

ВЫБОР ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССТРОЙСТВ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИЕЙ

Шмелёв В.В., Неймарк М.И.

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

У пациентов с каротидной эндартерэктомией проведена сравнительная оценка тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола, глубокой блокады шейного сплетения и ингаляции севофлураном. Исследовались маркеры мозгового повреждения, состояние высших психических функций. Показано, что для каждого вида анестезии характерен специфичный уровень нейронального повреждения, что оказывает влияние на состояние высших психических функций, число и характер послеоперационных неврологических осложнений. Для терапии неврологических осложнений и профилактики когнитивных расстройств показана клиническая эффективность цераксона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пропофол, регионарная анестезия, севофлуран, нейрон-специфическая енолаза, каротидная эндартерэктомия, высшие психические функции, цераксон.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения – одна из основных причин смертности и инвалидизации пациентов во всем мире. При наличии хирургических показаний каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) является надежным средством профилактики ишемического инсульта [1, 2]. Несмотря на несомненные успехи современной ангиохирургии, результаты хирургического лечения нельзя признать вполне удовлетворительными из-за большого числа послеоперационных, в том числе неврологических, осложнений и расстройств высших психических функций (ВПФ) [1–3]. Интерес к развитию последних в связи с проведением общей анестезии неуклонно растет в мировой анестезиологической практике. В связи с этим особого внимания требуют пациенты с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов, которым предстоит КЭЭ. Проблемность ситуации заключается в наличии у большинства больных с критическим стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) исходных нарушений ВПФ вследствие хронической ишемии головного мозга, которые могут усугубляться интраоперационным пережатием сонной артерии и поврежде-

дающим действием препаратов для общей анестезии. Этим вопросам посвящен ряд клинических исследований [4–6], но оценки сочетанного влияния факторов хирургической агрессии и общей анестезии в них не содержится.

Одним из путей решения этой проблемы является оптимизация анестезиологического обеспечения для достижения адекватного мозгового кровотока во время операции, способствующего уменьшению интраоперационного ишемического мозгового повреждения [3], также актуален вопрос выбора рациональной нейропротекторной терапии неврологических осложнений и профилактики когнитивных расстройств [7].

Цель исследования – улучшение непосредственных результатов каротидной эндартерэктомии за счет снижения количества периоперационных осложнений путем выбора метода анестезии, обеспечивающего наименьшее интраоперационное нейрональное повреждение, а также схемы нейропротекторной терапии неврологических осложнений и профилактики расстройств ВПФ.

Материал и методы

Обследовано 298 больных в возрасте от 45 до 68 лет (188 мужчины и 110 женщин). Все пациенты были с ипсилатеральным стенозом сонной артерии, боль-

✉ Шмелёв Вадим Валентинович, тел.: 8-913-080-6915; 8 (385-2) 24-23-95, e-mail: vsh270104@mail.ru

шим, чем 70%, либо с нестабильной атероматозной бляшкой, что подтверждено результатами дуплексного исследования. Это проявлялось у всех больных неврологическими расстройствами (дисциркуляторной

энцефалопатией, цефалгическим и вестибулокохлеарным синдромами, явлениями моно- или гемипареза, очаговой симптоматикой), у 69 (23%) в анамнезе были острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, у 137 (46%) недавние (менее 180 дней) транзиторные ишемические атаки (ТИА). Большинство (205 (69%)) пациентов страдали сопутствующей ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, системным атеросклеротическим поражением сосудов (мозговых, коронарных, нижних конечностей).

Все больные оперированы одной бригадой ангиохирургов, нейромониторинг проводился одним и тем же врачом-функционалистом: 220 больным (74%) была выполнена КЭ, 78 (26%) – пластика сонной артерии с наложением заплатки аутовеной. По шести основным признакам (пол, возраст, характер сопутствующих заболеваний, объем оперативного вмешательства, продолжительность операции, выраженность неврологических расстройств) сравниваемые группы были сопоставимы.

В зависимости от метода анестезии больные были разделены на три группы. Пациентам I группы (60 человек) в качестве метода анестезии применялась тотальная внутривенная анестезия (инфузия пропофола 5–6 мг/(кг · ч) с болюсным введением фентанила 3–4 мкг/(кг · ч)). Во II группе (60 человек) после выполнения регионарной анестезии шейного сплетения по Пашуку (верификация последнего осуществлялась путем нейростимуляции) и развития адекватной анальгезии оперативное вмешательство проводилось в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и внутривенной инфузии тиопентала натрия. У 70 больных III группы проводилась низкопоточная ингаляционная анестезия севофлураном (севоран, Abbott Laboratories Ltd, Великобритания) до достижения 1 МАК. Для потенцирования анальгетического эффекта применялось болюсное введение фентанила 1–1,5 мкг/(кг · ч).

