

Периоперационная нейропротекция системной гипотермией при каротидной эндартерэктомии

А. А. Сыроватский^{1*}, И. С. Симутис^{1,2}, А. В. Светликов^{1,3}, К. М. Лебединский^{2,4},
А. Н. Щеглов⁵, В. А. Ратников¹, Д. Е. Резничек², Е. В. Халдина²

¹ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., стр. 7–9

⁴ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

⁵ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Для цитирования: А. А. Сыроватский, И. С. Симутис, А. В. Светликов, К. М. Лебединский, А. Н. Щеглов, В. А. Ратников, Д. Е. Резничек, Е. В. Халдина. Периоперационная нейропротекция системной гипотермией при каротидной эндартерэктомии. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 28–37. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-28-37> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Андреевич Сыроватский, drsyrrovatskiy@yandex.ru

Резюме

Профилактика повреждения головного мозга (ГМ) при каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) остается актуальной. Одним из компонентов защиты ГМ при этих операциях может являться умеренная контролируемая общая гипотермия.

Цель исследования. Изучить нейропротективные возможности умеренной системной гипотермии при проведении каротидной эндартерэктомии.

Материалы и методы. В исследование включили 59 пациентов. Всем проводили КЭАЭ в условиях сочетанной анестезии. Пациентов разделили на 2 группы: основную (гипотермии, $n=33$) и сравнения (нормотермии, $n=26$). В обеих группах выполняли стандартные мероприятия по профилактике ишемии ГМ. В основной группе дополнительно проводили умеренную системную гипотермию в целевом температурном диапазоне 34–35°C. Когнитивные функции оценивали до операции, на 2-е, 5-е, 30-е сут послеоперационного периода при помощи нейрокогнитивных тестов. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics.

Результаты. Частота развития когнитивных расстройств в группе гипотермии составила 21,1%, в группе нормотермии — 26,9%. Послеоперационные когнитивные нарушения в группе нормотермии наблюдали чаще: на 5-е сут — у 15,38%, а на 30-е сут — у 11,5% пациентов против 12,1% и 6,1% в группе гипотермии, соответственно ($p<0,05$).

Заключение. Выявили нейропротективные возможности гипотермии в виде снижения выраженности когнитивных расстройств у пациентов основной группы. Необходимы дальнейшие исследования с целью выявления пациентов групп риска, у которых данный вид нейропротекции будет иметь наилучшие результаты. Необходимо также определение оптимальной методики гипотермии.

Ключевые слова: *нейропротекция системной гипотермией; терапевтическая гипотермия; умеренная гипотермия; каротидная эндартерэктомия*

Информация об авторах:

Алексей Андреевич Сыроватский: ORCID 0000-0002-4768-8856

Ионас Стасио Симутис: ORCID 0000-0002-2537-0142

Алексей Владимирович Светликов: ORCID 0000-0001-8652-8778

Константин Михайлович Лебединский: ORCID 0000-0002-5752-4812

Алексей Николаевич Щеглов: ORCID 0000-0002-3783-7918

Вячеслав Альбертович Ратников: ORCID 0000-0002-9645-8408

Дарья Евгеньевна Резничек: ORCID 0009-0001-6040-5144

Евгения Валерьевна Халдина: ORCID 0009-0007-2815-0616

Perioperative Neuroprotection with Systemic Hypothermia During Carotid Endarterectomy

Alexey A. Syrovatskiy^{1*}, Ionas S. Simutis^{1,2}, Alexey V. Svetlikov^{1,3},
Konstantin M. Lebedinsky^{2,4}, Alexey N. Shcheglov⁵, Vyacheslav A. Ratnikov¹,
Daria E. Reznichuk², Evgenia V. Khaldina²

¹ Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of Russia, 4 Ave. Culture, 194291 Saint Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., 199034 St. Petersburg, Russia

⁴ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

⁵ Central Clinical Hospital with Outpatient, Russian Presidential Administration Department, 15 Marshala Timoshenko Str., 121359 Moscow, Russia

Summary

Prevention of brain injury during carotid endarterectomy (CEA) remains a significant challenge. Moderate controlled systemic hypothermia may serve as a potential neuroprotective measure during these procedures.

Aim of the study. To investigate the neuroprotective effects of moderate systemic hypothermia during CEA.

Materials and methods. Fifty-nine patients undergoing CEA under combined anesthesia were included. Patients were divided into two groups: the hypothermia group ($N=33$) and the normothermia control group ($N=26$). Both groups received standard measures to prevent cerebral ischemia. The hypothermia group received additional moderate systemic hypothermia aimed at a temperature range of 34–35°C. Cognitive function was assessed preoperatively and at 2, 5, and 30 days postoperatively using neurocognitive tests. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics.

Results. The incidence of cognitive impairment was 21.1% in the hypothermia group and 26.9% in the normothermia group. Postoperative cognitive impairment was more common in the normothermia group: 15.38% on day 5 and 11.5% on day 30 postoperatively compared to 12.1% and 6.1% in the hypothermia group ($P<0.05$).

Conclusion. This study demonstrated the neuroprotective effects of hypothermia, manifested by a reduced severity of cognitive impairment in the hypothermia group. Further research is needed to identify high-risk patients who would benefit most from this neuroprotective strategy and to optimize hypothermia protocols.

