

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Александър Славчев Сираков

ВРЕМЕННО-СТЕНТ АСИСТИРАНО КОЙЛИРАНЕ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане
на образователната и научна степен „ДОКТОР”

в докторска програма „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА”
Област на висше образование: 7. “Здравеопазване и спорт”
Професионално направление: 7.1. “Медицина”

Научен ръководител: Доц. д-р Станимир Сираков, дм

София, 2020

Дисертационният труд съдържа 164 страници, включващи 22 таблици, 29 фигури, 83 изображения и 6 клинични случая.

Библиографският списък съдържа 537 източника, от които 1 на кирилица и 536 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 (три) публикации в пълен текст, от които 2 (две) в списание с импакт фактор.

Дисертационният труд е обсъден и насочен към публична защита от Катедрен съвет на Катедра по образна диагностика при Медицински университет – София на 24.07.2020 г.

Публичната защита ще се състои на 20.11.2020 г. от 14:00 ч. в Аудиторията на Клиниката по неврология, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, гр. София, съгласно заповед № РК36-2996/16.09.2020 г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Васил Георгиев Хаджидеков, дм – вътрешен член за МУ – София

2. Доц. д-р Николай Лазаров Топалов, дм – вътрешен член за МУ – София

3. Проф. д-р Борислав Димитров Китов, дм – външен член за МУ – София

4. Проф. д-р Начко Илиев Тоцев, дм – външен член за МУ – София

5. Доц. д-р Николета Иванова Трайкова-Джамбазова, дм – външен член за МУ – София

Резервни членове:

1. Проф. д-р Дора Константинова Златарева, дм – вътрешен резервен член за МУ – София

2. Проф. д-р Боян Добрев Балеv, дм – външен резервен член за МУ – София

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в канцеларията на Катедрата по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, гр. София, ул. „Св. Георги Софийски” № 1.

СЪДЪРЖАНИЕ

Медицински съкращения.....	4
Статистически съкращения	6
I. Въведение	7
II. Цел и задачи	9
III. Материал и методи	10
IV. Резултати и обсъждане	20
1. Характеристика на пациентите, насочени за ендоваскуларно лечение на руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки в условията на САХ.....	20
2. Оценка на профила на ефикасност на временното стент- асистирано койлиране за лечение на руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки	29
3. Оценка на профила на безопасност на временното стент- асистирано койлиране за лечение на руптурирали мозъч- ни аневризми с широки шийки	34
4. Протокол за провеждане на емболизациите при временно стент-асистирано койлиране	39
5. Сравнение на получените резултати от пациентите с руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки в условията на САХ, третирани с помощта на временно стент-асистирано койлиране, с контролната група третирани посредством алтернативен ендоваскуларен метод – балон-асистирано койлиране.....	43
6. Клинични случаи (собствени пациенти и изображения)	56
V. Изводи	68
VI. Заключение.....	70
VII. Приноси според автора.....	72
VIII. Публикации, свързани с дисертационния труд.....	74
XI. Благодарности.....	75

МЕДИЦИНСКИ СЪКРАЩЕНИЯ И ТЕРМИНИ

aСAХ	– аневризмална субарахноидална хеморагия
ABM	– артериовенозна малформация
IBX	– интравентрикулна хеморагия
KMA	– комплексна мозъчна аневризма – характеризира се с широка шийка над 3 мм в диаметър; neck to dome ratio < 2; наличие на фокални неравности в аневризмалния сак или инкорпорирането на подлежащи артериални съдове в областта на аневризмалното гърло
KT	– компютърна томография
KTA	– компютърнотомографска ангиография
KKФ	– каротидо-кавернозна фистула
MPT	– магнитнорезонансна томография
MCБ	– мозъчносъдова болест
OAИЛ	– отделение по анестезиология и интензивно лечение
CAХ	– субарахноидална хеморагия
СЗО	– Световна здравна организация
CMPD	– синдром на менингоградикулярно дразнене
ЧМН	– черепномозъчни нерви
2D-DSA	– двуизмерна дигитална субтрахирана ангиография
3DRA	– триизмерна ротационна интраартериална ангиография
ACA	– anterior cerebral artery/предна мозъчна артерия
ACOM	– anterior communicating artery/предна комуникантна артерия
BA	– basilar artery/базиларна артерия
Basilar Tip	– бифуркация на артерия базиларис
CCA	– common carotid artery/обща каротидна артерия
CT	– computed tomography/компютърна томография
CTA	– computed tomography angiography/компютърна томографска ангиография

