62-71.
9. *Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C.* The science of stroke: mechanisms in search of treatments // *Neuron.* — 2010. — Vol. 67, N 2. — P. 181-198.
10. *Roquer J., Segura T., Serena J. et al.* Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 27, suppl. 1. — P. 25-37.
11. *Santos-Garcia D., Blanco M., Arias S. et al.* Brachial arterial flow mediated dilation in acute ischemic stroke // *Eur. J. Neurol.* — 2009. — Vol. 16, N 6. — P. 684-690.
12. *Santos-García D., Blanco M., Serena J. et al.* Impaired brachial flow-mediated dilation is a predictor of a new-onset vascular event after stroke // *Cerebrovascular. Dis.* — 2011. — Vol. 32, N 2. — P. 155-162.

УДК 616.13.002.2-004.6: 616.133-089.819.5-089.5: 616.831-005.4-005.8: 616.15-097-079

T04

## МАРКЁРЫ НЕЙРОНАЛЬНОЙ ИШЕМИИ, НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА АНЕСТЕЗИИ

*Вадим Валентинович Шмелёв\*, Михаил Израилевич Неймарк*

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул*

### Реферат

**Цель.** Выбор метода анестезии при каротидной эндартерэктомии, обеспечивающего наименьшее нейрональное повреждение и снижение количества послеоперационных осложнений, выбор схемы терапии неврологических расстройств.

**Методы.** У 190 пациентов с каротидной эндартерэктомией проведена оценка тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола (первая группа, 60 пациентов), регионарного обезболивания на основе глубокой блокады шейного сплетения (вторая группа, 60 больных) и ингаляционной анестезии севофлураном (третья группа, 70 человек). Исследовали параметры мозгового кровообращения, маркёры мозгового повреждения, неврологический статус.

Адрес для переписки: vsh270104@mail.ru

© 2. «Казанский мед. ж.», №1.

13

**Результаты.** Проведённые исследования показали, что вне зависимости от метода анестезии при каротидной эндартерэктомии потенцируется ишемическое мозговое повреждение вследствие ухудшения мозгового кровотока при клипировании общей сонной артерии. Достоверно более низкое содержание маркёров нейрональной ишемии отмечено при ингаляционной анестезии. В послеоперационном периоде в каждой группе был выявлен ряд больных с развившимися серьёзными неврологическими осложнениями (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, ухудшение неврологического статуса). В первой группе было зарегистрировано значительное количество послеоперационных осложнений, которые были выявлены у 10 (16,7%) больных. Во второй группе осложнения отмечены у 9 (15%) пациентов. У больных третьей группы осложнения отмечены лишь в 3 (4,3%) случаях. Для нейропротективной терапии неврологических расстройств наиболее эффективно применение цитиколина (цераксона).

**Вывод.** Ингаляционная анестезия севофлураном по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола и регионарной анестезией шейного сплетения сопровождается меньшим уровнем нейронального повреждения и количеством послеоперационных неврологических осложнений, в терапии которых эффективно применение цитиколина.

**Ключевые слова:** пропофол, севофлуран, нейронспецифическая енолаза, каротидная эндартерэктомия, цитиколин.

**MARKERS OF ISCHEMIC NEURONAL DAMAGE, NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CAROTID ENDARTERECTOMY AND THEIR MANAGEMENT DEPENDING ON ANESTHESIA TYPE** V.V. Shmelev, M.I. Neymark. *Altay State Medical University, Barnaul, Russia.* **Aim.** to identify the anesthesia method for carotid endarterectomy providing minimal ischemic neuronal damage and decreasing the number of post-surgical complications; to adjust the optimal treatment for associated neurological disorders. **Methods.** An assessment of anesthesia methods was performed in 190 patients who underwent the carotid endarterectomy. The intravenous anesthesia with propofol (first group, 60 patients), regional anesthesia using deep cervical plexus block (second group, 60 patients), and inhalational anesthesia with sevoflurane (third group, 70 patients) were compared. Brain perfusion parameters, neurological status, ischemic neuronal damage markers were examined. **Results.** In patients undergoing carotid endarterectomy an ischemic neuronal damage is provoked due to brain perfusion decrease as a result of common carotid artery clipping regardless of anesthesia method. Inhalational anesthesia was associated with relatively lower ischemic neuronal damage markers levels. Some patients from every group have developed serious post-surgical neurological complications (stroke, transient cerebral ischemic attack, neurological status deterioration). Post-surgical complications were registered in 10 (16.7%) patients from the first group, in 9 (15%) patients from the second group, in 3 (4.3%) patients from the third group. Citicoline was the most effective drug for associated neurological disorders treatment. **Conclusion.** Inhalational anesthesia with sevoflurane compared to intravenous anesthesia with propofol and regional anesthesia using deep cervical plexus block limits the neuronal damage and is associated with lower number of post-surgical neurological complications, which can be treated with citicoline. **Keywords:** propofol, sevoflurane, neuron-specific enolase, carotid endarterectomy, citicoline.