Keywords: *neuroprotection by systemic hypothermia; therapeutic hypothermia; moderate hypothermia; carotid endarterectomy*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Alexey A. Syrovatsky: ORCID 0000-0002-4768-8856

Jonas S. Simutis: ORCID 0000-0002-2537-0142

Alexey V. Svetlikov: ORCID 0000-0001-8652-8778

Konstantin M. Lebedinsky: ORCID 0000-0002-5752-4812

Alexey N. Shcheglov: ORCID 0000-0002-3783-7918

Vyacheslav A. Ratnikov: ORCID 0000-0002-9645-8408

Daria E. Reznichuk: ORCID 0009-0001-6040-5144

Evgenia V. Khaldina: ORCID 0009-0007-2815-0616

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Стенозы сонных артерий являются причиной 20–40% всех инсультов [1–3]. Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) остается основной операцией по его вторичной профилактике [4, 5]. Однако данная операция не лишена осложнений и может являться самостоятельной причиной нарушения мозгового кровообращения с развитием транзиторного или стойкого неврологического дефицита, что создает задачу снизить риски операции и достичь большей безопасности оперативного вмешательства [4, 5]. Кроме ОНМК, есть и более легкие, но не менее неприятные для пациента последствия перенесенной операции и анестезии. Так, по имеющимся на сегодняшний день данным, до 25% пациентов, а по некоторым данным — и больше, сталкиваются с послеоперационными когнитивными расстройствами после КЭАЭ [6]. Этиология этих расстройств многофакторна и включает в себя, в том числе, интраоперационные причины развития когнитивных нарушений. Среди них мо-

жет быть как собственно ишемия, произошедшая в ходе операции, так и микроэмболия или транзиторная гипоперфузия, и тем более реперфузия после восстановления кровотока во внутренней сонной артерии [6]. Часто имеет место и комбинация разных факторов. В крупном мета-анализе, посвященном проблеме когнитивных нарушений после каротидной эндартерэктомии, включившем в себя 60 исследований и 4823 случаев вмешательств, авторы находят взаимосвязь развития когнитивной дисфункции после операции и наличия признаков гипо- и гиперперфузии в ходе операции. Кроме того, когнитивные нарушения чаще развивались у пациентов с более длительным периодом пережатия внутренней сонной артерии, что подтверждает имеющийся вклад особенностей проведения операции в их развитие [7]. Профилактика и устранение когнитивных расстройств в периоперационном периоде, вне зависимости от их причин, остаются одной из важных задач анестезиолога [8, 9].

В связи с этим в мировой практике сформировался большой опыт использования различных средств защиты головного мозга от ишемии и гипоперфузии: поддержание повышенного уровня артериального давления в момент пережатия внутренней сонной артерии (ВСА), поддержание высокой фракции кислорода в подаваемой дыхательной смеси (разумеется в тех случаях, когда проводится общая анестезия с ИВЛ), установка временного внутрипросветного шунта, использование метаболических средств нейропротекции и т. д. [10]. Вместе с тем, эти средства не дают гарантированной защиты головного мозга от повреждения, а в некоторых случаях и увеличивают его вероятность [11]. Дополнительным средством из комплекса мер защиты может являться управляемая умеренная гипотермия. Известны эффекты и роль применения терапевтической гипотермии в таких направлениях, как терапия при гипоксической энцефалопатии новорожденных, постренимационной болезни, а также применение локальной гипотермии в комплексной терапии ишемического инсульта [12, 13]. Обсуждаются различные механизмы нейропротективного эффекта охлаждения в таких ситуациях [14]. Сообщалось об успешном опыте использования локальной церебральной гипотермии для снижения объема повреждения головного мозга при ишемическом инсульте [13]. Кроме того, данный метод нейропротекции исследован при каротидной эндартерэктомии, где доказал свой нейропротективный вклад в метаболизм головного мозга при односторонней окклюзии ВСА. Однако в ходе оперативного вмешательства использование устройств для церебральной гипотермии может быть затруднено в силу технических особенностей проведения операции [15]. Для решения задачи интраоперационной нейропротекции при каротидной хирургии выглядит перспективным использование управляемой общей гипотермии в диапазоне темпе-

ратур от 34,0°C до 35,0°C [16]. Тем не менее, информация о ее защитных свойствах противоречива [17, 18]. Кроме того, неизвестны как оптимальный режим гипотермии, так и ее продолжительность для достижения наилучшего защитного эффекта. Не исключено, что в приведенных исследованиях положительное нейропротекторное влияние гипотермии могло нивелироваться нежелательными явлениями, связанными с глубиной гипотермии, сложностью и/или инвазивностью ее проведения и другими особенностями метода. Все это требует продолжения дальнейших исследований.

Материал и методы

Эффективность общей гипотермии оценивали в Северо-Западном окружном научно-клиническом центре им. Л. Г. Соколова (СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова, г. Санкт-Петербург) с сентября 2022 г. по ноябрь 2023 г. Провели пилотное одноцентровое рандомизированное исследование, одобренное локальным этическим комитетом СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова (протокол ЛЭК №6 от 22 августа 2022 г.).

Критерии включения, исключения и пострандомизационного исключения отображены в табл. 1.

По вышеуказанным критериям в исследование включили 59 пациентов, оперированных по поводу атеросклероза брахиоцефальных сосудов. Для предварительного расчета объема выборки использовали следующую формулу:

$$n = \frac{z^2 p(1-p)}{E^2}$$

где **n** — рассчитываемый объем выборки, **z** — коэффициент доверия, **p** — предполагаемая доля пациентов с послеоперационными когнитивными нарушениями, **E** — предел погрешности. При проведении расчета коэффициент **z** для стандартных условий (при уровне достоверности 95%) был равен 1,96. Предполагаемая доля пациентов с послеоперационными когнитивными нарушениями — 15% (ожидаемый уровень, согласно имеющимся литературным

Таблица 1. Критерии отбора пациентов в исследование.