DSA	– digital subtraction angiography/дигитална субтрахирана ангиография
Fisher scale/ Скала на Фишер	– радиологична система за класифициране количеството на субарахноидалната хеморагия
flow-diverter стент	– стент, който централизира кръвотока, поддържа го ламинарен
H&H	– Hunt and Hess scale/Скала на Хънт и Хес
ICA	– internal carotid artery/вътрешна каротидна артерия
MCA	– middle cerebral artery/средна мозъчна артерия
MRI	– magnetic-resonance imaging/ядрено-магнитен резонанс
MRA	– magnetic-resonance angiography/магнитнорезонансна ангиография
mRS	– modified Rankin scale
PCA	– posterior cerebral artery/задна мозъчна артерия
PCOM	– posterior communicating artery/задна комуникантна артерия
SCA	– superior cerebellar artery
T	– тесла (мерна единица за интензитет/сила на магнитно поле)
T1-weighted image	– T1 секвенция
T2-weighted image	– T2 секвенция
TOF-MRA	– time-of-flight magnetic resonance angiography/магнитнорезонансна неконтрастна ангиография
Raymond-Roy simplified occlusion classification	– скала за определяне на оклузията на мозъчните аневризми
VA	– vertebral artery/вертебрална артерия

СТАТИСТИЧЕСКИ СЪКРАЩЕНИЯ

α – ниво на значимост

χ^2 – хи-квадрат тест

F – тест на Fisher

max – максимална стойност

min – минимална стойност

n – обем на извадката

p – вероятност нулевата хипотеза да е вярна

r – коефициент на корелация

SD – стандартно отклонение

OR – odds ratio

RR – относителен риск

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Проблемът и неговата значимост:

Нашата страна е на едно от първите места в света по заболяемост и леталитет от мозъчносъдова болест (МСБ) (Национален консенсус за профилактика, диагностика и лечение на мозъчносъдовите заболявания, 2013).

– Честота на леталитет от МСБ – при 270,1 на 100 000 за мъже; при 265.1 на 100 000 души население за жени.

– През 2007 г. в България са регистрирани около 87 000 души с МСБ и 35 313 случая с мозъчен инсулт.

– Относителният дял на болните със субарахноидална мозъчна хеморагия (САХ) е приблизително 2% от всички мозъчни инсулти.

Субарахноидалният кръвоизлив вследствие на руптурирала аневризма (аСАХ) е опустошително състояние с 30-дневна смъртност до 45%. Близко половината от оцелелите остават инвалидизирани въпреки съвременните методи за диагностика и лечение (Rosengart AJ et al., 2007; Suarez JJ et al., 2006; ISUIAI, 1998; Bederson JB et al., 2009; Bonneville F et al., 2006; Diringer MN, 2009). Усложненията от аСАХ теоретично могат да бъдат избегнати, ако бъде предотвратено руптурирането на аневризмата, което е и основна терапевтична цел при третирането им. Необходимо е да бъдат оценени ползите и рисковете на използваните различни терапевтични методи преди приложението на който и да е от тях.

Ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми е съвременен и добре установен терапевтичен подход, но морфологията на аневризмата (например голям размер и/или фузиформена аневризма или такава с широка шийка) може да попречи на осъществяването на конвенционалната емболизация. Микрохирургичното лечение, осъществено чрез клипсиране на аневризмата или чрез осигуряване на байпас, съчетано с оклузия на подлежащия съд, е основният метод за лечение на посочените по-горе мозъчни аневризми с широка

пийка. Често обаче то среща огромни трудности при лечението на този вид патология, което обуславя развитието на съвременните ендоваскуларни подходи (Almeida-Pérez R et al., 2014; Almekhlafi MA et al., 2013; Alnaes MS et al., 2007; Amenta PS et al., 2012; Andaluz N et al., 2011; Andaluz N et al., 2008).