С целью оценки степени мозгового повреждения набором реактивов «Цереброскрин» АНО СКНИЦ «Сиббиркомплект» (г. Новосибирск) иммунофлюоресцентным методом определялись антитела к мозгоспецифическим белкам (МСБ) (протеин S-100, энцефалотогенный протеин), которые относятся к Ca^{2+} -связывающим белкам мембраны нейрона, регулирующим мозговой метаболизм. Уровень антител является маркером мозгового повреждения, его отобража-

ет коэффициент экстинкции k , который получается путем деления оптической плотности продукта реакции антиген-антитело опытной сыворотки к контролю. Клинически значимыми считаются значения $k > 1,2$. Уровень антител исследовался на трех этапах: до операции, в 1-е сут после операции, на 3-и сут после операционного периода [8, 9].

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) набором реактивов ЗАО «БиоХимМак» для оценки нейронального повреждения в сыворотке крови определялась нейронспецифическая енолаза (НСЕ). НСЕ исследовалась на трех этапах: в начале и конце операции, в 1-е сут после операции [10–13].

С целью оценки послеоперационного неврологического статуса использовались общепринятые в клинической практике шкалы NIHSS [14] и модифицированная шкала Рэнкина (UK TIA Study Group, 1988), индекс повседневной активности Бартела.

Для оценки общей тяжести когнитивных нарушений использовались суммарные показатели основных скрининговых нейропсихологических тестов: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) [15], батареи тестов для оценки лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery – FAB) [16], для оценки пространственной функции использовался тест рисования часов [17]. Нейропсихологическое тестирование проводилось на следующих этапах: до операции, на 3-и – 5-е сут послеоперационного периода, через 1 мес после операции.

Для сравнения эффективности различных схем нейропротекторной терапии были выделены две группы больных. Группу сравнения (22 человека) составили пациенты с развившимися неврологическими осложнениями из трех ранее анализированных групп. У них после объективной оценки неврологического статуса, диагностирования неврологических осложнений (ОНМК, ТИА), грубого неврологического дефицита начиная с 1-х сут послеоперационного периода применялась терапия мексидолом в сочетании с цитофлавином (мексидол 5,0–10,0 внутривенно капельно, цитофлавин от 10,0 до 20,0 внутривенно капельно в течение 14 дней). Терапия, начатая в отделении интенсивной терапии, продолжалась в профильном отделении, доза корректировалась по мере устранения неврологического дефицита [18].

IV группу (20 человек) сформировали больные, не входившие в дизайн исследования первых трех групп, у которых в послеоперационном периоде КЭЭ развились неврологические осложнения (по характеру, степени тяжести неврологических расстройств, применявшимся методам анестезии группы были сопоставимы). В IV группе пациенты получали современный нейропро-

тектор цитиколин (цераксон), доказавший свою эффективность в клинических исследованиях [19, 20].

Цераксон (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) – естественный промежуточный метаболит биосинтеза фосфолипидов мембран. Являясь предшественником ацетилхолина, обеспечивает усиление синтеза и высвобождение ацетилхолина с повышением активности холинергической системы. Кроме того, оказывает мультимодальное нейропротекторное действие, обеспечивая защиту и восстановление поврежденных клеточных мембран, блокируя токсическое действие глутамата, тормозит активность фосфолипаз, тем самым предотвращая формирование свободных жирных кислот и свободных радикалов [21, 22]. Один из немногих нейропротекторов, имеющих доказательную базу в проведенных клинических исследованиях, включенных в международные рекомендации 2008 г. по лечению ишемического инсульта. В последнее время появились данные об эффективности препарата для коррекции послеоперационных когнитивных расстройств [22–27].

В отделении интенсивной терапии цераксон применялся по 2 000 мг внутривенно (в/в) капельно. Начатая терапия продолжалась в профильном отделении в течение 14 сут и включала назначение цераксона в дозе 1 000–2 000 мг в/в капельно или по 200–300 мг внутримышечно до достижения среднесуточной дозы 1 500 мг.

На этапах лечения (после операции, через 2 нед и через 1 мес после оперативного лечения) в обеих группах для объективизации показателей неврологического статуса использовались шкала NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина, индекс повседневной активности Бартела.

Поскольку у пациентов определялись исходные нарушения ВПФ в виде легких когнитивных расстройств, а в послеоперационном периоде у большинства развивалась послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД), то целесообразнее рассматривать возможность профилактики когнитивных расстройств до операции, а не заниматься их констатацией и лечением в послеоперационном периоде.

Для сравнительной оценки профилактики расстройств ВПФ были выделены две группы больных. Группу сравнения (94 человека) составили пациенты из I и III групп (именно в этих группах развивалась ПОКД), согласившиеся на обследование и не получившие профилактики когнитивных расстройств.