Острые нарушения мозгового кровообращения — одна из основных причин смертности и инвалидизации пациентов во всём мире. При наличии хирургических показаний каротидная эндартерэктомия служит надёжным средством профилактики ишемического инсульта [9, 11]. Несмотря на несомненные успехи современной ангиохирургии, результаты хирургического лечения нельзя признать удовлетворительными из-за большого количества послеоперационных осложнений, в том числе неврологических расстройств [9, 13].

Один из путей решения этой проблемы — оптимизация анестезиологического обеспечения для достижения адекватного мозгового кровотока во время операции, способствующего уменьшению интраоперационного ишемического повреждения головного мозга [13], и выбор рациональной нейропротективной терапии развивающихся неврологических расстройств [1].

Цель исследования — улучшение непосредственных результатов каротидной эндартерэктомии за счёт снижения количества периоперационных осложнений путём выбора метода анестезии, обеспечивающей наименьшее интраоперационное нейрональное повреждение,

а также схемы нейропротективной терапии возможных неврологических осложнений.

Обследованы 190 больных в возрасте от 45 до 68 лет (мужчин 132, женщин 58). Все пациенты были с ипсилатеральным стенозом сонной артерии, превышающим 70%, либо с нестабильной атероматозной бляшкой, что было подтверждено результатами дуплексного исследования. 140 (73,7%) больным была выполнена каротидная эндартерэктомия, 50 (26,3%) — пластика сонной артерии с наложением заплаты аутовеной.

В зависимости от метода анестезии больные были разделены на три группы. По шести основным признакам (пол, возраст, характер сопутствующих заболеваний, объём оперативного вмешательства, продолжительность операции, выраженность неврологических расстройств) сравниваемые группы были сопоставимы. У 60 пациентов первой группы в качестве метода анестезии применяли тотальную внутривенную анестезию (инфузия пропофола 5–6 мг/кг в час с болюсным введением фентанила 3–4 мкг/кг в час). Во второй группе (n=60) после выполнения регионарной анестезии шейного сплетения по Пашуку (верификацию осуществляли путём нейростимуляции) и

Сравнительная характеристика содержания маркёров нейронального повреждения в зависимости от метода анестезии

Показатель	Группы	Этапы исследования		
		Первый	Второй	Третий
Антитела к энцефалитогенному протеину	Первая	1,97±0,21	2,15±0,18	2,51±0,16
	Вторая	2,01±0,25	2,11±0,32	2,45±0,17
	Третья	1,89±0,18	2,05±0,15	2,12±0,12
	$p_1$	0,999	0,999	0,999
$p_2$		0,999	0,996	0,249
$p_3$		0,998	0,999	0,468
Антитела к протеину S-100	Первая	2,36±0,15	2,54±0,19	3,22±0,21
	Вторая	2,41±0,28	2,61±0,25	3,35±0,19
	Третья	2,38±0,21	2,45±0,12	2,72±0,12
	$p_1$	0,999	0,999	0,995
$p_2$		0,999	0,997	0,196
$p_3$		0,999	0,985	0,031
НСЕ, мкг/л	Первая	38,0±1,6	45,1±2,1	36,2±1,9
	Вторая	36,2±1,5	44,3±1,2	35,0±1,3
	Третья	37,4±1,4	40,2±1,3	32,3±1,2
	$p_1$	0,899	0,997	0,996
$p_2$		0,994	0,214	0,341
$p_3$		0,993	0,127	0,394

Примечание. Статистическая значимость различия показателей:  $p_1$  – между первой и второй группами;  $p_2$  – между первой и третьей группами;  $p_3$  – между второй и третьей группами; НСЕ – нейронспецифическая енолаза.

развития адекватной анальгезии оперативное вмешательство проводили в условиях искусственной вентиляции лёгких и внутривенной инфузии тиопентала натрия. 70 больным третьей группы проводили низкочастотную ингаляционную анестезию севофлураном (севораном, «Abbott Laboratories Ltd», Великобритания) до достижения 1 минимальной альвеолярной концентрации. Для потенцирования анальгетического эффекта применяли болюсное введение фентанила (1–1,5 мкг/кг в час).