Критерии		
включения	исключения	пострандомизационного исключения
1. Пациенты с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА), имеющие показания к проведению каротидной эндартерэктомии.	1. Лица, неспособные понять цели и задачи исследования.	1. Отзыв пациентом информированного согласия.
2. Мужчины и женщины старше 18 лет.	2. Пациенты с выраженным неврологическим дефицитом, не позволяющим провести нейрокогнитивное тестирование.	2. Отказ пациента от проведения дальнейших этапов нейрокогнитивного тестирования.
3. Согласие пациента на участие в исследовании.	3. Пациенты с терминальными стадиями хронических заболеваний.	
	4. Пациенты с критической ишемией нижних конечностей.	
	5. Пациенты с ИМТ больше 30.	
	6. Пациенты, участвующие в других исследованиях.	
	7. Прием фармакологических нейропротекторов.	

данным на момент последнего скрининга), используемый предел погрешности — 5%. Затем в полученный результат внесли поправку с учетом ограниченности генеральной совокупности до 100 пациентов по формуле:

$$n = \frac{n_0}{1 + (n_0 - 1) / N}$$

где n_0 — размер выборки, рассчитанный по предыдущей формуле, N — размер генеральной совокупности, N — скорректированный размер выборки для конечной совокупности.

Генеральная совокупность была ограничена до предполагаемого количества пациентов, которые могли пройти скрининг в течение периода проведения исследования.

В результате расчета размер выборки должен был составить 67 пациентов.

Первичной конечной точкой являлась частота развития когнитивных нарушений в группах. Вторичными конечными точками — развитие ОНМК, длительность госпитализации, летальность. У включенных пациентов данных исходов не регистрировали. Конечной точкой, для которой проводили расчет, являлась частота развития когнитивных нарушений в группах.

Всем пациентам выполнили каротидную эндартерэктомию. Не включили 8 пациентов: 3 пациента отказались от участия в исследовании, 4 пациента отказались от проведения когнитивного тестирования, 1 пациента выписали в день операции из-за развития острого респираторного заболевания. Пациентов рандомизировали методом конвертов на 2 группы: основную группу — группу умеренной общей гипотермии ($n=33$) и группу сравнения ($n=26$), в которой поддерживали нормотермию без термосберегающих воздействий. При рандомизации использовали непрозрачные конверты с двойным ослеплением. Блочную рандомизацию не использовали. Схему включения пациентов в исследование представили на рис. 1. Характеристику групп представили в табл. 2.



Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов в исследование.

Анестезия и фармакологическая нагрузка препаратами для анестезии может способствовать ухудшению когнитивных функций [19, 20]. В связи с этим, всем пациентам каротидную эндартерэктомию выполняли в условиях сочетанной анестезии: блокады шейного сплетения 0,5% раствором ропивакаина под контролем УЗИ в сочетании с общей анестезией. Индукцию общей анестезии в обеих группах осуществляли рутинным способом: фентанилом 1,5–2,0 мкг/кг, пропофолом 1,5–2,0 мг/кг, миорелаксацию — року-

Таблица 2. Характеристика групп пациентов, $Me (Q25-Q75)$ либо $n (%)$.

Показатели	Значения показателей в группах				z -оценка*, $n=30$	p
	Гипотермия, $n=33$		Нормотермия, $n=26$			
	Пропофол	Севоран	Пропофол	Севоран		
Возраст, годы	69,5 (64,75–75,5)	68 (65,5–75)	71 (69–75,5)	68,5 (64–73)	69 (61–71,5)	0,659
Пол						
муж	10 (66,67)	13 (72,22)	7 (63,64)	10 (66,67)	17 (56,67)	0,860
жен	5 (33,33)	5 (27,78)	4 (36,36)	5 (33,33)	13 (43,33)	
Курильщики	6 (40)	10 (55,56)	5 (45,45)	9 (60)	18 (60)	0,708
ОНМК/ТИА	5 (33,33)	6 (33,33)	4 (36,36)	5 (33,33)	7 (23,33)	0,898
Сахарный диабет	3 (20)	3 (16,67)	2 (18,18)	4 (26,67)	9 (30)	0,825
Артериальная гипертензия	13 (86,67)	17 (94,44)	9 (81,82)	12 (80)	25 (83,33)	0,782
Гиперлипидемия	4 (26,67)	6 (33,33)	5 (45,45)	9 (60)	13 (43,33)	0,402
ИБС	10 (66,67)	9 (50)	6 (54,54)	6 (40)	11 (36,67)	0,383
Нарушения ритма	2 (13,33)	1 (5,56)	0	3 (20)	4 (13,33)	0,510
Симптомный стеноз	4 (26,67)	6 (33,33)	5 (45,45)	4 (26,67)	1 (3,33)	0,026
Неврологический дефицит	2 (13,33)	3 (16,67)	1 (9,09)	3 (20)	0	0,203
Избыточный вес	2 (13,33)	1 (5,56)	1 (9,09)	2 (13,33)	10 (33,33)	0,106

Примечание. * — пациенты, не подвергавшиеся операции и анестезии, сходные по возрасту и срокам тестирования с пациентами групп нормо- и гипотермии.

Таблица 3. Характеристика проведенных операций и анестезий, Me (Q25-Q75) либо n (%).