Для проведения профилактики расстройств ВПФ была выделена V группа (88 человек) больных, не входивших в дизайн исследования ранее обследованных групп, которым перед проведением КЭ с приме-

нением сопоставимых с I и III группами методов анестезии проводилась профилактика когнитивных расстройств. Она заключалась во внутривенном капельном введении цераксона по 1 000 мг в сутки за 3 сут до операции. Для оценки ее эффективности применялись ранее приведенные методики нейропсихологического тестирования.

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [28].

Для оценки нормальности распределения признаков использовали 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.

Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий использовали q -критерий Ньюмена–Кейлса. Для сравнения связанных выборок использовали парный t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

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

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

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

Результаты и обсуждение

В результате выполненных исследований была проведена сравнительная характеристика уровня маркеров мозгового повреждения между группами. Она показала, что на I-м этапе исследования перед операцией определялось повышение всех изучаемых показателей, но статистически достоверных различий между группами зарегистрировано не было (табл. 1). Это объясняется хронической ишемией головного мозга вследствие атеросклеротической окклюзии, нередко двухсторонней, внутренней сонной артерии.

На 2-м этапе исследований сохранялась тенденция к увеличению уровня антител к мозгоспецифическим

белкам у всех больных, но статистически значимых различий между группами не обнаружено. Исключение составляла концентрация наиболее лабильного показателя – НСЕ, которая была наименьшей в III группе пациентов (на 4,9 мкг/л ($p = 0,021$) и 4,1 мкг/л ($p = 0,027$) по сравнению с I и II группами соответственно).

Таблица 1

| Сравнительная характеристика уровня маркеров нейронального повреждения между группами | | | | |
|---|--------|-------------------|--------------|--------------|
| Показатель | Группа | Этап исследования | | |
| | | 1-й | 2-й | 3-й |
| Антитела к энцефалогенному протеину | I | 1,97 ± 0,21 | 2,15 ± 0,18 | 2,51 ± 0,16 |
| | II | 2,01 ± 0,25 | 2,11 ± 0,32 | 2,45 ± 0,17 |
| | III | 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 | 0,049 |
| p_3 | | 0,998 | 0,999 | 0,468 |
| Антитела к протеину S-100 | I | 2,36 ± 0,15 | 2,54 ± 0,19 | 3,22 ± 0,21 |
| | II | 2,41 ± 0,28 | 2,61 ± 0,25 | 3,35 ± 0,19 |
| | III | 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 | 0,046 |
| p_3 | | 0,999 | 0,985 | 0,031 |
| НСЕ, мкг/л | I | 38,0 ± 1,6 | 45,1 ± 2,1 | 36,2 ± 1,9 |
| | II | 36,2 ± 1,5 | 44,3 ± 1,2 | 35,0 ± 1,3 |
| | III | 37,4 ± 1,4 | 40,2 ± 1,3 | 32,3 ± 1,2 |
| | p_1 | 0,899 | 0,997 | 0,996 |
| p_2 | | 0,994 | 0,021 | 0,034 |
| p_3 | | 0,993 | 0,027 | 0,039 |

Примечание. Здесь и в табл. 3: p_1 – достоверность различия показателей между I и II группами; p_2 – достоверность различия показателей между I и III группами; p_3 – достоверность различия показателей между II и III группами.

На последнем этапе исследований отмечался наиболее высокий титр антител к мозгоспецифическим белкам. Уровень антител к энцефалогенному протеину на 18,4% ($p = 0,049$) у больных I группы превышал аналогичный показатель в III группе. Титр антител к протеину S-100 в I группе на 18,4% ($p = 0,046$), а во II на 19,5% ($p = 0,031$) был больше по сравнению с III группой пациентов. На этом же этапе отмечалось заметное снижение концентрации НСЕ, ее наименьшие значения были в III группе (на 3,9 мкг/л ($p = 0,034$) и 2,7 мкг/л ($p = 0,039$) по сравнению с I и II группами соответственно).

Таким образом, сравнительная характеристика маркеров нейронального повреждения выявила однотипное повышение исследуемых показателей у всех больных как следствие хронической церебральной ишемии. На 2-м этапе исследования определялась тенденция к увеличению содержания анализируемых параметров во всех трех группах в результате усугубления ишемии головного мозга в процессе оперативного лечения. Статистически достоверные изменения были зарегистрированы только в виде повышения концентрации НСЕ,

наиболее лабильного показателя. Ее уровень был статистически значимо ниже в III группе по сравнению с остальными больными. На последнем этапе исследования отмечались достоверно более высокие уровни титра антител к мозгоспецифическим белкам и концентрации НСЕ в I и II группах по сравнению с III группой пациентов. Следовательно, проведенные 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 статистически значимо более низкий уровень маркеров мозгового повреждения обеспечивался при ингаляционной анестезии.

