МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА по НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Марина Петрова Кръстева

Интракраниални стенози – диагностика, клинични характеристики и терапевтично поведение

Научна специалност: 03.01.19. Неврология

ДИСЕРТАЦИЯ

За присъждане на образователна и научна степен

„Доктор по медицина“

Научен ръководител

Проф. д-р Евгения Василева Русчева, д.м.н.

Научен консултант

Доц. д-р Мириам Р. Хелднер

София

2021

Съдържание:

Използвани съкращения …… 4

Въведение…… 6

Глава I: Литературен обзор

Интракраниални стенози – епидемиология…… 8

Интракраниални стенози – етиология……..... 10

Рискови фактори за възникване на интракраниални стенози. 12

Асимптоматични интракраниални стенози…… 27

Симптоматични интракраниални стенози……..……... 29

Диагностика на интракраниалните стенози…..……..... 32

Терапевтично поведение при пациенти със симптоматични интракраниални стенози……..……. 36

Съвременни препоръки за терапевтично поведение……. 52

Прогностични фактори при пациенти със симпатоматични интракраниални стенози…… 55

Изводи от литературния обзор…… 62

Глава II: Цел и задачи……..…… 63

Глава III: Методи…… 65

Глава IV: Клиничен контингент……. 70

Глава V:

Резултати…… 75

Честота на пациентите със симптоматични интракраниални стенози сред хоспитализирани пациенти с остър исхемичен мозъчен

инсулт…….. 75

Рискови фактори за развитието на интра- и екстракраниални стенози…… 86

Ранни рецидиви на исхемични мозъчносъдови инциденти при пациенти със симптоматични интракраниални стенози……. 103

Връзка на степента на интракраниалното стенозиране и тежестта на неврологичния дефицит…….. 108

Терапевтично поведение при пациенти с исхемичен инсулт и интракраниални стенози……..……. 115

Глава VI: Обсъждане…… 123

Глава VII: Изводи…….. 145

Глава VII: Приноси…… 147

Глава VIII: Библиография……... 148

Глава IX: Приложения……..… 176

Глава X: Публикации във връзка с дисертационния труд.. 181

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН – артериално налягане

АХ – артериална хипертония

БА – базиларна артерия

ВА – вертебрална артерия

ВСА – вътрешна сънна артерия

ДС – доплерова сонография

ДСА- дигитална субтракционна ангиография

ЗД – Захарен диабет

ЗМА – задна мозъчна артерия

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИКАС – интракраниална атеросклеротична стеноза

ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт

ИТМ – индекс на телесна маса

КТ – компютърна томография

КТА – компютър-томографска ангиография

МЕС – микроемболични сигнали

МРА – магнитно-резонансна ангиография

МРТ – магнитно-резонансна томография

МСБ – мозъчносъдова болест

ОСА – обща сънна артерия

ПМА – предна мозъчна артерия

СА – сънна артерия

САК – субарахноиден кръвоизлив

СЗО – Световна здравна ораганизация

СМА – средна мозъчна артерия

ТДС – транскраниална доплерова сонография

ТИА – транзиторна исхемична атака

ФМД – фибромускулна дисплазия

ЦКДС **–** цветно-кодирана дуплекс сонография

AHA – American Heart Association

ASA – American Stroke Association

BMI – Body mass index

CI – Confidence interval

DWI – Diffusion Weighted Imaging

ESO – European Stroke Association

FLAIR – FLuid Attenuated Inversion Recovery

HR – Hazard ratio

mRS – modified Rankin score

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

OR – Odds ratio

SD – Standard Deviation

SWI – Susceptibility weighted imaging

TICI- Thrombolysis in Cerebral Infarction

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчносъдовите заболявания (МСБ) заемат представляват медицински и социален проблем в световен мащаб поради високата заболеваемост, смъртност и инвалидност, които причиняват.

Според данни на Световната здравна организация (СЗО) мозъчният инсулт (МИ) засяга 15 млн. души в света годишно, като 1/3 от случаите са с летален изход, в 1/3 - инсултът причинява тежка инвалидизация и при 1/3 се постига добро обратно развитие на неврологичната симптоматика (Feigin, V., 2003; Ovbiagale, B., 2011). В Европа честотата на МСБ варира от 95 до 290/100 000 жители, т.е. около 1,1 млн. европейци преживяват мозъчен инсулт (МИ) годишно, а поради нарастването на продължителността на живота се очаква техният брой да се увеличи до 1,5 млн. годишно до 2025 год. (Bejot, Y., 2016). Заболяемостта и смъртността в Централна и Източна Европа са по-високи в сравнение с тези в Северна, Южна и Западна Европа (Truelsen, T., 2006).

В България МСБ стои на едно от първите места сред социално значимите болести поради високия леталитет и тежката инвалидизация на преживелите мозъчен инсулт пациентите. Годишно в страната се регистрират около 40000 пациенти с мозъчен инсулт, от които около 8000 завършват с летален изход, а 28 600 остават с различна степен на инвалидност. Освен това, мозъчните инсулти са най-честата причина за възникване на епилепсия в зряла възраст, както и

втората по честота причина за развитие на деменция. Те са една от честите причини за депресия в напреднала възраст. (Национален консенсус, 2021).

Исхемичните мозъчни инсулти (ИМИ) са най-честите остри нарушения на мозъчното кръвообращение, съставляващи 88% от всички инсулти.

Интракраниалните атеросклеротични стенози (ИКАС) са една от най-честите причини за възникването на ИМИ в световен мащаб. Съществуват различия в честотата на интракраниалните стенози в зависимост от етническата принадлежност на пациентите. ИКАС са най-честата причина за ИМИ при пациентите от азиатски произход, докато в европейската раса се срещат сравнително по-рядко.

Съвременните невроизобразяващи технологии все по-често установяват интракраниалните стенози като етиопатогенетичен фактор за развитието на исхемични мозъчносъдови инциденти.

В последните години се натрупаха нови данни за рисковите фактори, които имат значение за възникването и развитието на ИКАС.

Оптималното терапевтично поведение при пациенти със симптоматични ИКАС все още остава въпрос на дискусия.

Натрупването на данни от литературата за етиологията, патогенезата, патофизиологията и клиничната изява на симптоматичните интракраниални стенози обособява диагностицирането и лечението им като важен аспект от цялостното лечение на пациенти с исхемични инсулти.

ГЛАВА I: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Епидемиология на интракраниалните стенози

Интракраниалните атеросклеротични стенози (ИКАС) са сред водещите причини за исхемичен мозъчен инсулт в световен мащаб. Тяхното разпространение сред различните популационни групи е неравномерно. ИКАС се установяват най-често сред азиатци (50%), африканци (25%-30%), латиноамериканци (15%) и сравнително по-рядко сред европейци (5-10%). (Wong, L.K., 2006; Qureshi, A.I., 2014; White, H., 2005; Sacco, R.L., 1995).

Въпреки високата им честота сред азиатците, те не са еднакво разпространени в отделните азиатски страни – например, в Китай, Тайланд и Сингапур ИКАС са причина за около 50% от всички исхемични инсулти и за близо две трети от всички транзиторни исхемични атаки, докато в Япония се отчита значително нарастване и на честотата на екстракраниалните атеросклеротични стенози (Bang, O.Y., 2009; Nam, H.S., 2006; Suh, D.C., 2003). В САЩ около 10% от всички общо 900 000 исхемични инсулти и транзиторни исхемични атаки годишно са следствие на ИКАС (Chimowitz, M.I., 2005).

Причините за неравномерното разпространение на ИКАС все още остават неизяснени. На първо място се предполага ролята на генетичните различия в отделните популации. Генетични полиморфизми в гените, кодиращи адипоцитокини, липопротеин-липаза и С-реактивен протеин са описани с по-

голяма честота сред пациенти с ИКАС (Kim, S.J., 2013). Сред пациентите с ИКАС са описани мутации и в гена, кодиращ протеина Ring finger protein 213 (RNF213), който е типичен за болестта Moyamoya (Bang, O.Y., 2009). Според метаанализ на Liao и сътрудници (Liao, X., 2017), включващ общо 11 проучвания с 1778 пациенти с ИКАС, вариантът RNF213 p.R4810K увеличава сигнификантно риска от развитие на ИКАС сред китайското население. В същото време обаче той оказва значително по-нисък ефект върху японското и корейското население. Освен това, според Bang и сътрудници наличието на този рядко срещан генетичен вариант се асоциира с по-ранна възраст на клиничната изява на интракраниалните стенози в сравнение с пациенти, при които той не се установява (Bang, O.Y., 2009). Важно е да се отбележи, че този вариант (RNF213 p.R4810K) не се открива сред представителите на неазиатското население. Съществуват и други по-рядко срещани генетични варианти на RNF213, асоциирани с ИКАС, чиято роля все още не е добре проучена (Liao, X., 2017).

Неравномерното разпространение на традиционните съдови рискови фактори е втората вероятна причина за различната честота на интракраниалните стенози в отделните популационни групи. Например, затлъстяването и по-ниската физическа активност са характерни за латиноамериканците (Mc Gruder, H.F., 2004), докато сред азиатците по-често се установяват артериална хипертония и тютюнопушене (Forouhi, N.G., 2006; Chandalia, M., 1999). Разпределението на мастните натрупвания и секрецията на адипонектин (протеин, секретиран от мастната тъкан) също се различават при европейци и

азиатци, което от своя страна обуславя различия в патогенетичния механизъм на атерогенезата (Bang, O.Y., 2005).

2. Етиология на интракраниалните стенози:

Атеросклерозата има ключово значение за развитието на симптоматични интракраниални стенози. Атеросклеротичните промени водят до формиране на плаки, които стенозират или обтурират интракраниалните артерии (Drouet, L., 2002; Bergheanu, S.C., 2017)

Значително по-рядко срещани други причини за интракраниално стенозиране са дисекациите на интракраниални артерии, фибромускулната дисплазия, болестта Moyamoya, васкулити и васкулопатии с разнообразна етиология.

Честотата на интракраниалните дисекации е значително по-ниска от тази на екстракраниалните според данните от различни проучвания. При анализ на 263 пациенти със спонтанни каротидни дисекации само при 33 (12.5%) от тях е установено засягане на интракраниалния сегмент на вътрешната сънна артерия (Schievnik, W.I, 2001). Според друго по-малко проучване, включващо 67 пациенти със спонтанни дисекации, само 9 (13.4%) от тях са интракраниални (Pelkonen, O., 1998). Причините за по-ниската честота на интракраниалните дисекции от една страна е ограничената подвижност на интракраниалните артерии, а от друга – по-трудната визуализация на типичния интимален flap и наличието

на интрамурален хематом с традиционните невроизобразяващи методи. Типично за интракраниалните дисекации е по-честото им възникване субадвентициално поради липсата на lamina externa в съдовата стена (Choi, Y.G., 2007), което е предпоставка за развитие на субадвентициални аневризмални разширения (Chaves, C., 2002). Затова и в случай на руптура често възникват субарахноидни хеморагии (Ohkuma, H., 2003). По отношение на локализацията, интракраниалните сегменти на вертебралните артерии се засягат по-често в сравнение с дисталните сегменти на каротидните артерии (Saeed A.B., 2000; Shievnik W.I., 1994).

Фибромускулната дисплазия (ФМД) е сегментна идиопатична васкулопатия, която обикновено е асимптоматична и засяга предимно реналните и често каротидните артерии двустранно (Shivapour, D.M.,). В около 20% от пациентите съществува ангажиране и на вертебралните артерии (Touzé, E., 2019) ФМД обикновено започва екстракраниално и се разпространява в дистална посока. Рядко се засягат интракраниалните артерии. В литературата са описани единични случаи на засягане на базиларната артерия (Hegedus, K., 1984), вертебралната артерия (Frens, D.B., 1974), дисталния сегмент на вътрешната сънна и средната мозъчна артерия (Shea, K.J., 2011).

Болестта Moyamoya е хронично стено-оклузивно заболяване с неясна етиология, което засяга най-често терминалната част на ВСА и има типичен ангиографски образ с добре развито колатерално кръвообращение. Типична е за Източна Япония, където се отбелязва почти двойно нарастване

на честота на разпространение в последните десетилетия - от 0.35/100 000 през 1995 год. (Wakai, K., 1997) до 0.54/100 000 през 2003 год. (Im). Генетичната предиспозиция е от основно значение за развитие на болестта – единичен нуклеотиден полиморфизъм - c14576G>A в гена за RNF213 - е доказан в 95% от фамилните и в 79% от спорадичните случаи сред японски пациенти (Kim, E.H., 2016).

3. Рискови фактори за развитие на интракраниални стенози:

Рисковите фактори (РФ) за МСБ традиционно са обособени в две големи групи – модифицируеми (АХ, ЗД тип 2, дислипидемия, наднормено тегло, липса на физическа активност, тютюнопушене и др.) и немодифицируеми (пол, възраст, етнически произход, фамилна обремененост). Установено е, че някои РФ се асоциират в по-голяма степен с развитието на интракраниални, докато други – с екстракраниални стенози. Най-добре проучени са рисковите фактори за развитието на ИКАС сред представителите на азиатската раса поради по-високата честота на интракраниални обструкции сред тази популация.

- **Артериална хипертония:**

АХ има най-важно значение за възникването на ИКАС както според аутопсионни данни, така и според редица клинични проучвания (Kim, J.S., 2012; Banarjee, C., 2017; Holmstedt, C.A., 2013; Chaturvedi, S., 2007). Високото артериално налягане предизвиква повишен хемодинамичен стрес, уврежда ендотела на съдовата стена и увеличава съдовата пропускливост за липопротеини. Всички тези промени стоят в основата на възникването и развитието на атеросклеротичния процес (Alexander, R.W., 1995). Интракраниалните съдове са особено податливи на въздействието на АХ поради различния хистологичен строеж на съдовата им стена. Те притежават по-тънка медия и адвентиция, както и по-малко количество еластични влакна в сравнение с екстракраниалните съдове (Ritz, K., 2014).

Според различни проучвания АХ се асоциира не само с честотата на възникване на ИКАС, но и с тяхната степен и динамика при проследяване.

Голямото рандомизирано проучване **WASID** (The **W**arfarin-**A**spirin **S**ymptomatic **I**ntracranial **D**isease) изследва значението на АХ за възникване на първични и рецидивиращи исхемични мозъчносъдови инциденти в басейна на интракраниалната стенотична артерия. По време на периода на проследяване, при 30.7% от пациентите със средно артериално налягане (АН) ≥140/90 mmHg се установяват ИМИ, остър миокарден инфаркт или летален изход вследствие на друга съдова патология, за разлика от пациентите с нормални стойности на АН, които са засегнати близо два пъти по-рядко (18.3%, $p<0.0005$). Авторите

демонстрират асоциация между повишените стойности на АН (≥160/90 mmHg) и по-високия риск от развитието на повторни ИМИ не само в басейна на засегнатата стенотична артерия, но и във всички останали съдови територии (Turan, T.N., 2007).

Мултивариабилен анализ на данните от проучването **WASID** също потвърждава заключението, че систолно артериално налягане ≥140 mmHg се асоциира със сигнификантно повишен риск от повторен исхемичен (мозъчен или миокарден) инцидент, както и от съдова патология с летален изход (Park, J.H., 2017).

Обсервационното проучване **TOSS-II (T**rial of cil**O**stazol in **S**ymptomatic intracranial arterial **S**tenosis II**)** демонстрира асоциацията между повишените стойности на артериално налягане и динамиката на стенотичния процес в периода на проследяване. Проучването включва общо 402 пациенти със симптоматични (≥50%) ИКАС. Авторите установяват корелация между средното систолно АН и прогресията на стенотичната лезия, доказана ангиографски седем месеца след включването на пациентите в проучването. Прогресия в степента на стенозиране е налична при 52 пациенти (12.9%). Пациенти с нормални стойности на АН (систола <120 mmHg) имат най-ниска честота на прогресия (21.4%), докато при пациенти със систолно АН ≥160 mmHg експоненациално се достига най-високата честота на прогресия (38.9%). (Kwon, S.U., 2011).

Едно от най-големите рандомизирани проучвания, свързани с интракраниални атеросклеротични стенози - **SAMMPRIS** (**S**tenting and **A**ggressive **M**edical **M**anagement for **P**reventing **R**ecurrent stroke in **I**ntracranial **S**tenosis), включва общо 451 пациенти (n=451, на средна възраст 59.5±11.8, 36.1%

женски пол, период на проследяване средно 32.4 месеца), със скорошни ИМИ или ТИА, причинени от ангиографски доказани високостепенни (70-99%) ИКАС. (Chimowitz, M.I., 2011). Пациентите са разпределени в две групи – първата получава консервативна медикаментозна терапия (n=227), а при втората е проведено ендоваскуларно лечение – перкутанна ангиопластика и стентиране, плюс медикаментозно лечение (n=224). Консервативното лечение включва аспирин 325 мг/дн. по време на целия период на проследяване, клопидогрел 75 мг/дн. в първите 90 дни, както и поддържане на систолно АН <140 mmHg (<130 mmHg при пациенти със ЗД тип 2), LDL-холестерол <1.8 mmol/l, както и здравословен режим – преустановяване на тютюнопушенето, редукция на телесното тегло с цел BMI <25 kg/m^2 и редовна физическа активност със средно интензивни тренировки. При включване в проучването, както при всяка проследяваща визита, са провеждани по 3 измервания на АН, като измерените стойности се осредняват. Честотата на измерванията варира в зависимост от това дали е постигнат оптимален контрол на АН – обикновено по една визита на всеки 4 месеца след достигане на оптималната антихипертензивна терапия. Проведеният post-hoc анализ на данните установява, че само 53% от пациентите са нормотензивни (систолно налягане <140 mmHg) в целия период на проследяване и при тях вероятността за реализиране на повторен ИМИ, ТИА, миокарден инфаркт или друго съдово заболяване с летален изход е значително по-нисък в сравнение с пациентите с високи стойности на АН (47%, OR 2.1%, 95%CI 1.2-4.0) (Turan, T.N., 2017).

От друга страна обаче проспективното мултицентрово проучване **VERiTAS** (**V**ertebrobasilar flow **E**valuation and **Ri**sk of **T**ransient ishaemic **A**ttack and **S**troke) показва противоречиви резултати относно на поддържането на АН в оптимални граници върху динамиката на интракраниалните стенози. Проучването включва общо 72 пациенти със скорошни (≤ 60 дни) ИМИ или ТИА, засягащи задната мозъчна циркулация. При всички пациенти са установени ангиографски данни за екстра- или интракраниални стенози или вертебробазиларна оклузия. В началото на проучването е проведена МРА, чрез която се определя хемодинамичният статус на пациента въз основа на автоматично зададен алгоритъм, според който хемодинамичното влошаване се дефинира като редукция на нормалния кръвен ток в задната циркулация с повече от 20%. В периода на проследяване са установени десет нови исхемични инсулта. Забележителното в резултатите е, че седем от повторните исхемични инсулти са реализирани при нормотензивни пациенти (с АН < 140/90 mmHg), а останалите 3 са при пациенти с повишени стойности на АН ≥140/90 mmHg. При класифицирането на пациентите в субгрупи спрямо стойностите на АН и хемодинамичния статус се оказва, че пациентите с ниско АН и лош хемодинамичен статус имат най-висок риск за повторен исхемичен мозъчносъдов инцидент (Amin-Hanjani, S., 2010)

- **Захарен диабет тип 2:**

Захарният диабет (ЗД) тип 2 е вторият по честота рисков фактор за възникването на интракраниални стенози (Bae H.J., 2017; Rincon, F., 2009). Патогенетичният механизъм на действие на ЗД се свежда до намаляване на антиоксидантната защита и увеличаване на оксидативния стрес, които водят до ендотелна дисфункция и възпалителен процес в съдовата стена (Katakami, N., 2018).

Първите проучвания за ролята на ЗД тип 2 като рисков фактор за развитието на ИКАС датират от преди няколко десетилетия, когато аутопсионно проучване, проведено в Хонг Конг, демонстрира наличието на умерени и високостепенни ИКАС в 31.4% от изследваните лица (n=114). При всички пациенти са проследени наличните рискови фактори (пол, възраст и етнически произход, АХ, ЗД тип 2, ИБС, тютюнопушене и предишни мозъчни инсулти) и е установено, че ЗД тип 2, АХ и възрастта в най-висока степен могат да бъде асоцииран с ИКАС (Leung, S.Y., 1993).

Подобни резултати се демонстрират и от друго аутопсионно проучване, включващо предимно пациенти от европейски произход (n=339). Според анализа на данните ЗД тип 2 е единственият модифицируем рисков фактор за развитие на интракраниални атеросклеротични стенози (Kim, Y.D., 2009)

Според голямото популационно проучване **Northern Manhattan Stroke Study** ЗД тип 2 и метаболитният синдром се асоциират с повишен риск от развитие както на ИКАС, така и на исхемични инциденти, асоциирани с ИКАС (Rincon, F., 2009).

Другото голямо популационно проучване **AsIA** (Barcelona-**As**ymptomatic **I**ntracranial **A**therosclerosis**)** също демонстрира ЗД тип 2 като най-важен рисков фактор за развитие на всички асимптоматични ИКАС, независимо от степента на стенозиране – умерени или високостепенни (López-Cancio, E., 2012).

В проучване, включващо асимптомни участници от азиатски произход със ЗД тип 2 са установени 185 лица с едностранни ИКАС, 200 - с двустранни и 1492 лица без ИКАС. Анализът на данните показва асоциация между стойностите на серумната глюкоза и гликирания хемоглобин (HbA1C), давността на възникване на ЗД тип 2 и броя и степента на стенозиране на засегнатите интракраниални артерии артерии (Thomas, G.N., 2004).

Според друго проспективно корейско проучване съществува корелация между развитието на ИКАС и наличието на ЗД тип 2, пола и възрастта на пациентите, като ЗД тип 2 е независим рисков фактор за развитие на ИКАС само сред пациенти от женски пол над 50-годишна възраст (Kim, Y.S., 2011).

Друго по-малко проучване демонстрира ролята на ЗД тип 2 за развитие на ИКАС в задната мозъчна циркулация, но не и в предната (Kim, J.S., 2003).

Големите рандомизирани проучвания **SAMMPRIS** и **WASID** изследват асоциацията между оптималния контрол на ЗД тип 2 и риска от възникване на повторни мозъчносъдови исхемични инциденти в периода на проследяване:

Протоколът на първото проучване (**SAMMPRIS**) включва определяне на гликиран хемоглобин (HbA1c) 2 пъти годишно при всички пациенти с оптимално ниво на серумната глюкоза и 4 пъти годишно при всички пациенти с лош гликемичен контрол. Изводът от резултатите е, че post-hoc анализ на данните на консервативно лекуваните пациенти (n=227) не успява да открие позитивна корелация между добрия гликемичен контрол (HbA1c<7.0%) и честотата на повторни ИМИ, миокарден инфаркт или друга съдова патология (OR 2.0, 95% CI 0.99-4.1) в 3-годишния период на проследяване. Липсва корелация и спрямо честотата само на повторните исхемични инсулти в същия период на проследяване (OR 2.3, 95% CI 1.0-5.0). (Chimowitz, M.I., 2011)

Подобни резултати демонстрира и проучването **WASID**, в което 91% от всички пациенти провеждат лечение с инсулин или приемат перорална антидиабетна терапия по време на целия период на проследяване. Средната стойност на гликиран хемоглобин (HbA1c) остава висока - 8.4%. Авторите установяват, че лошият контрол на серумната глюкоза не се асоциира с по-висока обща честота на повторни ИМИ, миокарден инфаркт, съдови заболявания, нито само с повторни ИМИ. Въпреки това рискът от повторни мозъчно- или сърдечносъдови исхемични инциденти е значително по-нисък (20%) сред пациентите с оптимален гликемичен контрол и HbA1c<7.0%, в сравнение с тези с HbA1c>7.0% - 31% (Chimowitz, M.I., 2005).

- **Дислипидемия:**

Дислипидемията е друг рисков фактор за възникването както на интракраниални, така и на екстракраниални стенози.

Акумулирането на LDL-холестерол в съдовата интима инициира началото и прогресията на атеросклеротичния процес и води до формирането на атеросклеротични плаки. От своя страна, HDL-холестеролът има противоположна роля чрез инхибиране оксидацията на LDL-холестрола, миграцията на гладко-мускулни клетки и тромбоцитната агрегация. Въпреки това интракраниалните артерии вероятно притежават специфичен гликокаликсен комплекс върху ендотелиалните си клетки, който е способен да инхибира натрупването на липопротеини с много ниска плътност и по този начин да предпазва от мастни натрупвания (Barth, J.D., 1991). Според редица проучвания етническият произход и факторите на околната среда също повлияват хода на интракраниалната атерогенеза (Kim, J.S., 2012).

В проспективно мултицентрово корейско проучване с повече от 1000 пациенти в първите дни (<7 дни) след възникването на ИМИ или ТИА, причинени от ангиографски доказани ИКАС (n=688), ЕКАС (n=271) или тандемни стенози (n=41), дислипидемията е единственият модифицируем рисков фактор, който се асоциира в по-висока степен с развитието на ЕКАС (OR 1.50, 95% CI 1.117-2.018, p=0.007) от колкото на ИКАС (Thomas, G.N., 2004)

Според резултатите от проучването **WASID** дислипидемията е независим рисков фактор за развитие на високостепенни ИКАС (Turan TN, Stroke, 2010). В началото на проучването са установени средни стойности на LDL-холестерол 3.2 mmol/l и на HDL-холестерол – 1.1 mmol/l. Общо 61% от всички пациенти приемат статин преди включването им в проучването, а 82.4% от тях започват прием в последствие. Унивариантен анализ на данните демонстрира асоциация между наличието на дислипидемия (общ холестерол ≥5.2 mmol/l) и повишен риск от повторни исхемични инциденти (ИМИ, миокарден инфаркт, фатално съдово заболяване), p=0.0223. Освен това, 25% от пациентите със серумно ниво LDL-холестерол ≥3.0 mmol/l преживяват повторни съдови инциденти, в сравнение с 18.5% от пациентите с LDL-C < 3.0 mmol/l (p=0.029) за същия период от време. Мултивариабилен анализ показва, че повишените нива на общия холестерол (≥5.2 mmol/l) се асоциират с повишен риск от повторни съдови инциденти. Според резултатите от това проучване пациентите с общ холестерол ≥5.2 mmol/l, LDL-холестерол ≥2.6 mmol/l, non-HDL-C ≥ 3.4 mmol/l и съотношение общ холестерол/HDL-C ≥4.4 са застрашени в най-голяма степен от повторни исхемични съдови инциденти. Освен това, при пациенти с известна АХ повишеното серумно ниво на общия холестерол (≥5.2 mmol/l) е най-важният прогностичен фактор за възникването на нов исхемичен инсулт (Chimowitz, M.I., 2005).

В другото голямо рандомизирано проучване **SAMMPRIS** стандартни изследвания на липидния профил са провеждани при включване на пациента, както и 30 дни и четири

месеца по-късно. Определената таргетна стойност на LDL-C е < 1.8 mmol/l, а на non-HDL-C < 2.6 mmol/l. Според проведения post-hoc анализ на данните при пациентите с по-ниски стойности на LDL-C и non-HDL-C съществува по-нисък риск от развитие на повторен исхемичен инсулт в 3-годишния период на проследяване (Chimowitz, M.I., 2011)

- **Наднормено тегло и ниска физическа активност:**

Затлъстяването, дефинирано като Body mass index (BMI) ≥30 kg/m^2 , е рисков фактор за възникването на исхемични мозъчносъдови инциденти (Kernan WN), поради което е част от изследваните съдови рискови фактори в проучването **SAMMPRIS**. BMI е определян при всяка визита, като само 19% от всички пациенти, лекувани консервативно (n=227), са с нормално телесно тегло (BMI < 25 kg/m^2 за пациенти с начален BMI между 25-27 kg/m^2 или редукция на телесното тегло с 10% за пациентите с BMI>27 kg/m^2) през целия период на проучването. Резултати от проведен анализ на данните показват, че контролът на телесното тегло няма ефект нито върху общата честота на повторни исхемичен инсулт, миокарден инфаркт или друга съдова патология, нито върху честота само на повторен ИМИ по време на 3-годишния период на проследяване (Chimowitz, M.I., 2011).

Регулярната физическа активност има доказана роля за редукция на риска от сърдечно- и мозъчносъдови заболявания (Gallanagh, S., 2011). В **SAMMPRIS** нивото на физическа активност се определя чрез 8-точковия въпросник Physician-based Assessment and Counseling for Exercise (PACE), който участниците попълват регулярно при всяка визита по време на проучването. Умерените по интензитет тренировки включват бързо ходене или бавно каране на колело в продължение на най-малко 10 минути дневно, докато интензивните се състоят от бягане или бързо каране на колело за 20 минути дневно. Резултатите от проучването показват, че ходенето е най-често провежданата, с най-голяма сумарна продължителност, физическа активност сред пациентите. Съществено е да се отбележи, че средната продължителност на ходене и други аеробни занимания се увеличава значително в хода на проучването. Физическата активност е единственият рисков фактор, асоцииран с по-малък брой повторни съдови инциденти в 3-годишния период на проследяване при пациентите, лекувани консервативно. Освен това, участниците, провеждали редовни физически натоварвания, имат значително по-нисък риск от повторни сърдечно- или мозъчносъдови инциденти. Заключението на авторите е, че докато строгият контрол на АХ и дислипидемията вероятно допринасят за понижения риск от повторни инциденти, то физическата активност със сигурност води до редукция на този риск. Пациентите, които не са провеждали физическа активност, имат 5 пъти по-висок общ риск от развитие на ИМИ, миокарден инфаркт и летално съдово заболяване, както и 6 пъти по-висок риск само за ИМИ (Turan, T.N., 2019).

- **Тютюнопушене:**

Тютюнопушенето е добре известен рисков фактор за развитието на МСБ, увеличаващ риска от развитие на исхемични инциденти от два до четири пъти според различни проучвания. То предизвиква повишаване на артериалното налягане, сърдечната честота, както и развитие на оксидативен стрес (Ambrose, J.A., 2004).

Тютюнопушенето е рисков фактор за възникването не само за ИКАС, но и за ЕКАС според различни проучвания (Ji R). В голямо рандомизирано проспективно проучване, включващо пациенти с ИМИ или ТИА (n=989), се установява, че тютюнопушенето може да се асоциира в по-голяма степен с ИКАС (32.9%), от колкото с ЕКАС (28.2%) (Kim, D.E., 2012).

Тютюнопушенето е рисков фактор за прогресията и степента на ИКАС според различни проучвания, като с най-важно значение е продължителността на тютюнопушенето (Miyazawa, N., 2007).

В големите рандомизирани проучвания **WASID** и **SAMMPRIS** тютюнопушенето е изследвано като рисков фактор за развитие на ИКАС. Анализът на резултатите обаче не установява корелация между редукцията на тютюнопушенето и намаляването на риска от повторни сърдечно- или мозъчносъдови исхемични инциденти.

- **Начин на живот:**

SAMMPRIS е първото голямо проучване, което предоставя безплатна телефонна програма (**INTERVENT**), улесняваща постигането на здравословен режим за част от пациентите (n=451). Участниците получават професионални съвети два пъти месечно в рамките на първите шест месеца, след което еднократно всеки месец за целия период на участието си в проучването. Резултатите разделят пациентите в две големи групи – с добра толерантност към програмата (n=201), при които са проведени ≥78.5% от телефонните обаждания и втората група (n=250) - с лош къмплайънс. Установени са съществени различия в резултатите на двете групи – най-вече в нивата на гликиран хемоглобин и стойностите на систолно АН в началото на проучването и след 6-месечно проследяване. Изненадваща е липсата на съществено влияние на програмата върху телесното тегло (BMI) (Turan, T.N., 2018).

- **Възраст и пол:**

Съществуват противоречиви данни за асоциацията между възрастта и честотата на ИКАС.

В проучването **AsIA** (Barcelona **As**ymptomatic **I**ntracranial **A**therosclerosis) възрастта се асоциира с развитието на умерени и високостепенни асимптоматични ИКАС (López-Cancio, E., 2012).