Лечението на комплексните мозъчни аневризми (КМА) е предизвикателство пред напредналите хирургични и интервенционални методи, като двата метода често са допълващи се, което подчертава необходимостта от мултидисциплинарен подход.

Бързо развиващата се и непрекъснато променяща се ендоваскуларна интервенционална неврорентгенология предлага интригуващо и завладяващо поле за развитие, още повече че честотата на аСАХ в България е сред най-високите в света, засягайки приблизително 6 до 16 на 100 000 пациенти годишно (СЗО, 2007).

Временното стент-асистирано койлиране е нова модалност, която в последните години се коментира като изключително подходяща алтернатива на конвенционалната ендоваскуларна терапия при лечение на аневризми с неблагоприятна геометрия в състояние на остра аСАХ (Signorelli F et al., 2014).

От своя страна широкото приложение на ендоваскуларната терапия при този вид патология изисква необходимостта от задължителното изработване на препоръки и протоколи за работа, базирани на най-добрите резултати от световни серии, както за стриктно определяне на терапевтичните индикации, така и за оптимизиране на процедурния алгоритъм.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е проучване на възможностите за приложение в клиничната практика на **временното стент-асистирано койлиране** при руптурирали мозъчни аневризми с широка шийка в условията на САХ.

Задачи:

1. Да определим **характеристиките** на изследваните **пациенти** по **възраст, пол, локализация и геометрична характеристика на аневризмата, Fisher scale и Hunt&Hess scale**, като установим профила на български пациент с мозъчна аневризма с широка шийка в условията на САХ.

2. Да определим **ефективността на временното стент-асистирано койлиране** и най-подходящия метод за оценката ѝ при руптурирали интракраниални аневризми с широки шийки в острата фаза на САХ.

3. Да оценим **безопасността на временното стент-асистирано койлиране** при руптурирали интракраниални аневризми с широки шийки в острата фаза на САХ.

4. Да предложим и да въведем **Протокол за осъществяването на оптимална ендоваскуларна емболизация на руптурирали интракраниални аневризми с широка шийка посредством временно стент-асистирано койлиране**.

5. Да **сравним** получените резултати от пациентите, третирани с помощта на **временно стент-асистирано койлиране**, с резултатите от контролната група пациенти, третирани посредством алтернативен ендоваскуларен метод – **балон-асистирано койлиране**.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Всички интервенционални процедури са осъществени с пациенти, лекувани в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София, през периода от 2018 до 2020 г.

МАТЕРИАЛ

Проведе се обсервационно проспективно кохортно проучване на 150 пациенти, при които е извършена емболизация на поне една руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка или комплексна мозъчна аневризма в условия на субарахноидална хеморагия в периода от януари 2018 г. до февруари 2020 г. От пациентите, 79 бяха жени, а 71 – мъже, на възраст между 12 и 82 години.

Включващи критерии: руптурирала мозъчна аневризма с ширина на шийката > 3 мм или $dome/neck\ ratio < 2$; САХ.

Исключващи критерии: приложимост на конвенционалните ендоваскуларни методи (неасистирана койл емболизация или проксимална оклузия на съд); бременност.

Всички пациенти, включени в проучването, бяха изследвани по общоприетите до момента стандарти за диагностика и третиране на мозъчни аневризми: демографски характеристики (възраст, пол); клинични (Hunt&Hess scale, modified Rankin scale (mRS) при изписването и на трети месец); рентгенологични (Fischer scale, ангиографски, МРТ и КТ/КТА данни, Raymond-Roy scale при изписване и на трети месец).

Подборът на пациентите и начина, по който да бъдат третирани, бе осъществяван от мултидисциплинарен екип, състоящ се от интервенционални неврорентгенолози, неврохирурзи, невролози, анестезиолози.

На случаен принцип пациентите се рандомизираха в две групи:

Група 1 – $n = 76$ – Пациенти с данни за САХ в резултат на акутно руптурирали мозъчни аневризми с широка шийка (ширина на шийката > 3 мм или $\text{dome/neck ratio} < 2$), при които конвенционалните ендovasкуларни методи не са приложими. Използван метод: **временно стент-асистирано койлиране**.