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 (ОНМК, ТИА, ухудшение неврологического статуса). В I группе наблюдалось значительное число послеоперационных осложнений, которые были зарегистрированы у 10 больных (16,7%). Во II группе осложнения отмечены у 9 (15%) пациентов, в III группе – у 3 (4,3%). Таким образом, сравнительная оценка клинического течения ближайшего послеоперационного периода продемонстрировала значительное снижение числа осложнений в III группе больных по сравнению с пациентами I ($\chi^2 = 5,49$; $p < 0,05$) и II ($\chi^2 = 4,41$; $p < 0,05$) групп.

Послеоперационные неврологические расстройства явились показанием для проведения нейропротекторной терапии. Группу сравнения составили 22 пациента из I–III групп и развившимися послеоперационными неврологическими расстройствами, в терапии которых применялся мексидол и цитофлавин. Для сравнения эффективности различных схем нейропротекторной терапии была выделена IV группа (20) больных, они не входили в дизайн исследования трех ранее анализированных групп, у них также развились неврологические осложнения в лечении которых применялся цераксон. По характеру, степени тяжести развившихся неврологических нарушений, применяемым методам анестезии группы были сопоставимы.

Как показали результаты проведенных исследований, в группе сравнения через 2 нед после проведенного оперативного лечения не было отмечено статистически достоверных изменений анализируемых показателей, свидетельствующих об устранении неврологического дефицита (табл. 2). Только через 1 мес после операции отмечалась статистически значимая динамика, что проявлялось снижением оценки по шкале NIHSS на 2,1 балла ($p = 0,045$), по шкале Рэн-

кина на 0,3 ($p = 0,048$) и увеличением индекса повседневной активности на 11,3 балла ($p = 0,042$) по сравнению с исходным уровнем. Это подтверждалось положительной клинической динамикой неврологиче-

ского статуса, улучшением субъективного состояния пациентов, но не соответствовало объективным критериям устранения неврологического дефицита.

Таблица 2

| Динамика показателей неврологического статуса группы сравнения и IV группы ($M \pm m$) | | | | | | |
|--|--------------------------------|------------------------------|--|------------------------|---------------------------------------|---|
| Показатель | Группа сравнения (22 человека) | | | IV группа (20 человек) | | |
| | После операции | Через 2 нед | Через 1 мес | После операции | Через 2 нед | Через 1 мес |
| NIHSS | 11,7 ± 0,6 | 10,8 ± 0,9* $p_1 = 0,866$ | 9,6 ± 1,2* $p_1 = \mathbf{0,045}$ $p_2 = 0,824$ | 11,5 ± 0,5 | 7,3 ± 0,8* $p_1 = \mathbf{0,008}$ | 5,4 ± 0,6* $p_1 < \mathbf{0,001}$ $p_2 = \mathbf{0,045}$ |
| Шкала Рэнкина | 1,73 ± 0,8 | 1,64 ± 0,9* $p_1 = 0,926$ | 1,43 ± 0,7* $p_1 = \mathbf{0,048}$ $p_2 = 0,768$ | 1,82 ± 0,6 | 1,48 ± 0,4* $p_1 = \mathbf{0,034}$ | 1,19 ± 0,6* $p_1 < \mathbf{0,001}$ $p_2 = \mathbf{0,044}$ |
| Индекс Бартела | 64,1 ± 1,5 | 69,4 ± 1,1 $p_1 = 0,666$ | 75,4 ± 2,1* $p_1 = \mathbf{0,042}$ $p_2 = 0,720$ | 65,6 ± 1,4 | 75,6 ± 1,2 $p_1 = \mathbf{0,038}$ | 84,8 ± 2,5* $p_1 < \mathbf{0,001}$ $p_2 = \mathbf{0,042}$ |

Примечание. Здесь и в табл. 4: p_1 – достоверность различия показателей с 1-м этапом исследования; p_2 – достоверность различия показателей между 2-м и 3-м этапом исследования; * – различия статистически достоверны ($p < 0,05$) между аналогичными показателями групп на сопряженных этапах.

У пациентов IV группы, получавших цераксон, уже через 2 нед после проводимого лечения оценки по шкале NIHSS на 4,2 балла ($p = 0,008$), по шкале Рэнкина на 0,36 балла ($p = 0,034$) были ниже, а индекс Бартела на 10 баллов ($p = 0,038$) был выше исходного уровня. Наиболее выраженная динамика изучаемых показателей отмечалась спустя 1 мес после оперативного лечения, когда оценки по шкале NIHSS на 1,9 балла ($p = 0,045$) и на 6,1 балла ($p < 0,001$) были ниже по сравнению с предыдущим этапом исследования и послеоперационным уровнем соответственно. Оценка по шкале Рэнкина на 0,63 ($p < 0,001$) превышала уровень, определенный после операции. Также отмечалось возрастание индекса повседневной активности Бартела, который на 9,2 балла ($p = 0,042$) и на 19,2 балла ($p < 0,001$) был выше по сравнению с предыдущим и 1-м этапом исследования соответственно. Следовательно, результатом терапии цераксоном в данной группе больных явилась статистически значимая положительная динамика изучаемых показателей уже на 2-й нед после начатого лечения, а через 1 мес после операции отмечалось существенное клиническое улучшение неврологического статуса и объективно подтверждалось улучшением показателей по всем шкалам оценки неврологического статуса.