Показатели	Значения показателей в группах						p*
	Гипотермия, n=33			Нормотермия, n=26			
	Всего	Севоран	Пропофол	Всего	Севоран	Пропофол	
Продолжительность операции, мин	130 (107,5–145)	135 (115–159)	125 (110–132)	120 (111,3–135)	120 (105–145)	120 (115–140)	0,738
Продолжительность анестезии, мин	220 (145–236,3)	225 (175–245)	205 (170–212,5)	200 (177,5–210)	195 (145–227,5)	192,5 (176,25–207,5)	0,289
Продолжительность пережатия ВСА, мин	53 (38,8–61,3)	60 (45–72,5)	40 (40–50)	40 (40–55)	50 (35–57,5)	45 (40–55)	0,257
Использование ВВШ	3 (9,09)	2 (13,33)	1 (9,09)	3 (11,54)	1 (5,56)	2 (13,33)	0,655
Классическая техника КЭАЭ	3 (9,09)	1 (6,67)	2 (18,18)	3 (11,54)	2 (11,11)	1 (6,67)	0,705
Эверсионная техника КЭАЭ	30 (90,91)	17 (94,44)	13 (86,67)	23 (88,46)	13 (86,67)	10 (90,91)	0,299
Кровопотеря, мл	40 (30–50)	50 (35–55)	50 (35–55)	40 (30–50)	40 (27,5–50)	40 (30–50)	0,523
Балл по шкале Алдрета	9 (8–9,3)	9 (8,5–9,5)	9 (8,5–10)	9 (8–10)	9 (8–9,5)	9 (8–10)	0,894

Примечание. * — межгрупповое сравнение по общим значениям графы «Всего».

ронием 0,6–0,8 мг/кг, поддержание анестезии осуществляли севофлураном (0,8–1,0 МАС) или пропофолом в дозировке 3–4 мг/кг/ч. Препарат для поддержания анестезии выбирал анестезиолог. Двойную рандомизацию в исследовании не использовали.

Поскольку гипотермия может влиять на фармакокинетику пропофола и миорелаксантов, их дозировки в основной группе корректировали в зависимости от данных монитора глубины анестезии и нервно-мышечной проводимости.

В интраоперационном периоде в дополнение к Гарвардскому стандарту мониторинга, использовали инвазивное измерение артериального давления, мониторинг глубины угнетения сознания (GE Healthcare M-Entropy), мониторинг нейромышечной проводимости (NMT GE Healthcare), регистрировали данные церебральной оксиметрии при помощи инфракрасной спектрометрии в ближнем диапазоне (Somanetics Invos), параметры кислотно-основного состояния и газов крови на всех этапах проведения гипотермии (перед ее началом, на целевом уровне, перед началом согревания), состояние коагуляции (АСТ), параметры ИВЛ. Для термометрии температурные датчики устанавливали в ретроперикардиальный сегмент пищевода и подмышечную впадину. Оценку пробуждения и восстановления пациентов после анестезии проводили по шкале Алдрета. Основные характеристики операции и анестезии в обеих группах отразили в табл. 3.

Описание методики гипотермии. В основной группе после вводной анестезии и установки температурных датчиков в ретроперикардиальный сегмент пищевода и подмышечную впадину, инициировали процесс управляемой гипотермии аппаратом Гипотерм (Медмос, Россия) с целевой центральной температурой 34,0–35,0°C. Охлаждение осуществляли при помощи теплообменного матраса и одеяла. На устройстве гипотермии устанавливали температуру теплоносителя и целевую температуру охлаждения, по достижению которой процесс охлаждения останавливали и проводили ее поддержание в целевом диапазоне. В большинстве случаев к моменту пережатия ВСА достигалась целевая температура охлаждения. Гипотермию поддерживали до момента

снятия зажима с внутренней сонной артерии. Параметры мониторинга проведения охлаждения (центральная и периферическая температура тела, температура теплоносителя, нежелательные явления) регистрировали в протоколе каждые 10 мин. Методика гипотермии соответствовала имеющемуся отечественному и мировому опыту [12, 21]. Затем инициировали процесс согревания. Устанавливали целевую температуру 36,0°C. Поскольку процесс охлаждения имеет инертность, согревание не начинали сразу, а темп его не превышал 0,5°C в ч. После окончания операции согревание продолжали в отделении интенсивной терапии при помощи устройств конвекционного обогрева.

В обеих группах проводили защиту головного мозга от гипоперфузии при помощи описанных в литературе рутинных способов: поддержание системного артериального давления выше исходного уровня на 20–25%, повышение концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси до FiO₂ 0,9, установка временного внутрисосудистого шунта при снижении значений церебральной оксигенации ниже 15% от исходного уровня. В сомнительных ситуациях дополнительно осуществляли контроль ретроградного давления в культе внутренней сонной артерии [11, 10]. Регистрировали нежелательные явления проведения гипотермии интраоперационно и в послеоперационном периоде (нарушения коагуляции, электролитные расстройства, нарушения ритма сердца, послеоперационная дрожь, периоперационные инфекционные осложнения) в соответствии с принятым ESAIC перечнем осложнений периоперационного периода [22].

Для оценки когнитивной функции использовали стандартные шкалы MMSE, МОСА, и TMT (тест прокладывания пути) исходно, на 2-е, 5-е и на 30-е сут послеоперационного периода. Оценку проводил ангионевролог, который не знал о принадлежности пациента к той или иной группе.

Так как тесты для оценки когнитивного статуса пациентов имеют разную размерность, то для сравнения результатов тестирования использовали Z-оценку [23]. Тестировали пациентов той же возрастной группы, не подвергавшихся операции и анестезии —

3-я группа (Z -оценка, $n=30$), в те же сроки, что и пациенты из групп нормо- и гипотермии.

Стандартизированное значение Z рассчитывали для каждого пациента из обычного результата теста по следующей формуле:

$$Z = \frac{x - X}{SD}$$

где x — результат обычного теста для конкретного пациента, X — среднее значение и SD — стандартное отклонение для данного теста.