Според резултати от аутопсионни и невроизобразяващи проучвания ИКАС се установяват с по-голяма честота при пациенти в напреднала възраст. Едно от възможните обяснения за това е по-високата антиоксидантна защита в млада възраст и нейната постепенна редукция с напредване на възрастта, което увеличава риска от развитието на атеросклеротични плаки (Wang, J.C., 2012). Според други проучвания обаче честотата на ИКАС е по-голяма сред по-младите пациенти – вероятно поради наличната генетична предиспозиция.

4. Асимптоматични интракраниални стенози:

Няколко проучвания имат за цел да изяснят честотата, рисковите фактори и прогнозата на асимптоматичните ИКАС. Най-голямото от тях е проспективното испанско проучване **AsIA** (Barcelona **As**ymptomatic **I**ntracranial **A**therosclerosis), което включва общо 933 асимптомни лица над 50-годишна възраст (López-Cancio, E., 2012). При всички участници е проведена транскраниална Доплерова сонография и степента на интракраниално стенозиране е определена според критериите на Baumgartner (Baumgartner, R.W., 1999). Резултатите от проучването демонстрират, че общата честота на всички асимптоматични ИКАС е около 8.6%, докато честотата на умерените и високостепенни стенози е значително по-ниска – 3.3%. Артериалната хипертония и захарният диабет тип 2 са рисковите фактори с водещо значение за развитието на асимптоматични интракраниални стенози. По време на периода на проследяване (средно 7.17 години) са наблюдавани 51 мозъчносъдови инциденти (16 ТИА, 27 ИМИ и 8 хеморагични мозъчни инсулта), 63 коронарни инцидента, а 23 от пациентите са загинали вследствие на друга съдова патология. Според авторите на проучването асимптоматичните ИКАС са прогностичен фактор за развитието на бъдещи съдови инциденти, като съществува и корелация между процента на стенозиране и честотата на мозъчносъдовите инциденти (Planas-Ballvé, A., 2019).

Голямото американско рандомизирано проучване **WASID** (**W**arfarin-**A**spirin **S**ymptomatic **I**ntracranial **D**isease) демонстрира

противоречиви резултати относно корелацията между наличието на асимптоматични ИКАС и повишения риск от повторни сърдечносъдови инциденти. При включените в проучването пациенти наличието на съчетани симптоматични и асимптоматични ИКАС е установено при 18.9% от пациентите, при които е проведена дигитална субтракционна ангиография (ДСА) и при 27.3% от пациентите, при които е проведена магнитно-резонансна ангиография (МРА). В периода на проследяване е установено, че въпреки високата честота на асимптоматични интракраниални стенози, рискът от повторен исхемичен мозъчносъдов инцидент в резултат от асимптоматичната стеноза е изключително нисък – регистрирани са само 5 повторни исхемични инсулта в територията на асимптоматичната интракраниална стеноза, като изчисленият 1-годишен риск е 3.5% (Nahab, F., 2008).

Честотата и рисковите фактори за развитие на асимптоматични ИКАС са обект на изследване и в проучването **Rotterdam** (Bos, D., 2012). В него калциевите отлагания в интракраниалния сегмент на ВСА са използвани като маркер за определяне наличието на асимптоматични ИКАС. Проучването включва общо 2524 здрави лица, повече от 96% от които са европейци, на средна възраст 69.6 год. При всички пациенти е проведена компютър-томографска ангиография (КТА), при която автоматично е измерено разстоянието от петрозния сегмент на ВСА до дисталния край на ВСА като маркер за интракраниално стенозиране. Резултатите показват, че възрастта е независимо свързана със степента на стенозата. Освен това се установяват разлики в рисковите фактори,

типични за двата пола: алкохолната злоупотреба и тютюнопушенето се срещат по-често сред мъжете, докато ЗД тип 2 и АХ – сред жените с ИКАС. При жените е открита и корелация между степента на затлъстяване и развитието на високостепенни асимптоматични ИКАС.

5. Симптоматични интракраниални атеросклеротични стенози:

При разязвяването на стабилната атеросклеротична плака се активира коагулационната каскада, възниква тромбоцитна адхезия и агрегация, формира се пристенен тромб, който причинява хемодинамични промени (стеноза или оклузия) или се превръща в източник на тромбемболизъм.

Основните патофизиологични механизми на възникване на исхемични инсулти при пациентите с интракраниални стенози са следните:

- С най-голяма честота е **in-situ тромботичната оклузия** на големите интракраниални съдове като интракраниалния сегмент на ВСА, проксималните сегменти на средната мозъчна артерия, вертебралната артерия или базиларната артерия. В резултат от този процес се развива обширен инфаркт със засягане на цялата кръвоснабдявана от стенотичната артерия съдова територия. По-ниската честота на възникване на такива

обширни исхемични лезии в клиничната практика е резултат от добре развитата колатерална мрежа, поради хроничния характер на атеросклеротичния процес. При добре развитото колатерално кръвообращение и стабилна хемодинамика е възможно дори асимптомно протичане, възникване на ТИА или исхемични лезии с много малък обем (Xu, W.H., 2014).

- На второ място по честота стои **артерио-артериалната тромбемболизация** в резултат от разпадане на нестабилни интракраниални атеросклеротични плаки. Хемодинамичните промени предизвикват турбуленция на кръвния ток и увеличават хемодинамичния стрес върху съдовия ендотел. Нестабилната атеросклеротична плака става източник на тромбемболизъм, които предизвикват дистална съдова оклузия и възникване на исхемичните лезии. При провеждане на МР-дифузия в повечето случаи се визуализират множество малки кортикални емболични инфаркти (Kim, J.S., 2003).

- Атеросклеротичните плаки, които се развиват в съседство с малките перфориращи артерии, навлизат в тях и причиняват тяхната **оклузия,** в резултат от което се развиват дълбоки субкортикални инфаркти с малък обем. Това е чест механизъм, който е възможно да бъде погрешно интерпретиран като болест на малките съдове.

- **Хемодинамичният механизъм** при високостепенни интракраниални стенози предизвиква т.нар. border zone инфаркти, които се развиват в граничните зони на две неанастомозиращи артериални системи. При провеждане на МР-ангиография се визуализира тежко хемодинамично нарушение с липсващ кръвоток. Исхемичните лезии, възникнали по този механизъм, обикновено увеличават своя обем след възникването си, което е причина за клиничното влошаване на пациентите и за по-неблагоприятната прогноза.

- Възможни са и различни **комбинации** от изброените механизми.

6. Диагностика на интракраниалните стенози:

За установяване на наличието и степента на ИКАС всички съвременни невроизобразяващи методи намират приложение в клиничната практика (Gizewski, E.R., 2011; Prabhakaran, S., 2012).

Дигиталната субтракционна ангиография (ДСА) е златен стандарт за селективно изобразяване на цервикалните артерии и за визуализация на интракраниалния кръвоток. ДСА се прилага както за определяне на степента на стенотичния участък, така и за преценка на характеристиката на плаковата повърхност, кръвотока в ипсилатералната стенотична артерия и оценка на колатералното кръвообращение. Всички изброени фактори имат отношение към избора на оптималния индивидуален терапевтичен подход при пациентите със симптоматични интракраниални стенози. Въпреки предимствата си ДСА не се прилага в ежедневната клинична практика поради своята инвазивност (Cloft, H.J., 2011)

Компютър-томографската ангиография е най-често използваният диагностичен метод поради своите широка достъпност, кратка продължителност, икономическа ефективност и същевременно добра способност за изобразяване анатомията на интракраниалните артерии. КТА изобразява добре и колатералното кръвообращение. Отличава се с висока сензитивност за оклузия на артерии от Вилизиевия кръг – 83-100% (Nguyen-Huynh, M.N., 2008)

Магнитно-резонансната ангиография (МРА) е изследване с по-голяма продължителност от КТА, което зависи от

движенията на пациента. MPA е полезна за оценка на големи екстракраниални съдове, но има ниска по-ниска сензитивност за интракраниалните артерии поради техния по-малък калибър (Choi, C.G., 2015) Най-големият недостатък на MPA е невъзможността за точна оценка на процента на артериално стенозиране (Dieleman, N., 2014). MPA има по-лоша пространствена резолюция в сравнение с КТА и ДСА и затова не е възможна детекция на стенотични артерии с лумен по-малък от 1 мм (van der Kolk, A.G., 2015). Освен това, MPA е чувствителна на артефакти от турбулентния кръвоток, поради което е възможно нормални артерии да се визуализират като стенотични (Suri, M.F., 2016)

Транскраниалната Доплерова сонография е метод за хемодинамична оценка на магистралните мозъчни съдове. Комбинацията ултразвуково скениране (B-mode) с доплеров анализ и цветно кодиране на скоростта и посоката на кръвотока се прилага за оценка на атеросклеротичната лезия – визуализация на съдовия лумен и съдовите стени, характеристика на обструкционния процес. Получава се конкретна информация за локализацията на атеросклеротичната плака, нейния размер, състояние на плаковата повърхност (гладка, неравномерна) и структура (хомо- или хетерогенна). Чрез цветното кодиране се визуализират участъците с повишена скорост на кръвния ток или липсващ кръвоток, а чрез вградения пулсов доплер се определят скоростните показатели в мястото на стенозата и в постстенотичния участък (Roubec, M., 2011).

Конвенционалните ангиографски техники (ДСА, КТА, МРА) оценяват степента на стенотичния участък въз основа изчислението на луменния диаметър, а ТДС определя степента на стенозата, измервайки хемодинамичните параметри, но нито един от изброените методи не дават информация за характеристиката на патологичния процес, развиващ се във вътрешността на съдовата стена. Затова в последните години се развива новата концепция МРТ с висока резолюция (High-resolution MRI, HR-MRI), която позволява визуализацията вътрешността на съдовия лумен и характеристиките на интракраниалната плака – наличието на фиброзна капсула, липидно ядро, калцификати, вътреплакови кръвоизливи (Turan, T.N., 2015; van den Wijngaard, I.R., 2016; Chung, G.H., 2012).

В литературата съществуват малко на брой проучвания, сравняващи способността на различните невроизобразяващи методи за детекция и диагностика на ИКАС. В проучването **SONIA** (**S**troke **O**utcomes and **N**euroimaging of **I**ntracranial **A**therosclerosis), включващо общо 407 пациенти с ИКАС, се сравнява диагностичната способност на транскраниалната Доплерова сонография и МРА с тази на конвенционалната ангиография, приета за „златен стандарт“. Авторите установяват, че Доплеровата сонография и МРА имат ниска положителна и висока негативна прогностична стойност, т.е. те изпълняват ролята на скринингови методи с висока надеждност за изключване наличието на интракраниални стенози, но при установяване на суспектна находка се провежда конвенционална ангиография за доказването ѝ и определяне степента на стенозиране. (Feldmann, E., 2007).

В друго сравнително по-малко проучване авторите сравняват чувствителността на трите ангиографски метода - КТА, МРА И ДСА за откриването на ИКАС. След провеждане и на трите изследвания при 28 пациенти с ИКАС и оценка на всяко изследване от двама независими неврорадиолози, авторите установяват, че КТА се отличава с най-висока чувствителност и прогностична стойност за откриването на ИКАС (Bash, S., 2005). Високата чувствителност на КТА за откриването на ИКАС се потвърждава и от Nguyen-Huyng и сътр., които изследват 41 пациенти със симптоматични ИКАС и при всеки пациент провеждат КТА и ДСА в 30-дневен срок след мозъчносъдовия инцидент. Резултатите демонстрират 97.1% чувствителност и 99.5% специфичност на КТА при детекцията на умерени и високостепенни интракраниални стенози (Nguyen-Huynh, M.N., 2008).

В литературата съществуват и няколко проучвания, сравняващи чувствителността на КТА и ДСА при диагностика на ИКАС в задната мозъчна циркулация. Graf J и сътр. провеждат проучване, включващо 103 пациенти с ИМИ в задната мозъчна циркулация, като при всички пациенти са проведени КТА и транскраниална Доплерова сонография, а при 22 от пациентите допълнително и конвенционална ангиография. Авторите установяват, че КТА има най-висока чувствителност за диагностика на базиларна стеноза. При диагностиката на вертебрални стенози обаче КТА има по-ниска диагностична стойност, най-вероятно поради артефакти от костите на черепната база. Следователно при съмнение за стеноза на интракраниалния сегмент на вертебрална артерия

конвенционалната ангиография е незаменим диагностичен метод (Graf, J., 2000).

7. Терапевтично поведение при пациенти със симптоматични интракраниални стенози

Съвременното терапевтично поведение при пациенти със симптоматични интракраниални стенози включва консервативно медикаментозно лечение и оптимален контрол на традиционните рискови фактори за МСБ. Ендоваскуларната терапия е обект на редица проучвания с противоречиви резултати, но все още не е доказала своето предимство пред консервативното лечение. В миналото са провеждани неврохирургични интервенции, които отдавна са отхвърлени поради високия риск от периоперативни усложнения.

- **Консервативно лечение:**

Антитромботичната терапия стои на първо място в лечението на пациенти с ИКАС. Емпиричното приложение на антикоагулантна и антиагрегантна терапия при пациенти с ИКАС и исхемични мозъчни инциденти е известно още от 60-те години на XX век (Genton, E., 1977).

WASID (**W**arfarin-**A**spirin **S**ymptomatic **I**ntracranial **D**isease) е първото голямо двойно-сляпо, мултицентрово, рандомизирано проучване, проведено в САЩ в периода февруари 1999 год. - юли 2003 год., което сравнява приложението на антиагрегант

(аспирин) и индиректен антикоагулант (варфарин) при пациенти със симптоматични ИКАС. Проучването включва общо 569 (n=569) пациенти с ИМИ или ТИА (реализирани в период от 90 дни преди рандомизацията), които са причинени от ангиографски доказани умерени и високостепенни ИКАС (50%-99%). Пациентите са разпределени в две групи – първата (n=289) получава аспирин 1300 мг/дн. (или плацебо), а втората (n=280) – варфарин 5 мг/дн. (или плацебо). Средният период на проследяване на пациентите е 1.8 години. Високата доза на аспирин е избрана с цел повишаване способността му да намалява тромбоцитната резистентност (Alberts MJ, Helgason CM), да редуцира тромбоцитната агрегация (Ratnatunga CP), както и да снижи до минимум възпалителната компонента на атеротромбозата (Ridker PM, Kharbanda RK). Таргетните стойности на INR са между 2.0-3.0 (постигнати при 63.1% от пациентите, получавали варфарин), като средната стойност на INR в периода на проучването е 2.5. По отношение на първичната цел на проучването (дефинирана като всеки вид ИМИ, интракраниална хеморагия или друга не-мозъчносъдова причина за смърт) – резултатите в двете групи са сходни - 22.1% в групата, получавала аспирин и 21.8% в групата, получавала варфарин, p=0.83. Сходни са както общата честотата на повторните исхемични инсулти, независимо от засегнатата съдова територия (20.4% в групата, приемала аспирин и 17% в групата, приемала варфарин; p=0.29), така и на инсултите в басейна на стенотичната артерия (15% в групата, приемала аспирин и 12.1% в групата, приемала варфарин; p=0.31).

Въпреки тези съпоставими резултати по отношение на ефективността на двата медикамента, те се различават значително по профила си на безопасност. Проучването е спряно по-рано от планирания срок именно поради значително по-високата честота на интракраниални хеморагии в групата, получавала варфарин (3.2% в групата, получава аспирин и 8.3% в групата, получавала варфарин, HR 0.39; p=0.01). Леталитетът е два пъти по-висок при пациентите, получавали варфарин – 4.3% (аспирин) и 9.7% (варвафин), p=0.02. Важно е да се отбележи, че при пациенти с INR в терапевтичния прозорец (2.0-3.0) рискът от масивно кървене (дефиниран като интракраниална или системна хеморагия, налагаща хоспитализация, хемотрансфузия или оперативна хемостаза) е близо 4 пъти по-нисък - 3.5% (95% CI 1.6-6.6%), в сравнение с пациенти с INR>3 (3.1-4.4), при които рискът е 15.2% (95% CI 6.6-30.0%).

От друга страна, унивариантен анализ на данните показва, че единствената субгрупа, при която лечението с варфарин оказва благоприятен ефект е тази със стенози на базиларната артерия (n=55, HR 2.28, 95% CI 1.02-5.08; p=0.044). Поради малкия брой на включените пациенти обаче тези резултати са неубедителни и изискват внимателна интерпретация. При пациентите с INR в терапевтичния прозорец (2.0-3.0) изчисленият риск от ИМИ е по-нисък (n=13 събития, 5.1 (95% CI 2.7-8.7) събития за 100 пациенто-години) в сравнение с пациенти с INR<2.0 (n=23, 24.9 (95% CI 15.8-37.3) събития за 100 пациенто-години (Kasner, S.E., 2006).

Анализ на пациенти с лакунарни инсулти, включени в проучването **WASID,** изследва какъв е рискът от развитието на нов ИМИ при тези пациенти. За тази цел са включени общо 347 пациенти, от които при 38 инсултите са лакунарни, а при 309 – с друга етиология. След период на проследяване средно от 1.8 години не е установена сигнификантна разлика в риска от повторен ИМИ - нови исхемични инсулти са установени при 7 от 38 (18%) пациенти с лакунарни лезии и при 69 от 309 (22%) с друг вид исхемични лезии (HR 0.79, 95% CI 0.36-1.71). Интересно е да се отбележи, че сред пациентите с лакунарни исхемии всички нови ИМИ (n=7) не са лакунарни, което предполага, че в основата на патофизиологичния механизъм стои интракраниалното стенозиране, а не болестта на малките съдове. (Khan, A., 2012)

Новите директни орални антикоагуланти показват по-добър профил на безопасност от антагонистите на витамин-К във вторичната профилактика на исхемичните инсулти (Lip, G.Y.H., 2018; Patel, M.R., 2011; Patel, P., 2017; Xue, Z., 2019). Въпреки че логично възниква въпросът дали те няма да бъдат по-ефективни и същевременно безопасни при пациенти с ИКАС, все още липсват клинични проучвания в тази специфична група пациенти.

Въз основа на голямото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване **CHANCE (C**lopidogrel in **H**igh-risk patients with **A**cute **N**ondisabling **C**erebrovascular **E**vents**)**, което доказва ползата от ранното започване (в първите 24 часа) на двойна антиагрегантна терапия за редукция на риска от повторен мозъчен инсулт при пациенти с лек ИМИ (NIHSS≤3 т.)

или ТИА е проведено друго по-малко проучване, сравняващо ефекта на двойната антитромботична терапия при пациенти с и без интракраниални стенози (Wong KS). Изследването включва 608 (55.8%) пациенти с интракраниални стенози и 481 (44.2%) без стенози. При всички пациенти (n=1089) е проведено ангиографско изследване. 531 (48.8%) пациенти получават първоначална доза клопидогрел 300 мг, следван от 75 мг/дн. за следващите 90 дни, както и аспирин 75 мг/дн. за първите 21 дни, а останалите (n=558, 51.2%) получават плацебо плюс аспирин 75 мг/дн. за 90 дни. Резултатите показват, че независимо от приема на моно- или двойна антиагрегантна терапия, пациентите с ИКАС преживяват по-често повторни исхемични и хеморагични инциденти ($p<0.0001$). По отношение на безопасността, честотата на интракраниални хеморагии е изключително ниска както при пациентите с интракраниални стенози, така и при тези без стенози (0.21% и 0.16%, респективно). Заключението на авторите е липсата на сигнификантен ефект върху честотата на повторни исхемични инциденти при прием на двойна антиагрегантна терапия при пациенти с интракраниални стенози (Liu, L. 2015).

В голямото рандомизирано проучване **SAMMPRIS** консервативното лечение включва приема на аспирин 325 мг/дн. по време на целия период на проследяване и клопидогрел 75 мг/дн. през първите 90 дни, както и стриктен контрол на всички съдови рискови фактори и регулярна физическа активност. Проучването е спряно по-рано от предвиденото поради значително по-ниската 30-дневна честота на мозъчни инсулти и обща смъртност в групата, лекувана

консервативно (n=13, 5.8%), в сравнение с пациентите, при които е проведено ендоваскуларно лечение с перкутанна ангиопластика и стентиране, (n= 33, 14.7%).

Друго голямо рандомизирано, мултицентрово проучване **VISSIT** (**V**ittese **I**ntracranial **S**tent **S**tudy for **I**schaemic stroke **T**herapy) също подкрепя провеждането на консервативно лечение при пациенти със симптоматични високостепенни ИКАС (≥70%). Проучването включва общо 112 пациенти с ИМИ или ТИА, които са рандомизирани в две групи: при първата се провежда само консервативно лечение (n=59), а при втората - консервативно лечение плюс ендоваскуларно лечение с перктутанна ангиопластика и балон-разтворими стентове (n=53). Консервативното лечение включва приема на клопидогрел 75 мг/дн. в продължение на първите 3 месеца и аспирин 81-325 мг/дн. за целия период на проучването, както и оптимален контрол на известните рискови фактори (поддържане на систолно АН<140 mmHg и LDL-холестерол <2.6 mmol/l). Подобно на SAMMPRIS и това проучване е прекратено по-рано от предвиденото поради значително по-ниската 30-дневна честота на мозъчни инсулти в групата, лекувана консервативно. (Zaldat, O.O., 2015).

Цилостазол е алтернативен антиагрегант (фосфодиестераза-3 инхибитор) с вазодилатиращ, анти-инфламаторен и анти-атерогенен ефект, който също е проучван при пациенти с интракраниални стенози. Рандомизираното проучване **TOSS I** (**T**rial of cil**O**stazol in **S**ymptomatic intracranial arterial **S**tenosis) включва общо 135 пациенти от корейски произход (n=135) със стеноза на M1-

сегмента на СМА или стеноза на базиларната артерия. Степента на стенозиране е определена двукратно ангиографски и невросонографски – първоначално в рамките на 2 седмици след настъпването на исхемичния инцидент и втори път – 6 месеца след включване в проучването. Пациентите приемат цилостазол 2х100 мг/дн. (n=67) или плацебо (n=68), както и задължително аспирин 100 мг/дн. Резултатите от това проучване показват, че в двете групи на са наблюдавани нови исхемични инциденти в периода от проследяване от 6 месеца. Освен това, повторните ангиографски изследвания, демонстрират частично обратно развитие на интракраниално стенозиране. Заключението от проучването е, че цилостазол може на само да забави прогресията на ИКАС (n=3, 6.7% и n=15, 28.8%; p=0.018), но и евентуално да потенцира тяхната регресия (n= 11, 24.4% и n=8, 15.4%, p=0.018). (Kwon, S.U., 2005).

Въпреки обнадеждаващите резултати от **TOSS I**, последвалото проучване **TOSS II** не успява да демонстрира предимството на комбинацията цилостазол 2х100 мг/дн. и аспирин 75-150 мг/дн. в сравнение с клопидогрел 75 мг/дн. и аспирин 75-150 мг/дн. при забавяне на прогресията на интракраниалните стенози и предотвратяването възникването на нови ИМИ. При всички пациенти е проведено ангиографско изследване в началото на проучването и 7 месеца по-късно. Броят на масивни хеморагични усложнения не се различава в двете групи. В резултат от проведените проучвания цилостазол намира приложение като алтернатива на клопидогрел при пациенти в Азия (Kwon, S.U., 2011).

- **Ендоваскуларно лечение:**

Ендоваскуларното лечение придобива все по-важно значение с оглед установената висока честота на повторни исхемични инциденти при пациенти с ИКАС въпреки оптималната консервативна терапия (Fiorella, D., 2011).

Малкият диаметър на интракраниалните артерии, специфичното хистологично устройство на съдовата стена с относително по-тънките tunica media и tunica adventitia, наличието на крайни перфориращи артерии и съдовата туртуозност изискват приложението на специфични интервенционални техники.

Различни ендоваскуларни техники и процедури са прилагани при пациенти със симптоматични ИКАС в последните години. Първата и технически най-лесна за изпълнение процедура е балонната ангиопластика с цел разширяване диаметъра на стенотичния участък и подобряване на тъканната перфузия. През 1980 год. при двама пациенти с прогресираща неврологична симптоматика въпреки провежданата агресивна медикаментозна терапия и установена високостепенна стеноза на базиларната артерия е проведена транслуминална балонна дилатация (Sundt, T.M., 1980). Въпреки отличните ангиографски и клинични резултати от процедурата, в последствие са докладвани редица перипроцедурни усложнения - дисекация с последващи тромбоза или руптура, остатъчна високостепенна стеноза, съдов хематом, предизвикващ остра или подостра артериална оклузия (Connors, J.J., 1999).

С цел намаляване на усложненията на самостоятелната ангиопластика при пациенти с високостепенна ИКАС и рецидивиращи ТИА въпреки приема на антитромботична терапия за първи път през 1996 год. е използван ригидният коронарен стент Coronary Palmaz-Schatz (Feldman, R.L., 1996). Процедурата има по-добър ангиографски резултат в сравнение със самостоятелната ангиопластика и при 4-месечното клинично проследяване не са установени повторни сърдечно- или мозъчносъдови инциденти. Високата ригидност на коронарния стент е причина за високата честота (до 30%) на описаните в последствие перипроцедурни усложнения. (Rasmussen, P.A., 2000; Marks, M.P., 2006).

Няколко години по-късно, през 2004 год. е публикувано първото многоцентрово нерандомизирано многоцентрово проучване **SSYLVIA** (**S**tenting of **Sy**mptomatic atherosclerotic **L**esions in the **V**ertebral or **I**ntracranial **A**rteries), в което се прилага балон-разтворимият стент - Neurolink stent system (Guidant, Indianapolis, IN, USA). Включени са 43 (70.5%) пациенти със симптоматични ИКАС (≥50%) и 18 (29.5%) пациенти със симптоматични екстракраниални стенози. Целта на проучването е установяване честотата на пациентите с летален изход и с повторен исхемичен инсулт в първите 30 дни след процедурата. За успешно извършена процедура се приема всяка, при която се постига редукция на стенотичния участък и липса на съдови инциденти и летални случаи преди дехоспитализацията. Резултатите от проучването демонстрират успешни процедури в 95% (n=58) от всички пациенти, без инциденти с летален изход, общо 4 мозъчни

инсулта в първите 30 дни след процедурата, от които 3 са исхемичните инсулти в зоната на стенотичната артерия и 1 субарахноидна хеморагия. В рамките на 12 месеца след процедурата са наблюдавани 4 (7.3%, 4/54) исхемични инсулта в територията на стенотичните лезии. (SSYLVIA study investigators, 2004).

Тези обнадеждаващи резултати водят до създаването през 2005 год. на първия self-expanding нитинолов Wingspan стент (Boston Scientific, Fremont, CA, USA), който е одобрен от FDA за приложение при пациенти със симптоматични ИКАС (≥50%) и рецидивиращи исхемични инсулти, въпреки приема на оптимална медикаментозна терапия и строгия контрол на рисковите фактори за МСБ.

Първото рандомизирано проучване сравняващо консервативната терапия и ендоваскуларното лечение със стента Wingspan е проучването **SAMMPRIS**. Неговата цел е установяването на честотата на мозъчните инсулти и съдови инциденти с летален изход в басейна на стенотичната артерия в първите 30 дни след включването в проучването или след извършване на процедурата, както и между ден 31 и края на периода на проследяване. Изследва се и честотата на симптоматичните паренхимни, интравентрикулни, субарахноидни мозъчни хеморагии в първите 30 дни след включването в проучването или след извършването на ендоваскуларната процедура. Проучването е прекратено по-рано от предвиденото поради сигнификантно по-високата 30-дневна честота на мозъчни инсулти и фатални съдови инциденти в групата на стентираните пациенти (общо 30

мозъчни инсулти - 19 (10.2%) - исхемични и 11 (4.5%) – хеморагични, от които 5 (2.2%) завършват с летален изход) в сравнение с групата, провеждаща консервативно лечение (5.8%; p=0.002).

В средния период на проследяване от 32.4 месеца са наблюдавани 34 (15%) нови мозъчни инсулта в групата, приемаща консервативно лечение и 52 (23%) - в с ендоваскуларно лечение. Ефективността на консервативното лечение се доказва и в дългосрочен план – през първата и втората година вероятността за възникването на мозъчен инсулти (исхемичен или хеморагичен) е съответно 14.9% и 17.2%, в сравнение с 1- и 2- годишния риск - 21.9% и 23.3% в групата, лекувана ендоваскуларно (Derdeyn, C.P.,2014).

Проучването **SAMMPRIS** е критикувано в световната литература от редица автори. На първо място стои неоптималният опит на специалистите, извършили ендоваскуларните процедури. На второ място, около една трета (35.3%) от пациентите, лекувани ендоваскуларно, не са приемали първоначална антитромботична терапия. Липсата на първоначално проведено консервативно лечение е в противоречие с изискванията на FDA за приложение на Wingspan, според които стентът се прилага само при пациенти, преживяли най-малко 2 исхемични инсулта, свързани с ≥50% ИКАС въпреки приема на антитромботична терапия (Bose A). На трето място, при повечето пациенти периодът между съдовия инцидент и ендоваскуларната процедура е средно 7 дни (между 4 и 16 дни), т.е. в острата или подострата фаза на мозъчната исхемия, в която атеросклеротичната плака е все изключително

нестабилна. От една страна, нестабилните атеросклеротични плаки, както и самият стент могат да причинят оклузия на малки перфориращи артерии, а от друга – плаките се превръщат в източник на тромбемболи, причиняващи артерио-артериални емболични инсулти (Lutsep, H.L., 2015; Fiorella, D., 2012; Abou-Chebl, A., 2012).

При по-голямата част (61.2%) от стентираните пациенти (n=224) исхемичните инсулти засягат предната мозъчна циркулация. Според данните от метаанализ, включващ 31 проучвания и общо 1177 пациенти със симптоматични ИКАС (≥70%) честотата на повторни исхемични инциденти е значително по-ниска при засягане на предната мозъчна циркулация (6.6%) в сравнение със задната – 12.1%, 95% CI 1.21-3.10; p=0.006. Едно от възможните обяснения за тези резултати се състои в значително по-малкия диаметър и острия ъгъл между вертебралните и базилараната артерия. Вероятността стентът да засегне остиумите на малките перфориращи артерии и така да доведе до нови исхемични лезии е значително по-висок в артериите от задната мозъчна циркулация (Gröschel, K., 2009).

Подобни резултати демонстрира и другото голямо рандомизирано проучване **VISSIT** (n=112, 70-99% симптоматични ИКАС, с реализиран исхемичен инцидент 30 дни преди рандомизацията, период на проследяване 1 година). Подобно на SAMMPRIS, проучването също е преустановено по-рано от предвиденото поради по-високия дял усложнения сред пациентите, лекувани ендоваскуларно. Първичната цел на проучването е установяване честотата на повторните ИМИ и

ТИА в басейна на стенотичната артерия в период от 12 месеца след рандомизацията. Резултатите показват 8 (15.1%) исхемични инсулта в консервативно лекуваната група и 21 (36.2%) – в група, в която е проведена ендоваскуларна терапия (95% CI 5.4%-36.8%; p=0.02). По отношение на безопасността, регистрирани са 5 интракраниални хеморагии в групата, при която е проведено ендоваскуларно лечение (8.6%, 5/58, 95% CI 2.9-19.0%), докато при консервативно лекуваните пациенти не са наблюдавани мозъчни хеморагии (95% CI 0.5-5%, p=0.06). Критиките към това проучване са сходни със споменатите към **SAMMPRIS**.

Ендоваскуларните процедури при атеросклероза на вертебралните артерии са обект на проспективното рандомизирано проучване **VIST** (**V**ertebral artery **I**schaemia **S**tenting **T**rial), проведено в 14 болници в Обединеното кралство в периода от октомври 2008 до февруари 2015 год. Проучването включва 182 пациенти, при 83% от които е доказана ≥ 50% екстракраниална вертебрална стеноза с най-често със засягане на V1-сегмента, а при останалите – повече от ≥50% стенозиране на интракраниалния сегмент на вертебралната артерия (V4). Пациентите са рандомизирани в две групи – първата получава консервативно лечение, при втората се провежда ендоваскуларно лечение. Времето между рандомизацията и провеждането на ендоваскуларната процедура е средно 12.8 дни. От общо 91 пациенти, рандомизирани в групата за ендоваскуларно лечение, при 30 пациенти процедурата на е проведена по различни причини. ИКАС се установяват при 13 (21.3%) от стентираните 61 пациенти. По време на процедурата

са регистрирани две усложнения в групата с ИКАС – субарахноиден кръвоизлив и исхемичен стволов инсулт, докато в групата пациенти със стентирани екстракраниални вертебрални артерии е регистриран само 1 исхемичен мозъчен инсулт в първите 30 дни след процедурата. (Markus, H.S., 2017).