Сравнительная оценка изучаемых показателей между группами выявила отсутствие значимой разницы между группами на 1-м этапе исследования, что подтверждает репрезентативность сравниваемых групп. Через 2 нед после оперативного лечения в IV группе больных, получавших цераксон, отмечалось

статистически значимое снижение балльных оценок по шкале NIHSS на 3,5 балла, шкале Рэнкина на 0,16, достоверных изменений индекса Бартела не зафиксировано. Существенная достоверная разница изучаемых показателей определялась спустя 1 мес после операции, когда в IV группе отмечались наиболее низкие оценки по шкалам NIHSS (на 4,2 балла) и Рэнкина (на 0,24 балла), возрастание индекса Бартела на 9,4 балла по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, терапия цераксоном в IV группе к концу 2-й нед проводимого лечения сопровождалась положительной динамикой результатов всех неврологических тестов, а через 1 мес после операции отмечалось значительное клиническое улучшение по результатам субъективной и объективной оценки неврологического статуса, а данные неврологического тестирования свидетельствовали о практическом устранении исходного неврологического дефицита. Следовательно, применение цераксона в послеоперационном периоде после КЭ способствует более раннему и эффективному купированию развившихся неврологических расстройств.

Изучение состояния ВПФ до операции (табл. 3) не выявило принципиальных различий между группами, у всех больных вследствие хронической ишемии головного мозга определялись легкие когнитивные расстройства (ЛКР). В ближайшем послеоперационном периоде наиболее высокие средние балльные оценки по результатам нейропсихологических тестов отмечались во II группе больных. Так, уровень MoCA на 1,7 балла ($p = 0,037$) был больше по сравнению с I

группой и на 2,9 балла ($p < 0,001$) с III группой пациентов. Уровень FAB во II группе превосходил на 1,4 ($p = 0,043$) и на 2,5 балла ($p < 0,001$) аналогичные значения в I и III группах соответственно. Оценка по тесту рисования часов во II группе на 1,3 балла ($p = 0,039$) была больше, чем в III группе. В то же время на этом этапе исследований отмечались статистически значимые различия изучаемых показателей между I и III группами. Уровень MoCA в I группе на 1,2 балла ($p = 0,041$), а FAB на 1,1 балла ($p = 0,049$) были выше значений аналогичных показателей в III группе. На последнем этапе исследований достоверных различий показателей между группами зарегистрировано не было.

Таблица 3

| Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций между группами ($M \pm m$) | | | | |
|--|----------------|-------------------|--------------|------------|
| Нейропсихологический тест | Группа больных | Этап исследования | | |
| | | До операции | 5–7-е сут | 1 мес |
| MoCA | I | 25,5 ± 0,4 | 24,1 ± 0,3 | 26,7 ± 0,4 |
| | II | 25,5 ± 0,4 | 25,8 ± 0,6 | 26,9 ± 0,3 |
| | III | 25,6 ± 0,5 | 22,9 ± 0,4 | 26,9 ± 0,6 |
| p_1 | | 0,999 | 0,037 | 0,687 |
| p_2 | | 0,998 | 0,041 | 0,979 |
| p_3 | | 0,998 | <0,001 | 0,999 |
| FAB | I | 15,8 ± 0,6 | 14,2 ± 0,4 | 17,4 ± 0,5 |
| | II | 15,9 ± 0,2 | 15,6 ± 0,4 | 17,5 ± 0,2 |
| | III | 16,1 ± 0,2 | 13,1 ± 0,6 | 17,1 ± 0,4 |
| p_1 | | 0,998 | 0,043 | 0,997 |
| p_2 | | 0,952 | 0,049 | 0,954 |
| p_3 | | 0,861 | <0,001 | 0,755 |
| Тест рисования часов | I | 9,1 ± 0,3 | 8,2 ± 0,5 | 9,3 ± 0,6 |
| | II | 9,0 ± 0,6 | 8,9 ± 0,8 | 9,3 ± 0,4 |
| | III | 9,1 ± 0,4 | 7,6 ± 0,2 | 9,4 ± 0,2 |
| p_1 | | 0,998 | 0,544 | 0,999 |
| p_2 | | 0,999 | 0,699 | 0,998 |
| p_3 | | 0,999 | 0,039 | 0,995 |

Резюмируя результаты проведенных исследований, можно сделать выводы о том, что на фоне исходного синдрома ЛКР в ближайшем послеоперационном периоде в I и III группах пациентов развивалась послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД), имеющая наибольшую степень выраженности в III группе больных, тогда как результаты нейропсихоло-

гического тестирования во II группе оставались на стабильном уровне. Но уже через 1 мес после проведенного оперативного лечения во всех группах отмечалась положительная динамика состояния ВПФ, свидетельствующая о практическом устранении когнитивного дефицита.