С целью оценки степени мозгового повреждения набором реактивов «Цереброскрин» («СИБНИРКОМПЛЕКТ», Новосибирск) иммунофлюоресцентным методом определяли антитела к мозгоспецифическим белкам: S-100, энцефалогенному протеину (Ca<sup>2+</sup>-связывающие белки мембраны нейрона, регулирующие метаболизм). Содержание данных антител служит маркёром мозгового повреждения. Его отображает коэффициент экстинкции (k), который получают путём деления оптической плотности продукта реакции антиген/антитело опытной сыворотки на контрольные цифры. Клинически значимыми считают значения  $k > 1,2$ . Уровень антител исследовали на трёх этапах: до операции, в 1-е сутки после операции и на 3-и сутки послеоперационного периода [3, 6].

Методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «Био-ХимМак» для оценки нейронального повреждения в сыворотке крови определяли нейрон-специфическую енолазу (НСЕ) на трёх этапах: в начале операции, в её конце и в 1-е сутки после операции [4, 5, 8, 12].

С целью оценки послеоперационного неврологического статуса использовали общепринятые в клинической практике шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [10] и модифицированную шкалу Рэнкина (UK TIA Study Group, 1988).

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [2].

Для оценки нормальности распределения признаков применяли показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для множественного сравнения средних использовали q-критерий Ньюмена-Кейлса.

Для сравнения основных групп с контрольной использовали q-критерий Даннета. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий для множественного сравнения применяли непараметрический Q-критерий Данна. Для сравнения связанных выборок использовали непараметрический критерий Фридмана, для сравнения осложнений между группами – критерий  $\chi^2$ .

Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий  $p < 0,05$ . Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Excel 2003.

Была проведена сравнительная характеристика содержания маркёров мозгового повреждения между группами. На первом этапе исследования (перед операцией) было обнаружено повышение всех изучаемых показателей, но статистически достоверных различий между группами не зарегистрировано (табл. 1). Это обусловлено хронической ишемией головного мозга вследствие атеросклеротической окклюзии (нередко двусторонней) внутренней сонной артерии.

На 2-е сутки после операции сохранялась тенденция к увеличению количества антител к мозгоспецифическим белкам у всех больных, но статистически значимых различий между группами не было. Исключение составляла концентрация наиболее лабильного показателя – НСЕ, которая была наименьшей в третьей группе пациентов: на 4,9 и 4,1 мкг/л по сравнению с первой и второй группами соответственно.

На 3-и сутки после операции отмечен наиболее высокий титр антител к мозгоспецифическим белкам. Уровень антител к энцефалогенному протеину у больных первой группы на 18,4% превышал аналогичный показатель в третьей группе. Титр антител к протеину S-100 в первой группе был больше на 18,4%, а во второй – на 19,5% по сравнению с третьей группой пациентов. На этом же этапе отмечено заметное снижение концентрации НСЕ, её наименьшие значения были в третьей группе: на 3,9 и 2,7 мкг/л по сравнению с первой и второй группами соответственно.

Таким образом, сравнительная характеристика маркёров нейронального повреж-

дения выявила однотипное повышение исследуемых показателей у всех больных как следствие хронической церебральной ишемии. На втором этапе исследования определялась тенденция к увеличению содержания анализируемых параметров во всех трёх группах в результате усугубления ишемии головного мозга в процессе оперативного лечения. Статистически значимые изменения были зарегистрированы только в различии концентрации НСЕ – наиболее быстро реагирующего показателя. Её уровень был статистически значимо ниже в третьей группе по сравнению с остальными больными. На последнем этапе исследования зарегистрированы достоверно более высокие уровни титра антител к мозгоспецифическим белкам и концентрации НСЕ в первой и второй группах по сравнению с третьей. Следовательно, проведённые исследования показали, что вне зависимости от метода анестезии при каротидной эндартерэктомии потенцируется ишемическое нейрональное повреждение вследствие ухудшения мозгового кровотока при клипировании общей сонной артерии. Тем не менее, достоверно более низкое содержание маркёров мозгового повреждения обеспечивает ингаляционная анестезия.

Оценка клинического течения ближайшего послеоперационного периода выявила ряд больных с неврологическими расстройствами в каждой группе с оценкой по шкале NIHSS 8 баллов и более, по шкале Рэнкина – 2-3 балла и более (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, ухудшение неврологического статуса). В первой группе было выявлено значительное количество послеоперационных осложнений, которые были зарегистрированы у 10 (16,7%) больных. Во второй группе осложнения отмечены у 9 (15%) пациентов. У больных третьей группы осложнения обнаружены в 3 (4,3%) случаях. Таким образом, сравнительная оценка клинического течения ближайшего послеоперационного периода выявила значительное снижение количества осложнений в третьей группе больных (с уровнем значимости 5%) по сравнению с пациентами первой и второй групп.

Послеоперационные неврологические расстройства стали показанием для проведения нейропротективной терапии. Её назначили 22 пациентам с развившимися неврологическими осложнениями из трёх исследуемых групп. В зависимости от проводимого лечения больные были разделены

на две подгруппы, по 11 пациентов в каждой (по характеру, степени тяжести неврологических нарушений, применяемым методам анестезии подгруппы были сопоставимы).