Нисък перипроцедурен риск е установен и в друго рандомизирано проучване – **VAST** (**V**ertebral **A**rtery **S**tenting **T**rial), чиято цел е да сравни резултатите от ендоваскуларно стентиране при интра- и екстракраниални вертебрални стенози. Проучването е проведено в периода между януари 2008 год. и април 2013 год. в 7 центъра в Нидерландия. Пациентите (n=115) са рандомизирани в две групи – стентиране или перкутанна транслуминална ангиопластика (n=57) и консервативна медикаментозна терапия (n=58). Пациентите с ИКАС са 9 (16%) в първата група и 10 (17%) – във втората. Целта на проучването е изясняване честотата на мозъчен инсулт (исхемичен или хеморагичен), миокарден инфаркт и съдови заболявания с фатален изход в първите 30 дни след процедурата. Повторен съдов инцидент е регистриран при двама (22.2%) от пациентите с ИКАС, при което е извършена ендоваскуларна процедура и при нито един от пациентите, получавали медикаментозно лечение. Важно е да се отбележи, че повече от 80% от включените пациенти са с екстракраниални вертебрални стенози, което е едно от възможните обяснения за изключително добрите резултати (Compter, A., 2015).

Ендоваскуларното лечение при ИКАС е свързано с изключително добри резултати и според най-голямото до момента проучване **WEAVE** (**W**ingspan st**E**nt system postm**A**rket

sur**VE**illance), публикувано през 2019 год. Проучването включва 152 пациенти с ИКАС (70%-99%), с mRS≤3, най-малко 2 исхемични инсулта (единият от които задължително по време на прием на медикаментозно лечение). Ендоваскуларното стентиране е извършено най-малко 8 дни след последния ИМИ. При всички пациенти е приложен стента Wingspan. Резултатите демонстрират изключително нисък риск от перипроцедурни усложнения (до 72 часа след процедурата) като мозъчни инсулти или летален изход само при 4 от 152 (2.6%), който е значително по-нисък от допустимия от FDA минимум от 4%. Сред тези 4 пациенти, при 1 е регистриран понтинен ИМИ, влошаващ състоянието му до mRS 4, при 2 се развиват мозъчни хеморагии и при 1 е наблюдаван нов тежък ИМИ. Тъй като дизайнът на Wingspan не е променен, постигнатите по-добри резултати се обясняват от една страна с натрупания опит сред специалистите, извършващи процедурата, а от друга – с по-прецизната селекция на пациенти, следвайки точно включващите и изключващите критерии (Alexander, M.J., 2019).

През 2020 год. се очакват резултатите от рандомизираното, проспективно мултицентрично проучване **CASSISS** (**C**hina **A**ngioplasty and **S**tenting for **S**ymptomatic **I**ntracranial **S**evere **S**tenosis). Неговата цел е да включи 380 пациенти с ИМИ или ТИА и 70-99% атеросклеротична стеноза на голям интракраниален съд, изключвайки пациентите с перфораторен патофизиологичен механизъм на възникване. Набирането на пациентите е приключило м. ноември 2017 год., но периодът на проследяване при всички пациенти ще бъде най-малко 3 години. Пациентите ще бъдат рандомизирани в съотношение

1:1 в две групи – получаващи консервативна медикаментозна терапия и ендоваскуларно стентиране със стентовата система Wingspan (Gao, P., 2015).

- **Хирургично лечение:**

Провеждането на хирургично лечение включва разнообразни bypass-техники, използващи различни съдове като донори, реципиенти и свързващи артерии с цел постигане на дистална реперфузия (Kawashima. M., 2005).

Първото най-голямо проучване е международното рандомизирано EC-IC-bypass trial, проведено през 1977 год., включващо общо 1377 пациенти с ИМИ, ТИА или ретинална исхемия и симптоматична екстракраниална каротидна оклузия, дистална каротидна оклзуия или интракраниална стеноза на СМА. Пациентите са рандомизирани в две групи: първата (n=714) получава аспирин 1300 мг/дн.) и втората (n=663), при която оперативно се съединяват повърхностната темпорална артерия и СМА. Втората група получава аспирин в същия дозов режим. Периодът на проследяване е средно 55.8 месеца. В 149 от пациентите с ≥ 70% стенозиране на каротидния сифон честотата на повторни ИМИ е сходна в двете групи – 36% в група 1 и 38% в група 2. Тези резултати обаче са различни сред пациентите с ≥ 70% стеноза на MCA (n=109), при които честотата на ИМИ в групата, претърпяла хирургична интервенция е близо два пъти по-висока (44%) от честотата сред медикаментозно лекуваната група (24%). Резултатите от проучването показват 96% проходимост на съдовия байпас,

12.2% честота на периоперативните ИМИ (30 дни след интервенцията) и периоперативна смъртност от 1.1%. Една от най-големите критики към проучването се състои оценката на хемодинамичния статус на пациентите, които са включени в проучването, единствено въз основа на клиничните симптоми и ангиографската находка, без провеждане на доплерова синография. (EC-IC-Bypass Study Group, 1985; Awad, I.A., 1986).

8. Съвременни препоръки за терапевтично поведение при пациенти със симптоматични интракраниални стенози:

Вторичната профилактика при пациенти с исхемичните мозъчносъдови инциденти и ИКАС включва задължителното приложение на антитромботична терапия и консервативно агресивно повлияване (best medical treatment) на рисковите фактори за МСБ. Ендоваскуларната терапия също е обект на редица проучвания, но все още не е доказала своето предимство пред консервативното лечение. Провежданите в миналото неврохирургични интервенции вече са отхвърлени поради високия риск от периоперативни усложнения.

Според българския национален консенсус за лечение на мозъчносъдови заболявания при пациенти с високостепенни стенози на големи интракраниални артерии (70-99%) през

първите 30 дни след исхемичния инсулт освен приема на Аспирин се добавя и Клопидогрел 75 мг/дн. за период от 90 дни (клас IIb, ниво B), докато при пациенти с умерена 50-60% стеноза на големи интракраниални артерии се прилага само Аспирин 325 мг дневно (клас I, ниво A) (1).

В американските гайдлайни на American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) също е приет консервативният терапевтичен подход, включващ вторична профилактика с Аспирин 325 мг/дн. при пациенти с ИКАС ≥50% (Клас I; Ниво B). При пациетни с високостепенни интракраниални стенози (≥70%) се препоръчва съчетанието на Клопидогрел 75 мг/дн. и Аспирин 100 мг/дн. за 90 дни (Клас IIb; Ниво B).

По отношение на ендоваскуларното лечение в българския национален консенсус не се препоръчва ендартеректомия, ангиопластика и стентиране при пациенти със стенози на големи интракраниални артерии 50-99% (клас III, ниво B), както и не се препоръчва стентиране с Wingspan стентовата система при асимптомни пациенти с тежки (70-99%) стенози на големи интракраниални артерии (клас IIb, ниво C). Ползата от поставяне на други стентови системи и ангиопластика е дискутабилна, дори при прогресия на клиничните симптоми (клас IIb, ниво C).

Според американските гайдлайни приложението на Wingspan стентовата система също не е препоръчителна при пациенти с високостепенни (70-99%) ИКАС, дори при пациенти с исхемични цереброваскуларни инциденти по време на прием на оптимална антитромботична терапия (Клас III, Ниво B). За

разлика от тях обаче в някои европейски страни приложението на ендоваскуларно лечение е допустимо при пациенти с рецидивиращи исхемични инсулти въпреки агресивната антитромботична терапия (Jung, S., 2020).

Индивидуалният подход има ключово значение при избора на терапевтично поведение при пациентите с исхемичен инсулт и ИКАС. Консервативната медикаментозна терапия и оптималният контрол на рисковите фактори за МСБ са доказали своята висока ефективност за снижаване риска от повторни исхемични инциденти. От друга страна, поради високата честота на повторни исхемични инциденти въпреки приложението на консервативно лечение, са необходими повече рандомизирани проучвания за ролята на ендоваскуларното при тези пациенти.

9. Прогностични фактори при пациенти със симпатоматични интракраниални стенози:

Според данните от литературата рискът от рецидиви при пациенти със симптоматични ИКАС е по-висок в сравнение с риска при исхемични инсулти с друга етиология (Kim, J.S., 2012). Според проучване на Famakin и сътр. рискът от рецидив при пациенти със симптоматични стенози на интракраниалния сегмент на ВСА (С1) е по-висок (до 15%) в сравнение с установения риск при пациенти със стенотични лезии на екстракраниалния сегмент на ВСА, при които рискът варира между 5-12% (Famakin, B.M., 2009). Характерна особеност на рецидивите при пациенти с ИКАС е тяхното повторно възникване в съдовия басейн на стенотична интракраниална артерия. Освен това, почти половината от повторните инциденти причиняват тежка инвалидизация (mRs≥3). Идентификацията на прогностичните рискови фактори е от изключителна важност за намаляването риска от рецидиви при пациенти с ИКАС. Тези фактори се класифицират в две основни категории – локални и системни.

Локалните фактори включват:

- **Степен на интракраниалната стеноза** - няколко проучвания асоциират по-високата степен на интракраниална стеноза със сигнификантно по-висок риск от рецидив на исхемичните инциденти. В рандомизираното проучване **WASID** е установено, че при пациентите с високостепенни симптоматични интракраниални стенози (≥ 70%) годишният риск от повторен исхемичен инсулт в територията на стенотичната артерия е около 20% и е сигнификантно по-висок в сравнение с пациентите с умерени и нискостепенни интракраниални стенози. Според авторите на това проучване високостепенните интракраниални стенози (70-99%) са независим прогностичен фактор за рецидив на исхемичните инциденти.

  Друго подобно проучване е на Wang Y и сътр. които търсят корелация между степента на стенотичния участък и риска от възникването на повторни исхемични инсулти. Те провеждат проспективното, мултицентрово нерандомизирано проучване **CICAS** (**C**hinese **I**ntra**C**ranial **A**therosclerosis **S**tudy) в периода от октомври 2007 год. до юни 2009 год., което включва общо 2864 пациенти с ИМИ или ТИА. Авторите обособяват четири групи в зависимост от установените интра- или екстракраниални стенози. При 1074 (37.5%) от участващите пациенти са установени само ИКАС, при 261 (9.1%) – едновременното наличие на интра- и екстракраниални стенози, при 141 (4.9%) - само екстракраниални стенози, а при останалите 1388 (48.5%)

липсват данни за интра-или екстракраниално стенозиране. При всички пациенти са проведени МРТ и МРА. Средният период на проследяване е 12 месеца. Резултатите от проучването показват, че пациентите с ИКАС имат по-голяма тежест на неврологичния дефицит при постъпването и по-продължителен болничен престой в сравнение с пациентите без стенози (NIHSS=3 и 5, 14 и 16 дни, респективно, $p<0.0001$). Повторни исхемични инсулти са установени при 13 (3.82%) от пациентите с нискостепенни ИКАС (50-69%), при 13 (5.16%) пациенти с умерени и високостепенни стенози (70-99%) и при 54 (7.27%) пациенти с атеросклеротична интракраниална оклузия. Резултатите от това проучване потвърждават, че степента на стенозиране е независим рисков фактор за рецидив на исхемичните инциденти, като честотата на повторните исхемични пациенти може да бъде корелирана със степента на стенозиране (Wang, Y., 2014).

Подобни резултати демонстрират и авторите на голямото рандомизирано проучване **SAMMPRIS**. Сред консервативно лекуваните пациенти (n=227) по-високата степен на стенозиране (>80%) също се асоциира с по-висока честота на повторни исхемични инциденти, въпреки че според проведения от авторите статистически анализ степента на стенотичния участък не е независим предикторен фактор за рецидив.

- **Локализация на интракраниалната стеноза**: В двете големи рандомизирани проучвания **WASID** и **SAMMPRIS** липсва корелация между засягането на артерии от предната и/или задната мозъчна циркулация и риска от рецидиви. Съществува обаче корелация между броя на засегнатите артерии и риска от рецидиви. Китайско проучване, проведено от Wong KS и сътр., с общо 705 пациенти с исхемичен инсулт или ТИА, възникнал 7 дни преди включването в проучването, установява корелация между честотата на повторните исхемични инциденти при пациенти и броя на засегнатите стенотични артерии. Стенотичните лезии са установени и проследявани само посредством транскраниална Доплерова сонография. Обособени са три групи пациенти: първата (n=258) – само с интракраниални стенози, втората (n=71) – едновременно с интра- и екстракраниални стенози и третата – (n=16) – само с екстракраниални стенози. Периодът на проследяване на пациентите е 42 месеца. Резултатите показват, че през първата година на проследяване годишната честота на рецидиви е 10.9% сред пациенти без стенотични лезии, 17.1% сред пациенти само с интракраниални стенози и 24.3% сред пациенти с интра- и екстракраниално стенозиране, докато през втората година рискът от рецидиви значително намалява - 7.5%, 7.6% и 7.7%, респективно. Авторите на това проучване правят заключението, че едновременното наличие на интра- и екстракраниално стенозиране се асоциира с по-висок риск от рецидив на исхемичните инциденти (Wong, K.S., 2003).

- **Морфология на атеросклеротичната плака:** Атеросклеротичните плаки в екстракраниалните съдове са технически по-лесно достъпни за изследване в сравнение с тези в интракраниалните артерии. Нестабилните атеросклеротични плаки се характеризират с наличието на кръвоизливи, тънка или прекъсната фиброзна шапка, липидно ядро, които обуславят лесната плакова руптура. Според някои по-стари хистопатологични проучвания нестабилните атеросклеротични плаки се установяват с по-висока честота в екстракраниалните и вертебралните артерии (Lammie, G.A.,1999; Lhermitte, F., 1968), докато в интракраниалните артерии преобладават стабилните атеросклеротични плаки (Schumacher, H.C., 2003). Малко са съвременнните проучвания, сравняващи характеристиките на атеросклеротичните плаки. Според някои автори симптоматичните атеросклеротични плаки при пациенти с исхемични инсулти са разположени на по-голяма площ и имат неравна повърхност (Xu, W.H., 2012). Необходими са бъдещи проучвания със съвременни невроизобразяващи изследвания, които да установят дали тези характеристики на атеросклеротичните плаки предопределят по-високия риск от повторни исхемични инциденти.

- **Активност на атеросклеротичната плака:** Освен от морфологията на атеросклеротичните плаки, рискът от прогресия и рецидиви на исхемичните инциденти зависи от активността на атеросклеротичните плаки. Съществуват директни и индиректни белези на активност:

- **Индиректните белези за активност** включват на **първо място** наличието на стари исхемични инциденти в територията на стенотичната артерия. В проучването **SAMMPRIS** е установено, че наличието на стари исхемични лезии е индикатор за наличието на нестабилни плаки и/или недобре развито колатерално кръвообращение, което предопределя високия риск от повторни исхемични инциденти. **На второ място** стои наличието на кортикални микроинфаркти. При провеждането на 3-Т-МРТ при пациентите, включени в проучването **CICAS** се установяват кортикални микроинфаркти, които се асоциират с по-висок риск от повторни исхемични инциденти. Вероятният патогенетичен механизъм включва наличието на нестабилна атеросклеротична плака и произхождащата от нея артерио-артериална емболизация. На **трето място**, установяването на микроемболични сигнали при провеждането на транскраниална Доплерова сонография в острата фаза на мозъчния инсулт е индиректен белег за наличието на нестабилна атеросклеротична плака. В проучването на **Gao S**, което включва пациенти със симптоматични стенози на СМА, авторите установяват, че наличието на микроемболични сигнали в първите 3 дни след възникването на исхемичния инцидент е предиктор за нов рецидив в територията на стенотичната артерия. Според друго проучване съществува корелация между броя на микроемболичните сигнали и броя на новите исхемични лезии, доказани чрез МРТ-дифузия. От друга страна обаче, доказването на микроемболични сигнали може да бъде и белег за начална реканализация, което изисква

допълнително диагностично уточняване с провеждане на нови невроизобразяващи изследвания (Gao, S., 2019).

- **Директните белези** за активност на атеросклеротичната плака включват **хемодинамичните параметри**, които зависят от степента на стенотичния участък и капацитета на колатералното кръвообращение. Според Mazighi и сътр. при 15-20% от пациентите с ИМИ и ИКАС с недобре развита колатерална мрежа и високостепенни ИКАС, се установява изключително висок риск от повторни исхемични инциденти и чести флуктуации с влошаване на неврологичния дефицит при промяна позицията на тялото или понижаване на АН поради нестабилната хемодинамика. (Mazighi, M., 2008).

- **Системните фактори** включват рисковите фактори за МСБ при засегнатия пациент. Според проучването **CICAS** (Wang, Y., 2014) рискът от рецидив се асоциира не само със степента на стенотичния участък, но и с наличните рискови фактори за МСБ, т.е. колкото по-висок е процентът на стенозиране и колкото повече са установените съдови рискови фактори, толкова по-голяма е вероятността за рецидив.

ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР:

1. Интракраниалните атеросклеротични стенози са сред водещите причини за исхемични мозъчносъдови инциденти в световен мащаб. Честотата на тяхното разпространение е най-висока сред представителите на азиатската раса.
2. Рискът от повторни исхемични мозъчносъдови инциденти при пациенти със симптоматични интракраниални стенози също е повишен.
3. Рисковите фактори за развитието на интракраниални стенози са съдовите рискови фактори за МСБ, като данните за тяхното значение са противоречиви според литературните данни.
4. Терапевтичното поведение в острата фаза на исхемичния мозъчен инсулт при пациенти със симптоматични интракраниални стенози се състои от провеждане на консервативно лечение с антиагрегантна терапия и строг контрол на съдовите рискови фактори. Ендоваскуларната терапия е обект на множество проучвания с противоречиви данни и не е доказала своето предимство пред консервативното поведение.
5. Локални (степен, локализация, ,морфология на атеросклеротичната плака) и системни фактори (рисковите фактори за МСБ) са причина за повишения риск от повторни мозъчносъдови исхемични инциденти при пациенти със симптоматични интракраниални стенози.

ГЛАВА II: ЦЕЛ и ЗАДАЧИ

I. **ЦЕЛ:** С оглед практическата актуалност на мозъчносъдовите заболявания, разнообразието на подлежащите етиопатогенетични механизми, трудностите при диагностиката и избора на терапевтично поведение при всеки пациент, основната цел на настоящия дисертационен труд е да се осъществи комплексно проучване на интракраниалните стенози като причина за възникване на ИМИ при хоспитализирани пациенти.

II. Във връзка с тази цел се изготвиха следните основни **ЗАДАЧИ**:

1. Да се определи честотата на разпространение на интракраниалните атеросклеротични стенози сред последователно хоспитализирани пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт.

2. Да се изследват и сравнят рисковите фактори за МСБ, които характеризират пациентите със симптоматични интракраниални стенози, като се сравнят с тези при пациентите с екстракраниални стенози.

3. Да се проучи наличието на връзка между развитието на интракраниални, екстракраниална стенози и аортна атеросклероза.

4. Да се изследват честотата и вида на ранните исхемични мозъчносъдови рецидиви при пациенти със симптоматични интракраниални атеросклеротични стенози.

5. Да се изследва степента на интракраниално стенозиране като прогностичен фактор за тежестта на неврологична симптоматика при пациенти с остър исхемичен инсулт.

6. Да се изследва ранният изход от лечението в зависимост от избрания метод на терапевтично поведение.

ГЛАВА III: МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

При изпълнение на горепосочените задачи са приложени следните методи на изследване:

1. **Клинично изследване**:

При всички пациенти са снети анамнеза и подробен соматичен и неврологичен статус както при хоспитализацията, така и при проследяване в динамика. При всички включени в изследването участници е събрана информация за налични придружаващи заболявания и съдови рискови фактори – артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, предсърдно мъждене. Оценени са основните антропометрични данни – ръст, тегло, индекс на телесната маса (ИТМ). ИТМ се определи на базата на данните от телесното тегло и височината (BMI=kg/m^2).

За определяне на етиологията и тежестта на мозъчния инсулт са използвани следните клинични скали:

- Етиопатогенетичната класификация **TOAST** (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Adams H.P., 1993) за определяне вида на исхемичния инсулт.

- Скалата **NIHSS** (**National Institutes of Health Stroke Scale**) за определяне тежестта на неврологичния дефицит.

- Модицираната скала на **Rankin** (**mRS**) и индекса на **Barthel** за оценка на функционалния статус и инвалидността на пациентите.

- Скалата **TICI** (**T**hrombolysis **I**n **C**erebral **I**nfarction) за оценка на постигнатата реканализация след проведеното ендоваскуларно лечение.

2. **Кръвни изследвания:**

   При всички пациенти са изследвани пълна кръвна картина (ПКК), рутинни биохимични и коагулационни показатели.

3. **Документални методи:**

   За целите на настоящия дисертационен труд е разгледана подробно наличната медицинска документация на всеки от включените пациенти – епикризи от предходни хоспитализации, резултати от невроизобразяващи, неврофизиологични и лабораторни изследвания.

4. **Електрокардиография и ехокардиография:**

При всички пациенти е проведена електрокардиография с цел да се изключат възможни ритъмни нарушения, водещи до мозъчен емболизъм – предсърдно мъждене, екстрасистолна аритмия, пресен миокарден инфаркт. Трансторакална и трансезофагеална ехокардиография са осъществени при част от пациентите със симптоматични интракраниални стенози.

5. **Невроизобразяващи и ангиографски методи:**

В първите 30 минути след настъпването на острата неврологична симптоматика и 24 часа по-късно при всички пациенти са проведени **компютърна томография и/или магнитно-резонансна томография** на главен мозък с цел ранна визуализация на исхемични лезии в мозъчния паренхим и изключване на друга патология. При повечето от пациентите са проведени и контролни невроизобразяващи изследвания 3 месеца по-късно.

Компютър-томографските изследвания на главен мозък са проведени с компютърен томограф Siemens, SOMATOM™ Definition Edge. Магнитно-резонансните томографии на главен мозък са осъщестени с един от наличните ядрено-магнитни томографи: 1.5 Tesla Siemens Avanto Fit, 1.5 Tesla Siemens Aera, 1.5 Tesla Siemens Aera Hochpräzisions-OP, 3 Tesla Siemens Vida, 3 Tesla Siemens Skyra Fit или 3 Tesla Siemens Prisma, включително със секвенциите за дифузия diffusion-weighted images (DWI), FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery-images) и SWI (susceptibility-weighted images).

- Цветно-кодираната дуплекс сонография е проведена с ехограф Philips с 5-7 MHz трансдюсер.

Всички изследвания, свързани с проучването, са провеждани в съответствие с изискванията за Добра клинична практика и всички включени участници в проучването или техни роднини са дали писмено съгласие за участие в него.

6. Статистически методи:

За обработка и анализ на емпиричните данни от проведените изследвания в дисертационния труд са приложени последователно статистически методи. Подборът на методите е направен съобразно целите и задачите на дисертационния труд, от една страна, и спрямо вида и обема на получените данни, от друга страна.

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc Version 14.8.1.

За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p<0.05$. Бяха приложени следните методи:

- Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

- Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

- Тест χ2 и точен тест на Фишер - за търсене на зависимости между категорийни признаци.

- Сравнение на относителни дялове.

- Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

- Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.

- Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) – за сравнение на средните аритметични стойности на повече от две независими извадки.

- Т-критерий на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

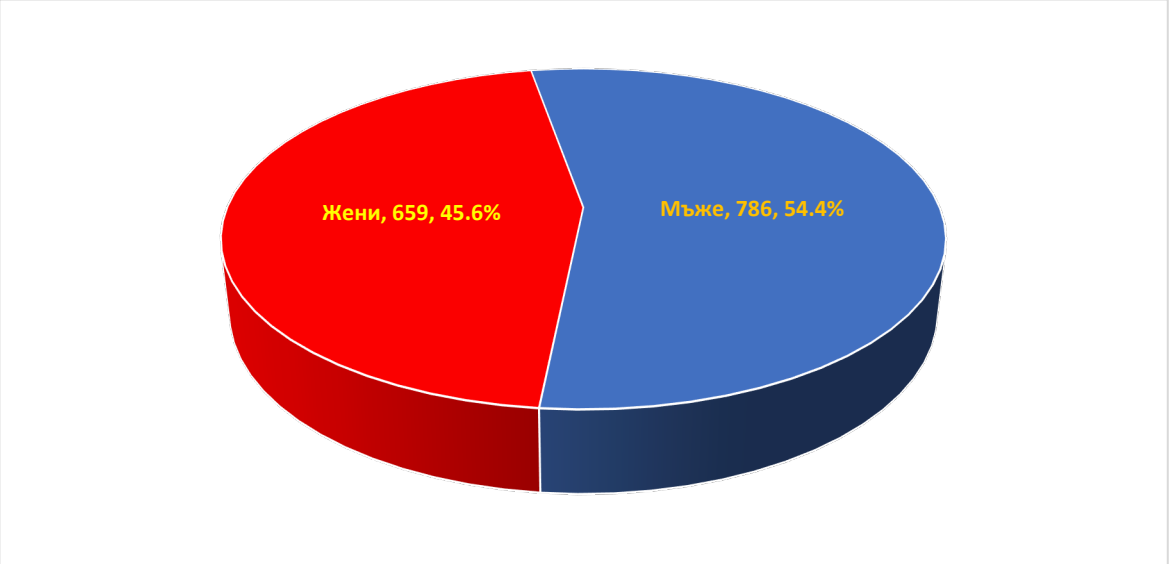
- Непараметричен тест на Крускал-Уолис - за сравнение на повече от две независими извадки.

- Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

Глава IV: Клиничен контингент

Настоящото проучване е проведено в контингент от общо 1445 последователно включени пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт, хоспитализирани в Клиниката по неврология на Университетската болница Inselspital, Берн, Швейцария в периода от 1-ви февруари 2015 год. до 30-ти септември 2018 год.

От всички включени в изследването пациенти, 786 (54.4%) са мъже, а 659 (45.6%) – жени (фиг. 1).



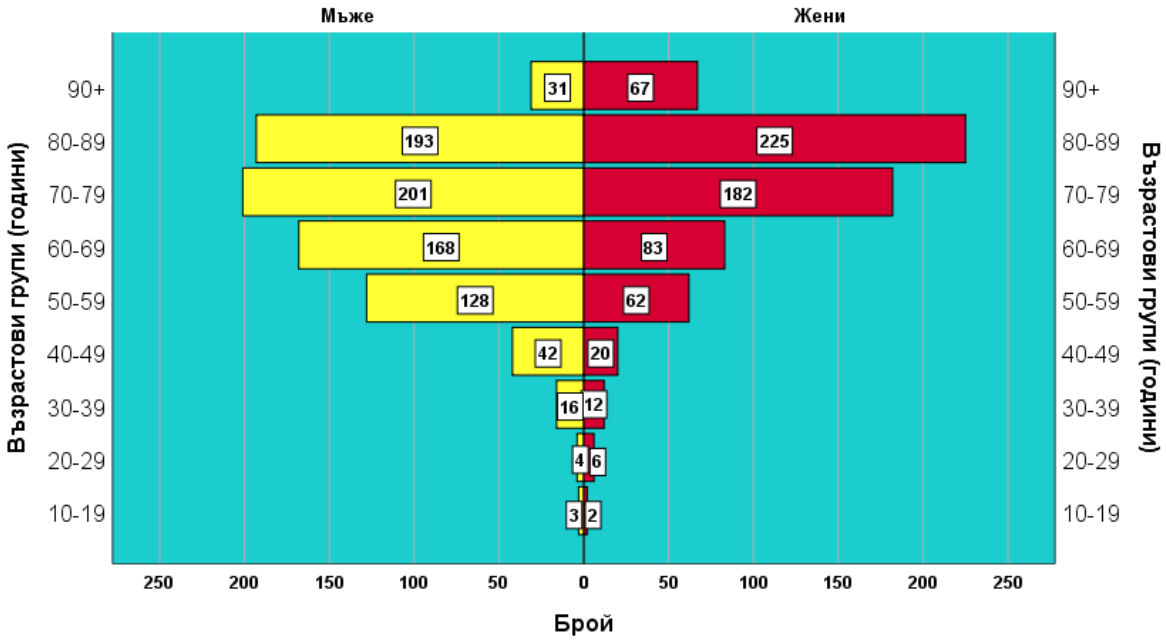
Фиг. 1: Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност.

Средната възраст на целия контингент от всички последователно включени в изследването пациенти с остър исхемичен инсулт е 72.2 год. (в диапазона от 19 до 101 год.).

Разпределението на болните според възрастта е представено на фиг. 2.

С най-голяма численост при мъжете е възрастова група 70-79 години (201, 25.6%), следвана от 80-89 години - 193 (24.5%), а само трима пациенти (0.4%) попадат в групата между 10-19 години.

При жените с най-голяма численост е възрастова група 80-89 години (n=225, 34.1%), следвани от групата 70-79 години (n=182, 27.6%). С най-малка численост е групата 10-19 години – (n=2, 0.3%) пациенти.



Фиг. 2: Разпределение на изследвания контингент по пол и възрастови групи.

Исхемичните инсулти при **всички** включени пациенти са класифицирани според етиопатогенетичната класификация **TOAST** за определяне вида на ИМИ, която определя 5 основни категории:

- ИМИ при обструкция на големи мозъчни артерии (атеротромботична макроангиопатия)
- Кардиоемболичен ИМИ
- Лакунарен ИМИ
- ИМИ с редки причини
- ИМИ с неясна етиология.

Най-голям е броят на пациентите с кардиоемболични инсулти (n=670, 46.4%), следвани от макроангиопатичните (n=297, 20.5%). При 201 (13.9%) пациенти е установен лакунарен инсулт, а при 85 (5.9%) – инсулт с друга рядка етиология. При 192 (13.3%) пациенти етиологията остава неясна въпреки проведените изследвания (фиг. 3).

Фиг. 3. Разпределение на исхемичните инсулти според класификацията TOAST.

На последващ анализ бяха подложени пациентите с атеросклеротична патология на интракраниалните артерии, след определяне на следните включващи и изключващи критерии:

<u>Включващи критерии</u>:

- Пациенти в острата фаза на исхемичен мозъчен инсулт;
- Наличие на симптоматични атеросклеротични стенози с една от следните локализации: интракраниалния сегмент на вътрешната сънна (С1), в интракраниалния сегмент на вертебралната артерия (V4), в средна (СМА), предна (ПМА) и задна мозъчна артерия (ЗМА) или в артерия базиларис (БА).

Изключващ критерий:

- Интра- и екстракраниални стенози с неатеросклеротична етиопатогенеза;

За целта на настоящото проучване беше обособена и група пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт и симптоматични екстракраниални атеросклеротични стенози.

Глава V: Резултати

1. **Честота на пациентите със симптоматични интракраниални стенози сред хоспитализирани пациенти с исхемичен мозъчен инсулт:**

Настоящото проучване има за задача да установи каква е честотата на симптоматичните интракраниални атеросклеротични стенози сред всички последователно хоспитализирани пациенти с остър исхемичен инсулт в рамките на 4-годишен период.