Как показали результаты исследований, у всех анализируемых больных вследствие атеросклеротической окклюзии ВСА определялся тот или иной уровень исходных когнитивных расстройств, а у пациентов I и III групп в послеоперационном периоде развилась ПОКД. Для проведения медикаментозной профилактики когнитивных нарушений была выделена V группа пациентов (88 человек), не входящая в дизайн исследования ранее анализированных групп, в ней до операции применялся цераксон. Всем была также проведена КЭЭ с проведением в равном процентном соотношении тотальной внутривенной анестезии пропофолом и ингаляционной севофлураном. Группу сравнения составили 94 пациента из I и III групп, которым профилактика когнитивных расстройств не проводилась.

Анализ проведенной терапии (табл. 4) показал, что у 16 (17,0%) пациентов группы сравнения отсутствовала положительная динамика и сохранялся существенный когнитивный дефицит спустя 1 мес после оперативного лечения, требовавший длительной терапии и реабилитации, послеоперационная когнитивная дисфункция практически у всех больных компенсировалась к концу 1-го мес после операции. Лишь у 4 больных (4,5%) V группы сохранялась стойкая когнитивная дисфункция, во всех остальных случаях отмечалась положительная динамика, позволяющая констатировать устранение когнитивных нарушений к концу 2-й нед послеоперационного периода. Следовательно, профилактическое применение цераксона до операции, проводившееся в V группе, доказало свою клиническую эффективность (критерий $\chi^2 = 7,21$; $p < 0,01$) по сравнению с пациентами группы сравнения, способствовало более быстрому восстановлению ВПФ и улучшению качества жизни.

Таблица 4

| Динамика показателей состояния ВПФ группы сравнения и V группы ($M \pm m$), сравнительная характеристика анализируемых показателей между группами | | | | | | |
|---|--------------------------------|------------------------------|--|-----------------------|------------------------------|--|
| Показатель | Группа сравнения (94 человека) | | | V группа (88 человек) | | |
| | После операции | Через 2 нед | Через 1 мес | После операции | Через 2 нед | Через 1 мес |
| MoCA | 22,7 ± 0,4* | 23,8 ± 0,8* $p_1 = 0,656$ | 25,9 ± 0,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,046$ | 24,4 ± 0,8* | 25,8 ± 0,5* $p_1 = 0,035$ | 26,2 ± 0,9 $p_1 = 0,028$ $p_2 = 0,688$ |

| | | | | | | |
|----------------------|-------------|------------------------------|--|-------------|------------------------------|--|
| FAB | 13,7 ± 0,6* | 14,6 ± 0,4* $p_1 = 0,724$ | 17,3 ± 0,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,018$ | 15,5 ± 0,7* | 16,6 ± 0,4* $p_1 = 0,042$ | 17,8 ± 0,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,522$ |
| Тест рисования часов | 7,7 ± 0,5* | 8,4 ± 0,3 $p_1 = 0,049$ | 9,4 ± 0,5 $p_1 = 0,022$ $p_2 = 0,042$ | 8,4 ± 0,4* | 9,4 ± 0,6* $p_1 = 0,042$ | 9,6 ± 0,4 $p_1 = 0,024$ $p_2 = 0,848$ |

Выводы

1. Ингаляционная анестезия севофлураном сопровождается меньшим уровнем нейронального повреждения и числом неврологических осложнений, но характеризуется развитием более выраженной ПОКД раннего послеоперационного периода.

2. Наибольшее число послеоперационных неврологических расстройств, высокий уровень маркеров ишемического мозгового повреждения отмечается при тотальной внутривенной анестезии пропофолом. Также развивается ПОКД раннего послеоперационного периода, менее выраженная по сравнению с ингаляционной анестезией.

3. При анестезии с блокадой шейного сплетения, как и в группе, где применялась тотальная внутривенная анестезия, выявлена тенденция к повышению маркеров церебральной ишемии, регистрировалось достаточно большое число послеоперационных осложнений. Но не отмечалось отрицательной динамики состояния ВПФ, развития ПОКД раннего послеоперационного периода.

4. Для терапии неврологических осложнений и профилактики когнитивных расстройств доказана клиническая эффективность цераксона.