Критерием развития послеоперационных когнитивных нарушений (ПКН) у пациента считали наличие показателей Z -оценки тестов, отклоняющихся на $-1,96 SD$ и более от результатов исходного тестирования не менее, чем в двух тестах. При сохранении этих изменений свыше 30 дней судили о наличии у пациента послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), при диагностике в более ранние сроки — о замедленном нейрокогнитивном восстановлении [24]. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS 26 с помощью методов непараметрической статистики. Результаты представили в форме медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q25$ – $Q75$). Для сравнения количественных переменных между группами использовали критерий Краскела–Уоллиса. При сравнительном анализе 2-х независимых групп — U -критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$. Использовали двустороннее p -значение.

Результаты и обсуждение

Характеристика групп была однородной (табл. 2, 3). Среди исследуемых пациентов у 24 (41%) выявили стеноз правой сонной артерии, в то время как у 35 (59%) пациентов диагностировали стеноз левой сонной артерии. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями в анализируемой когорте пациентов были артериальная гипертензия (86,4%), ишемическая болезнь сердца (57,6%) и сахарный диабет (20,3%). В основной группе (гипотермии) и группе сравнения (нормотермии) 10 и 9 пациентов, соответственно, ранее перенесли транзиторную ишемическую атаку или инсульт в оперируемом артериальном бассейне.

Результаты исследования показали, что системное охлаждение до целевой температуры $34,0$ – $35,0^\circ\text{C}$, начатое до пережатия сонной артерии и поддерживаемое во время него, технически просто осуществимо и безопасно.

Так, длительность операций в обеих группах и время пережатия сонной артерии статистически значимо не различались: 120 (111,3–135) мин в группе сравнения, и 130 (107,5–145) мин в основной группе. Продолжительность пережатия ВСА в основной и группе сравнения со-

ставляла 53 (38,8–61,3) мин и 40 (40–55) мин ($p=0,78$), соответственно. Статистически значимой разницы между группами в дозе и длительности симпатомиметической поддержки не было. Среднее артериальное давление во время пережатия сонной артерии поддерживали выше исходного в обеих группах, учитывали данные церебральной оксиметрии. Ни у кого из исследуемых пациентов с использованием стандартного режима антибактериальной профилактики не отметили развития инфекционных осложнений.

У одного пациента в основной группе и у одного пациента из группы сравнения в раннем послеоперационном периоде регистрировали пароксизм фибрилляция предсердий (ФП) на фоне ранее диагностированной пароксизмальной ФП. У одного пациента из группы сравнения отметили потребность в продленном введении норадреналина в связи с сохраняющейся гипотензией. В течение первых часов потребность в ведении вазопрессоров прекратилась. Пятерым пациентам из общего числа пациентов потребовалось введение наркотических анальгетиков в 1-е сут. Всем остальным пациентам проводили упреждающую анальгезию нестероидными противовоспалительными препаратами. В целом, по стандартным критериям осложнений периоперационного периода существенных межгрупповых отличий не выявили. Однако выявили особенности, специфичные для проведения гипотермии.

Частоту развития ПКН представили на рис. 2. В основном они проявлялись замедленным нейрокогнитивным восстановлением. Частота их развития на 2-е сут в группе гипотермии составила 21,2%, в группе нормотермии — 26,9%. Часте ПКН наблюдали в группе нормотермии: на 5-е сут у 15,4%, а на 30-е сут — у 11,5% паци-

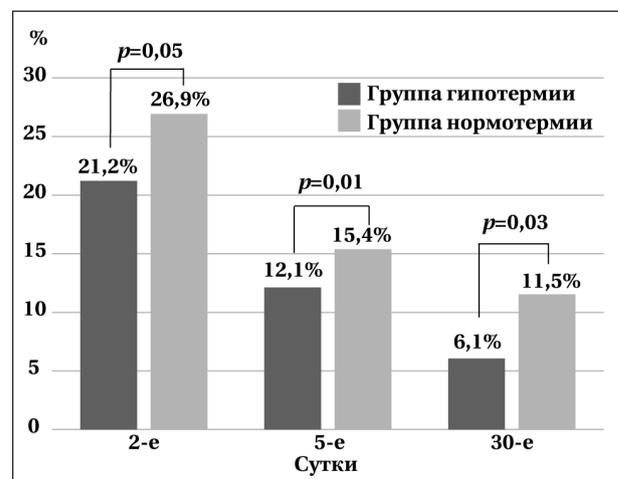


Рис. 2. Частота послеоперационных когнитивных нарушений.

ентов против 12,1 и 6,1% в группе гипотермии соответственно ($p < 0,05$). Через месяц после проведенного оперативного вмешательства у 4 (12,1%) пациентов в группе гипотермии наблюдали улучшение когнитивных функций, а в группе нормотермии — только у одного (3,8%).

Внутри каждой группы дополнительно анализировали данные в зависимости от способа поддержания анестезии: севофлураном или пропофолом. Отметим тенденцию к более частому развитию когнитивных нарушений у пациентов, получавших севоран. ПКН развились у двух таких пациентов в группе гипотермии, в то время как у пациентов, получавших пропофол, когнитивные нарушения не выявили. Такую же тенденцию отметили и в группе нормотермии: ПКН выявили у 2 из 15 пациентов, получавших севоран, и у 1 из 11 пациентов, получавших пропофол.