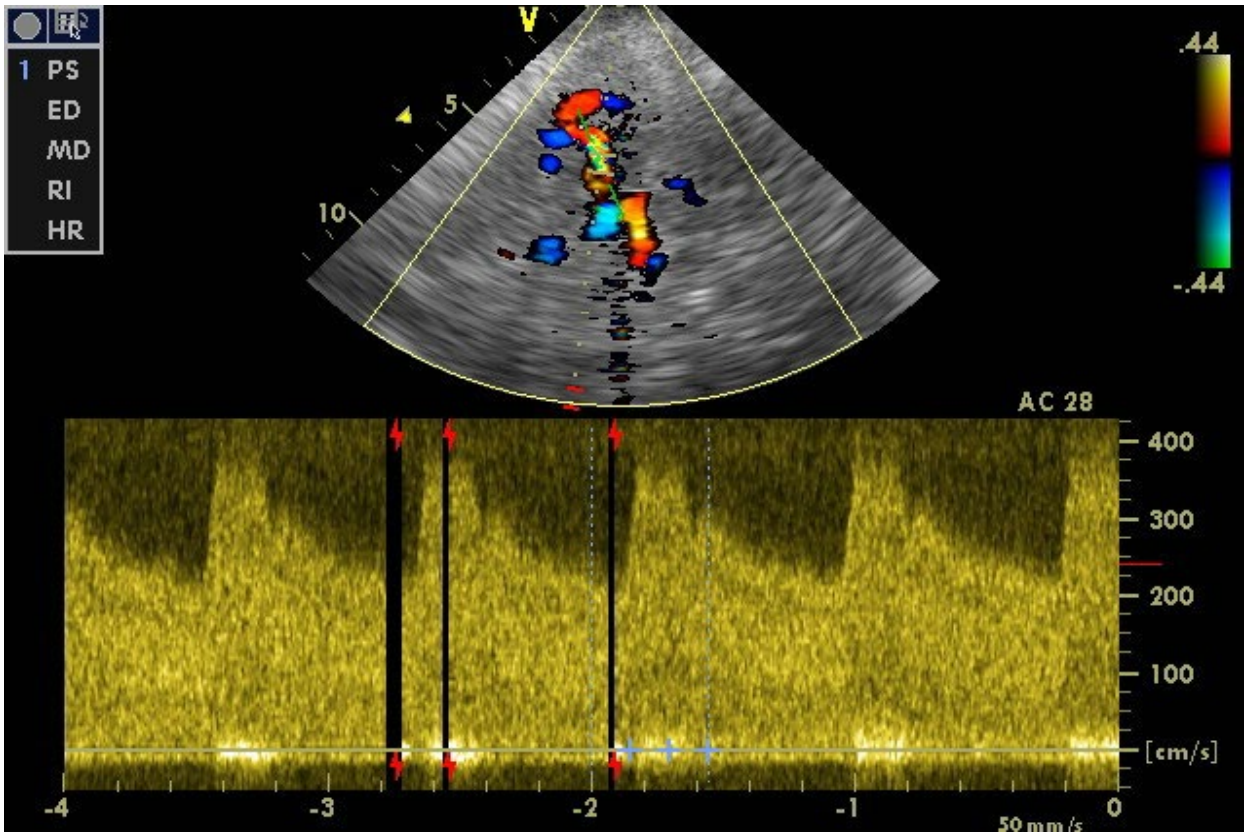
За тази цел всички включени в изследването пациенти с атеротромботична макроангиопатия (n=297, 20.5%) са разпределени в 3 групи според локализацията на артериалните стенози. Първата група включва пациенти с интракраниални стенози, втората – пациенти с екстракраниални стенози, а третата – пациенти със съчетани интра- и екстракраниални стенози.

Установената честота на симптоматични интракраниални атеросклеротични стенози в целия контингент от всички последователно хоспитализирани пациенти с остър исхемичен инсулт е 6.8% (n=98, 98/1445). Те представляват 33% от всички пациенти с атеротромботична патология на големите мозъчни съдове (98/297). Почти двойно по-голяма е честотата на пациентите със симптоматични екстракраниални стенози (n=188, 13.0% от целия контингент пациенти с остър исхемичен инсулт и 33% от пациентите с атеротромботична макроангиопатия). При 11 (11/1445, 0.8% от целия контингент и 11/297, 3.7% от пациентите с атеросклеротична

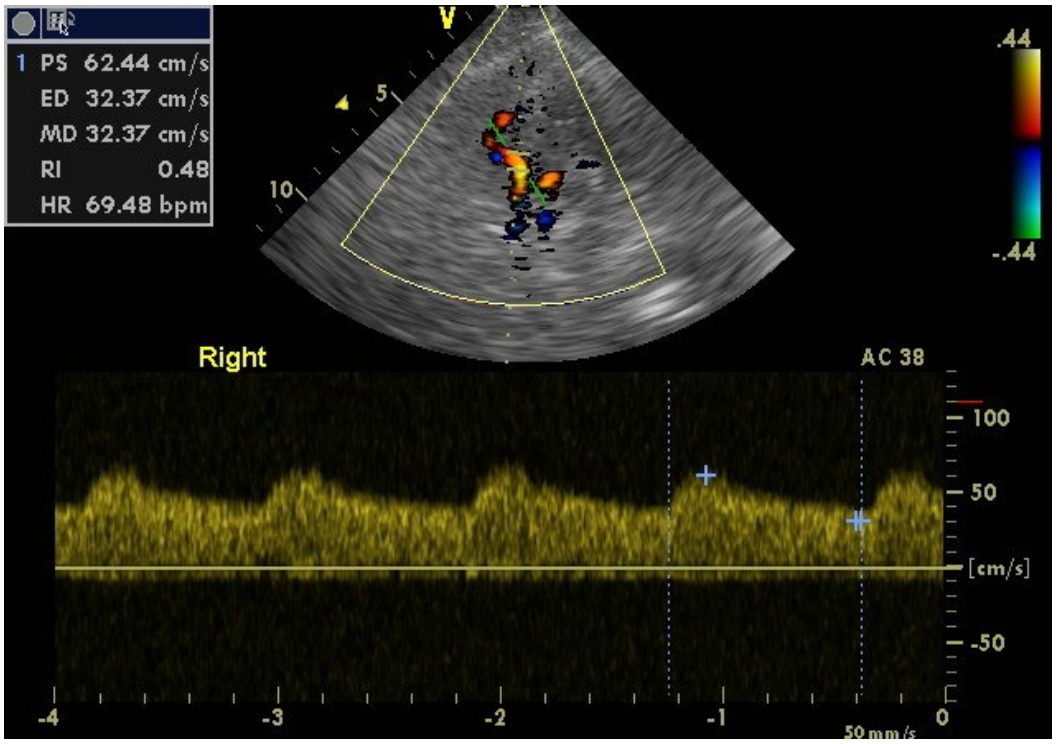
патология на големите съдове) от всички участници са установени съчетани интра- и екстракраниални стенози (фиг. 4).

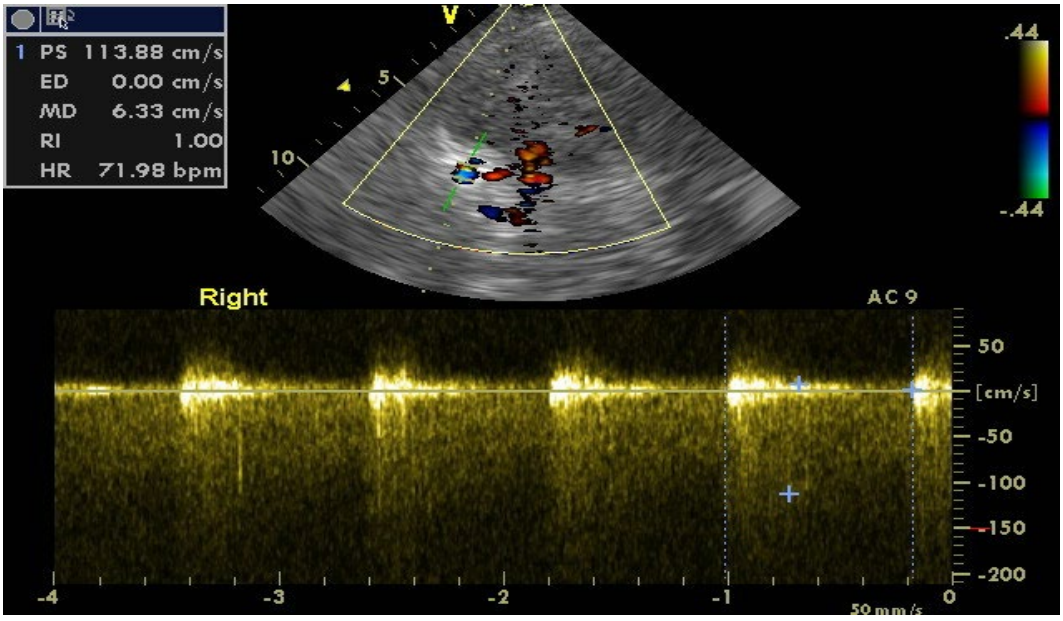
Фиг. 4: Честотно разпределение на изследвания контингент според наличието на интра- и екстракраниални атеросклеротични стенози.

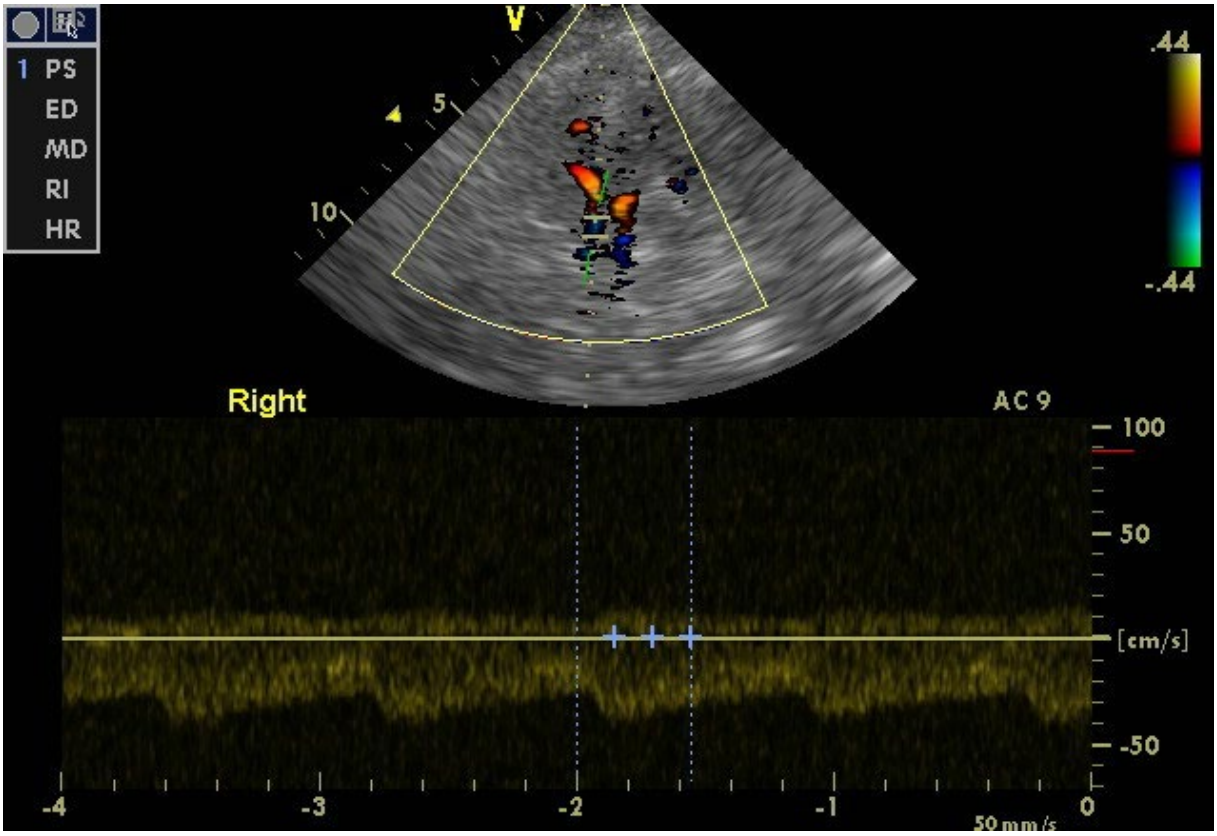
По отношение на **локализацията** на стенотичния процес с най-голяма честота на засягане е средна мозъчна артерия (СМА) – при 47 (47.9%) от всички пациенти (фиг. 5), следвана от предна мозъчна артерия (ПМА) – при 14 (14.3%) и интракраниалния сегмент (С1) на вътрешната сънна артерия С1 – при 12 (12.2%) от изследваните пациенти (фиг. 6)



Фиг. 5: Невросонографски данни за високостепенна стеноза на СМА.


1 PS 62.44 cm/s
ED 32.37 cm/s
MD 32.37 cm/s
RI 0.48
HR 69.48 bpm
.44
-.44
Right
AC 38
100
50
[cm/s]
-50
-4
-3
-2
-1
0
50 mm/s


1 PS 113.88 cm/s
ED 0.00 cm/s
MD 6.33 cm/s
RI 1.00
HR 71.98 bpm
.44
-.44
Right
AC 9
50
[cm/s]
-50
-100
-150
-200
-4
-3
-2
-1
0
50 mm/s



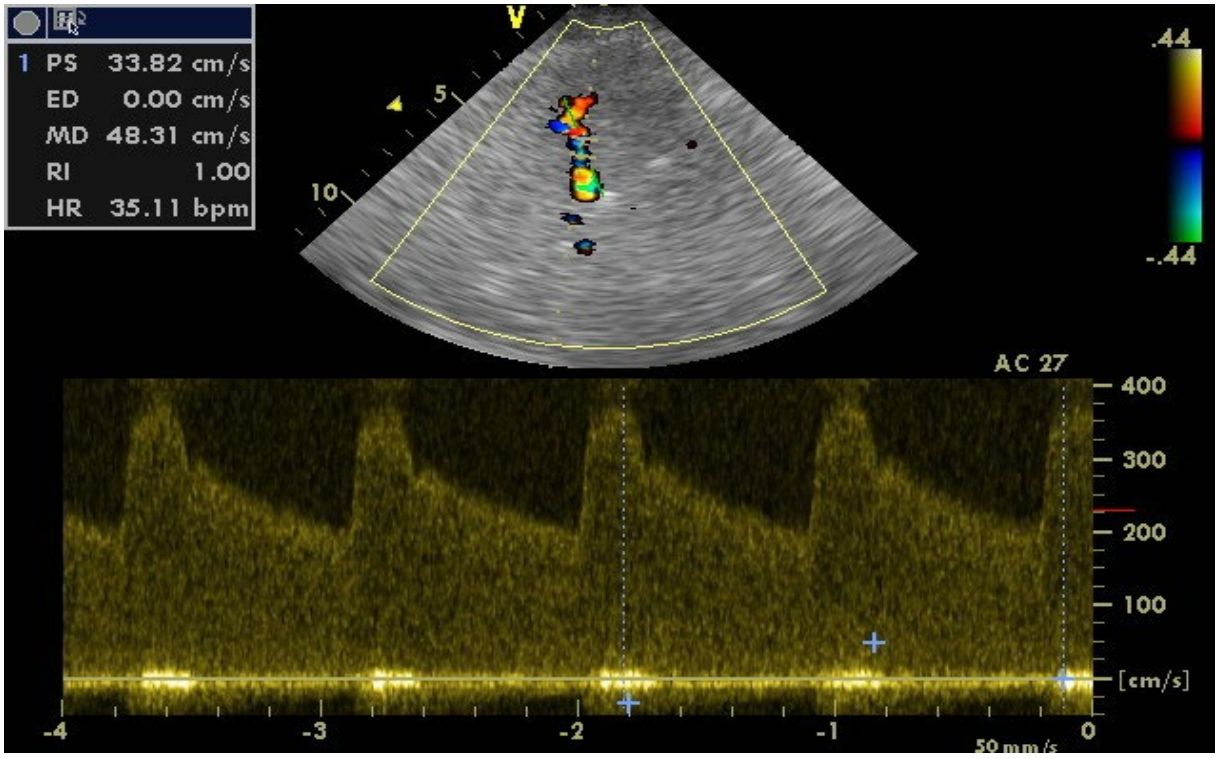
Фиг. 6: Невросонографски данни за високостепенна стеноза на интракраниалния сегмент на ВСА с постобструктивни промени в ипсилатералните ПМА и СМА.

По-рядко се засягат артериите от вертебро-базиларната система. Стенозите в задна мозъчна артерия (ЗМА) са установени при 9 (9.2%) от пациентите и в интракраниалния сегмент на вертебралната артерия (V4) – също при 9 (9.2%) пациенти. Значително по-рядко са диагностицирани обструкции на базиларната

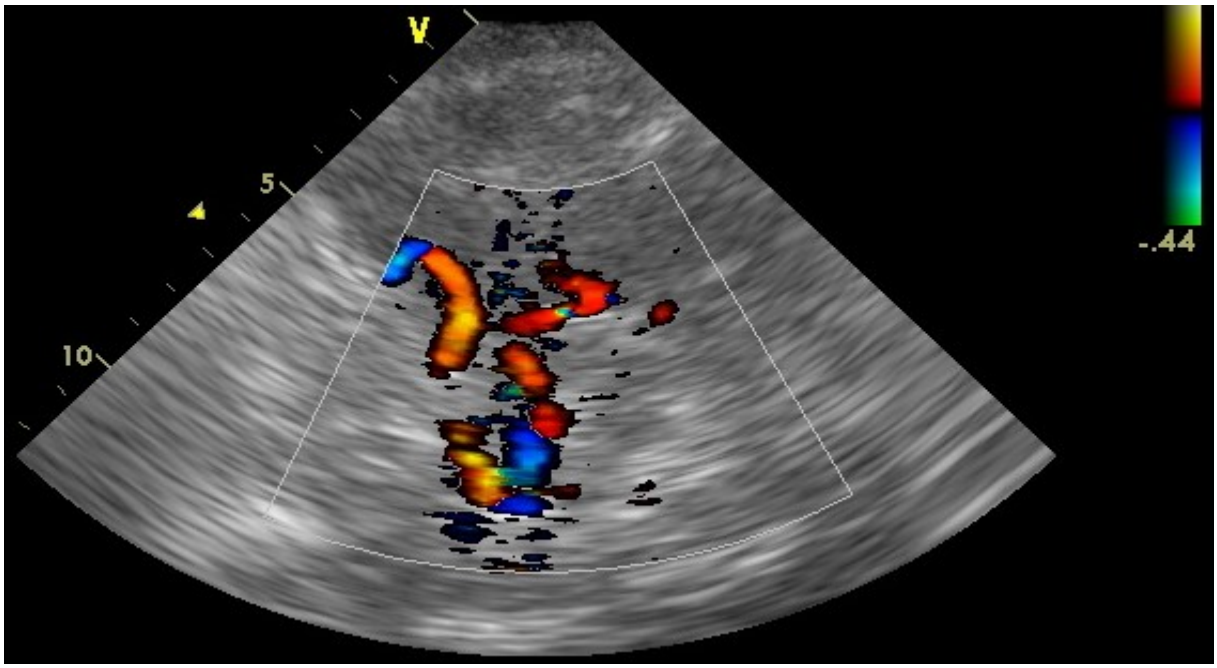
артерия – при 7 (7.2%) от всички включени в проучването пациенти с интракраниални стенози (фиг.7).

Фиг. 7: Разпределение на пациентите според засегнатата интракраниална артерия.

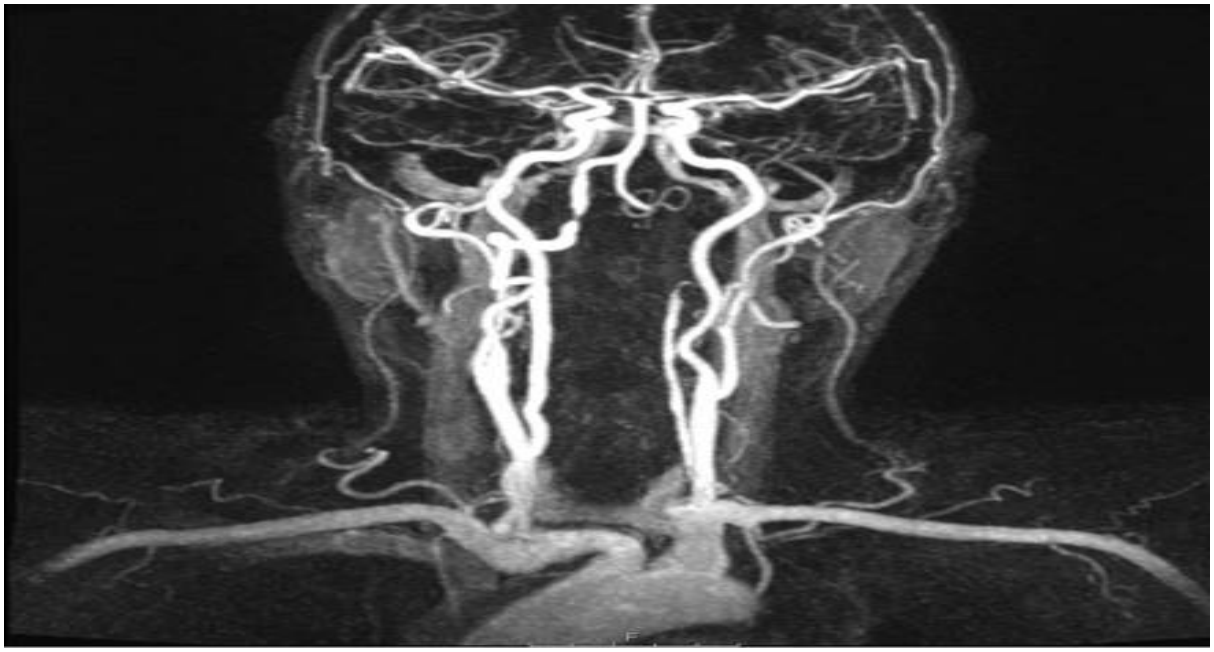
По отношение на **степента на стенозиране** участниците са разпределени в 2 категории: пациенти с умерени (50%-69%) интракраниални стенози и пациенти с високостепенни (>70%) интракраниални стенози (фиг. 8, 9, 10).



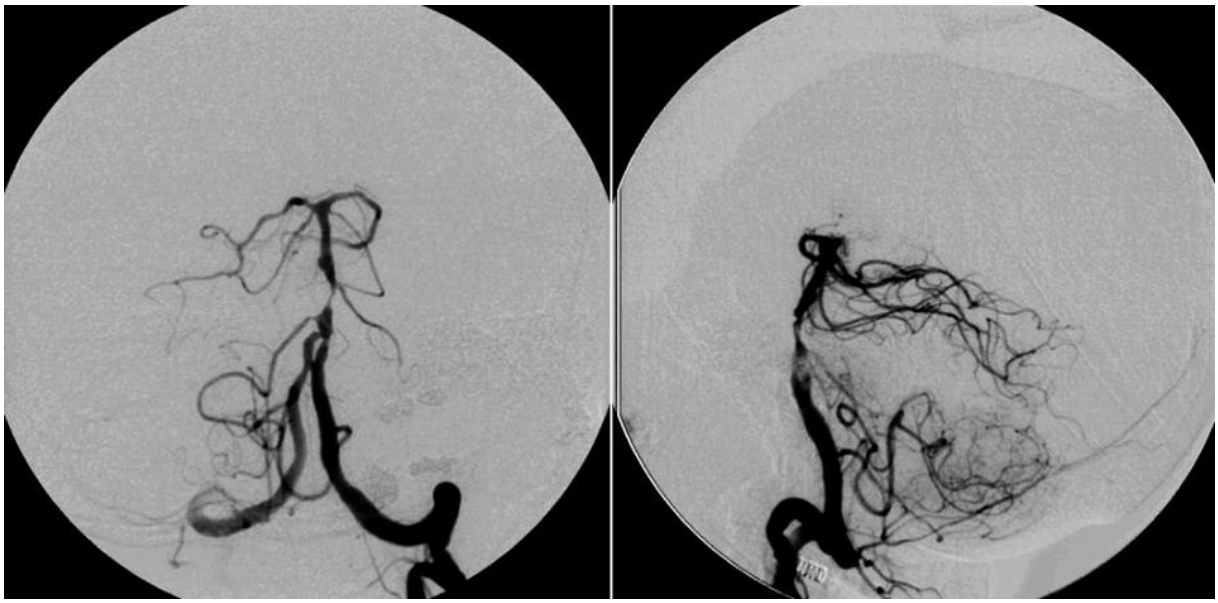
Фиг. 8: Невросонографски данни за високостепенна стеноза на СМА.



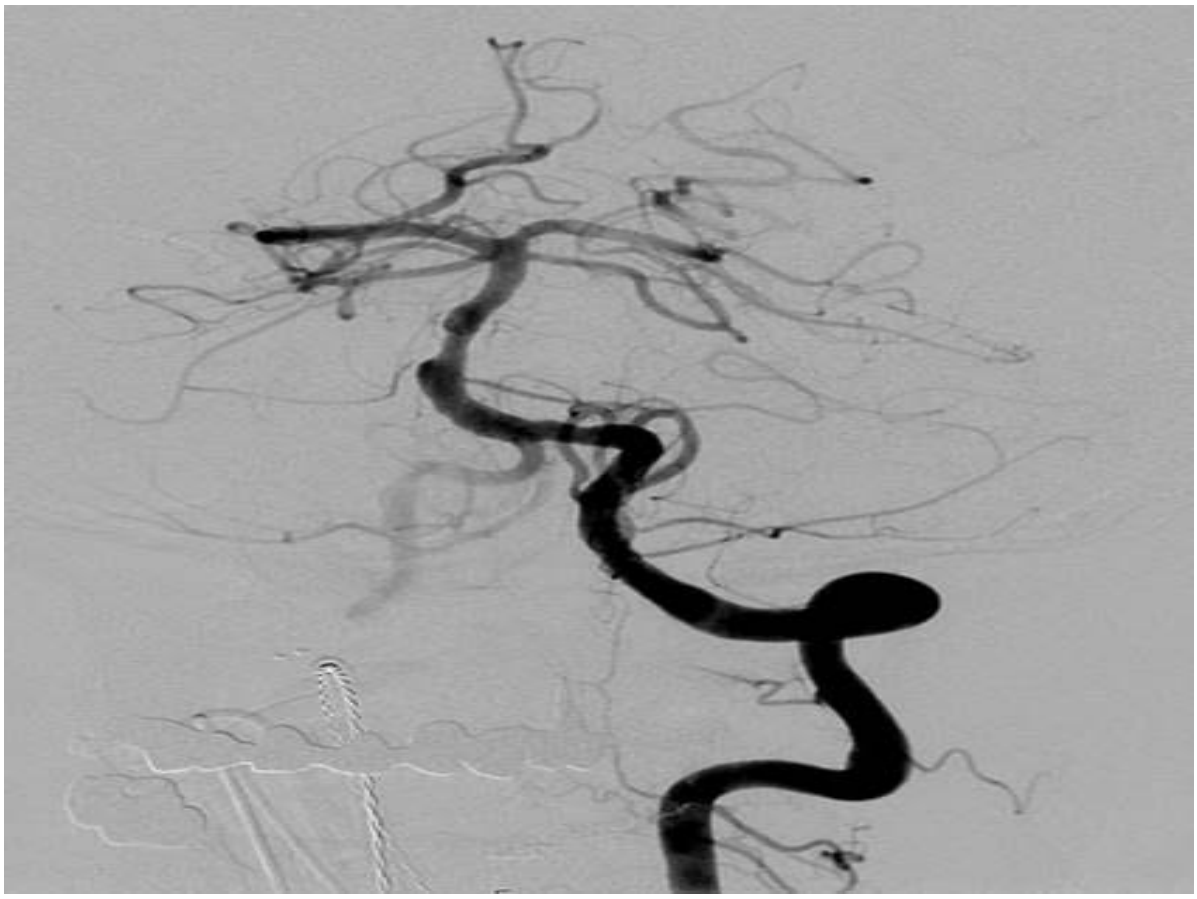
Фиг. 9: Невросонографски данни за високостепенна стеноза на ЗМА.



Фиг. 10: Ангиографски данни за високостепенна стеноза на СМА.

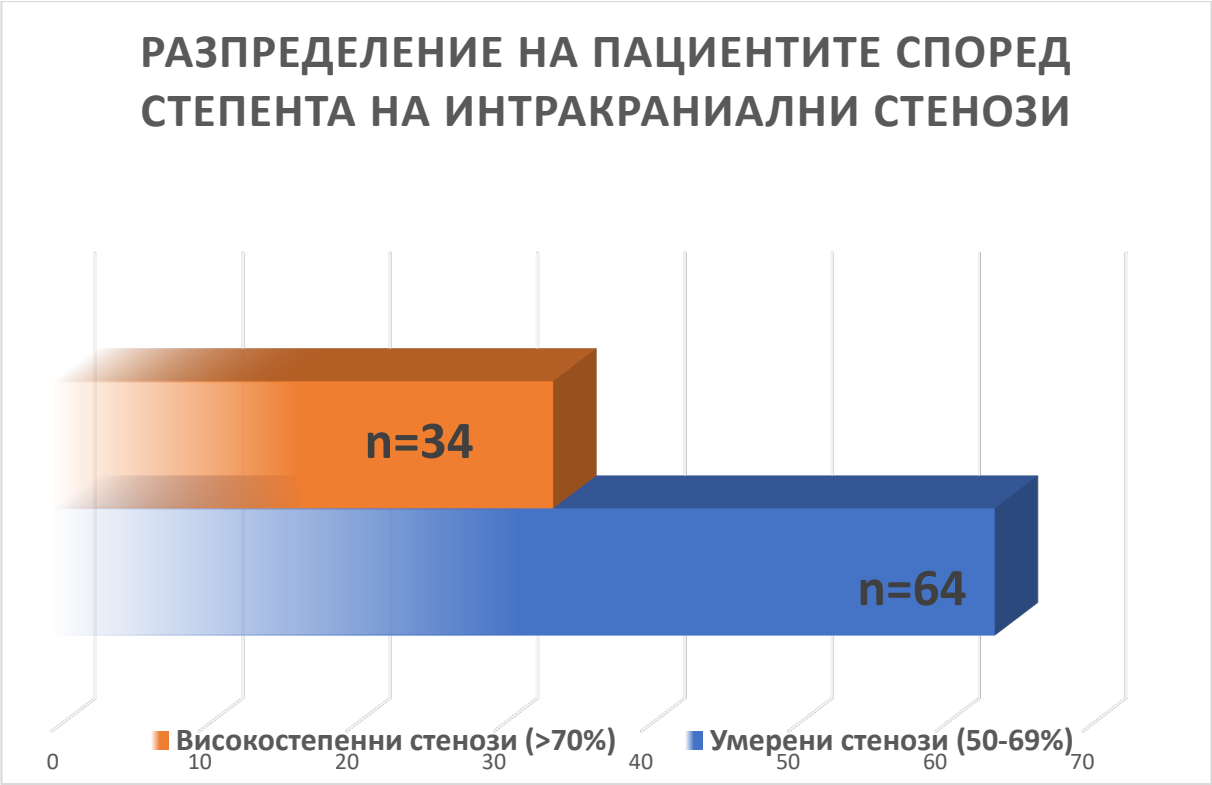


Фиг. 11: Ангиографски данни за стеноза на базиларната артерия.



Фиг. 12: Ангиографски данни за стеноза на интракраниалния сегмент (C1) на ВСА.

Високостепенни стенози са установени при 34 (34.7%) от всички включени в проучването пациенти, а при останалите 64 (65.3%) пациенти – интракраниалните стенози са умерени (фиг. 13).



Фиг. 13: Разпределение на пациентите според степента на интракраниално стенозиране.