Литература

1. 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. V. 339, № 6. P. 1415–1425.
2. Dahl T., Aasland J., Romundstad P. et al. Carotid endarterectomy: time-trends and results during a 20-year period // *Int. Angiol.* 2006. V. 25, № 3. P. 241–248.
3. Lehot J.J., Durand P.G. Anesthesia for carotid endarterectomy // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2001. V. 48, № 10. P. 499–507.
4. Левин О.С., Ахметов В.В., Голубева Л.В. Динамика когнитивных функций у больных с атеросклеротическим стенозом сонных артерий после каротидной эндартерэктомии // *Невролог. журн.* 2006. № 4. С. 14–19.
5. Пышкина Л.И., Кабанов А.А., Текоева А.Р., Пирцхалаишвили З.К. и др. Изменения когнитивных функций у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий после реконструктивных операций на сонных артериях // *Журн. неврологии и психиатрии.* 2011. Т. 111, № 1. С. 16–20.
6. Яхно Н.Н., Фёдорова Т.С., Дамулин И.В., Щербюк А.Н. и др. Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий // *Журн. неврологии и психиатрии.* 2011. Т. 111, № 3. С. 31–37.

7. Бабаян Е., Зельман В.Л., Полушин Ю.С. Защита мозга от ишемии: состояние проблемы // *Анестезиология и реаниматология.* 2005. № 4. С. 4–14.
8. Гусев Н.Б. Внутриклеточные Са-связывающие белки // *Сорос. образоват. журн.* 1998. № 5. С. 2–9.
9. Ребенко Н.М., Аутишилос А.И., Абрамов В.В. и др. Уровни антител к энцефалогенному протеину как критерий степени тяжести у больных с острым ишемическим инсультом // *Нейроиммунология.* 2003. № 1 (4). С. 23–26.
10. Епифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А. и др. Сывороточные маркеры апоптоза при травматическом и ишемическом повреждении головного мозга // *Общая реаниматология.* 2009. № 6. С. 54–59.
11. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А. Нейрон-специфическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах // *Невролог. вестн.* 2007. Т. XXXIX, вып. 1. С. 41–44.
12. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунологический анализ нейроспецифических агентов. М.: Медицина, 2000. 415 с.
13. 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.
14. Brott T., Adams H.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke.* 1989. № 20. P. 964–970.
15. Кумминг Т.Б., Берхардт Дж., Линден Т. Монреальская шкала оценки когнитивных функций: быстрое исследование когнитивных функций в крупных исследованиях с участием пациентов с инсультом // *Stroke (Инсульт).* 2011. № 4. С. 3–19.
16. Dubois B., Slacevsky A., Litvan I., Pillon B. A frontal assessment battery at bedside // *Neurology.* 2000. № 55. P. 1621–1626.
17. Lezak M.D. *Neuropsychological Assessment.* N. Y.: Oxford University Press, 1995. 349 p.
18. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта: руководство для врачей. М.: Медицинская книга, 2004. 281 с.
19. Tazaki Y., Sakai F. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a cholin precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study // *Stroke.* 1988. № 19. P. 211–216.
20. Wilterdink J. Choline precursors and acute and subacute human stroke: a meta-analysis // *Stroke.* 2002. № 33. P. 353–364.
21. Alonso de Leciana M., Gutiérrez M., Roda J.M., Carceller F., Díez-Tejedor E. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // *J. Neurol. Sci.* 2006. V. 247. P. 121–129.
22. Alvarez-Sabín J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // *Stroke.* 2011. V. 42 (Suppl). P. 40–43.
23. Castellanos M., Sobrino T., Castillo J. Evolving paradigms for neuroprotection: molecular identification of ischemic penumbra // *Cerebrovasc. Dis.* 2006. V. 21, № 2. P. 71–79.
24. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C., Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke

- Study Group // *Neurology*. 1997. № 49. P. 671–678.
25. Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J., Paul R.H., Gordon N., Sweet L. Long-term citicoline (Cytidine Diphosphate Choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes // *Cerebrovasc. Dis.* 2003. № 16. P. 199–204.
26. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke*. 2002. V. 33, № 12. P. 2850–2857.
27. Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A., Sánchez V., Fernández-Tomé P., Leza J.C., Lorenzo P., Secades J.J., Lozano R., Dávalos A., Castillo J., Lizasoain I. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // *Neurobiol. Dis.* 2005. № 18. P. 336–345.
28. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.

Поступила в редакцию 03.11.2012 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Шмелёв Вадим Валентинович (✉) – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул).

Неймарк Михаил Израилевич – д-р, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул).

✉ **Шмелёв Вадим Валентинович**, тел.: 8-913-080-6915, 8 (385-2) 24-23-95; e-mail: vsh270104@mail.ru

CHOICE OF THERAPY OF POSTOPERATIVE NEUROLOGIC COMPLICATIONS AND PREVENTIVE MAINTENANCE OF DISTRESSES OF THE HIGHEST MENTAL FUNCTIONS BY CAROTID ENDARTERECTOMY

Shmelev V.V, Neimark M.I.

Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

At patients with carotid endarterectomy the relative assessment of total intravenous anaesthesia with use propofol, penetrating blockage of a cervical plexus and inhalation sevofluran is made. Markers of cerebral damage, a state of the highest mental functions were investigated. It is shown that for each kind of anaesthesia are characteristic specific level neuronal damages that affects on a state of the highest mental functions, number and character of postoperative complications. In therapy of neurologic complications and preventive maintenance cognitive distresses clinical efficacy ceracson is shown.

KEY WORDS: propofol, regional anaesthesia, sevofluran, a neurone-specific enolase, carotid endarterectomy, highest mental functions, ceracson.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 5, pp. 64–72

References

- 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, no. 6, pp. 1415–1425.
- Dahl T., Aasland J., Romundstad P. et al. Carotid endarterectomy: time-trends and results during a 20-year period. *Int. Angiol.*, 2006, vol. 25, no. 3, pp. 241–248.
- Lehot J.J., Durand P.G. Anesthesia for carotid endarterectomy. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 2001, vol. 48, no. 10, pp. 499–507.
- Levin O.S., Ahmetov V.V., Golubeva L.V. *Neurology Journal*, 2006, no. 4, pp. 14–19 (in Russian).
- Pyshkina L.I., Kabanov A.A., Tekoeva A.R., Pirtshalaishvili Z.K. et al. *Journal of Neuropathology and Psychiatry*, 2011, vol. 111, no. 1, pp. 16–20 (in Russian).
- Yahno N.N., Fyodorova T.S., Damulin I.V., Shcherbyuk A.N. et al. *Journal of Neuropathology and Psychiatry*, 2011, vol. 111, no. 3, pp. 31–37 (in Russian).
- Babayan Ye., Zelman V.L., Polushin Yu.S. *Anesthesiology and resuscitation*, 2005, no. 4, pp. 4–14 (in Russian).
- Gusev N.B. *Sorosovsky educational magazine*, 1998, no. 5, pp. 2–9 (in Russian).
- Rebenko N.M., Autenshlyus A.I., Abramov V.V. et al.

- Neuroimmunology*, 2003, no. 1 (4), pp. 23–26 (in Russian).
10. Yepifantseva N.N., Borshchikova T.I., Churlyayev Yu.A. et al. *The General resuscitation*, 2009, no. 6, pp. 54–59 (in Russian).
 11. Karyakina G.M., Nadezhdin M.V., Khinko M.A. *Neurologic bulletin*, 2007, vol. XXXIX, no. 1, pp. 41–44 (in Russian).
 12. Chekhonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A. *Immunoassay agents*. Moscow, Medicine Publ., 2000. 415 p. (in Russian).
 13. 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. Pp. 113–119.
 14. Brott T., Adams H.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 1989, no. 20, pp. 964–970.
 15. Kumming T.B., Berhardt J., Linden T. *Stroke*, 2011, no. 4, pp. 3–19 (in Russian).
 16. Dubois B., Slacevsky A., Litvan I., Pillon B. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 2000, no. 55, pp. 1621–1626.
 17. Lezak M.D. *Neuropsychological Assessment*. N.Y., Oxford University Press, 1995. 349 p.
 18. Fedin A.I., Rumyantseva S.A. *Intensive therapy of an ischemic stroke. A management for doctors*. Moscow, Medical book Publ., 2004. 281 p. (in Russian).
 19. Tazaki Y., Sakai F. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a cholin precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 1988, no. 19, pp. 211–216.
 20. Wilterdink J. Choline precursors and acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 2002, no. 33, pp. 353–364.
 21. Alonso de Leciñana M., Gutiérrez M., Roda J.M., Carceller F., Díez-Tejedor E. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. *J. Neurol. Sci.*, 2006, vol. 247, pp. 121–129.
 22. Alvarez-Sabin J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*, 2011, vol. 42 (Suppl), pp. 40–43.
 23. Castellanos M., Sobrino T., Castillo J. Evolving paradigms for neuroprotection: molecular identification of ischemic penumbra. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006, vol. 21, no. 2, pp. 71–79.
 24. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C., Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology*, 1997, no. 49, pp. 671–678.
 25. Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J., Paul R.H., Gordon N., Sweet L. Long-term citicoline (Cytidine Diphosphate Choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes. *Cerebrovasc. Dis.*, 2003, no. 16, pp. 199–204.
 26. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002, vol. 33, no. 12, pp. 2850–2857.
 27. Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A., Sánchez V., Fernández-Tomé P., Leza J.C., Lorenzo P., Secades J.J., Lozano R., Dávalos A., Castillo J., Lizasoain I. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.*, 2005, no. 18, pp. 336–345.
 28. Glantz St. *The Medical and biologic statistics*. The lane with English. Moscow, Practice, 1998. 459 p. (in Russian).

Shmelev Vadim V. (✉), Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Neimark Mikhail I., Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

✉ **Shmelev Vadim V.**, тел. +7-913-080-6915; +7 (385-2) 24-23-95; e-mail: vsh270104@mail.ru