Полученные результаты, касающиеся безопасности проведения умеренной гипотермии при каротидной эндартерэктомии, соответствуют имеющимся литературным данным. Так S. Candela и соавт. [15] осуществляли охлаждение пациентов до 34,5–35,0°C с помощью устройства инвазивной терморегуляции. Авторы пришли к выводу, что гипотермия в данном температурном диапазоне не вызывает клинически значимых нежелательных явлений, а дрожь легко купируется медикаментозными средствами. К таким же общим выводам приходят авторы исследований, посвященных применению «легкой» гипотермии в нейрохирургии [25]. Тем не менее, в исследовании M. Todd и соавт., посвященном применению терапевтической гипотермии при операциях по клипированию аневризм сосудов головного мозга, отмечена более высокая частота развития бактериемии в группе гипотермии, а также более частая потребность в продленной вентиляции легких из-за недостаточного согревания пациентов после завершения гипотермического этапа. Однако исследователи проводили охлаждение до 33,5°C, что ниже целевого диапазона нашего исследования. Управляемая гипотермия довольно легко реализуемый метод нейропротекции в ходе КЭАЭ. Продолжительность операции исключает чрезмерно длительный период гипотермии, снижая возможные неблагоприятные явления.

В целом, частота развития ПКН сопоставима с данными других исследователей. Так, по результатам проведенного P. Aceto и соавт. [7] мета-анализа по проблеме развития когнитивных нарушений после КЭАЭ, общая частота их развития составила 14,1%, а частота замедленного когнитивного восстановления — 20,5%. Однако в отдельных исследованиях, включенных в анализ, этот показатель выше и достигал 45%. Стоит

обратить внимание, что частота встречаемости ПКН через месяц после КЭАЭ в приведенном исследовании ниже, чем в некоторых других. В исследовании K. Relander [26] когнитивный дефицит сохранялся спустя 3 мес. после операции у 44% пациентов. Возможно, такой высокий процент выявления когнитивной дисфункции был связан с использованием более обширной панели нейропсихологического тестирования. Так, в работе T. V. Клыпа [27], посвященной ПКН у кардиохирургических больных, при использовании панели тестирования, состоящей из 4 тестов, различная степень когнитивной дисфункции наблюдалась у 30–70% пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Безусловно, когнитивные нарушения у рассматриваемой категории пациентов связаны не только с интраоперационными факторами риска. Им могут способствовать такие факторы, как неоптимальная медикаментозная терапия атеросклероза и сопутствующих заболеваний, прогрессирование других серьезных системных заболеваний, наличие заболеваний центральной нервной системы и некоторые другие факторы [26]. Однако опираясь на данные выполненного исследования, можно полагать, что интраоперационные риски и возможность их модификации вносят существенный вклад в исход лечения.

Так, используя гипотермическую нейропротекцию в ходе операции в совокупности с другими общепринятыми методами защиты головного мозга от повреждения, удалось снизить выраженность когнитивных нарушений в сравнении с группой нормотермии. В группе нормотермии отметили более частое замедленное нейрокогнитивное восстановление у асимптомных пациентов по сравнению с симптомными. В группе гипотермии у симптомных и асимптомных пациентов таких различий не наблюдали.

В исследовании Trae R. Robison и соавт. авторы не находят различий в частоте развития когнитивных нарушений в подгруппах симптомных и асимптомных пациентов, однако отмечают, что у бессимптомных пациентов особенно заметно положительное влияние статинов и аспирина в контексте развития ПКН. Возможно, что совокупность этих факторов является показателем того, что асимптомные пациенты могут быть особенно уязвимы и нуждаются в усиленной нейропротекции. Это особенно важно, если учитывать тот факт, что хирургическое лечение асимптомных пациентов дает лучшие результаты профилактики ишемического события, нежели симптомных [28, 29].

Отметили тенденцию к увеличению частоты развития ПКН при применении севорана в обеих группах. Хотя наши данные и не имеют статистической значимости в силу небольшой

выборки, они подтверждаются имеющейся информацией других исследователей. Так в мета-анализе, включающем в себя 34 исследования с участием 4314 пациентов пожилого возраста, частота развития послеоперационных когнитивных нарушений составила 16,8% в группе пропофола и 24,0% в группе севофлурана [31].

По данным литературы, дрожь является наиболее распространенным нежелательным явлением при проведении управляемой гипотермии [30]. Получили клиническое подтверждение этого. У 4 пациентов (12%) регистрировали дрожь в раннем послеоперационном периоде сразу после пробуждения. У двух из этих четырех пациентов проводили избыточное (т. е. выходящее за пределы целевых цифр) охлаждение в ходе операции (до 33,5°C), что удлиняло процесс согревания. Избыточность охлаждения связывали с имеющейся инерционностью используемого способа охлаждения. Других серьезных нежелательных явлений, которые могли быть связаны с гипотермией, не отметили.

В литературе для снижения порога дрожи описано применение меперидина, магнезии, трамадола [30]. Поскольку дрожь потенциально неблагоприятно влияет на пациента, ее быстро купировали медленным внутривенным введением 25% раствора сульфата магния.

Отдельного внимания заслуживает вопрос согревания пациентов после проведения гипотермии. Некоторые исследователи в своих работах пробуждали пациентов и экстубировали трахею только после достижения нормотермии. В частности, М. М. Todd и соавт. [25], пробуждали пациентов через несколько часов в ОРИТ. Это, в том числе, могло способствовать большей частоте инфекционных осложнений в их наблюдениях. Однако другие авторы сообщают о том, что легкая гипотермия в приведенном температурном диапазоне легко переносится пациентами и без наркоза: дискомфорт, вызываемый подобным режимом, купируется умеренной седацией и препаратами, уменьшающими дрожь [30].