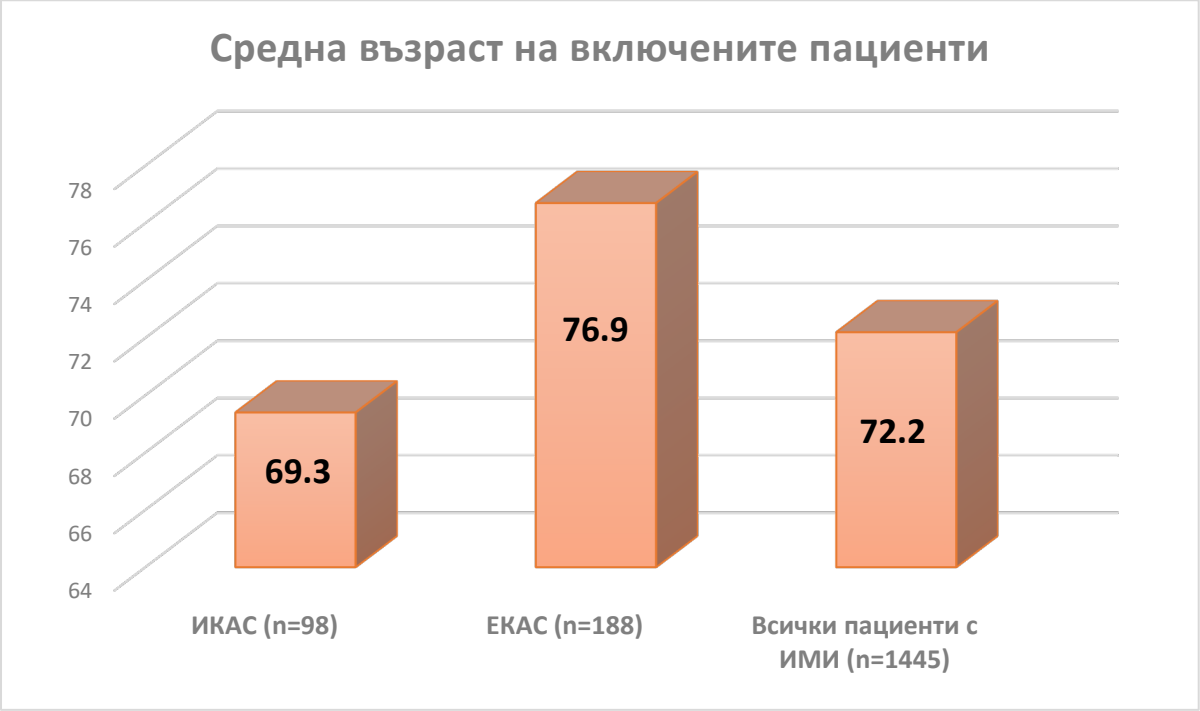
В обобщение, според резултатите от нашето проучване интракраниални атеросклеротични стенози се установяват при 6.8% от целия контингент от последователно хоспитализирани пациенти с остър исхемичен инсулт и при 33% от пациентите с атеротромботична макроангиопатия. С най-висока честота са стенозите на средна мозъчна артерия - при 47.9% от включените в изследването пациенти. Прави впечатление по-високата честота на симптоматичните умерени интракраниални стенози – 65.3%.

2. Рискови фактори за развитието на интракраниални стенози:

➢ Пол, възраст и етническа принадлежност:

Средната възраст на пациентите с интракраниални стенози е 69.3 години (SD=14.86, p=0.049). Тя е сравнима със средната възраст на целия контингент, включващ всички хоспитализирани пациенти с остър исхемичен инсулт (n=1445), която е 72.2 години (SD=10.56, p=0.049).

Анализът на нашите резултати установява сигнификантна разлика между възрастта на пациентите с интра- и екстракраниални стенози, като възрастта на пациентите с интракраниални стенози (69.3 години, SD=14.86) е по-ниска от възрастта на пациентите с екстракраниални стенози (76.9 години, SD=11.65, p<0.001) (фиг. 14, табл. 1).



Фиг. 14. Разпределение на пациентите според средната им възраст.

Група	Възраст			P			
	n	$\overline{X}$	SD		2	3	4
1. Интракраниални	98	69,30[a]	14,86	1	**<0,001**	0,282	0,121
2. Екстракраниални	188	76,97[bc]	11,65	2		0,467	**<0,001**
3.Съчетани стенози	11	73,15[ac]	15,73	3			0,596
4. Друга етиопатогенеза	1148	71,45[a]	14,67				

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Таблица 1: Сравнителен анализ на изследваните групи по възраст.

Според нашите резултати, симптоматичните интракраниални атеросклеротични стенози се установяват със сравнима честота сред представителите на мъжкия пол (n=57, 58.2%) и на женския пол (n=41, 41.8%) (фиг. 15). При разпределението на симптоматичните екстракраниални стенози също не се установяват статистически значими полови различия (фиг. 16).

Разликата в честотното разпределение на двата пола в групите пациенти с интра- и екстракраниални стенози е статистически нищожна (табл. 2). В целия контингент от всички включени пациенти (n=1445) също незначимо преобладават пациентите от мъжки пол (n=786, 54.4%) (фиг. 1).

Фиг. 15: Разпределение на пациентите с ИКАС по пол.

Фиг. 16: Разпределение на пациентите с ЕКАС по пол.

Анализът на получените от нас резултати не установява статистически значима разлика в някоя от изследваните групи по отношение на разпределението на включените пациенти по пол (p=0.797, табл. 2).

Пол	Честота	Група			
		Интра-краниални	Екстра-краниални	Съчетани стенози	Друга етиопатогенеза
Мъже	n	57	101	7	621
	%	58,2	53,7	63,6	54,1
Жени	n	41	87	4	527
	%	41,8	46,3	36,4	45,9

Таблица 2: Сравнителен анализ на изследваните групи по пол (p=0,797)

Мнозинството от включените в контингента пациенти със симптоматични интракраниални стенози са европейци. Само двама от участниците със симптоматични интракраниални стенози са от азиатски произход (n=2, 2.04 %), Всички пациенти с екстракраниални стенози са с европейски произход. Поради това не може да се направят изводи за разпределението на пациентите според етническата им принадлежност.

- **<u>Артериална хипертония</u>**:

Артериална хипертония е установена при 74.5% (73/98) (фиг. 17) от пациентите с интракраниални стенози и при 83.5% (157/188) от пациентите с екстракраниални стенози (фиг. 18).

Според получените от нас данни честотата на участниците с АХ е сигнификантно по-висока в групата на пациентите с екстракраниални стенози спрямо тази без стенози ($p<0.001$) (табл. 3).

Следователно данните от нашето проучване демонстрират, че АХ е един от съдовите рискови фактори, които се асоциират в статистически значима по-висока степен с наличието на екстракраниални, отколкото на интракраниални стенози ($p<0.001$).

Фиг 17. Разпределение на пациентите с ИКАС и АХ.

Фиг 18. Разпределение на пациентите с ЕКАС и АХ.

Група	Артериална хипертония			P		
	n	%	Sp	2	3	4
1. Интракраниални стенози	73	74,5	4,4	1 0,096	0,402	0,357
2. Екстракраниални стенози	157	83,5	2,7	2	0,820	**<0,001**
3. Съчетани стенози	10	90,9	8,7	3		0,227
4. Без стенози	798	69,5	1,4			

Таблица 3: Сравнителен анализ на изследваните групи според наличието на артериална хипертония в общия контингент от пациенти с остър исхемичен инсулт.

➢ **Захарен диабет тип 2:**

Захарен диабет тип 2 е установен при 22.4% (22/98) от пациентите със симптоматични интракраниални стенози. Броят на пациентите с ектракраниални стенози и ЗД тип 2 е по-нисък - 18.6% (35/188) (фиг. 19 и фиг. 20). Не се установява сигнификантна разлика между пациентите с интра- и екстракраниални стенози по отношение на честотата на ЗД тип 2 (табл. 4).

Според резултатите от нашето проучване статистически значима разлика се установява между групата пациенти със съчетани интра- и екстракраниални стенози – 45.5% (5/11) и групата пациенти без стенози, в която относителният дял на пациенти със ЗД тип 2 е 17.1% (196/1148), p=0.038 (табл. 4).

Следователно, ЗД тип 2 е рисков фактор за развитието на съчетани интра- и екстракраниални стенози.

Фиг. 18: Разпределение на пациентите с ИКАС и ЗД тип 2.

Фиг. 20: Разпределение на пациентите с ЕКАС и ЗД тип 2.

Група	Захарен диабет тип 2			P			
	n	%	Sp		2	3	4
1. Интракраниални	22	22,4[ac]	4,2	1	0,543	0,188	0,235
2. Екстракраниални	35	18,6[ac]	2,8	2		0,075	0,689
3. Съчетани интра+екстракран.	5	45,5[a]	15,0	3			**0,038**
4. Друга етиопатогенеза	196	17,1[bc]	1,1				

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Таблица 4: Сравнителен анализ на изследваните групи по захарен диабет тип 2 в общия контингент от пациенти с остър исхемичен инсулт.

- **Дислипидемия:**

Въпреки че според редица проучвания дислипидемията е рисков фактор, който може да бъде асоцииран както с интра-, така и с екстракраниално стенозиране, нашите резултати не откриват подобни корелации. Дислипидемия е налична при 59.2 % (58/98) от пациентите с интракраниални стенози и при 60.6 % (114/188) от пациентите с екстракраниални стенози (фиг. 21 и фиг. 22).

Според получените от нас данни не се установява статистически достоверна зависимост между принадлежността към някоя от изследваните групи и наличието на дислипидемия (табл. 5).

Фиг. 21: Разпределение на пациентите с дислипидемия и ИКАС.

Фиг. 22: Разпределение на пациентите с дислипидемия и ЕКАС.

Група	Дислипидемия			P			
	n	%	Sp		2	3	4
1. Интракраниални	58	59,2[a]	5,0	1	0,919	0,982	0,667
2. Екстракраниални	114	60,6[a]	3,6	2		0,932	0,318
3. Съчетани интра+екстракран.	6	54,5[a]	15,0	3			0,585
4. Друга етиопатогенеза	648	56,4[a]	1,5				

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Таблица 5: Сравнителен анализ на изследваните групи по дислипидемия в общия контингент от всички пациенти с остър исхемичен инсулт.

- **<u>Тютюнопушенето и обструктивната сънна апнея</u>** са рискови фактори за мозъчносъдова болест, за които според получените данни от нашето проучване не се установява корелация с наличието на интра- и/или екстракраниални стенози, както е показано в табл. 6 и табл. 7.

Група	Тютюнопушене			P			
	n	%	Sp		2	3	4
1. Интракраниални	24	24,5[a]	4,3	1	0,967	0,622	0,392
2. Екстракраниални	48	25,5[a]	3,2	2		0,655	0,127
3. Съчетани интра+екстракран.	4	36,4[a]	14,5	3			0,346
4. Друга етиопатогенеза	233	20,3[a]	1,2				

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Таблица 6: Сравнителен анализ на изследваните групи по тютюнопушене в общия контингент от всички пациенти с остър исхемичен инсулт.

Група	Обструктивна сънна апнея			P		
	n	%	Sp	2	3	4
1. Интракраниални	30	30,6[a]	4,7	0,202	0,072	0,232
2. Екстракраниални	43	22,9[a]	3,1		0,157	0,680
3. Съчетани интра+екстракран.	0	0,0[a]	0,0			0,124
4. Друга етиопатогенеза	282	24,6[a]	1,3			

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Таблица 7: Сравнителен анализ на изследваните групи по обструктивна сънна апнея в общия контингент от всички пациенти с остър исхемичен инсулт.

- **Исхемичната болест на сърцето (ИБС)** е друг рисков фактор, проучен при включените в нашия контингент пациенти. Анализът на нашите резултати показва, че честотата на пациенти с ИБС е сигнификантно по-висока в групата пациенти с екстракраниални стенози (22.9% спрямо тази с интракраниални стенози (12.2%, p=0.043), (табл. 8).

Група	Исхемична болест на сърцето			P			
	n	%	Sp		2	3	4
1. Интракраниални	12	12,2[a]	3,3	1	**0,043**	0,089	0,289
2. Екстракраниални	43	22,9[bc]	3,1	2		0,510	0,058
3. Съчетани интра+екстракран.	4	36,4[ac]	14,5	3			0,191
4. Друга етиопатогенеза	194	16,9[ac]	1,1				

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Таблица 8: Сравнителен анализ на изследваните пациенти според наличието на ИБС в общия контингент от всички пациенти с остър исхемичен инсулт.

- **Честотата на преживян в миналото исхемичен мозъчносъдов инцидент** също е проучена сред включените пациенти.

Резултатите демонстрират липса на статистически достоверна зависимост между принадлежността към някоя от изследваните групи и наличието на предишен исхемичен мозъчен инсулт (табл. 9).

Група	Предишен исхемичен мозъчен инсулт			P		
	n	%	Sp	2	3	4
1. Интракраниални	12	12,2[a]	3,3	1	0,429	0,929	0,944
2. Екстракраниални	16	8,5[a]	2,0	2		0,582	0,106
3. Съчетани интра+екстракран.	2	18,2[a]	11,6	3			0,952
4. Друга етиопатогенеза	149	13,0[a]	1,0				

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Таблица 9: Сравнителен анализ на изследваните пациенти според наличието на предходен исхемичен инсулт в общия контингент от всички пациенти с остър исхемичен инсулт.

Данните от нашето проучване установяват статистически значима разлика в честотата на преживяни в миналото ТИА в групата пациенти със симптоматични интракраниални стенози спрямо групата пациенти с екстракраниални стенози. (табл. 10).

Група	Предишна ТИА			P			
	n	%	Sp		2	3	4
1. Интракраниални	10	10,2[a]	3,1	1	0,136	0,575	**0,005**
2. Екстракраниални	9	4,8[ac]	1,6	2		0,999	0,602
3. Съчетани интра+екстракран.	0	0,0[ac]	0,0	3			0,876
4. Друга етиопатогенеза	43	3,7[bc]	0,6				

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Таблица 10: Сравнителен анализ на изследваните групи по предишна транзиторна исхемична атака в общия контингент от всички пациенти с остър исхемичен инсулт.

- **Аортната атеросклероза** е рисков фактор, който според различни проучвания може да бъде корелиран с наличието както на интра-, така и на екстракраниални (каротидни) стенози. За нейното доказване е необходимо провеждане на трансезофагеална ехокардиография. При 56 (56/98, 57.1%) от пациентите с интракраниални стенози и при 128 (128/188, 68.1%) от всички пациенти с екстракраниални стенози е проведена трансезофагеална ехокардиография.

В нашето проучване аортна атеросклероза е установена при 10 (n=10; 10.2%) от пациентите с интракраниални стенози и при 25 (n=25; 13.3%) от пациентите с екстракраниални стенози. Анализът на нашите данни не доказва статистически значима корелация между наличието на аортна атеросклероза и интра- и/или екстракраниални стенози. (табл. 11).

Аортна атеросклероза	**Честота**	**Група**	
		Интракраниални стенози	Екстракраниални стенози
Липсва	n	88	163
	%	89.8	86.7
Налична	n	10	25
	%	10.2	13.3

Таблица 11: Анализ на зависимостта между наличието на аортна атеросклероза и локализацията на артериалните стенози (**p=0,569**).

В обобщение, според получените от нас данни ЗД тип 2 е единственият статистически значим рисков фактор за развитието на съчетани интра- и екстракраниални стенози. Преживяна в миналото транзиторна исхемична атака се установява със сигнификантно по-висока честота сред пациентите с интракраниални стенози, докато АХ и ИБС се асоциират с наличие на екстракраниални стенози.

3. Ранни рецидиви на исхемични мозъчносъдови инциденти при пациенти със симптоматични интракраниални стенози:

При всички пациенти със симптоматични интракраниални (n=98) и екстракраниални (n=188) стенози е проведено 3-месечно клинично и невроизобразяващо проследяване с цел установяване честотата и вида на повторните мозъчносъдови инциденти (фиг. 23).

Сред пациентите със симптоматични интракраниални стенози повторни исхемични инциденти по време на 3-месечния период на проследяване са наблюдавани при 37.7% (n=37, 37/98) от случаите. Честотата на повторните исхемични инсулти (n=32, 32.6%, 32/98) е по-висока от честотата на транзиторните исхемични атаки (n=5, 5.1%, 5/98).

Сред пациентите със симптоматични екстракраниални стенози повторни исхемични инсулти са установени при 25.5% (n=48, 48/188) от пациентите, а транзиторни исхемични атаки – при 4.8% (n=9, 9/18) от болните.

Статистическият анализ на получените от нас резултати не установи наличие на статистически достоверна зависимост между честотата на повторни исхемични мозъчносъдови инциденти и локализацията на артериалната стеноза (табл. 12)

Вид на повторния инцидент	Честота	Интракраниални стенози (n=98)	Екстракраниални стенози (n=188)	P
Повторен исхемичен инсулт	Брой	32	48	0.520
	%	32.6	25.5	
Транзиторна исхемична атака	Брой	5	9	0.922
	%	5.1	4.8	

Табл. 12: Сравнителен анализ на повторните исхемични мозъчносъдови инциденти при пациентите с интра- и екстракраниални стенози.

Изследвахме честотата на рецидивите на исхемични мозъчни инсулти сред пациентите с високостепенни и умерени интракраниални стенози. Сред пациентите с високостепенни (>70%) симптоматични интракраниални стенози се установяват 22 (22/32, 68.7%) повторни исхемични инсулта. В групата пациенти с умерени стенози техният брой е 10 (10/32, 31.3%). Честотата на повторни исхемични инсулти сред пациентите с високостепенни интракраниални стенози е статистически по-висока от тази сред пациентите с умерени стенози ($p<0.001$).

Според сравнителния анализ на засегнатия съдов басейн при повторните исхемични инсулти при пациентите със симптоматични интракраниални стенози, най-често засегната е средна мозъчна артерия (n=24, 24/32, 75%). На второ място по честота на засягане е интракраниалният сегмент (C1) на вътрешната сънна артерия с (n=4, 4/32, 12.5%) (табл. 13).

Локализация	n	Относителен дял (%)	Sp
Средна мозъчна артерия	24	75,0	7,7
Вътрешна сънна артерия	4	12,5	5,8
Предна мозъчна артерия	2	6,3	4,3
Задна мозъчна артерия	2	6,3	4,3
Вертебрална артерия	0	0,0	0,0
Базиларна артерия	0	0,0	0,0
Общо	32	100,0	

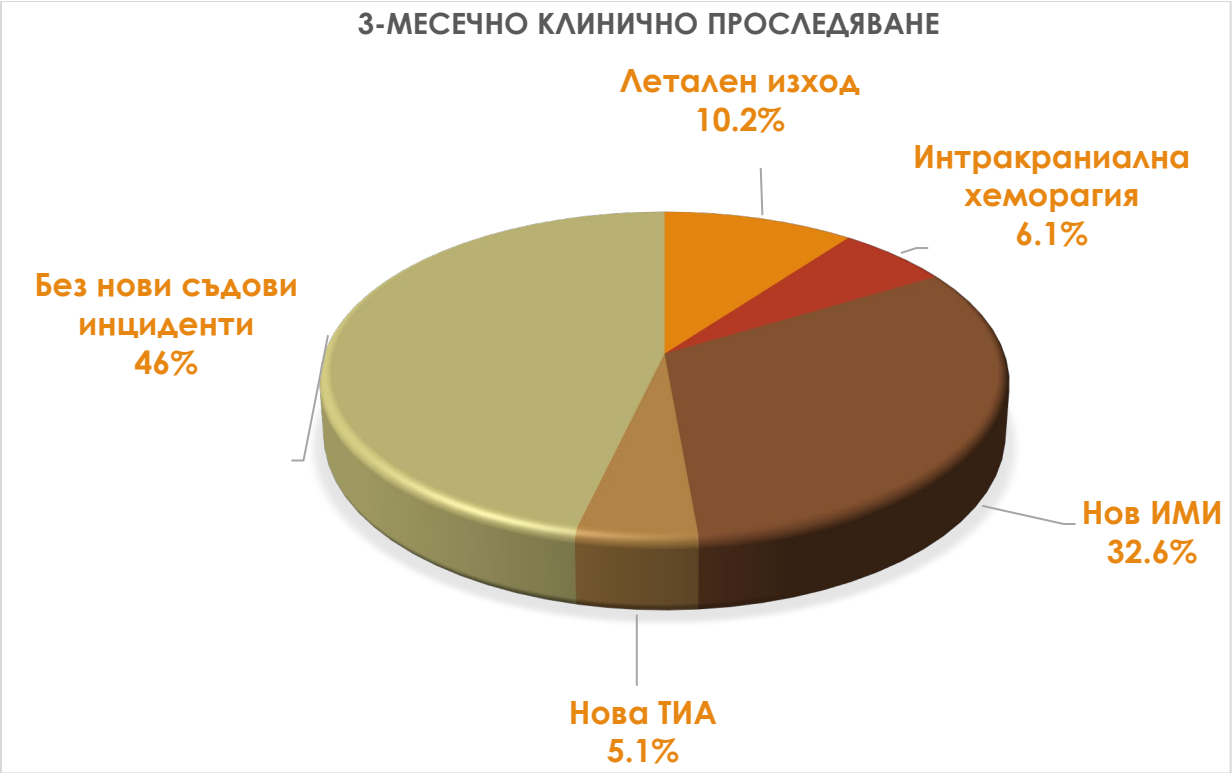
Табл. 13: Сравнителен анализ на локализацията на повторните исхемични инсулти при пациентите с интракраниални стенози.

Според нашите резултати честотата на повторните транзиторни исхемични атаки е по-ниска, като техният брой е общо 5 в периода на проследяване. Един от засегнатите пациенти е със стеноза на базиларна артерия, един - със стеноза на интракраниалния сегмент на ВСА, а при останалите трима се доказва високостепенна стеноза (>70%) на СМА. Всички рецидивиращи транзиторни исхемични атаки са в басейните на стенотичните интракраниални артерии.

За разлика от високата честота на повторните исхемични инциденти в периода на проследяване, интракраниална хеморагия се установява само при 6 (n=6, 6/98, 6.1%, p=0,622) от пациентите със симптоматични интракраниални артерии. Хеморагичните инциденти са усложнение на проведената реперфузионна терапия (интравенозна тромболиза и/или ендоваскуларно лечение), а не са свързани с наличието на интракраниални стенози.

Летален изход по време на 3-месечния период на проследяване е настъпил при 10.2% (n=10, 10/98) от всички пациенти с ИКАС, от които 7 (n=7, 70%) са с доказани високостепенни (>70%) интракраниални стенози, а трима (n=3, 30%) - с умерени интракраниални стенози.

Сходна е честотата на пациентите с екстракраниални стенози, при които е настъпил летален изход по време на периода на проследяване – 7.9% (n=15, 15/188).



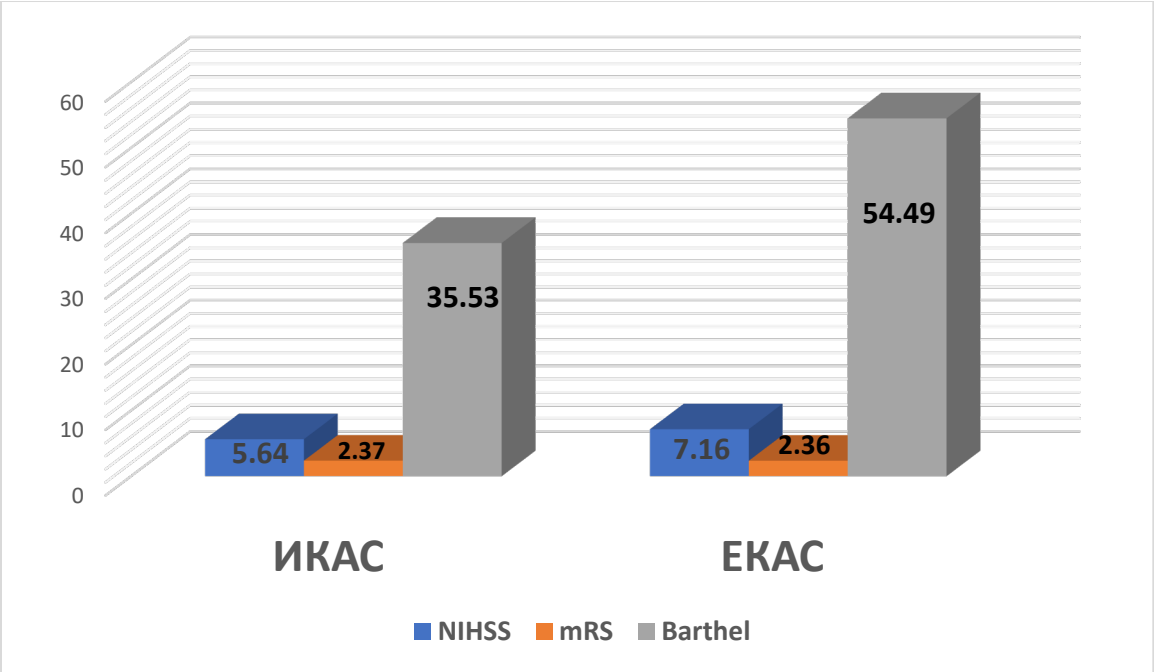
Фиг. 23: Разпределение на повторните мозъчносъдови инциденти при пациентите с интракраниални стенози по време на 3-месечния период на проследяване.

В обобщение, честотата на повторните исхемични мозъчносъдови инциденти е сравнима между пациентите с интра- и екстракраниални стенози. Сигнификантно по-висока е честотата на рецидивиращите исхемични инсулти при пациентите с високостепенни (>70%) интракраниални стенози, в сравнение с тази при пациентите с умерено (50%-69%) интракраниално стенозиране.

4. Връзка между степента на интракраниалното стенозиране и тежестта на неврологичния дефицит:

Тежестта на неврологичния дефицит и функционалната независимост при всички включени в проучването пациенти със симптоматични интра- и екстракраниални стенози са изследвани при хоспитализацията (във фазата на острия исхемичен инсулт) и три месеца по-късно. За тяхната оценка са приложени скалата NIHSS, модифицираната скала на Ранкин (mRS) и индекса на Barthel.

Според получените резултати, тежестта на неврологичната симптоматика в острата фаза на исхемичния инсулт при пациентите с интракраниални стенози (NIHSS=5.64, SD 6.97) е сравнима с тази при пациентите с екстракраниални стенози (NIHSS=7.16, SD 10.07). В съответствие с тези резултати са почти идентичните стойности на модифицираната скала на Rankin и индекса на Barthel (фиг. 24).



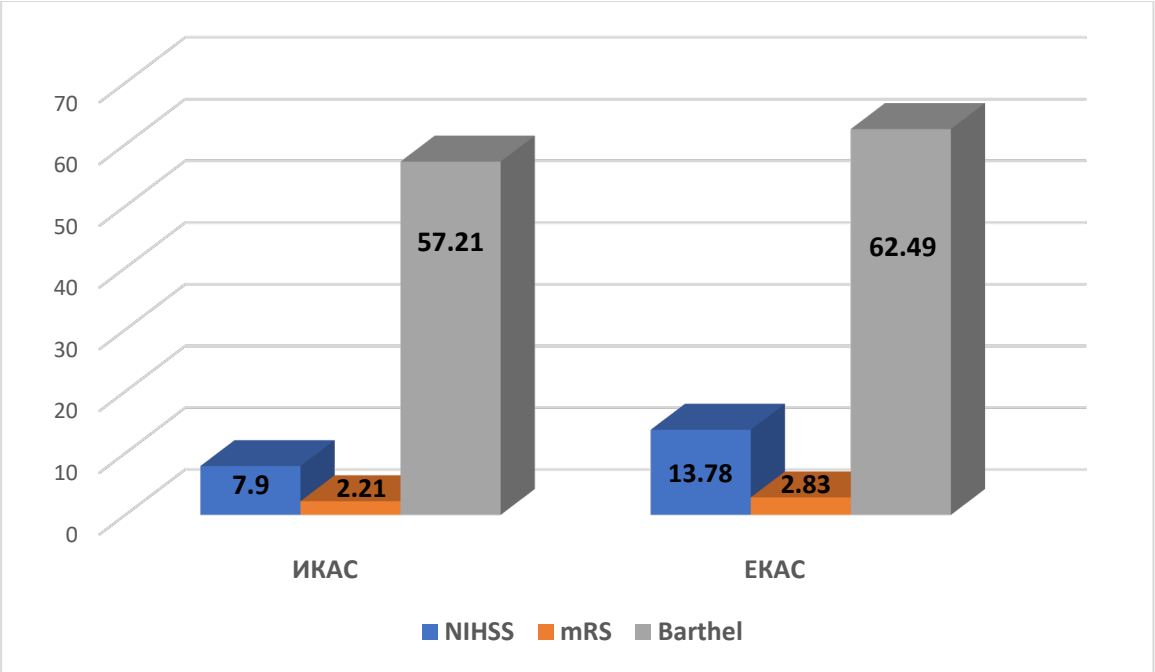
Фиг. 24: Оценка на тежестта на неврологичния дефицит в острата фаза на исхемичния инсулт при пациентите с интра- и екстракраниални стенози.

Не се установява статистически значима разлика в тежестта на неврологичния дефицит, оценен в острата фаза на исхемичния инсулт, между пациентите със симптоматични интра- и екстракраниални стенози (табл. 14)

Време на измерване	Скали	Интракраниални стенози			Екстракраниални стенози			P
		n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
24-ти час след инсулта	NIHSS	98	5.64	6.97	188	7.16	10.07	0.558
	mRS	98	2.37	1.33	188	2.36	1.60	0.547
	Barthel	98	35.53	10.86	188	54.49	11.32	0.512
3-ти месец след инсулта	NIHSS	88	7.90	12.87	173	13.78	17.92	0.231
	mRS	88	2.21	1.79	173	2.83	2.28	0.075
	Barthel	88	57.21	11.25	173	62.49	18.12	0.129

Табл. 14: Сравнителен анализ на неврологичния дефицит при пациенти с интра- и екстракраниални стенози.

Не се установява сигнификантна разлика в тежестта на неврологичния дефицит и функционалната зависимост между пациентите с интра- и екстракраниални стенози и в края на три-месечния период на проследяване (фиг. 25).

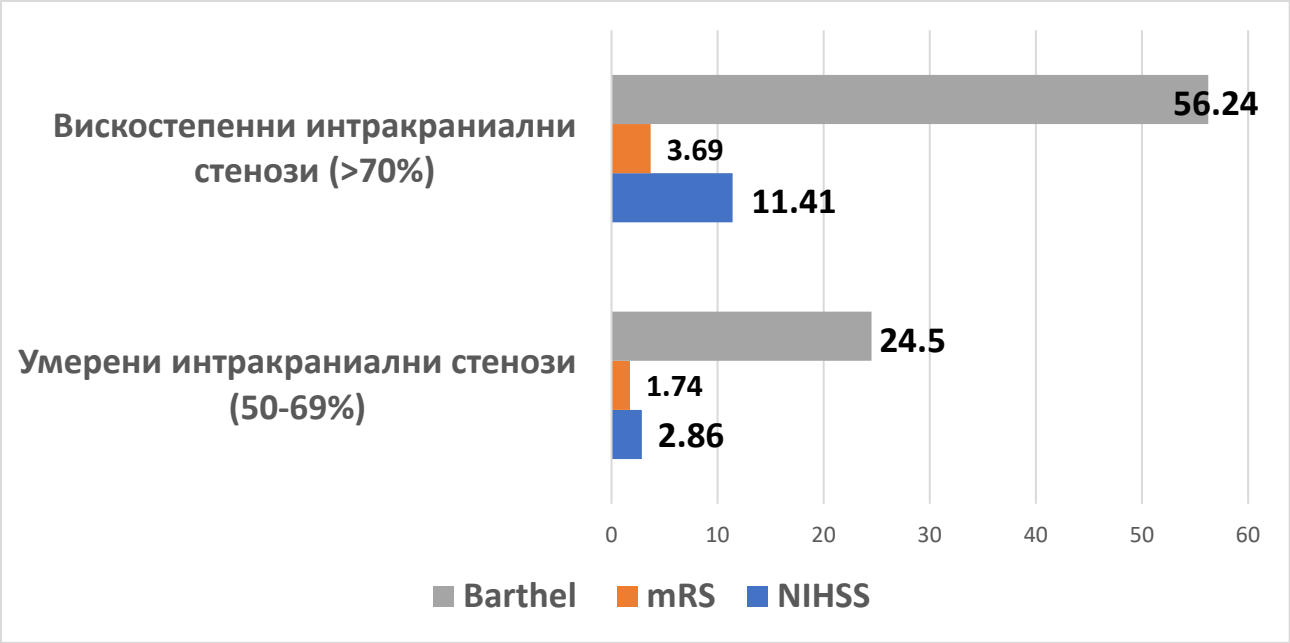


Фиг. 25: Оценка на тежестта на неврологичния дефицит 3 месеца след острия исхемичен инсулт при пациентите със симптоматични интра- и екстракраниални стенози.

Изследвахме връзката между степента на интракраниалните стенози и тежестта на неврологичния дефицит. Оценката на неврологичната симптоматика в острата фаза на исхемичния инсулт и три месеца по-късно демонстрира различия в тежестта на неврологичния дефицит и функционалното възстановяване в зависимост от степента на интракраниално стенозиране.