Пациентам первой подгруппы для коррекции неврологических нарушений проводили ставшую уже традиционной терапию этилметилгидроксипиридина сукцинатом (мексидолом) в сочетании с цитофлавином (мексидол 5,0–10,0 мл, цитофлавин 10,0–20,0 мл внутривенно капельно медленно 2 раза в сутки в течение 14 дней). Терапия, начатая в отделении интенсивной терапии, продолжалась в профильном отделении, дозу корригировали в сторону увеличения по мере усугубления неврологического дефицита [7]. Вторая подгруппа больных получала современный нейропротектор цитиколин (цераксон), доказавший свою эффективность в клинических исследованиях [14, 15], в дозе 2000 мг внутривенно капельно. Начатую терапию продолжали в профильном отделении в течение 14 дней в дозе 1000–2000 мг внутривенно капельно.

Анализ проведённой терапии показал, что у 7 (63,7%) пациентов первой подгруппы отсутствовала положительная динамика, сохранялся грубый неврологический дефицит с оценкой по шкале NIHSS 6–7 баллов и более, по шкале Рэнкина – 2–3 балла и более (головная боль, шум в ушах, девиация языка, сглаженность носогубной складки, моторная афазия, парестезии и нарушение чувствительности в конечностях). Перечисленные симптомы нередко одновременно присутствовали у одного и того же пациента. Данные осложнения требовали длительной терапии и реабилитации в профильных отделениях. Лишь у 2 (18,2%) больных второй подгруппы сохранялся неврологический дефицит после перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения с более низкой оценкой: по шкале NIHSS – 5–6 баллов, по шкале Рэнкина – 1–2 балла. В других случаях отмечалась положительная динамика, позволявшая продолжать лечение и реабилитацию в условиях поликлиники. Следовательно, нейропротективная терапия, применявшаяся во второй подгруппе, была более эффективна (с уровнем значимости 5%) по сравнению с пациентами первой подгруппы.

## ВЫВОДЫ

1. Ингаляционная анестезия севофлураном по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола и ре-

гионарной анестезией шейного сплетения сопровождается меньшим уровнем нейронального повреждения и количеством послеоперационных неврологических осложнений.

2. Для интенсивной терапии неврологических расстройств послеоперационного периода нейропротективная терапия цитиколином (цераксон) более эффективна, чем комбинация мексидола и цитофлавина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаян Е., Зельман В.Л., Полушин Ю.С.* Защита мозга от ишемии: состояние проблемы // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2005. – №4. – С. 4–14.
2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. *Гусев Н.Б.* Внутриклеточные Са-связывающие белки // *Сорос. образов. ж.* – 1998. – №5. – С. 2–9.
4. *Епифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чураев Ю.А. и др.* Сывороточные маркёры апоптоза при травматическом и ишемическом повреждении головного мозга // *Общ. реаниматол.* – 2009. – №6. – С. 54–59.
5. *Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А.* Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах // *Неврол. вестн.* – 2007. – Т. 39, №1. – С. 41–44.
6. *Ребенко Н.М., Аутеншилос А.И., Абрамов В.В. и др.* Уровни антител к энцефалогенному протеину как критерий степени тяжести у больных с острым ишемическим инсультом // *Нейроиммунология.* – 2003. – Т. 1, №4. – С. 23–26.
7. *Федин А.И., Румянцева С.А.* Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. – М.: МИГ Медицинская книга, 2004. – 281 с.
8. *Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Журков Ю.А.* Иммунологический анализ нейроспецифических агентов. – М.: Медицина, 2000. – 415 с.
9. *Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M. et al.* For the North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 6. – P. 1415–1425.
10. *Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke.* – 1989. – N 20. – P. 964–970.
11. *Dahl T., Aasland J., Romundstad P. et al.* Carotid endarterectomy: time-trends and results during a 20-year period // *Int. Angiol.* – 2006. – Vol. 25, N 3. – P. 241–248.
12. *Dahlen U., Karlsson B., Nilsson O. et al.* Enzymun test for determination of neuron-specific enolase // *XXIII International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* – Montreal: Quebec, 1995. – P. 113–119.
13. *Lehot J.J., Durand P.G.* Anesthesia for carotid endarterectomy // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2001. – Vol. 48, N 10. – P. 499–507.
14. *Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al.* Treatment of acute cerebral infarction with a cholin precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study // *Stroke.* – 1998. – N 19. – P. 211–216.
15. *Willeterink J.* Choline precursors and acute and subacute human stroke: a meta-analysis // *Stroke.* – 2002. – N 33. – P. 353–364.