Група 2 – $n = 74$ – Контролна група пациенти с данни за САХ в резултат на акутно руптурирали аневризми с широка шийка (ширина на шийката > 3 мм или $\text{dome/neck ratio} < 2$), при които конвенционалните ендovasкуларни методи не са приложими. Използван метод: **балон-асистирано койлиране**.

МЕТОДИ

1. Образнодиагностични методи

За радиологичното изобразяване, доказване и оценка на анатомичния строеж на мозъчните аневризми сме прилагали компютърна томография, компютър-томографска ангиография, магнитнорезонансна образна диагностика, магнитнорезонансна ангиография и конвенционална ангиография.

1.1. Компютърна и магнитнорезонансна томография

При всички пациенти с остро настъпил неврологичен дефицит и клинични очаквания за мозъчен кръвоизлив са извършени компютърна томография и компютър-томографска ангиография. Всички наши пациенти бяха изследвани с компютърен томограф General Electric Brightspeed, 16-детекторен. Предконтрастното изследване е осъществявано със стандартен протокол за мозъчен паренхим. Контрастното усилване и компютър-томографската ангиография са извършени с венозно прилагане на нискоосмоларни контрастни сред-

ства с куплиран механичен инжектор в обем и дебит, съобразени с хабитуса на пациента.

При част от пациентите, включени в проучването, сме провеждали магнитнорезонансно изследване и магнитнорезонансна ангиография.

Всички магнитнорезонансни изследвания са направени с уредба на 1,5 T General Electric, включваща общоприетите секвенции, със стандартни протоколи в T1, в T2, Time of flight (TOF) и в T1 с контрастно усилване с гадолиниев хелат. Показания за магнитнорезонансното изследване са били анатомичната преценка на руптурирали мозъчни аневризми, остро настъпил постоперативен неврологичен дефицит и оценката на мозъчния паренхим след прекаран интрапаренхимен кръвоизлив.

1.2. Конвенционална ангиография

Въпреки огромния напредък КТ и МРТ изследванията не са достатъчни за цялостна анатомична и хемодинамична оценка, както и за детайлно уточняване на интракраниалните аневризми. Конвенционалната ангиография все още е златен стандарт и необходимост при вземането на решение за провеждане на лечение на мозъчните аневризми. Диагнозата на мозъчните аневризми в днешно време се поставя посредством КТ и МРТ, но детайлната и терапевтично свързана анатомична и функционална информация се получава от конвенционалната ангиография.

Катетърната ангиография се осъществява едновременно като част от процедурата по емболизацията и включва селективна катетеризация на каротидните и вертебралните артерии, селективна катетеризация на вътрешната и външната сънна артерия, супраселективна катетеризация на аневризмалния сак. Всички процедури са осъществявани на двупланова ангиографска уредба General Electric, снабдена с широкоформатни плоски детектори в две равнини. В

общите каротидни артерии, във вертебралните артерии, във вътрешните и външните каротидни артерии ангиографиите се осъществяват с автоматичен инжектор със стандартни количества и дебит, съобразен с хабитуса на пациента. Супраселективните ангиографии са осъществявани с мануално въвеждане на контрастното средство. Като контрастни средства са използвани висококонцентрирани не-йонни йодни контрастни средства. Катетеризационните материали, използвани за диагностична ангиография, са:

– Катетри – най-често използваните в нашата практика са 4F, 5F, 6F като размери, а като вид – диагностичните катетри Judkins right, Vertebral, Simmon и др. За въвеждащи катетри при извършването на терапевтичните процедури използвахме предимно Envoy, Destination, Guider, Chaeraron и др.

– Водачи – най-често използваните в нашата практика са хидрофилните водачи с размери 0,035“ (Aquire, Terumo), както и микроводачите за терапевтичните процедури 0,014“, 0,010“ и 0,008“ (Portal, Traxess, Transend, Synchro и др.).

– Интродюсери (дезилета) – в нашия материал използвахме 5F, 6F, 7F, 8F единадесетсантиметрови дезилета, както и 60- и 90-сантиметрови (Destination).