Във фазата на острия исхемичен мозъчносъдов инцидент при пациентите с високостепенни (>70%) симптоматични интракраниални стенози се установява сигнификантно по-тежък неврологичен дефицит (NIHSS 11.41 т., SD 8.74), в сравнение с този при пациентите с умерени интракраниални стенози (NIHSS 2.86 т., SD 3.47, $p<0.001$) (фиг. 26). На тези резултати съответстват и разликите във

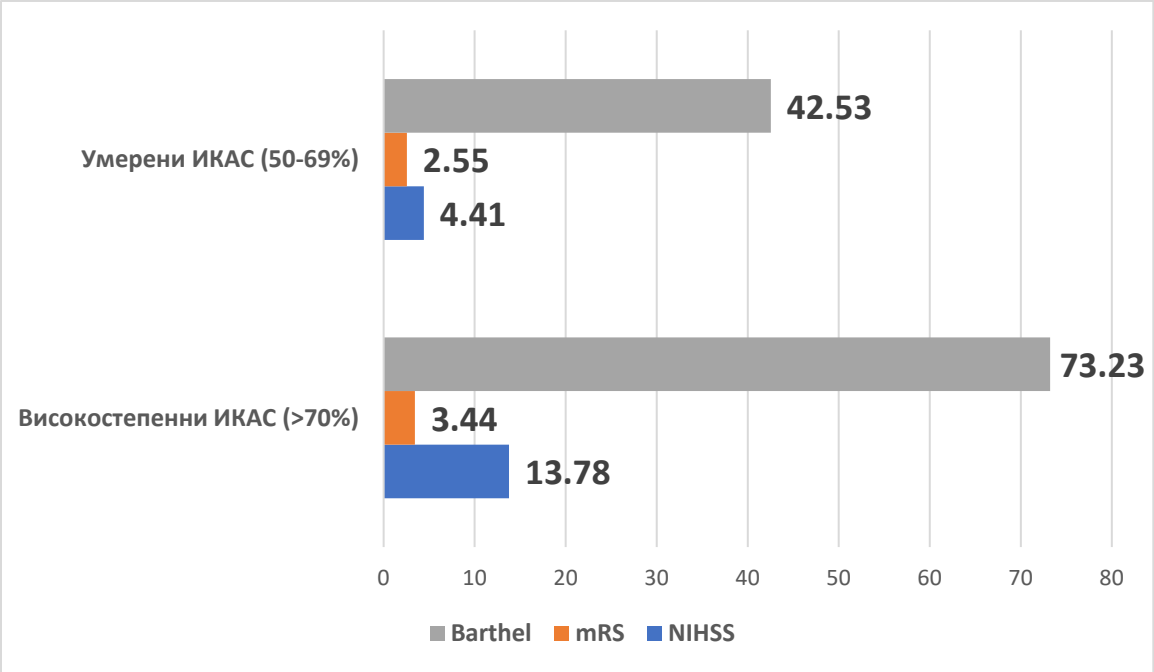
функционалната активност, оценени чрез модифицираната скала на Rankin и индекса на Barthel (фиг. 26).



Фиг. 26: Оценка на неврологичния дефицит при пациентите с високостепенни и умерени интракраниални стенози в острата фаза на исхемичния инсулт.

Оценката на остатъчната неврологична симптоматика на пациентите с високостепенни симптоматични интракраниални стенози, проведена 3 месеца след включването им в проучването, установява персистиращ по-тежък неврологичен дефицит при пациентите с високостепенни (>70%) интракраниални стенози (NIHSS= 13.78, SD 14.51), респ. mRS – 3.44 (SD 1.63, $p<0.001$), в сравнение с пациентите с умерени интракраниални стенози, при които се наблюдава по-добро обратно развитие на неврологичната

симптоматика – NIHSS= 4.48 т., SD 10.09), респ. mRS – 1.55 (SD 1.48, p<0.001) (фиг. 27).



Фиг. 27: Оценка на неврологичния дефицит при пациентите с високостепенни и умерени интракраниални стенози след 3-месечен период на проследяване.

Според резултатите от нашето проучване съществува сигнификантна разлика в тежестта на неврологичния дефицит при пациентите с умерени и високостепнни интракраниални стенози, оценен както в острата фаза на исхемичния инсулт, така и след 3-месечно проследяване (табл. 17).

Време на измерване	Скали	Умерени интракраниални стенози			Високостепенни интракраниални стенози			P
		n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
24-ти час след острия ИМИ	NIHSS	64	2.86	3.47	34	11.41	8.74	**<0.001**
	mRS	64	1.74	0.94	34	3.69	1.03	**<0.001**
	Barthel	64	24.5	5.63	34	56.24	7.32	**<0.001**
3-ти месец след острия ИМИ	NIHSS	61	4.48	10.09	27	13.78	14.51	**<0.001**
	mRS	61	2.55	1.48	27	3.44	1.63	**<0.001**
	Barthel	61	42.53	9.12	27	73.23	9.34	**<0.001**

Таблица 17: Сравнителен анализ на неврологичния дефицит при пациенти с умерени и високостепенни интракраниални стенози.

В обобщение, установихме сигнификантна разлика в тежестта на неврологичния дефицит в зависимост от локализацията на стенотичния процес.

Получените от нас резултати установяват по-тежък неврологичен дефицит и по-бавно функционално възстановяване при пациентите със симптоматични високостепенни интракраниални стенози, в сравнение с тези при пациентите с умерени интракраниални стенози.

5. Терапевтично поведение при пациенти с исхемичен инсулт и интракраниални стенози:

Включените в проучването пациенти със симптоматични интракраниални стенози разпределихме в три групи спрямо приложения терапевтичен метод:

- ✓ Първата група включва 42 (n=42; 42/98; 42.8%) пациенти, при които е проведена само интравенозна тромболиза (ИВТ),
- ✓ втората група включва 4 (n=4; 4/98; 4.1%) пациенти, при които е приложена само ендоваскуларна терапия (ЕВТ).
- ✓ Най-многобройна е третата група, обхващаща 52 (n=52; 52/98; 53.1%) пациенти, при които първоначално е проведена ИВТ, последвана от ЕВТ – т.нар. bridging-терапия (фиг. 28)

Фиг. 28: Терапевтично поведение при пациенти със симптоматични интракраниални стенози.

При общо 56 пациенти е проведена ендоваскуларна терапия, като при 47 от пациентите е приложена интраартериална тромболиза, а само при 9 от тях е поставен стент (Wingspan™) на интракраниална артерия. (фиг. 29).

Фиг. 29: Разпределение на пациентите според вида на приложеното ендоваскуларно лечение.

В резултат от проведеното ендоваскуларно лечение успешна реканализация на стенотичната оклузия е постигната при 43 (n=43, 43/56, 76.8%) от пациентите. При 21 пациенти е постигната пълна реканализация с максимален ангиографски резултат (TICI 3), а при 22 пациенти – непълна реканализизация с възстановяване на кръвотока с повече от 50%, съответстваща на ангиографски резултат TICI 2b. При останалите 13 (n=13, 13/56, 23.2%) пациенти реперфузионната терапия не е постигнала успех (фиг. 30).

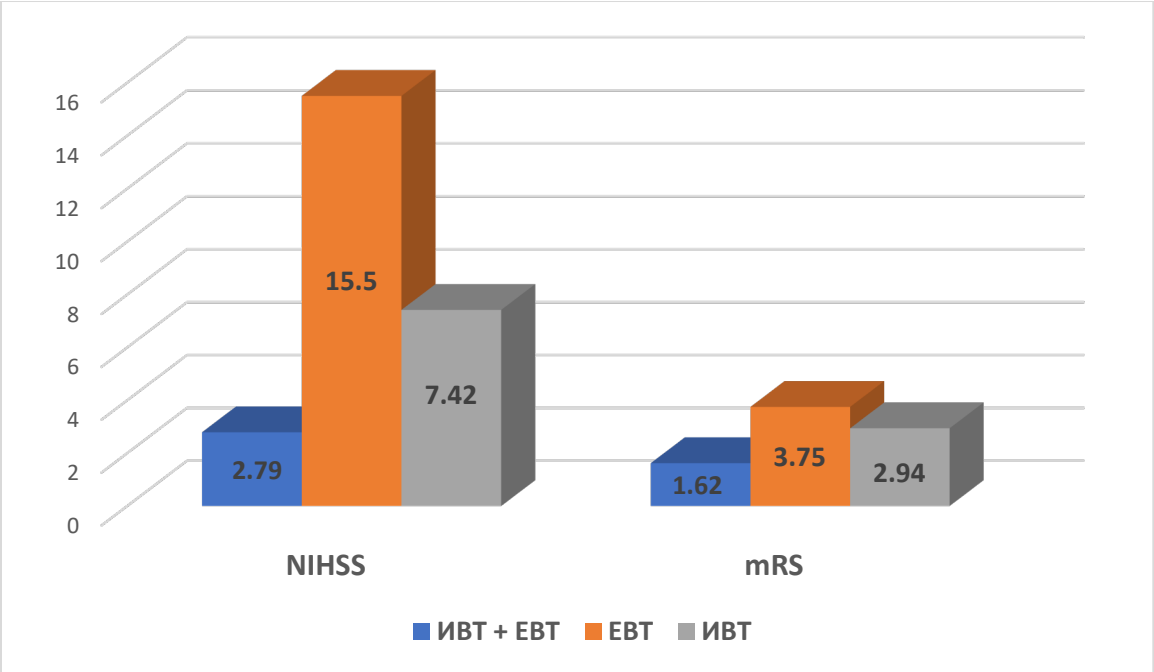
Фиг. 30: Разпределение на пациентите според ангиографския резултат от проведеното ендоваскуларно лечение.

Всички пациенти, независимо от избора на терапевтичен подход, са приемали двойна антитромботична терапия с Аспирин и Клопидогрел в продължение на 90 дни след исхемичния инцидент, след което продължавали приема само на един от двата антиагреганта, както и на статин (най-често Аторвастатин) във висока доза – 80 мг/дн. При всички пациенти е осъществен стриктен контрол на съдовите рискови фактори. Те са проследени редовно и са коригирани стойностите на артериално налягане, сърдечна честота, серумна кръвна захар, липиден профил. Освен това, на всички участници в изследването е била разяснена необходимостта от преустановяване на тютюнопушенето и ползата от провеждането на редовна физическа активност.

При всички включени в изследването пациенти е проведено изследване на тежестта на неврологичния дефицит 24 часа след възникването на острия исхемичен инсулт и 3 месеца по-късно.

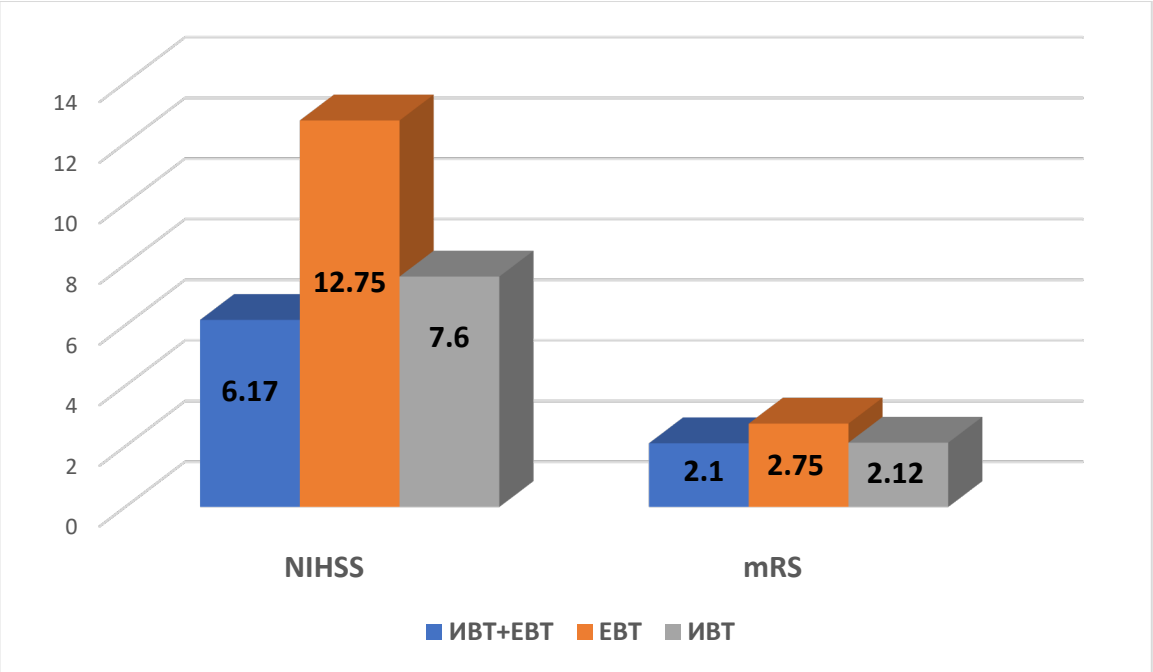
Най-лек неврологичен огнищен дефицит 24 часа след възникването на острия исхемичен инсулт се установява сред пациентите, при които е проведена комбинирана терапия от интравенозна тромболиза и ендоваскуларна терапия (ИВТ+ЕВТ) - NIHSS=2.79, а най-тежък – при пациентите, при които е проведено само ендоваскуларно лечение - NIHSS=15.50. При пациентите със симптоматични интракраниални стенози, при които е приложена само интравенозна тромболиза, средният остатъчен огнищен дефицит е значителен - NIHSS=7.42 (фиг. 31).

Различава се и функционалният капацитет, оценяван чрез mRS, като той е най-нисък в групата пациенти, при които е проведена само ендоваскуларна терапия – (mRS 3.75), а най-висок е отново в групата пациенти, при които е проведена комбинирано лечение (ИВТ+ЕВТ) - mRS 1.62. (фиг. 32)



Фиг. 31: Разпределение на пациентите според вида на проведено лечение и тежестта на неврологичния дефицит 24 часа след острия исхемичен инсулт.

Неврологичният дефицит и функционалната активност, оценени 3 месеца след острия исхемичен инсулт, се различават сигнификантно в зависимост от избрания терапевтичен подход.



Фиг. 32: Оценка на неврологичния дефицит и функционалната активност, оценени 3 месеца след острия исхемичен инсулт.

Статистическият анализ на получените от нас данни установява сигнификантни различия по отношение на тежестта на неврологичната симптоматика и функционалното възстановяване в зависимост от приложения терапевтичен метод както в острата фаза на исхемичния инсулт, така и след 3-месечното клинично проследяване (табл. 18).

Неврологичният дефицит е сигнификантно по-лек и с по-добро обратно развитие сред пациентите, при които е проведена комбинирана (bridging) терапия от интравенозна тромболиза и ендоваскуларно лечение.

Време на изследване	**Вид терапия**	NIHSS			mRS		
		n	$\overline{X}$	SD	**n**	$\overline{X}$	SD
24-ти час след инсулта	ИВТ+ЕВТ	44	2.79	4.15	44	1.62	1.03
	ЕВТ	4	15.50	17.84	4	3.75	1.71
	ИВТ	50	7.42	6.59	50	2.94	1.19
3-ти месец след инсулта	ИВТ+ЕВТ	35	6.17	11.04	35	2.10	1.68
	ЕВТ	4	12.75	19.62	4	2.75	2.36
	ИВТ	49	7.60	12.26	49	2.12	1.75

Таблица 18: Сравнителен анализ на приложените видове терапия според неврологичния дефицит, оценен 24 часа и 3 месеца след острия исхемичен инсулт.

Получените от нас данни за успешна реканализация след приложение на ендоваскуларното лечение са в подкрепа на резултатите от редица проучвания, включващи пациенти от азиатски произход със симптоматични ИКАС.

Глава VI: ОБСЪЖДАНЕ

1. Честота на пациентите със симптоматични интракраниални стенози сред хоспитализирани пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт:

Според данните от нашето проучване общата честота на симптоматичните интракраниални стенози в целия изследван контингент от последователно хоспитализирани пациенти с исхемичен инсулт е 6.8%.

Сравнително малко са проучванията, които изследват честотата на интракраниалните стенози като причина за възникването на исхемични мозъчносъдови инциденти сред представителите на бялата раса.

За разлика от нас, някои по-стари проучвания доказват значително по-висока честота на симптоматични интракраниални стенози сред контингент от хоспитализирани пациенти. Така например, в проучване на Olsen и сътр. при почти 40% от всички последователно хоспитализирани пациенти с исхемичен инсулт (n=73) е установена и атеротромботична оклузия на ипсилатералната СМА (Olsen, T.S., 1985).

В друго испанско проучване, включващо 154 пациенти с исхемичен инсулт, ангиографски данни за интракраниална стеноза са установени при почти 50% от всички участници (Sánchez-Sánchez, C., 2004).

Установената висока честота на интракраниални стенози в цитираните проучвания вероятно е резултат от неоптималната диагностична стойност на приложените невроизобразяващи методи.

Едно от най-новите проучвания – **OXVASC** демонстрира двукратно по-висока от нашата честота на интракраниалните стенози. В проучването участват само пациенти от бялата раса, като интракраниални стенози са установени при 17.6% от тях (Hurford, R., 2020).

Съществуват няколко проучвания върху честотата на асимптоматичните интракраниални стенози сред европейското население са оскъдни. В испанското проспективно изследване **AsIA** (Barcelona Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) са включени 933 асимптомни лица над 50-годишна възраст. Установената обща честота на асимптоматични интракраниални стенози е 8.6%. Почти една трета от тях - 3.3% са умерени (López-Cancio, E., 2012).

Сходна честота на асимптоматични интракраниални стенози е установена от Suri и сътр. в американското проучване **ARIC** (**A**therosclerosis **R**isk **I**n **C**ommunities), включващо общо 1980 участника. Те установяват, че честотата на асимптоматичните интракраниални стенози сред представителите на бялата раса е 8% (Suri, M.F., 2016).

По-висока честота на асимптоматични интракраниални стенози е установена от Hurford и сътр. в проспективното рандомизирано проучване **OXVASC**, в което са включени общо 1368 участника. Асимптоматични стенози са доказани при 202 (14.8%) от тях. Авторите демонстрират корелация между честотата на

асимптоматичните стенози и възрастта на пациентите, като в групата пациенти над 90-годишна възраст честотата на интракраниалните обструкции е най-висока – 34.6% (Hurford, R., 2020).

По отношение на локализацията на стенотичния процес, установихме, че средна мозъчна артерия е с най-висока честота на засягане – 47.9% от всички стенози. На второ място по локализация на стенотичния процес е предна мозъчна артерия – при 14.3%, а на трето – интракраниалният сегмент на вътрешна сънна артерия – при 12.2.%.

Тези резултати съответстват на изводите от голямото американско рандомизирано проучване **WASID,** в което интракраниалните атеросклеротични стенози засягат най-често средна мозъчна артерия (32%). За разлика от нашите данни обаче, следващи по честота са интракраниалният сегмент на вътрешната сънна артерия (21%), вертебралната (19%) и базиларната артерия (20%) (Chimowitz, M.I., 2005). В другото голямо рандомизирано проучване **SAMMPRIS** също се установява, че най-често засегна от атеросклеротичния процес е средна мозъчна артерия – при 46% от всички включени пациенти (Chimowitz, M.I., 2011).

В литературата съществуват обаче и други данни, според които атеросклеротични стенози се установяват с еднаква честота във всички интракраниални артерии. Във френското проспективно нерандомизирано проучване **GESICA,** Mazighi и сътр. установяват, че честотата на засягане на интракраниалния сегмент (C1) на ВСА (25.5%), интракраниалния сегмент на вертебралната артерия (V4, при 25.5%) и СМА (при 26.5%) при всички включени в проучването участници е сравнително еднаква (Mazighi, M., 2006).

В друго по-старо проспективно изследване, включващо 73 пациенти с остър исхемичен инсулт, проведено от Olsen и сътр., се установява най-висока честота на високостепенно (>70%) стенозиране на интракраниалния сегмент на ВСА – при 41% от всички участници. В това проучване обаче не е установена стеноза на друга интракраниална артерия при нито един от пациентите. (Olsen, T.S., 1985).

В испанско ретроспективно проучване, включващо 132 пациенти със симптоматични интракраниални стенози, авторите установяват предилекционно засягане на базиларната артерия – при 68% от всички изследвани пациенти (Sanchez-Sanchez, C., 2004).

Сред изследваните от нас пациенти преобладават тези с умерени (<70%) интракраниални стенози – при 65.3% от тях. Сходни резултати демонстрират и авторите в едно от първите големи рандомизирани проучвания **WASID**, в което умерени (<70%) интракраниални стенози се установяват при 57.3% от включените пациенти (Chimowitz, M.I., 2005). Умерените стенози преобладават и в контингента на френското проучване **GESICA** - при 59% от всички участници

(Mazighi, M., 2006). В **SAMMPRIS** дизайнът на проучването изисква включване само на пациенти със симптоматични високостепенни интракраниални стенози, поради което не може да се направи сравнение с нашите данни. (Chimowitz, M.I., 2011).

2. Рискови фактори за развитието на интра- и екстракраниални стенози:

- Възраст:

Данните от литературата за корелацията между възрастта и развитието на симптоматични интракраниални атеросклеротични стенози са противоречиви.

Според получените от нас резултати, възрастта на пациентите със симптоматични интракраниални стенози е сигнификантно по-ниска в сравнение с тази на пациентите със симптоматични екстракраниални стенози.

Нашите резултати са в съответствие с тези от голямо корейско проучване, включващо общо 1000 симптоматични пациенти с остър исхемичен инсулт, разпределени в 3 групи: с интракраниални стенози (n=688), с екстракраниални стенози (n=271) и със съчетано интра- и екстракраниално стенозиране (n=41). Според получените резултати, пациентите с ИКАС са с най-млада възраст от трите изследвани групи пациенти. (Kim, Y.D., 2009).

За разлика от нас, други проучвания установяват противоположни данни за влиянието на възрастта върху развитието

на интракраниални стенози. Според аутопсионното проучване на Mazighi и сътр., включващо общо 339 пациенти с исхемичен инсулт, възрастта на пациентите с интракраниални атеросклеротични плаки е по-висока (74±11 години) от тази на пациентите без плаки (71±13 год., p=0.05). Пациентите с интракраниални стенози (74±11 год.) също са по-възрастни в сравнение с тези без интракраниално стенозиране (72±13 год., p=0.19) (Mazighi, M., 2008).

В противоречие с нашите резултати са и данните от наскоро публикуваното проучване **OXVASC** (The Oxford Vascular Study), включващо общо 241 пациенти със симптоматични ИКАС, в което се установява, че честотата на интракраниалните стенози нараства значително с напредването на възрастта. Общата честота на ИКАС (независимо дали симптоматични или не) при пациенти над 90-годишна възраст е над 6 пъти по-висока в сравнение с тази при пациенти под 50-годишна възраст. Почти 4 пъти по-висока е и честотата на симптоматичните стенози при пациенти над 90-годишна възраст, в сравнение с пациентите под 50 години. Авторите правят заключението, че възрастта е един от рисковите фактори с най-важно значение за възникването на интракраниални атеросклеротични стенози (Hurford, R., 2020).

Други проучвания опровергават значението на възрастта като рисков фактор за възникването и развитието на атеросклеротични стенози. Saber H и сътр. не откриват различия във възрастта на пациентите с интра- и екстракраниални стенози. (Saber, H., 2017).

Според друг голям мета-анализ, включващ общо 15 проучвания и 3787 пациенти от азиатски произход (2661 с интракраниални стенози и 1126 с екстракраниални стенози) възрастта също не оказва влияние върху локализацията на стенотичния процес (Ding, X., 2014).

- Пол:

В литературата съществуват противоречиви данни относно връзката между пола и развитието на обструктивна патология в магистралните мозъчни артерии.

В нашето проучване не е установена статистически значима разлика по отношение на разпределението по пол на включените пациенти.

В проучване на Wityk, R.J. и сътр., включващо общо 274 пациенти със симптоматични интра- и екстракраниални стенози, мъжете са по-често засегнати от развитието на интракраниални стенози (29%), отколкото на екстракраниални (14%, p=0.03) (Wityk, R.J., 1996).

От друга страна обаче, в проучване на Kim, J.S. и сътр. мъжкият пол не само се асоциира в по-висока степен с наличието на екстракраниални стенози, но и полът е единственият рисков фактор, който може да бъде корелиран с наличието на екстракраниално стенозиране (p=0.02) (Kim, J.S., 2012).

- Етническа принадлежност:

Поради факта, че нашето проучване е проведено в европейски център и поради малкия брой пациенти от друга извъневропейска раса, то не може да бъде показателно за етническата принадлежност на пациентите с остър исхемичен инсулт и интракраниални стенози.

Всички проведени до момента проучвания доказват, че с най-висока честота интракраниалните стенози се срещат сред пациенти от азиатски и африкански произход. Още в едно от първите

ангиографски изследвания от 80-те години на XX век се доказва по-голямата честотата на екстракраниално стенозиране сред бялата раса, докато при африканците по-често се засягат интракраниалните сегменти на вътрешната сънна артерия, средна мозъчна артерия и базиларната артерия (Gorelick, P.B., 1984; Gorelick, P.B., 1985).

Няколко години по-късно при изследване на по-голяма група пациенти с ангиографски доказани ИКАС (n=1367) авторите установяват, че етническият произход е единственият рисков фактор за локализацията на атеросклеротичното стенозиране, като сред представителите на азиатската и африканската раса честотата на интракраниални атеросклеротични стенози е най-висока (Inzitari, D., 1990).

В по-старо проучване на Nishimaru, K., сравняващо локализацията на симптоматични атеросклеротични стенози сред група пациенти от азиатски произход и група от представители на кавказката раса, авторите установяват еднаква честота на умерени интра- и екстракраниални стенози в двете групи, докато по отношение на умерените и високостепенните (≥50%) стенози се доказват значителни различия – в групата на азиатците преобладават високостепенните интракраниални стенози, а сред бялата раса – високостепенни екстракраниални стенози (Nishimaru, K., 1984).

Честотата на асимптоматичните интракраниални стенози също е по-висока сред представителите на азиатската раса. В проучване, включващо 3057 пациенти от китайски произход с невросонографски доказани асимптоматични ИКАС, Wong и сътр. установяват стеноза на СМА при 12.6% от всички пациенти (Wong, K.S., 2007).

В друго проучване със 156 пациенти от японски произход Uehara и сътр. установяват още по-висока честота - 15% на ангиографски доказани асимптоматични интракраниални стенози (Uehara, T., 1993).

- Артериална хипертония:

Нашите данни за сигнификантно по-високата честота на АХ при пациентите с екстракраниални стенози са в подкрепа на резултатите на Wang, У., и сътр., според които АХ е един от рисковите фактори с най-важно значение за развитието на симптоматични високостепенни ЕКАС при пациенти над 60-годишна възраст (Wang, У., 2019).

В голям анализ на Kim J.S. и сътр,, който сравнява рисковите фактори за възникване на интра- и екстракраниални стенози след 1000 пациенти с исхемичен инсулт, също се установява корелация между наличието на артериална хипертония и развитието на симптоматични екстракраниални стенози. Според данните от същото проучване обаче артериалната хипертония е също така рисков фактор и за развитието на интракраниални стенози, засягащи задната мозъчна циркулация поради неизяснен етиопатогенетичен механизъм (Kim, J.S., 2012).

В друго проучване на Jin, H. с общо 3000 участници, при които са налице невросонографски данни за асимптоматични интра- и екстракраниални стенози, авторите също установяват корелация между повишените стойности на систолното АН и развитието на екстракраниални атеросклеротични стенози (Jin, H., 2017).

В проучване на Zhang, J и сътр. наличието на артериална хипертония е независим рисков фактор за развитието на асимптоматични екстракраниални стенози при проследяване на 2330 участници в рамките на 2-годишен период (Zhang, J., 2018).

Тези резултати обаче са в противоречие с множество други проучвания, според които АХ има основно значение не само за възникването, но и за прогресията на ИКАС.

В голям ретроспективен анализ на Kim, Y.D., включващ общо 1313 пациенти с исхемичен инсулт, авторите разделят участниците в три групи според резултатите от проведената мозъчна ангиография: първата включва пациенти с екстракраниални стенози (n=256), втората – пациенти с интракраниални стенози (n=566) и третата – пациенти без установени стенотични участъци (n=491). Проведеният анализ установява, че артериалната хипертония и възрастта са водещите рискови фактори за възникването и развитието на интра- но не и на екстракраниални атеросклеротични стенози (Kim, Y.D., 2009).

Артериалната хипертония е независим рисков фактори за развитието на интракраниални стенози и в проучване на Uehara, T., сред 156 пациенти, при 23 от които са установени ангиографски данни за интракраниални стенози. Анализът на получените резултати демонстрира, че артериалната хипертония е независим рисков фактор за развитие на интракраниални стенози (Uehara, T., 1998).

В литературата съществуват данни за ролята на артериалната хипертония като рисков фактор за развитието и на асимптоматични интракраниални стенози. В проучване на Huang, H.W., включващо общо 1068 асимптомни участници, са установени невросонографски

данни за интракраниални стенози при 63 от тях. Според анализ на получените резултати артериалната хипертония е независим рисков фактор за възникването и развитието на интракраниални стенози (Huang, H.W., 2007).

В друго проучване на Bae, H.J., обхващащо 1208 асимптомни участника, при които са установени невросонографски данни за интракраниални стенози, артериалната хипертония е независим рисков фактор за развитието на атеросклеротична обструктивна патология. Освен това, според резултатите от същото проучване се установява корелация между по-високите стойности на артериалното налягане и степента на интракраниалното стенозиране след 2-годишен период на проследяване (Bae, H.J., 2007).

Подобни резултати демонстрира и проучване на Wong, K.S., включващо общо 3057 асимптомни пациенти, при 385 от които са установени доплерови данни за стеноза на СМА. Анализ на съдовите рискови фактори установява, че артериалната хипертония е водещ рисков фактор за възникването и развитието на интракраниалните стенотични участъци (Wong, K.S., 2007).

- Захарен диабет тип 2:

Според получените от нас данни ЗД тип 2 е рисков фактор за развитието на съчетани интра- и екстракраниални атеросклеротични стенози.

В литературата съществуват проучвания, според които ЗД тип 2 се асоциира с развитието както на симптоматични, така и на асимптоматични интра- и екстракраниални стенози, но са малко проучванията, потвърждаващи значението му за възникване на съчетана съдова атеросклеротична обструкция.

В първите аутопсионни проучвания, проведени през 90-те години на XX век, се установява корелация между ЗД тип 2 и артериалната хипертония и наличието на интракраниални стенози (Leung, S.Y., 1993). Сходни резултати демонстрира и друго аутопсионно проучване, според което ЗД тип 2 и мъжкият пол са двата независими рискови фактора за развитието на интракраниални атеросклеротични плаки (<30%) и стенози (≥50%) (Mazighi, M., 2008).

За разлика от нас, в популационното проучване The Northern Manhattan Study, включващо пациенти с исхемичен инсулт с установени интра- и екстракраниални стенози, ЗД тип 2 е единственият съдов рисков фактор, който се асоциира с развитието само на симптоматични интракраниални атеросклеротични стенози (Rancon, F., 2009). В подкрепа на тези данни са и получените от Sacco и сътр. резултати, според които неинсулино-зависимият захарен диабет е един от двата рискови фактори с най-голямо значение за възникването на исхемичен инсулт при пациенти с интракраниални стенози (Sacco, R.L., 1995).

В друго голямо проучване на Lei, C., включващо общо 1196 пациенти с ангиографски доказани интра-, екстракраниални стенози и съчетано интра- и екстракраниално стенозиране, ЗД тип 2 е рисковият фактор с най-важно значение за възникването на симптоматични интракраниални стенози (Lei, C., 2014).

Подобни резултати демонстрира и друго проспективно проучване, проведено от Arenillas, J.F., което включва общо 100 пациенти с исхемичен инсулт и невросонографски данни за интракраниални стенози. Анализът на получените данни доказва, че повишените стойности на серумния липопротеин (а) в комбинация със ЗД тип 2 са независими рискови фактори не само за възникването, но и за прогресията на интракраниалната обструкция (Arenillas, J.F., 2004).

- <u>Дислипидемия:</u>

Според резултатите от нашето проучване дислипидемията се асоциира в еднаква степен с развитието както на екстра-, така и на интракраниални атеросклеротични стенози. В литературата липсват проучвания, според които наличието на дислипидемия е свързано със съчетаното развитие на двата вида обструктивна патология.