В обзорной статье S. Inoue [21], посвященной вопросу использования терапевтической гипотермии в интраоперационном периоде, автор заключает, что экстубировать трахею, при отсутствии других противопоказаний, можно в операционной. При необходимости нужно продолжать седацию до полного согревания

пациента. Мы также не дожидались достижения нормотермии, а проводили пробуждение и экстубацию трахеи на фоне начатого плавного согревания. Остаточная седация, сохраняющаяся у пациентов после анестезии, нивелировала возможный субъективный дискомфорт, вызванный гипотермией. К тому же, ключевым моментом при согревании является предотвращение развития гипертермии у пациентов в послеоперационном периоде. Даже незначительная гипертермия заметно усугубляет ишемические повреждения головного мозга и потенциально приводит к ухудшению результатов когнитивного тестирования [13].

Вероятно, низкая частота нежелательных явлений была связана как с режимом гипотермии, так и непродолжительным периодом ее воздействия. Кроме того, небольшая раневая поверхность, отсутствие существенной потери крови в ходе операции делали процесс гипотермии хорошо управляемым и в большинстве случаев позволяли избегать чрезмерного охлаждения или длительного согревания.

Ограничением исследования является отсутствие зарегистрированного протокола в реестре. Несмотря на это, с целью минимизации риска субъективных изменений и интерпретаций, строго придерживались протокола, согласованного до начала проведения клинического исследования. Из 64 рандомизированных пациентов, 5-м заключительное когнитивное тестирование не проводили, что могло повлиять на результаты оценки выраженности ПКН.

Заключение

Управляемая гипотермия является безопасным и легко воспроизводимым методом нейропротекции при каротидной эндартерэктомии с минимальным количеством нежелательных эффектов.

Использование управляемой гипотермии в совокупности с другими методами защиты и профилактики ишемического повреждения головного мозга снижает выраженность ПКН.

Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальной глубины и продолжительности гипотермии и выявления пациентов наиболее значимых групп риска, у которых использование данного метода нейропротекции приносило бы лучший результат.

Литература

1. *Верещагин Н. В., Пирадов М. А., Суслина З. А.* Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей. Москва: Интермедика; 2002: 208. *Vereshchagin N. V., Piradov M. A., Suslina Z. A.* Stroke. Principles of diagnosis, treatment and prevention. A short guide for physicians. Moscow: Intermedica, 2002: 208. (in Russ.).
2. *Grotta J. C.* Clinical practice. Carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2013; 369 (12): 1143–1150. DOI: 10.1056/NEJMcpr1214999. PMID: 24047063.
3. *Rerkasem A., Orrapin S., Howard D. P., Rerkasem K.* Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 9 (9): CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub4. PMID: 32918282.
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators; *Barnett H. J. M., Taylor D. W.,*

- Haynes R. B., Sackett D. L., Peerless S. J., Ferguson G. G., Fox A. J., et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325 (7): 445–453. DOI: 10.1056/NEJM199108153250701. PMID: 1852179.
5. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *JAMA.* 1995; 273 (18): 1421–1428. PMID: 7723155.
 6. Heyer E. J., Gold M. I., Kirby E. W., Zurica J., Mitchell E., Hazlun H. J., Teverbaugh L., et al. A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2008; 107 (2): 636–642. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181770d84. PMID: 18633045.
 7. Aceto P, Lai C., De Crescenzo F, Crea M. A., Di Franco V, Pellicano G. R., Perilli V, et al. Cognitive decline after carotid endarterectomy: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2020; 37 (11): 1066–1074. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001130. PMID: 31860600.
 8. Александрович Ю. С., Акименко Т. И., Пшениснов К. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019; 16 (4): 5–11. Alexandrovich Y. S., Akimenko T. I., Pshenishnov K. V. Postoperative cognitive dysfunction — is it a problem for the anesthesiologist-resuscitator? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii.* 2019; 16 (4): 5–11. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11.
 9. Щеголев А. В., Лахин Р. Е., Кучина С. Н., Спивак Д. Л., Шаповалов И. С., Спивак И. М. Влияние метода анестезии на послеоперационные когнитивные нарушения при многократных оперативных вмешательствах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: пилотное исследование. *Анестезиология и реаниматология.* 2023; 6: 29–35. 1. Shchegolev A. V., Lakhin R. E., Kuchina S. N., Spivak D. L., Shapovalov I. S., Spivak I. M. Influence of anesthetic technique on postoperative cognitive impairment following multiple surgical interventions in patients with severe concomitant injury: a pilot study. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2023; 6: 29–35. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202306129.
 10. Howell S. J. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth.* 2007; 99 (1): 119–131. DOI: 10.1093/bja/aem137. PMID: 17556351.
 11. Simon M. V., Malcharek M., Ulkatan S. Monitoring in carotid endarterectomy. *Handb Clin Neurol.* 2022; 186: 355–374. DOI: 10.1016/B978-0-12-819826-1.00015-6. PMID: 35772895.
 12. Шевелев О. А., Петрова М. В., Саидов Ш. Х., Ходорович Н. А., Прадхан П. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор). *Общая реаниматология.* 2019; 15 (6): 94–114. Shevelev O. A., Petrova M. V., Saidov Sh. Kh., Khodorovich N. A., Pradkhan P. Neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2019; 15 (6): 94–114. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.
 13. Задворнов А. А., Григорьев Е. В. Целое управление температурой у новорожденных при проведении общей терапевтической гипотермии. *Анестезиология и реаниматология.* 2022; (3): 5557. Zadvornov A. A., Grigoriev E. V. Targeted temperature management in neonates during general therapeutic hypothermia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2022; (3): 5557. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202203155.
 14. Ивкин А. А., Балахнин Д. Г., Борисенко Д. В., Григорьев Е. В. Возможности церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2023; 20 (1): 89–96. Ivkin A. A., Balakhnin D. G., Borisenko D. V., Grigoriev E. V. Opportunities of cerebroprotection in children in cardiac surgery (review of literature). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii.* 2023; 20 (1): 89–96. (in Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-89-96.
 15. Чернявский А. М., Ломиворотов В. Н., Дерягин М. Н., Струнин О. В., Столяров М. С. Кислородное обеспечение головного мозга в условиях краниocereбрального охлаждения на этапах операции каротидной эндартерэктомии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2003; 2: 38–41. Chernyavskiy A. M., Lomivorotov V. N., Deryagin M. N., Strunin O. V., Stolyarov M. S. Cerebral oxygen supply in craniocerebral cooling at stages of carotid endarterectomy surgery. *Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery = Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya.* 2003; 2: 38–41. (in Russ.).
 16. Candela S., Dito R., Casolla B., Silvestri E., Sette G., Filippi F, Taurino M., et al. Hypothermia during carotid endarterectomy: a safety study. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0152658. DOI: 10.1371/journal.pone.0152658. PMID: 27058874.
 17. Garrido C. C., Gallego B. R. García J. C.S., Martín J. C., Troya M. M., Blanque R. R. The effect of therapeutic hypothermia after cardiac arrest on the neurological outcome and survival—a systematic review of RCTs published between 2016 and 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (22): 11817. DOI: 10.3390/ijerph182211817. PMID: 34831572.
 18. Habibi V., Habibi M. R., Habibi A., Zeydi A. E. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: meta-analysis and meta-regression. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29 (10): 1211–1219. DOI: 10.17219/acem/121920. PMID: 33064380.
 19. Луговой А. В., Пантелеева М. В., Надькина Е. Д., Овезов А. М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2018; 4: 57–64. Lugovoy A. V., Panteleeva M. V., Nadjkina E. D., Ovezov A. M. Intraoperative prevention of cognitive impairment in total intravenous anesthesia in school-age children: randomized clinical trial. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova* 2018; 4: 57–64.
 20. Сыроватский А. А., Сайганов С. А., Лебединский К. М. Мотивы выбора метода анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии. *Анестезиология и реаниматология.* 2022; 2: 7379. Syrovatskiy A. A., Saiganov S. A., Lebedinsky K. M. Anesthesia technique choice motives for carotid endarterectomy. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2022; 2: 7379. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202202173.
 21. Inoue S. Temperature management for deliberate mild hypothermia during neurosurgical procedures. *Fukushima J Med Sci.* 2022; 68 (3): 143–151. DOI: 10.5387/fms.2022-28. PMID: 36517037.
 22. Jammer I., Wickboldt N., Sander M., Smith A., Schultz M. J., Pelosi P, Leva B., et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32 (2): 88–105. DOI: 10.1097/EJA.000000000000118. PMID: 25058504.
 23. Субботин В. В., Душин И. Н., Камнев С. А., Антипов А. Ю. Некоторые аспекты формирования Z-счета для оценки когнитивных расстройств. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020; 17 (5):