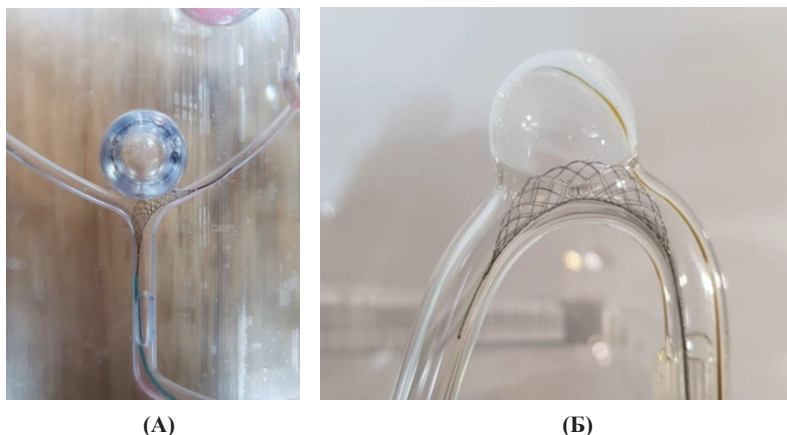
– Подпомагащи емболизацията устройства – Comaneci (временен стент) и балон-микрокатетри – Scepter.

– **Comaneci устройството** представлява рентгенопозитивна мрежа, съставена от 12 нитинолови нишки, закачена за 182-сантиметрова основна жица. Дисталният край на устройството представлява седеммилиметров подвижен връх. Големината на клетките на мрежата се равнява на 1,33 мм² при номинал с диаметър до 3,00 мм. Налични са три версии на устройството – Comaneci и Comaneci Petit, съвместими с 0,021-инчови микрокатетри, и най-новата версия на модела в Comaneci 17, който е съвместим с 0,017-инчови катетри. Раздуването и прибирането на устройството се осъществява

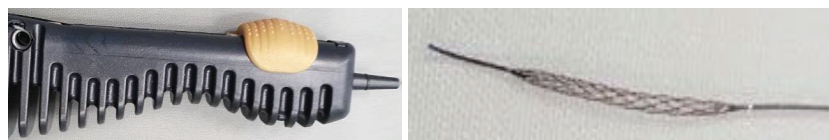
мануално посредством контролна дръжка и слайдер бутон (виж фиг. 1 – 3).

– **Балон-микрокатетър** – временно оклузивни неоткачащи се изключително адаптивни микробалони; едно- и двулуменна микро-система, съвместима с 0,014-инчови микроводачи. За по-добра радиологична визуализация проксималният и дисталният край на балона е маркиран с рентгенопозитивни маркери. Максималното налягане, което може да се достигне, е от порядъка на 0,5 атмосфери или 380 mm Hg. При предварителната подготовка микробалонът може да се изпълни с контрастна материя за по-добра визуализация и контрол по време на емболизацията (виж фиг. 4).

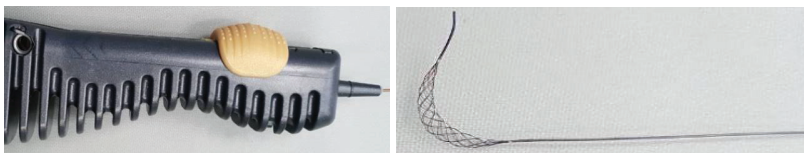
Създадохме Обща схема и Протокол за прилагане на метода при пациенти, контраиндицирани за прием на двойна антитромбоцитна терапия (наличие на САХ).



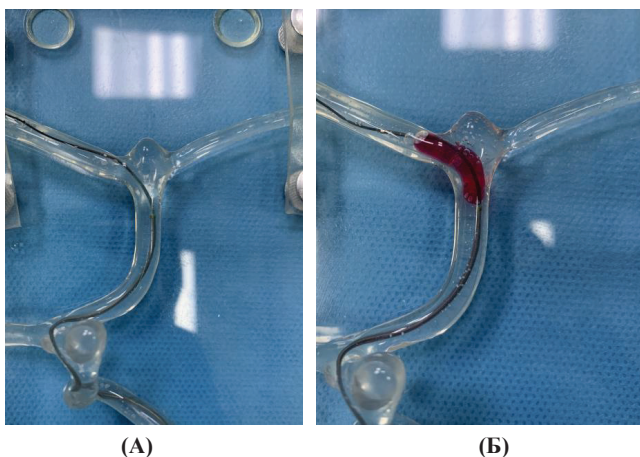
Фиг. 1. Временен стент Сопанеси, поставен в аневризмален модел (собствени изображения)