В проучването на Wong, K.S., включващо пациенти с асимптоматични стенози на СМА (n=3057), авторите установяват, че дислипидемията е независим рисков фактор за развитието на интракраниална обструктивна съдова атеросклероза (Wing, K.S., 2007).

Според други автори хиперхолестеролемията е рисков фактор за развитието предимно на екстракраниални стенози. Kim, J.S. и сътр.

провеждат проспективно проучване с общо 1000 участници, в което сравняват съдовите рискови фактори за възникване на обструктивна патология в мозъчните артерии. Според получените резултати съществува корелация между повишените нива на серумния общ холестерол и възникването на екстракраниални атеросклеротични стенози (Kim, J.S., 2012). Подобни резултати демонстрират и Uehara, T. в друго изследване, включващо общо 156 участници с ангиографски данни за интра- и/или екстракраниални стенози. Хиперхолестеролемията е независим рисков фактор за развитието на каротидна атеросклеротична патология, без да оказва значим ефект върху интракраниалните съдове (Uehara, T., 1998).

- Тютюнопушене:

Тютюнопушенето е друг рисков фактор, който според нашите данни се асоциира както с развитието на интра-, така и на екстракраниални стенози.

Тези резултати са в противоречие с редица проучвания, според които тютюнопушенето е един от най-важните рискови фактори за възникването и прогресията на интракраниални стенози. В голямо проучване на Kim De и сътр., сравняващо рисковите фактори при групата пациенти с ИКАС и група пациенти с ЕКАС, тютюнопушенето се среща с по-голяма честота сред пациентите с ИКАС (28.2%), от колкото при пациентите с ЕКАС (32.9%) (Kim, D.E., 2012).

В друго голямо популационно проучване на Bos, D. и сътр. тютюнопушенето също е един от рисковите фактори с най-голямо

значение за развитието на интракраниална атеросклероза сред мъжете (Bos, D., 2012).

Според друго проучване на Ingall и сътр. продължителността на тютюнопушенето е най-важният рисков фактор за възникването на интракраниални стенози (Ingall, T.J., 1991).

Miyazawa и сътр. проследяват ангиографски динамиката на ИКАС при 151 пациенти в продължение на 34 месеца след възникването на мозъчносъдовия инцидент и установяват прогресия при 23 (15.2%) от всички пациенти. Анализът на рисковите фактори доказва, че тютюнопушенето е един от рисковите фактори със сигнификантно значение за прогресията на стенотичния процес (Miyazawa, N., 2007).

- Обструктивната сънна апнея е един от познатите рискови фактори за възникването на исхемични инсулти. Въпреки това в литературата все още липсват данни за корелацията между наличието на сънна апнея и възникването на интракраниални стенози.

- Честотата на преживяна в миналото транзиторна исхемична атака или исхемичен инсулт е друг рисков фактор, проучен сред пациентите, включени в нашето проучване. Нашите резултатите относно сигнификантно по-високата честота на предходна транзиторна исхемична атака в групата пациенти с интракраниални са в подкрепа на резултатите от голямото проспективно проучване **OXVASC**, според което преживяна ТИА е един от маркерите за развитието на интракраниални атеросклеротични стенози (Hurford, R., 2020). В проведените по-

рано проучвания ролята на преживян в миналото мозъчносъдов инцидент не е проучена и дискутирана.

3. Ранни рецидиви на исхемични мозъчносъдови инциденти при пациенти със симптоматични интракраниални стенози

Данните в научната литература за честотата на повторните исхемични мозъчносъдови инциденти при пациенти със симптоматични интракраниални стенози са оскъдни.

Според нашите резултати честотата на ранните рецидивни исхемични инциденти по време на 3-месечния период на проследяване е 37.7%, като повторните исхемични инсулти се установяват по-често (32.6%), в сравнение с рецидивните транзиторни исхемични атаки (5.1%).

Получените от нас резултати показват по-висока честота на рецидивните исхемични инциденти в сравнение с наскоро публикуваното проспективно проучване **OXVASC**, което включва общо 241 пациенти с лек исхемичен инсулт (NIHSS ≤3) или ТИА. По време на периода на проследяване от 2.8 години (средно между 1.5 и 4.6) сред пациентите със симптоматични ИКАС (94/241) са установени 14 (14.9%) нови мозъчносъдови инцидента (12 исхемични и 2 хеморагични). Една трета от всички нови исхемични инсулти са леки, (NIHSS ≤3, n=4), а останалите са с тежък неврологичен дефицит (NIHSS>4, n=8). Проведеният регресионен анализ на данните доказва сигнификантно по-висок риск от повторни мозъчносъдови

инциденти при пациентите със симптоматични интракраниални стенози, докато при пациентите с асимптоматични интракраниални стенози този риск не е повишен (Hurford, R., 2020). В нашето проучване липсват пациенти с асимптоматични интракраниални стенози, поради което не може да бъде направено сравнение по този показател.

В първите проучвания установената честота на повторни мозъчносъдови инциденти също е по-ниска. В голямото рандомизирано проучване **WASID** е проведено проследяване на пациентите в продължение на 1.8 години. По време на този период са установени повторни исхемични инсулти при 106 (19.0%) от тях, като най-висока честота (78%) се установява през първата година след включването в проучването. Рискът от повторни исхемични инциденти е сигнификантно по-висок сред пациентите с високостепенни (>70%) симптоматични интракраниални стенози (p=0.0025) (Kasner, S.E, Chimowitz, M.I., 2006; Kasner, S.E., Lynn, M.J., 2006).

В рандомизираното проучване **SAMMPRIS** честотата на повторни исхемични инсулти в рамките на 30-дневния период на проследяване е 14.1%, като 10.1% от тях са в басейна на стенотичната артерия (Chimowitz, M.I., 2011). Сходна е и честотата на повторните исхемични инсулти в проучването **VISSIT** – 15.1%, като отново по-често е засегната стенотичната артерия – при 9.4% от всички исхемични инсулти (Zaidat, O.O., 2015).

В голямото китайско проспективно проучване **CICAS,** което включва общо 1335 пациенти със симптоматични интракраниални стенози, честотата на повторни исхемични инсулти в периода на проследяване е 12.4%. Анализът на тези резултати демонстрира, че

степента на стенозиране е независим рисков фактор за възникването на рецидиви. Най-висока е честота на повторни инциденти при пациентите с тотална оклузия на интракраниална артерия– 7.27% (Wang, Y., 2014).

4. Връзка на степента на интракраниалното стенозиране и тежестта на неврологичния дефицит:

В литературата съществуват малко данни за влиянието на локализацията и степента на стенотичния участък върху тежестта на неврологичния дефицит и функционалното възстановяване на пациентите с исхемичен инсулт.

Според нашите данни липсва статистически значима разлика в тежестта на неврологичния дефицит в острата фаза на исхемичния инсулт и след тримесечно проследяване между пациентите със симптоматични интракраниални и тези с екстракраниални стенози. Установи се обаче, че пациентите с високостепенни интракраниални стенози (>70%) са с по-тежък неврологичен дефицит в острата фаза и по-бавно възстановяване след тримесечно проследяване от тези с умерени стенози.

Нашите резултати са в съответствие с данните от проведеното от Sun P и сътр. проучване, включващо общо 2864 пациенти със симптоматични ангиографски доказани интракраниални стенози. Участниците са разделени в 3 групи в зависимост от степента на стенотичния участък – първата включва пациенти с нискостепенни (<50%), втората – с умерени (50%-69%) и третата - пациенти с високостепенни (>70%) интракраниални стенози. Резултатите от това

проучване доказват, че при пациентите с високостепенни стенози тежестта на неврологичния дефицит (оценен по скалата NIHSS) и функционалната активност (оценена по модифицираната скала на Rankin) са по-високи в сравнение с пациентите с умерени и нискостепенни стенози (Sun, P., 2018).

Други проучвания не успяват да докажат връзка между степента на стенозиране и тежестта на неврологичния дефицит. Според проучване на Alexander MD и сътр. не степента на стенозиране, а морфологията на атеросклеротичната плака е от решаващо значение за тежестта на клиничната изява (Alexander, M.D., 2016).

5. Терапевтично поведение при пациенти с исхемичен инсулт и интракраниални стенози:

В последните години се наблюдава засилен интерес към провеждането на ендоваскуларно лечение при пациенти със симптоматични интракраниални стенози и остър исхемичен инсулт.

Според нашите резултати, успешна реканализация на стенотичната интракраниална артерия след приложена ендоваскуларна терапия е постигната в 76.8% от пациентите.

Данните от корейското проучване на Kang и сътр., включващо 140 пациенти с високостепенни (>70%) симптоматични ИКАС, показват, че максимален ангиографски резултат (TICI3) е постигнат при 95% от всички лекувани ендоваскуларно пациенти (133/140). При контролните невроизобразяващи изследвания след процедурата при 13 от пациентите са наблюдавани мозъчни кръвоизливи (4

паренхимни и 9 субарахноидни), но само един от тях е бил симптоматичен. (Kang, D.H., 2018).

В друго проучване, със 170 пациенти с исхемичен инсулт Yoon, W. и сътр., установяват, че при 40 от тях етиопатогенетична причина за исхемичния инцидент е наличието на стеноза на интракраниална артерия. След провеждане на интракраниална ангиопластика или стентиране успешна реканализация (TICI ≥2b или TICI3) и благоприятно възстановяване в 3-месечен период на проследяване са постигнати с по-висока честота при пациентите с ИКАС (95%), в сравнение с пациентите без интракраниални стенози (81.8%). Авторите не установяват разлика в честотата на хеморагичните инциденти в двете групи пациенти (Yoon, W., 2015).

Baek и сътр. провеждат ретроспективно проучване, включващо 56 пациенти с ангиографски доказани симптоматични ИКАС. При всички пациенти е проведено ендоваскуларно лечение. Резултатите показват, че при повече от половината от пациентите е достигнат максимален ангиографски резултат (TICI3) – 45/56 (80.4%). (Baek, J.H., 2018).

По отношение на оптималния терапевтичен подход при пациенти със симптоматични интракраниални стенози в острата фаза на исхемичния инсулт, нашите данни демонстрират по-лек неврологичен дефицит и по-добро функционално възстановяване при пациентите, при които е проведено комбинирано лечение (ендоваскуларно и интравенозна тромболиза) в сравнение с всеки от двата метода по отделно.

Резултатите от първите големи рандомизирани проучвания, които сравняват ендоваскуларното и консервативното лечение при пациенти със симптоматични ИКАС – **SAMMPRIS** и **VISSIT** установяват недобри резултати при провеждане на интервенционално лечение, като и двете проучвания са преустановени по-рано от предвиденото поради сигнификантно по-високата честота на мозъчни инсулти и съдови инциденти с летален изход в групата на стентираните пациенти. Въпреки че в двете проучвания са използвани различни стентове - в SAMMPRIS е прилаган самораздуващият се Wingspan-стент, а във VISSIT – балон-катетърът Pharos, броят на хеморагичните мозъчни инсулти е сигнификантно по-висок сред пациентите, лекувани ендоваскуларно. В SAMMPRIS са установени 13 мозъчни хеморагии (7 паренхимни и 6 субарахноидни) и 19 – исхемични инсулта, а във VISSIT – 5 паренхимни кръвоизлива. От друга страна, сред лекуваните консервативно пациенти няма нито един случай на хеморагичен мозъчен инсулт.

Показаните от нас и от други съвременни проучвания положителни резултати от провеждането на ендоваскуларна терпия могат да се обяснят с подобрената селекция на пациентите. Пациентите, при които се постига успешна реканализация, са с умерени и/или високостепенни ИКАС (>50%) и първоначално провеждат оптимална антитромботична терапия. Освен това, процедурата не се извършва в острата фаза на мозъчната исхемия поради нестабилността на атеросклеротичната плака. Натрупаният опит на неврорадиолозите и подобрената структура на прилаганите стент-системи също има значение за подобрените резултати.

Първоначалните анализи на все още незавършеното проспективно мултицентрово американско проучване **WEAVE** демонстрират благоприятен изход при пациентите, при които е проведено ендоваскуларно лечение. Проучването включва 152 пациенти с високостепенни интракраниални стенози (>70%), преживяли най-малко два исхемични мозъчни инсулта, единият от които е реализиран на фона на оптимална консервативна терапия. Ендоваскуларната процедура се извършва най-рано на 8-мия ден след исхемичния инцидент. Първоначалните анализи на авторите установяват периинтервенционален мозъчен инсулт (хеморагичен и/или исхемичен) и летален изход едва при 2.6% от включените пациенти. Окончателните резултати се очаква да бъдат публикувани през 2021 год. (Alexander, M.J., 2019).

ИЗВОДИ

1. Симптоматични интракраниални стенози се установяват при 6.8% от целия контингент от всички последователно хоспитализирани пациенти с остър исхемичен инсулт и при 33% от всички пациенти със симптоматична атеросклеротична обструктивна патология на големите мозъчни артерии.
2. Най-често засегната от атеросклеротичния процес е средна мозъчна артерия.
3. Възрастта на пациентите със симптоматични интракраниални стенози е сигнификантно по-ниска от тази на пациентите с екстракраниални стенози.
4. Установи се разлика във вида и честотата на съдовите рискови фактори за МСБ в групите пациенти с интракраниални и екстракраниални атеросклеротични стенози. ЗД тип 2 е единственият статистически значим рисков фактор за възникването на съчетани интра- и екстракраниални стенози, докато АХ и ИБС са двата рискови фактора, които се асоциират с развитието на симптоматични екстракраниални стенози.
5. Наличието на аортна атеросклероза се асоциира в еднаква степен с развитието както на интракраниални стенози, така и на екстракраниални стенози.
6. Наличието на интра- и екстракраниални стенози обуславя повишена честота на исхемичните рецидиви в ранния 3-месечен период след острия мозъчносъдов инцидент, но без да се установява статистически значима разлика между честотата и локализацията на атеросклеротичната обструктивна патология.

7. По време на ранния постинсултен 3-месечен период на проследяване повторни исхемични мозъчносъдови инциденти възникват с по-висока честота сред пациентите с високостепенни симптоматични интракраниални стенози.
8. При пациентите със симптоматични високостепенни (>70%) интракраниални стенози се установява по-голяма тежест на неврологичния дефицит както в острата фаза на исхемичния инсулт, така и след 3-месечно проследяване.
9. Тежестта на неврологичния дефицит и функционалното възстановяване се различават сигнификантно в зависимост от избрания терапевтичен подход както 24 часа след възникването на исхемичния инсулт, така и 3 месеца по-късно. Най-лек неврологичен дефицит и най-добро функционално възстановяване се установява сред пациентите, при които е проведена комбинирана (bridging) терапия, а най-неблагоприятен е изходът при пациентите, при които е проведена само ендоваскуларна терапия (ЕВТ).

Глава VII: ПРИНОСИ

I. Научно-теоретични:

1. Проучиха се епидемиологичните и демографските характеристики на пациентите със симптоматични интра- и екстракраниални стенози в контингент от последователно хоспитализирани участници с остър исхемичен мозъчен инсулт.
2. Проучиха се честотата и вида на съдовите рискови фактори, които се асоциират с възникването на симптоматични интракраниални и екстракраниални стенози.

II. Научно-практически:

1. Оцени се ролята на интра- и екстракраниалните стенози за възникването на ранни рецидиви на исхемични мозъчносъдови инциденти.
2. Оцени се корелацията между степента на интракраниално стенозиране и тежестта на неврологичния дефицит в острата фаза на исхемичния инсулт, както и след три-месечно проследяване.
3. Проучи се функционалното възстановяване на пациентите със симптоматични интракраниални стенози в зависимост от избрания терапевтичен подход.

Глава VIII: БИБЛИОГРАФИЯ

1. Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания. Под редакцията на Акад. проф. д-р Ив. Миланов и проф. д-р П. Стаменова, 2020.
2. Масларов, Д., Дренска, Д., Петрова, Ю. Интракраниалните стенози – етиологичен и рисков фактор при пациенти с ранна мозъчно-съдова болест. Българска неврология, 2010, 10,2. 54-58.
3. Янчева, Ст., Стаменова, П. Съдови заболявания на нервната система. В: Клинична неврология, том II. (Ст. Янчева – ред.), София, ,,Знание“, 2000, 19-40.
4. Abou-Chebl, A., Steinmetz, H. Critique of “Stenting Versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis” by Chimowitz et al in the New England Journal of Medicine. Stroke, 2012, 43, 616-620.
5. Alberts, M.J., Bergman, D.L., Molner, E., Jovanovic, B.D., Ushiwata, I., Teruya, J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. Stroke, 2004, 35, 175-178.
6. Alexander, M.D., Cooke, D.L., Meyers, P.M., Amans, M.R., Dowd, C.F., Halbach, V.V., et al. Lesion stability characteristics outperform degree of stenosis in predicting outcomes following stenting for symptomatic intracranial atherosclerosis. J Neurointerv Surg, 2016, 8, 1, 19–23.
7. Alexander, M.J., Zauner, A., Chaloupka, J.C., Baxter, B., Callison, R.C., Gupta, R., Song, S.S., Yu, W, WEAVE Trial Sites and Interventionalists. WEAVE Trial: Final Results in 152 On-Label Patients. Stroke. 2019, 50, 4, 889-894.

8. Alexander, R.W. Hypertension and the Pathogenesis of Atherosclerosis. Oxidative Stress and the Mediation of Arterial Inflammatory Response: A New Perspetive. Hypertension, 1995, 25, 155-161.
9. Ambrose, J.A., Barua, R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol, 2004, 43, 10, 1731-1737.
10. Amin-Hanjani, S., Rose-Finnell, L., Richardson, D., Ruland, S., Pandey, D., Thulborn, K.R., Liebeskind, D.S., Zipfel, G.J., Elkind, M.S., Kramer, J., Silver, F.L., Kasner, S.E., Caplan, L.R., Derdeyn, C.P., Gorelick, P.B., Charbel, F.T.: VERiTAS Study Group. Vertebrobasilar Flow Evaluation and Risk of Transient Ischaemic Attack and Stroke study (VERiTAS): rationale and design. Int J Stroke, 2010, 5, 6, 499-505.
11. Arenillas, J. F. Intracranial atherosclerosis: current concepts. Stroke, 2011, 42, 1, 20–23.
12. Arenillas, J.F., Molina, C.A., Chacón, P., Rovira, A., Montaner, J., Coscojuela, P., Sánchez, E., Quintana, M., Alvarez-Sabín, J. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. Neurology, 2004, 13, 63, 1, 27-32.
13. Awad, I.A., Spetzler, R.F. Extracranial-intracranial bypass surgery: a critical analysis in light of the international cooperative study. Neurosurgery, 1986, 19, 655-664.
14. Bae, H.J., Lee, J., Park, J.M., Kwon, O., Koo, J.S., Kim, B.K., Pandey, D.K. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. Cerebrovasc Dis, 2007, 24, 355-360.
15. Baek, J.H., Kim, B.M., Heo, J.H., Kim, D.J., Nam, H.S., Kim, Y.D. Outcomes of Endovascular Treatment for Acute Intracranial

Atherosclerosis-Related Large Vessel Occlusion. Stroke, 2018, 49, 11, 2699-2705.

16. Banerjee, C., Chimowitz, M.I. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. Circ Res, 2017, 120, 502-513.

17. Bang, O.Y., Chung, J.W., Cha, J., Lee, M.J., Yeon, J.Y., Ki, C.S., Jeon, P., Kim, J.S., Hong, S.C. A polymorphism in RNF213 Is a Susceptibility Gene for Intracranial Atherosclerosis. PLoS One, 2016, 2, 11, 6, e0156607.

18. Bang, O.Y., Kim, J.W., Lee, J.H., et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. Neurology, 2005, 65, 296–298.

19. Bang, O.Y., Saver, J.L., Liebeskind, D.S., Pineda, S., Yun, S.W., Ovbiagele, B. Impact of metabolic syndrome on distribution of cervicocephalic atherosclerosis: data from a diverse race-ethnic group. J Neurol Sci, 2009, 284, 40-45.

20. Barnard, Z.R., Alexander, M.J. Update in the treatment of intracranial atherosclerotic disease. Stroke and Vascular Neurology, 2020, 5.

21. Barth, J.D., Arntzenius, A.C. Progression and regression of atherosclerosis, what roles for LDL-cholesterol and HDL-cholesterol: a perspective. Eur Heart J, 1991, 12, 8, 952-957.

22. Bash, S., Villablanca, J.P., Jahan, R., et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26, 1012–1021.

23. Baumgartner, R.W., Mattle, H.P., Schroth, G. Assessment of >/=50% and <50% intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. Stroke, 1999, 30, 1, 87-92.

24. Béjot, Y., Bailly, H., Durier, J., Giroud, M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21 st century. La Presse Médicale, 2016, 11, 391-398.
25. Benbir, G., Uluduz, D., Ince, B., Bozluolcay, M. Atherothrombotic ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109, 485-490.
26. Bergheanu, S.C., Bodde, M.C., Jukema, J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. Neth Heart J, 2017, 25, 4, 231-242.
27. Bogousslavsky, J., Barnett, H.J., Fox, A.J., Hachinski, V.C., Taylor, W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. Stroke, 1986, 17, 1112–1120.
28. Bos, D., van der Rijk, M.J., Geeraedts, T.E., Hofman, A., et al. Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population. Stroke, 2012, 43, 7, 1878-1884.
29. Bose, A., Hartmann, M., Henkes, H., Liu, H.M., Teng, M.M., Szikora, I., et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. Stroke, 2007, 38, 1531-1537.
30. Carvalho, M., Oliveira, A., Azevedo, E., Bastos-Leite, A.J. Intracranial arterial stenosis. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23, 4, 599-609.
31. Chandalia, M., Abate, N., Garg, A., Stray-Gundersen, J., Grundy, S.M. Relationship between generalized and upper body obesity to insulin resistance in Asian Indian men. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84, 2329-2335.

32. Chang, Y.J., Ryu, S.J., Lin, S.K. Carotid artery stenosis in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis, 2002, 13, 16-20.

33. Chaturvedi, S., Turan, T.N., Lynn, M.J., et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. Neurology, 2007, 69, 2063-2068.

34. Chaves, C., Estol, C., Esnaola, M.M., Gorson, K., O'Donoghue, M., De Witt, L.D., et al. Spontaneous intracranial internal carotid artery dissection: report of 10 patients. Arch Neurol, 2002, 59, 977–981.

35. Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Derdeyn, C.P., Turan, T.N., Fiorella, D., Lane, B.F., et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med, 2011, 365, 993-1003.

36. Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Howlett-Smith, H., Stern, B.J., Hertzberg, V.S., Frankel, M.R., et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med, 2005, 352, 1305-1316.

37. Choi CG, Lee DH, Lee JH, Pyun HW, Kang DW, Kwon SU, Kim JK, Kim SJ, Suh DC. Detection of intracranial atherosclerotic steno-occlusive disease with 3D time-of-flight magnetic resonance angiography with sensitivity encoding at 3T. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28:439–446.

38. Choi, Y.J., Jung, S.C., Lee, D.H. Vessel wall imaging of the intracranial and cervical carotid arteries. J Stroke, 2015, 17, 238–255.

39. Chung, G. H. , Kwak, H. S. , Hwang, S. B., Jin, G. Y. High resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral

artery stenosis. European Journal of Radiology, 2012, 81, 4069–4074.

40. Cloft, H. J. , Lynn, M. J. , Feldmann, E. , & Chimowitz, M. Risk of cerebral angiography in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. Cerebrovascular Diseases,2011, 31, 588–591.

41. Compter, A., van der Worp, H.B., Schonewille WJ, Vos JA, Boiten J, Nederkoorn PJ, Uyttenboogaart M, Lo RT, Algra A, Kappelle LJ; VAST investigators. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. The Lancet Neurology, 2015, 14, 6, 606-614.

42. Connors, J.J., Wojak, J.C. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. J Neurosurg, 1999, 91, 415-423.

43. Day, A.L., Rhoton, A.L., Jr, Little, J.R. The extracranial-intracranial bypass study. Surg Neurol, 1986, 26, 222–22.

44. Derdeyn, C.P., Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet, 2014, 383, 331-341.

45. Dieleman, N. , van der Kolk, A. G. , Zwanenburg, J. J. , Harteveld, A. A. , Biessels, G. J. , Luijten, P. R. , & Hendrikse, J. (2014b). Imaging intracranial vessel wall pathology with magnetic resonance imaging: current prospects and future directions. Circulation, 130, 192–201.

46. Ding, X., Li, C., Yu, K., Gao, A., Xiao, L., Peng, F., Wang, J., Chen, L., Wu, Y. Different risk factors between intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis in Asian population: a

systematic review and meta-analysis. Int J Neurosci, 2014, 124, 11, 834-840.

47. Drouet, L. Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovascular Diseases, 2002, 13, 1, 1–6.

48. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischaemic stroke. Results of an international randomized trial. N Engl J Med, 1985, 313, 1191-1200.

49. Famakin, B.M., Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Stern, B.J., George, M.G. WASID Trial Investigators. Causes and severity of ischemic stroke in patients with symptomatic intracranial arterial stenosis. Stroke, 2009, 40, 6, 1999-2003.

50. Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol, 2003, 2, 1, 43-53.

51. Feldmann, E. Diagnosis and quantitation of intracranial stenosis. J Neuroimaging, 2009, 19,1, 22-24.

52. Feldman, R.L., Trigg, L., Gaudier, J., et al. Use of coronary Palmaz-Schatz stent in the percutaneous treatment of an intracranial carotid artery stenosis. Cathet Cardiovasc Diagn, 1996, 38, 316-319.

53. Feldmann, E., Wilterdink, J.L., Kosinski, A., et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. Neurology, 2007, 68, 2099–2106.

54. Fiorella, D. Endovascular Treatment of Intracranial Stenosis. World Neurosurgery, 2011, 76, 6, 66-70.

55. Fiorella, D., Derdeyn, C.P., Lynn, M.J., Barnwell, S.L., Hoh, B.L., Levy, E.I., et al. Detailed analysis of periprocedural strokes in

patients undergoing intracranial stenting in stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS). Stroke, 2012, 43, 2682-2688.

56. Fischer, U., Arnold, M., Nedeltchev, K., Brekenfeld, C., Ballinari, P., Remonda, L., Schroth, G., Mattle, H.P. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. Stroke, 2005, 36, 10, 2121-2125.

57. Fischer, U., Hsieh-Meister, K., Kellner-Weldon, F., Galimanis, A., Yan, X., Kaesmacher, J., El-Koussy, M., Jung, S., Arnold, M., Michel, P., Wiest, R., Mattle, H.P., Gralla, J., Heldner, M.R. Symptomatic and asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: 3 years' prospective study. J Neurol, 2020, 267, 6, 1687-1698.

58. Flusty, B., de Havenon, A., Prabhakaran, S., Liebeskind, D.S., Yaghi, S. Intracranial Atherosclerosis Treatment: Past, Present, and Future. Stroke, 2020, 51, 3, e49-e53.

59. Forouhi, N.G., Sattar, N. CVD risk factors and ethnicity--a homogeneous relationship? Atheroscler Suppl, 2006, 7, 11-19.

60. Frens, D.B., Petajan, J.H., Anderson, R., Deblanc, J.H.Jr. Fibromuscular dysplasia of the posterior cerebral artery: report of a case and review of the literature. Stroke, 1974, 5, 161–166.

61. Gallanagh, S., Quinn, T.J., Alexander, J., Walters, M.R. Physical activity in the prevention and treatment of stroke. ISRN Neurol, 2011, 953818.

62. Gao, P., Zhao, Z., Wang, D., et al. China Angioplasty and Stenting for Symptomatic Intracranial Severe Stenosis (CASSISS): A new, prospective, multicenter, randomized controlled trial in China. Interv Neuroradiol, 2015, 2, 196-204.

63. Genton, E., Barnett, H.J., Fields, W.S., Gent, M., Hoak, J.C. Cerebral ischemia: the role of thrombosis and of antithrombotic therapy. Study group on antithrombotic therapy. Stroke, 1977, 8, 150-175.

64. Gizewski, E.R., Weber, R., Forsting, M. Diagnostik und endovaskuläre Therapie intrakranieller arterieller Stenosen [Actual review of diagnostics and endovascular therapy of intracranial arterial stenoses]. Rofo, 2011, 183, 2, 104-111.

65. Gorelick, P.B., Caplan, L.R., Hier, D.B., Parker, S.L., Patel, D. Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive disease. Neurology, 1984, 34, 54-59.

66. Gorelick, P.B., Caplan, L.R., Hier, D.B., Patel, D., Langenberg, P., Pessin, M.S., Biller, J., Kornack, D. Racial differences in the distribution of posterior circulation occlusive disease. Stroke, 1985, 16, 785-790.

67. Graf, J., Skutta, B., Kuhn, F.P., Ferbert, A. Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. J Neurol, 2000, 47, 760–766.

68. Gröschel, K., Schnaudigel, S., Pilgram, S.M., Wasser, K., Kastrup, A. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. Stroke, 2009, 40, e340.

69. Hegedus, K., Nemeth, G. Fibromuscular dysplasia of the basilar artery. Case report with autopsy verification. Arch Neurol, 1984, 41, 440-442.

70. Helgason, C.M., Bolin, K.M., Hoff, J.A., Winkler, S.R., Mangat, A., Tortorice, K.L., et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischaemic stroke. Stroke, 1994, 25, 2331-2336.

71. Henkes, H., Bhogal, P., Hellstern, V., Bäzner, H. Endovascular Management of Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Lessons from Mistakes in the Past and how to Achieve Improved Outcomes. Clin Neuroradiol, 2021, 31, 1, 31-34.

72. Holmstedt, C.A., Turan, T.N., Chimowitz, M.I. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol, 2013, 12, 11, 1106-1114.

73. Homburg, P.J., Plas, G.J.J., Rozie, S., et al. Prevalence and calcification of intracranial arterial stenotic lesions as assessed with multidetector computed tomography angiography. Stroke, 2011, 42, 1244–1250.

74. Huang, H.W., Guo, M.H., Lin, R.J., Chen, Y.L., Luo, Q., Zhang, Y., Wong, K.S. Prevalence and risk factors of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic residents in Rongqi County, Guangdong. Cerebrovasc Dis, 2007, 24, 1, 111-115.

75. Hurford, R., Rothwell, P.M. Prevalence, prognosis, and treatment of atherosclerotic intracranial stenosis in Caucasians. Int J Stroke, 2021, 16, 3, 248-264.

76. Hurford, R., Wolters, F.J., Li, L., et al. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. Lancet Neurol, 2020, 19, 5, 413-421.

77. Hurford, R., Wolters, F.J., Li, L., Lau, K.K., Küker, W., Rothwell, P.M. Prognosis of Asymptomatic Intracranial Stenosis in Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. JAMA Neurol, 2020, 1, 77, 8, 947-954.

78. Im, S.H., Cho, C.B., Joo, W.I., Chough, C.K., Park, H.K., Lee, K.J., Rha, H.K. Prevalence and epidemiological features of

moyamoya disease in Korea. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2012, 14, 75-78.

79. Ingall, T.J., Homer, D., Baker, H.L. Jr, Kottke, B.A., O'Fallon, W.M., Whisnant, J.P. Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. Arch Neurol, 1991, 48, 7, 687-691.

80. Inzitari, D., Hachinski, V.C., Taylor, D.W., Barnett, H.J.M. Racial differences in the anterior circulation in cerebrovascular disease: how much can be explained by risk factors? Arch Neurol, 1990, 47, 1080-1084.

81. Jafari, M., Nguyen, T.N., Ortega-Gutierrez, S., Hussain, M.S., Hassan, A.E., Ikram, A., Eliyas, J.K., Rodriguez, G.J., Divani, A.A. Current Advances in Endovascular Treatment of Intracranial Atherosclerotic Disease and Future Prospective. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30, 3, 105556.

82. Jeng, J.S., Tang, S.C., Liu, H.M. Epidemiology, diagnosis and management of intracranial atherosclerotic disease. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8, 10, 1423-1432.

83. Ji, R., Pan, Y., Yan, H., Zhang, R., Liu, G., Wang, P., Wang, Y., Li, H., Zhao, X., Wang, Y.: Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study investigators. Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease. BMC Neurol, 2017, 17, 1, 120.