- 25–30. Subbotin V. V., Dushin I. N., Kamnev S. A., Antipov A. Yu. Certain aspects of using Z-score to assess cognitive disorders. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii* 2020; 17 (5): 25–30. (in Russ.).
DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-25-30.
24. Evered L., Silbert B., Knopman D. S., Scott D. A., DeKosky S. T., Rasmussen L. S., Oh E. S., et al; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth.* 2018; 121 (5): 1005–1012.
DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087. PMID: 30336844.
25. Todd M. M., Hindman B. J., Clarke W. R., Torner J., C.; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med.* 2005; 352 (2): 135–145. PMID: 15647576.
26. Relander K., Hietanen M., Nuotio K., Ijäs P., Tikkala I., Saimanen E., Lindsberg P. J., et al. Cognitive dysfunction and mortality after carotid endarterectomy. *Front Neurol.* 2021; 11: 593719.
DOI: 10.3389/fneur.2020.593719. PMID: 33519678.
27. Клыпа Т. В., Антонов И. О., Вавакин А. С. Динамика когнитивного статуса кардиохирургических больных и предикторы его нарушения. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (1): 18–23. Клыпа Т. В., Антонов И. О., Вавакин А. С. The cognitive status dynamics of cardiosurgical patients and the predictors of its disturbance. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziology i Reanimatologiya.* 2016; 61 (1): 18–23. (in Russ.).
DOI 10.18821/0201-7563-2016-61-1-18-23.
28. Прямыков А. Д., Миронков А. Б., Лолуев Р. Ю., Хрипун А. И. Каротидная эндартерэктомия и стентирование внутренней сонной артерии у пациентов старших возрастных групп (обзор литературы). *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко.* 2021; 85 (1): 113–117. Прямыков А. Д., Миронков А. Б., Лолуев Р. Ю., Хрипун А. И. Carotid endarterectomy and carotid artery stenting in advanced age patients (literature review). *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko.* 2021; 85 (1): 113–117. (in Russ.&Eng.).
DOI: 10.17116/neiro202185011113.
29. Oh E. C., Sridharan N. D., Avgerinos E. D. Cognitive function after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2023; 64 (3): 317–321.
DOI: 10.23736/S0021-9509.23.12632-2. PMID: 36897209.
30. Jackson T. C., Kochanek P. M. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2019; 9 (1): 13–47.
DOI: 10.1089/ther.2019.0001. PMID: 30802174.
31. Zeng K., Long J., Li Y., Hu J. Preventing postoperative cognitive dysfunction using anesthetic drugs in elderly patients undergoing noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. 2023; 109 (1): 21–31.
DOI: 10.1097/JS9.0000000000000001. PMID: 36799783.

Поступила 09.08.2024
Принята в печать 28.12.2024