Фиг. 2. Временен стент Сопанеси – механично затворен (собствени изображения)



Фиг. 3. Временен стент Comapesci – механично отворен (собствени изображения)



Фиг. 4. Микрокатетър балон в аневризмален модел – напълно доставен (А) и раздут (Б) – собствени изображения

1.3. Клинични, лабораторни и други инструментални методи и етичен подход

При всеки пациент са провеждани стандартни кръвни и биохимични лабораторни изследвания, рентгенография на белите дробове и сърцето, задължително измерване на коагулационния статус и креатинина, при необходимост антиалергична подготовка, ехография и други изследвания и консултации.

Всеки пациент се разглежда обстойно на мултидисциплинарни клинично-рентгенологични обсъждания от неврохирурзи, рентгенолози, невролози и анестезиолози. На базата на клиничните и параклиничните данни и находката от образните изследвания се вземаше

решение за терапевтичната стратегия, което се предлагаше на пациента, респ. близките.

Пациентът или респ. близките биват запознавани с рисковете от процедурата и подписват бланка Информирано съгласие на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД преди извършването на такава. За модел на информирано съгласие бяха използвани такива по утвърден немски образец, отговарящи на етичния кодекс на БЛС и на Съюза на медицинските дружества в България, правата на пациентите, клетвата на Хипократ и българското медицинско законодателство (Декларация за информирано съгласие за провеждане на ангиографско изследване и/или интервенционална процедура в Отделението по образна диагностика към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД; Обща декларация за информирано съгласие за пациентите на УМБАЛ „Св. Иван Рилски” ЕАД).

1.4. Обща схема и Протокол за емболизация на мозъчни аневризми

- Всички емболизации се извършваха под обща анестезия.
- Систолното кръвно налягане по време на процедурата се контролираше между 100-110 mm Hg.
- Използваше се двустранен феморален, двустранен дистален или проксимален радиален достъп по Seldinger (най-рядко – лява феморална и лява радиална артерия за катетеризация поради необходимостта от допълнителен артериален достъп или наличието на технически усложнения).
- В 90% от случаите са използвани 11-сантиметрови 6F интродусери. При пациенти със силно нагъната и/или елонгирана анатомия на аортната дъга, супрааорталните и мозъчните съдове използвахме дълги катетри дезилета (Destination или Neuroform 60 и 90 cm) за по-добра устойчивост и стабилност, с които се улеснява до голяма степен дисталната и селективна катетеризация на таргетната аневризма или желаня артериален съд.

- В лумена на дезилетата се поставяха въвеждащи катетри (5F, 6F и 7F), с които посредством хидрофилни водачи (0,0035“ и 0,0038“) се достигат общите каротидни артерии и селективно вътрешните или външните каротидни артерии. При емболизация на аневризмите в нашата практика използваме най-често 6F от Chapareon, Guider, Envoy – катетри с подходяща ригидност/стабилност и необходимо хидрофилно покритие.

- По време на цялата процедура системата от въвеждащи катетри се промиваха под налягане с изоосмоларен разтвор 500 мл 0,9% NaCl, примесен с 15 мг нимодипин. В тях се поставят микрокатетрите, с които се катетеризират и най-дисталните части на съдовете, необходими за достигане на прицелната патология или аневризмалния сак. При третираните аневризми в нашата практика използвахме основно микрокатетри с размери от 1,6F до 1,7F (Headway 17, Echelon 10, Excelsior SL 10, Headway Duo). Навигацията и дисталната им доставка се осъществяваше посредством различни микроводачи – с големина до 0,014“ (Traxess, Syncro, Transed, Portal). След достигане на желаната позиция с върха на микрокатетъра следваше подготовка за емболизацията – промивка на катетъра под налягане с хепаринизиран изоосмоларен разтвор 500 мл 0,9% NaCl. На следващ етап се осъществяваше доставката на подпомагащото емболизацията устройство – Comaneci временен стент или микрокатетър балон.