84. Jin, H., Peng, Q., Nan, D. *et al.* Prevalence and risk factors of intracranial and extracranial artery stenosis in asymptomatic rural residents of 13 villages in China. BMC Neurol, 17**,** 136, 2017.

85. Jung, S., Mattle, H., Horvath, T., Seiffge, D., Heldner, M., Arnold, M., Stroke Guidelines of the Bern Stroke Network, 2019, 7, 18-19.

86. Kang, D., Yoon, W., Kim, S. K., Baek, B. H., Lee, Y. Y., Kim, Y., Kim, Y., Hwang, Y., Kim, J., & Park, M. S. Endovascular treatment for emergent large vessel occlusion due to severe intracranial atherosclerotic stenosis. Journal of Neurosurgery JNS, 2019, 130, 6, 1949-1956.

87. Kasner, S.E., Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Howlett-Smith, H., Stern, B.J., Hertzberg, V.S., Frankel, M.R., Levine, S.R., Chaturvedi, S., Benesch, C.G., Sila, C.A., Jovin, T.G., Romano, J.G., Cloft, H.J. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. Circulation, 2006, 31, 113, 4, 555-563.

88. Kasner, S.E., Lynn, M.J., Chimowitz, M.I., Frankel, M.R., Howlett-Smith, H., Hertzberg, V.S., et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. Neurology, 2006, 67, 7, 1275-1278.

89. Katakami, N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. J Atheroscler Thromb, 2018, 25, 1, 27-39.

90. Kawashima, M., Rhotonm, A.L. Jr, Tanriover, N., Ulm, A.J., Yasuda, A., Fujii, K. Microsurgical anatomy of cerebral revascularization. Part I: anterior circulation. J Neurosurg., 2005, 102, 116-131.

91. Kernan, W.N., et al. 2014 AHA/ASA Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American

Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2014, 45, 2160-2236.

92. Kernan, W.N., Inzucchi, S.E., Sawan, C., Macko, R.F., Furie, K.L. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. Stroke, 2013, 44, 278-286.

93. Khan, A., Kasner, S.E., Lynn, M.J., Chimowitz, M,I. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Risk factors and outcome of patients with symptomatic intracranial stenosis presenting with lacunar stroke. Stroke, 2012, 43, 5, 1230-1233.

94. Kharbanda, R.K., Walton, B., Allen, M., Klein, N., Hingorani, A.D., MacAllister, R.J., Vallance, P. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. Circulation, 2002, 105, 2600-2604.

95. Kim, D.J. Intracranial Stenting; the Current Landscape. Neurointervention. 2021, 16, 1, 2-5.

96. Kim, D.E., Kim, J.Y., Jeong, S.W., Cho, Y.J., Park, J.M., Lee, J.H. Association between changes in lipid profiles and progression of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: a prospective multicenter study. Stroke, 2012, 43, 1824– 1830.

97. Kim, D.E., Lee, K.B., Jang, I.M., Roh, H., Ahn, M.Y., Lee, J. Associations of cigarette smoking with intracranial atherosclerosis in the patients with acute ischaemic stroke. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114, 1243-1247.

98. Kim, E.H., Yum, M.S., Ra, Y.S., Park, J.B., Ahn, J.S., Kim, G.H., Goo, H.W., Ko, T.S., Yoo, H.W. Importance of RNF213 polymorphism on clinical features and long-term outcome in moyamoya disease. J Neurosurg, 2016, 124, 1221–1227.

99. Kim, J.S. Pure lateral medullary infarction: clinical-radiological correlation of 130 acute, consecutive patients. Brain, 2003, 126, 1864-1872.

100. Kim, J.S., Nah, H.W., Park, S.M., et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. Stroke, 2012, 43, 3313-3318.

101. Kim, S.J., Moon, G.J., Bang, O.Y. Biomarkers for stroke. J Stroke, 2013, 15, 27-37.

102. Kim, Y.D., Cha, M.J., Kim, J., Lee, D.H., Lee, H.S., Nam, C.M., Nam, H.S., Heo, J.H. Increases in cerebral atherosclerosis according to CHADS2 scores in patients with stroke with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke, 2011, 42, 4, 930-934.

103. Kim, Y.D., Choi, H.Y., Jung, Y.H., Nam, C.M., Yang, J.H., Cho, H.J., et al. Classic risk factors for atherosclerosis are not major determinants for location of extracranial or intracranial cerebral atherosclerosis. Neuroepidemiology, 2009, 32, 201-207.

104. Kim, Y.S., Hong, J.W., Jung, W.S., Park, S.U., Park, J.M., Cho, S.I., Bu, Y.M., Moon, S.K. Gender differences in risk factors for intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatic subjects. Gend Med, 2011, 8, 14-22.

105. Koroshetz, W.J. Warfarin, aspirin, and intracranial vascular disease. N Engl J Med, 2005, 352, 1368–1370.

106. Kuller L, Reisler DM. An explanation for variations in distribution of stroke and arteriosclerotic heart disease among populations and racial groups. Am J Epidemiol. 1971; 93:1–9.

107. Kwon, S.U., Cho, Y.J., Koo, J.S., Bae, H.J., Lee, Y.S., Hong, K.S., et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-

controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. Stroke, 2005, 36, 782-786.

108. Kwon, S.U., Hong, K.S., Kang, D.W., Park, J.M., Lee, J.H., Cho, Y.J., et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. Stroke, 2011, 42, 2883-2890.

109. Lammie, G.A., Sandercock, P.A.G., Dennis, M.S. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. Stroke, 1999, 30, 1319–1325.

110. Lei, C., Wu, B., Liu, M., Chen, Y. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23, 1112– 1117.

111. Lei, C., Wu, B., Liu, M., Chen, Y. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23, 5, 1112-1117.

112. Leng, X., Hurford, R., Feng, X., Chan, K.L., Wolters, F.J., Li, L., Soo, Y.O., Wong, K.S., Mok, V.C., Leung, T.W., Rothwell, P.M. Intracranial arterial stenosis in Caucasian versus Chinese patients with TIA and minor stroke: two contemporaneous cohorts and a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 30, 92, 6, 590–597.

113. Leng, X., Lan, L., Ip, H.L., et al. Hemodynamics and stroke risk in intracranial atherosclerotic disease. Ann Neurol, 2019, 85, 752–764.

114. Leung, S.Y., Ng, T.H., Yuen, S.T., Lauder, I.J., Ho, F.C. Pattern of cerebral atherosclerosis in Hong Kong Chinese. Severity in intracranial and extracranial vessels. Stroke, 1993, 24, 779-786.

115. Lhermitte, F., Gautier, J.C., Derouesne, C., Guiraud, B. Ischemic accidents in the middle cerebral artery territory: a study of causes in 122 cases. Arch Neurol, 1968, 19, 248–256.

116. Liao, X., Deng, J., Dai, W., Zhang, T., Yan, J. Rare variants of RNF213 and moyamoya/non-moyamoya intracranial artery stenosis/occlusion disease risk: a meta-analysis and systematic review. Environ Health Prev Med, 2017, 2, 22, 75.

117. Liebeskind, D.S. Precision Medicine for Intracranial Atherosclerotic Disease. Front Neurol, 2021, 12, 646734.

118. Lip, G.Y.H., Keshishian, A., Li, X., Hamilton, M., Masseria, C., Gupta, K., Luo, X., Mardekian, J., Friend, K., Nadkarni, A., Pan, X., Baser, O., Deitelzweig, S. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. Stroke, 2018, 49, 2933-2944.

119. Liu, D., Liu, J., Cai, Y., Wong, K.S.L., Liu, L. Is the future of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis management promising? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91, 2, 122-124.

120. Liu, L., Wong, K.S., Leng, X., Pu, Y., Wang, Y., Jing, J., et al.; CHANCE Investigators. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE. Neurology, 2015, 85, 13, 1154-1162.

121. López-Cancio, E., Dorado, L., Millán, M., et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. Atherosclerosis, 2012, 221, 1, 221-225.

122. Lutsep, H.L. Symptomatic intracranial stenosis: best medical treatment vs. intracranial stenting. Curr Opin Neurol, 2009, 22, 1, 69-74.

123. Lutsep, H.L., Lynn, M.J., Cotsonis, G.A., Derdeyn, C.P., Turan, T.N., Fiorella, D., et al. Does SAMMPRIS Support Stenting

Over Medical Therapy for Subpopulations of Patients with Intracranial Arterial Stenosis? Stroke, 2015, 46, 11, 3282-3284.

124. Marks, M.P., Wojak, J.C., Al-Ali, F., et al. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. Stroke, 2006, 37, 1016-1020.

125. Markus, H.S., Larsson, S.C., Kuker, W., Schulz, U.G., Ford, I., Rothwell, P.M., Clifton, A.: VIST Investigators. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis. Neurology, 2017, 89, 1229-1236.

126. Mattioni, A., Cenciarelli, S., Biessels, G., van Seeters, T., Algra, A., Ricci, S. Prevalence of intracranial large artery stenosis and occlusion in patients with acute ischaemic stroke or TIA. Neurol Sci, 2014, 35, 3, 349-355.

127. Mazighi, M., Labreuche, J., Gongora-Rivera, F., Duyckaerts, C., Hauw, J.J., Amarenco, P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. Stroke, 2008, 39, 1142-1147.

128. Mazighi, M., Tanasescu, R., Ducrocq, X., Vicaut, E., Bracard, S., Houdart, E., Woimant, F. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. Neurology. 2006, 25, 66, 8, 1187-1191.

129. McGruder, H.F., Malarcher, A.M., Antoine, T.L., Greenlund, K.J., Croft, J.B. Racial and ethnic disparities in cardiovascular risk factors among stroke survivors: United States 1999 to 2001. Stroke, 2004, 35, 1557-1561.

130. Miyazawa, N., Akiyama, I., Yamagata, Z. Analysis of incidence and risk factors for progression in patients with intracranial steno-occlusive lesions by serial magnetic resonance angiography. Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109, 680-685.

131. Nahab, F., Cotsonis, G., Lynn, M., et al. Prevalence and prognosis of coexistent asymptomatic intracranial stenosis. Stroke, 2008, 39, 3, 1039-1041.

132. Nam, H.S., Han, S.W., Lee, J.Y., et al. Association of aortic plaque with intracranial atherosclerosis in patients with stroke. Neurology, 2006, 67, 1184–1188.

133. Nguyen-Huynh, M.N., Wintermark, M., English, J., et al. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? Stroke, 2008, 39, 1184–1188.

134. Nishimaru, K., McHenry, L.C. Jr, Toole, J.F. Cerebral angiographic and clinical differences in carotid system transient ischemic attacks between American Caucasian and Japanese patients. Stroke, 1984, 15, 59.

135. Ohkuma, H., Suzuki, S., Kikkawa, T., Shimamura, N. Neuroradiologic and clinical features of arterial dissection of the anterior cerebral artery. AJNR, Am J Neuroradiol, 2003, 24, 691-699.

136. Olsen, T.S., Skriver, E.B., Herning, M. Cause of cerebral infarction in the carotid territory. Its relation to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion. Stroke, 1985, 16, 459–466.

137. Ovbiagele, B., Nguyen-Huynh, M. N. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics, 2011, 8, 3, 319–329.

138. Ovesen, C., Abild, A., Christensen, A. F., Rosenbaum, S., Hansen, C. K., Havsteen, I., Nielsen, J. K., & Christensen, H. Prevalence and long-term clinical significance of intracranial atherosclerosis after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a cohort study. BMJ open, 2013, *3,* 10, e003724.

139. Park, J.H., Ovbiagele, B., Hong, K.S., Kwon, S.U. Association of Systolic Blood Pressure with Progression of Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis. J Stroke, 2017, 19, 3, 304-311.
140. Patel ,M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med, 2011, 365, 10, 883-891.
141. Patel, P., Pandya, J., Goldberg, M. NOACs vs. Warfarin for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Cureus. 2017, 9, 1395.
142. Pelkonen, O., Tikkakoski, T., Leinonen, S., Pyhtinen, J., Sotaniemi, K. Intracranial arterial dissection. Neuroradiology, 1998, 40, 442-447.
143. Planas-Ballvé, A., Crespo, A.M., Aquilar, L.M., et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerotic study: Subclinical intracranial atherosclerosis as predictor of long-term vascular events. Atherosclerosis, 2019, 282, 132-136.
144. Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischaemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischaemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2019, 50, e344-e418.
145. Prabhakaran, S., Romano, J.G. Current diagnosis and management of symptomatic intracranial atherosclerotic disease. Curr Opin Neurol, 2012, 25, 1, 18-26.
146. Pu, Y., Liu, L., Wang, Y., et al. Geographic and sex difference in the distribution of intracranial atherosclerosis in China. Stroke, 2013, 44, 2109–2114.

147. Qian, Y., Pu, Y., Liu, L., Wang, D.Z., Zhao, X., Wang, C. Low HDL-C level is associated with the development of intracranial artery stenosis: analysis from the Chinese intracranial atherosclerosis (CICAS) study. PLoS One, 2013, 8, e64395.

148. Qureshi, A.I., Caplan, L.R. Intracranial atherosclerosis. Lancet, 2014, 383, 984-999.

149. Rasmussen, P.A., Perl, J., Barr, J.D., et al. Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis: an initial experience. J Neurosurg, 2000, 92, 771-778.

150. Ratnatunga, C.P., Edmondson, S.F., Rees, G.M., Kovacs, I.B. High-dose aspirin inhibits shear-induced platelet reaction involving thrombin generation. Circulation, 1992, 85, 1077-1082.

151. Reale, G. Secondary prevention in intracranial stenosis related stroke: a narrow path among evidence. 2020, ESO, Stroke research.

152. Reith, W., Berkefeld, J., Dietrich, P., Fiehler, J., Jansen, O. Diagnosis and Treatment of Intracranial Stenoses. Clin Neuroradiol, 2015, 25, 2, 307-316.

153. Ridker, P.M., Cushman, M., Stampfer, M.J., Tracy, R.P., Hennekens, C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med, 1997, 336, 973-979.

154. Rincon, F., Sacco, R.L., Kranwinkel, G., Xu, Q., Paik, M.C., Boden-Albala, B., Elkind, M.S. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. Cerebrovascular Dis, 2009, 28, 65-71.

155. Ritz, K., Denswil, N,P., Stam, O.C., van Lieshout, J.J., Daemen, M,J. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. Circulation, 2014, 130, 1407-1414.

156. Roubec, M., Kuliha, M., Jonszta, T., Prochazka, V., Fadrna, T., Filip, M., Kanovsky, P., Langova, K., Herzig, R., Skoloudik, D. Detection of intracranial arterial stenosis using transcranial color-coded duplex sonography, computed tomographic angiography, and digital subtraction angiography. J Ultrasound Med, 2011, 30, 1069–1075.

157. Saber, H., Amiri, A., Thrift, A.G., Stranges, S., Shahripour, R., Farzadfard, M.T., Mokhber, N., Behrouz, R., Azarpazhooh, M.R. Epidemiology of Intracranial and Extracranial Large Artery Stenosis in a Population-Based Study of Stroke in the Middle East. Neuroepidemiology, 2017, 48, 3, 4, 188-192.

158. Sacco, R.L., Kargman, D.E., Gu, Q., Zamanillo, M.C. Race–ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. Stroke, 1995, 26, 14-20.

159. Saeed, A.B., Shuaib, A., Al-Sulaiti, G., Emery, D. Vertebral artery dissection: warning symptoms, clinical features and prognosis in 26 patients. Can J Neurol Sci, 2000, 27, 4, 292-296.

160. Sanchez-Sanchez, C., Egido, J.A., Gonzalez-Gutierrez, J.L., et al. Stroke and intracranial stenosis: clinical profile in a series of 134 patients in Spain. Rev Neurol, 2004, 39, 305–311.

161. Schievink, W.I. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med, 2001, 344, 12, 898-906.

162. Schievink, W.I., Mokri, B., O'Fallon, W.M. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. N Eng J Med, 1994, 330, 393– 397.

163. Schumacher, H.C., Tanji, K., Mangla, S., et al. Histopathological evaluation of middle cerebral artery after

percutaneous intracranial transluminal angioplasty. Stroke, 2003, 34, 170–173.

164. Shea, K.J., Hoang, J.K., Smith, E.C. Ischemic stroke because of intracranial fibromuscular dysplasia. Pediatr Neurol, 2011, 44, 214–217.

165. Shivapour, D.M., Erwin, P., Kim, E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. Vasc Med, 2016, 21, 4, 376-381.

166. Solberg, L.A., McGarry, P.A. Cerebral atherosclerosis in negroes and caucasians. Atherosclerosis, 1972, 16, 141–154.

167. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSYLVIA): study results. SSYLVIA Study Investigators. Stroke, 2004, 35, 1388-1392.

168. Suh, D.C., Lee, S.H., Kim, K.R., et al. Pattern of atherosclerotic carotid stenosis in Korean patients with stroke: different involvement of intracranial versus extracranial vessels. AJNR, Am J Neuroradiol, 2003, 24, 239-244.

169. Sun, P., Liu, L., Pan, Y., Wang, X., Mi, D., Pu, Y., Liu, X., Duan, W., Yan, H., Wang, C., Zhao, X., Wang, Y. CICAS investigators. Intracranial Atherosclerosis Burden and Stroke Recurrence for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis (sICAS). Aging Dis, 2018, 4, 9, 6 1096-1102.

170. Sundt, T.M., Smith, H.C., Campbell, J.K., et al. Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis. Mayo Clin Proc, 1980, 55, 673-680.

171. Suri, M.F., Johnston, S.C. Epidemiology of intracranial stenosis. J Neuroimaging, 2009, 19, 1, 11–16.

172. Suri, M.F., Qiao, Y., Ma, X., Guallar, E., Zhou J, Zhang Y, Liu L, Chu H, Qureshi AI, Alonso A, Folsom AR, Wasserman BA.

Prevalence of Intracranial Atherosclerotic Stenosis Using High-Resolution Magnetic Resonance Angiography in the General Population: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2016 May;47(5):1187-93.

173. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. Stroke, 1998, 29, 1389–1392.

174. Thomas, G.N., Lin, J.W., Lam, W.W., Tomlinson, B., Yeung, V., Chan, J.C., Liu, R., Wong, K.S. Increasing severity of cardiovascular risk factors with increasing middle cerebral artery stenotic involvement in type 2 diabetic Chinese patients with asymptomatic cerebrovascular disease. Diabetes care, 2004, 27, 1121-1126.

175. Touzé, E., Southerland, A.M., Boulanger, M., Labeyrie, P.E., Azizi, M., Bouatia-Naji, N., Debette, S., Gornik, H.L., Hussain, S.M., Jeunemaitre, X., Joux, J., Kirton, A., Le Hello, C., Majersik, J.J., Mocco, J., Persu, A., Sharma, A., Worrall, B.B., Olin, J.W., Plouin, P.F. Fibromuscular Dysplasia and Its Neurologic Manifestations: A Systematic Review. JAMA Neurol, 2019, 1, 76, 2, 217-226.

176. Truelsen, T., Piechowski-Jóźwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J., Boysen, G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. Eur J Neurol, 2006, 13, 6, 581-598.

177. Tsivgoulis, G., Vadikolias, K., Heliopoulos, I., Katsibari, C., Voumvourakis, K., Tsakaldimi, S., Boutati, E., Vasdekis, S.N., Athanasiadis, D., Al-Attas, O.S., Charalampidis, P., Stamboulis, E., Piperidou, C. Prevalence of symptomatic intracranial atherosclerosis in Caucasians: a prospective, multicenter, transcranial Doppler study. J Neuroimaging, 2014, 24, 11–17.

178. Turan, T.N., LeMatty, T., Martin, R., Chimowitz, M.I., Rumboldt, Z., Spampinato, M.V., Stalcup, S., Adams, R.J., Brown, T. Characterization of intracranial atherosclerotic stenosis using high-resolution MRI study--rationale and design. Brain Behav, 2015, 25, 5, 12, e00397.

179. Turan, T.N., Al Kasab, S., Nizam, A., Lynn, M.J., Harrell, J., Derdeyn, C.P., Fiorella, D., Janis, L.S., Lane, B.F., Montgomery, J., Chimowitz, M.I.: SAMMPRIS Investigators. Relationship between Risk Factor Control and Compliance with a Lifestyle Modification Program in the Stenting Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018, 27, 3, 801-805.

180. Turan, T.N., Cotsonis, G., Lynn, M.J., Chaturvedi, S., Chimowitz, M. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. Circulation, 2007, 115, 2969-2975.

181. Turan, T.N., Kasab, S.A., Nizam, A., Hannah, J., Gordon, N., Lynn, M.J., Derdeyn, C.P., Fiorella, D., Janis, L.S., Lane, B.F., Montgomery, J., Chimowitz, M.I.: SAMMPRIS Investigators. Type and Duration of Exercise in the SAMMPRIS Trial. Neurologist, 2019, 24, 1, 10-12.

182. Turan, T.N., Makki, A.A., Tsappidi, S., Cotsonis, G., Lynn, M.J., Cloft, H.J., Chimowitz, M.I.: WASID Investigators. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis. Stroke, 2010, 41, 8, 1636-1640.

183. Turan, T.N., Nizam, A., Lynn, M., Chimowitz, M.I., et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. Neurology, 2017, 88, 4, 379-385.

184. Uehara, T., et al. Frequency and clinical correlates of occlusive lesions of cerebral arteries in Japanese patients without stroke. Evaluation by MR angiography. Cerebrovasc Dis, 1993, 8, 267–272.

185. van den Wijngaard, I.R., Holswilder, G., van Walderveen, M.A., Algra, A., Wermer, M.J., Zaidat, O.O., Boiten, J. Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: current perspectives and future directions. Brain Behav, 2016, 31, 6, 11, e00536.

186. van der Kolk, A. G. , Zwanenburg, J. J. , Brundel, M. , Biessels, G. J. , Visser, F. , Luijten, P. R. , & Hendrikse, J. (2015). Distribution and natural course of intracranial vessel wall lesions in patients with ischemic stroke or TIA at 7.0 Tesla MRI. European Radiology, 25, 1692–1700.

187. Vellimana, A.K., Ford, A.L., Lee, J.M., Derdeyn, C.P., Zipfel, G.J. Symptomatic intracranial arterial disease: incidence, natural history, diagnosis, and management. Neurosurg Focus, 2011, 30, 6, E14.

188. Waddy, S.P., Cotsonis, G., Lynn, M.J., Frankel, M.R., Chaturvedi, S., Williams, J.E., Chimowitz, M. Racial differences in vascular risk factors and outcomes of patients with intracranial atherosclerotic arterial stenosis. Stroke, 2009, 40, 719–725.

189. Wakai, K., Tamakoshi, A., Ikezaki, K., Fukui, M., Kawamura, T., Aoki, R., Kojima, M., Lin, Y., Ohno, Y. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. Clin Neurol Neurosurg, 1997, 99, 2, 1–5.

190. Wang T, Yang K, Wang X, Luo J, Gao P, Ma Y, Jadhav V, Zhao N, Jiao L. Endovascular therapy versus medical treatment for symptomatic intracranial artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 14;2019(2):CD013267.

191. Wang, J.C., Bennett, M. Aging and Atherosclerosis. Circulation Research, 2012, 111, 245-259.

192. Wang, L., He, M., Zhang, Y. Risk factors associated with extracranial atherosclerosis in old patients with acute ischemic stroke. Sci Rep, 2018, 8**,** 12541.

193. Wang, Y., Meng, R., Liu, G., Cao, C., Chen, F., Jin, K., Ji, X., & Cao, G. Intracranial atherosclerotic disease. Neurobiology of disease, 2019, 124, 118–132.

194. Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Wang, D., Wang, C., et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med, 2013, 369, 1, 11-19.

195. Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. Stroke, 2014, 45, 3, 663-669.

196. Wei, X., Liu. Z., Li, M., Yang, C., Wang, W., Li, X., Zhang, S., Li, X., Tian, G., Bergquist, J., Wang, B., Mi, J. The Number of Stenotic Intracranial Arteries Is Independently Associated with Ischemic Stroke Severity. PLoS One, 2016, 20, 11, 9, e0163356.

197. White, H., Boden-Albala, B., Wang, C., et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. Circulation, 2005, 111, 1327- 1331.

198. Wityk, R.J., Lehman, D., Klag, M., Coresh, J., Ahn, H., Litt, B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. Stroke, 1996, 27, 11, 1974-1980.

199. Wong, K.S., Chen, C., Fu, J., Chang, H.M., Suwanwela, N.C., Huang, Y,N., Han, Z., Tan, K.S., Ratanakorn, D., Chollate, P., Zhao,

Y., Koh, A., Hao, Q., Markus, H.S.: CLAIR study investigators. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet Neurol, 2010, 9, 489-497.

200. Wong, K.S., et al. Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients. Neurology, 2007, 68, 2035–2038.

201. Wong, K.S., Li, H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. Stroke, 2003, 34, 2361–2366.

202. Wong, L.K. Global burden of intracranial atherosclerosis. Int J Stroke, 2006, 1, 158-159.

203. Xu, W.H., Li, M.L., Niu, J.W., Feng, F., Jin, Z.Y., Gao, S. Luminal thrombosis in middle cerebral artery occlusions: a high-resolution mri study. Ann Transl Med, 2014, 2, 75.

204. Xue, Z., Zhang, H. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Asians With Atrial Fibrillation: Meta-Analysis of Randomized Trials and Real-World Studies. Stroke, 2019, 50, 2819-2828.

205. Yu, Y., Wang, T., Yang, K., et al. Timing and Outcomes of Intracranial Stenting in the Post-SAMMPRIS Era: A Systematic Review. Front Neurol, 2021, 12, 637632.

206. Zaidat, O.O., Fitzsimmons, B.F., Woodward, B.K., et al., Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. JAMA, 2015, 313, 1240-1248.

207. Zhang, J., Liu, Y., Wang, A. Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis. Sci Rep, 2018, 8, 1328.

ГЛАВА X: ПРИЛОЖЕНИЯ

1. NIHSS (National Institute of Health Stroke) скала

Изследван елемент	Отговор/Оценка
Ниво на съзнание (количествени нарушения)	0 -буден 1 - Сомнолентен 2 - Сопор 3 - Кома
Степен на съзнание (въпроси за текущия месец и възрастта на пациента)	0 – Отговаря вярна на двата въпроса 1–единият е верен или невъзможност за комуникация поради интубация, дизартрия 2 – греши при двата въпроса
1В - Степен на съзнание (команди затваряне на очи, стискане и отпускане на ръката)	0– изпълнява двете команди 1– изпълнява едната команда 2 – не изпълнява командите
2.Погледни парези при хоризонтални очни движения	0-липсват парези 1-частична погледна пареза 2-пълна погледна пареза или спрегнато отклонение
3. Зрителни нарушения	0-липсват нарушения 1-частична хемианопсия 2-пълна хемианопсия 3-слепота (включително корова)
4.Лицева пареза	0-липсва пареза 1-дискретна пареза

	2-пълна или почти пълна пареза на долна лицева половина 3-пълна пареза за долна и горна лицева половина
5.Двигателна дейност за задържане на ръцете – по отделно	0-без отпускане за 10 секунди 1-отпуска в рамките на 10 секунди 2-пада на леглото за по-малко от 10 секунди 3-не преодолява гравитацията 4-плегия 9*-ампутация, контрактура
6.Двигателна дейност за задържане на краката – по отделно	0-без отпускане за 10 секунди 1-отпуска в рамките на 10 секунди 2-пада на леглото за по-малко от 10 секунди 3-не преодолява гравитацията 4-плегия 9*-ампутация, контрактура
7.Атаксия	0-липсва атаксия 1-атаксия за един крайник 2-атаксия за поне 2 крайника 9*-ампутация, кома, плегия, тежка пареза
8.Сетивност	0-норма 1-лека до умерена загуба 2-тежка или пълна загуба
9.Говор	0-норма 1-тежка до умерена афазия 2-тежка афазия, невъзможна комуникация 3-ням, глобална афазия
10.Дизартрия	0-норма

	1-лека до умерена дизартрия 2-тежка дизартрия 9*-не може да се отчете
11.Неглект	0-норма 1-неглект за една модалност 2-неглект за повече от една модалност
Забележка:	9* не се отчита при общата сума

2. Модифицирана скала на Rankin:

Точки	Описание
0	Няма симптоми
1	Без значими
2	Незначителни увреждания: невъзможност да извършва всички предишни дейности; но е в състояние да се грижи за себе си без асистент
3	Умерено увреждане: изискващ някаква помощ, но може да се движи без асистент
4	Умерена тежка инвалидност: не може да ходи без асистент и не може да се грижи за собствените си телесни нужди без асистент
5	Тежка инвалидност: прикован не легло, изискващ постоянна сестринска грижа и внимание
6	Смърт

3. Barthel-индекс:

Хранене	0- невъзможно 1- има нужда от помощ 10- независимо
Къпане	0- зависимо 10- независимо (или под душ)
Персонални грижи	0-има нужда от помощ 10-независимо лице/коса/зъби/бръснене
Обличане	0- зависимо 10- има нужда от помощ, но може да извърши половината от дейността
Тазови резервоари – чревен тракт	0- инконтинентен 5- на моменти инконтиненция 10-контролира
Тазови резервоари – пикочен мехур	0-инконтинентен или катетеризиран, с невъзможност за самообслужване 10-на моменти инконтиненция
Използване на тоалетна	0-независимо 5-на моменти има нужда от помощ 10-без нарушения
Прехвърляне (от легло в количка и обратно)	0-невъзможно, не може да се задържи стабилно в количката

	5-със значителна помощ (1 или 2 души), може да седи 10-с малко помощ (физическа или словесна) 15-независимо
Подвижност	0-неподвижен или <45 м 5-независимо в инвалидна количка, включително и на по-трудни места, >45 м 10-ходи с помощта на един човек, >45 м 15-независим (но може да използва и помощно средство), >45 м
Стълби	0-невъзможно 5-има нужда от помощ (словесна, физическа, пренасяне) 10-независимо

Публикации във връзка с дисертационния труд

1. Intracranial atherosclerotic stenoses: Pathophysiology, epidemiology, risk factors and current therapy options. **Krasteva M**, Lau KK, Mordasini P, Tsang ACO, Heldner MR. Advances in Therapy, 2020, May; 37 (5):1829-1865. doi: 10.1007/s12325-020-0129. **Impact Factor: 3.260.**

2. Primär- und Sekundärprävention des Hirnschlags: Atherosklerose der intrakraniellen Arterien und der extrakraniellen Karotis. **Krasteva M**, Müller M, Pilgram-Pastor S, Heldner MR. Приета за печат в Therapeutische Umschau. Impact Factor: 0.075.

3. Неатеросклеротични интракраниални стенози – причина за исхемичен мозъчен инсулт в млада възраст. **М. Кръстева,** Н. Мурадян, Е. Василева - Българска неврология. 2020. 21, 1, 41-43.

4. Съвременно терапевтично поведение при симптоматични интракраниални стенози. **М. Кръстева**, Н. Мурадян, Е. Василева – Българска неврология. 2020. 21, 1, 5-9.

Постери:

1. Исхемичен инсулт при пациенти със стеноза на средна мозъчна артерия – рискови фактори и ранна прогноза. **М. Кръстева**, Н. Мурадян, З. Николова, В. Йотова, Г. Партенов, Р. Цанкова, М. Емилов, М. Даскалов, Е. Василева. XVII Национален конгрес по неврология с международно участие. Българска неврология 2018, 19, Супл. 2, 101.

2. Ранни рецидиви на мозъчно-съдови инциденти при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт и интракраниални стенози. **М. Кръстева**, M.R. Heldner, M. Arnold, Е. Василева. XIX Национален конгрес по неврология с международно участие. Българска неврология 2020, 21, Супл. 3, 124.

3. Интракраниална и екстракраниална атеросклероза – има ли разлики в рисковите фактори? **М. Кръстева**, Н. Мурадян, Е. Василева. XIX Национален конгрес по неврология с международно участие. Българска неврология 2020, 21, Супл. 3, 102.

4. Неатеросклеротични интракраниални стенози – причина за исхемичен мозъчен инсулт в млада възраст. **М. Кръстева**, M.R. Heldner, M. Arnold, Е. Василева. XIX Национален конгрес по неврология с международно участие. Българска неврология 2020, 21, Супл. 3, 103.