- След успешната доставка и поставяне на подпомагащото емболизацията устройство следваше въвеждане на първия емболизационен койл. Депозираха се толкова койлове, колкото е технически възможно и необходимо за пълната емболизация на таргетната аневризма. Преди механичната или хидролизна процедура за „откачване“ на емболизационния койл се провеждаше „тест“ за оценяване стабилността на изградената структура от емболизационни койлове, като подпомагащото устройство (балон, временен стент Comaneci) се прибираще.

- Различните етапи и етапно постигнатите резултати се документираха чрез контролна ангиография. При постигане на желания резултат следваше внимателна ретракция на въведените катетри и микрокатетри от мозъчното кръвообращение на пациента.

- Успешна хемостаза и компресионна превръзка в областта на пункционните места на използвания артериален достъп.

- Следваше следпроцедурно активно наблюдение на състоянието на пациента в интензивни звена за лечение на пациенти с подобен тип заболявания.

- Назначаваха се контролни образни изследвания, съобразени с конкретиката на всеки казус.

1.5. Статистически методи

По-голямата част от изследваните параметри са качествени, което се отрази на мощността на използваните методи. В проучването са включени 150 пациенти, но всеки случай с руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка в условия на САХ е строго индивидуален. В някои от класификациите групирахме част от пациентите за целите на статистическата обработка.

А. Дескриптивна статистика

1. Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум.

2. Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти.

3. Графичен анализ (секторни и колонни диаграми, хистограми).

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Непараметричен тест на Шапиро-Уилк за проверка на формата на честотните разпределения. Проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

2. Корелационен анализ на Спирмън, или Spearman's correlation, за изследване на зависимости между рангови променливи или такива с различно от нормалното разпределение, при което зависимостта се отразява посредством коефициент на корелация, или Spearman's correlation coefficient (r), с положителен или отрицателен знак, отразяващ посоката на зависимостта.

3. Линеен регресионен анализ за изследване на зависимости между количествени променливи.

4. Множествен регресионен анализ за изследване на зависимости между няколко количествени променливи.

5. Хи-квадрат тест или точен тест на Фишер при изследване на зависимости между две категорийни променливи.

6. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категорийни променливи се отразява посредством Phi-коефициент. При стойности, близки до 0,1, силата на зависимост е ниска, при стойности, близки до 0,3, силата на зависимост е умерена, а при стойности, близки до 0,5, силата на зависимост е висока.

7. Логистичен регресионен анализ за изследване на зависимости между категорийни и количествени променливи.

8. Непараметричен тест на Ман-Уитни при сравняване на две независими групи (при разпределение, различно от нормалното).

9. T-тест (Independent sample T-test) при сравняване на две независими групи (при нормално разпределение).

10. Непараметричен тест на Cochrane-Armitage за изследване на тенденция между категорийни променливи.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато стойността на p (p -value) е по-малка от α .

За обработката на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS версия 23.0.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Характеристика на пациентите, насочени за ендovasкулярно лечение на руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки в условията на САХ

За пълно, ясно, кратко и образно изложение систематизирахме отделните резултати в различни модули с таблично, образно и текстово представяне. Резултатите са обобщени в 22 таблици, 20 фигури, 83 изображения и 6 клинични случая.

Пол и възраст

В дисертационния труд за период от две календарни години са включени 150 пациенти с остра субарахноидална хеморагия вследствие на руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка. Пациентите са на възраст между 12 и 82 години (средна възраст 52,69). От тях 79 са жени и 71 – мъже; съотношение между половете 1,11:1. От проведения точен тест на Фишер не се установи разлика в честотните разпределения между половете ($p = 0,514$). Това съответства на популационна честота с дискретно преобладаване на пациентите от женски спрямо тези от мъжки пол. След осъществен тест на Shapiro-Wilk за изследване на нормалното разпределение на количествените променливи, включени в проучването, стана ясно, че всички те с изключение на възрастта нямат нормално разпределение, съответно $p = 0,000$ и само за възрастта $p = 0,689$. Данните са систематизирани в таблица 1 и фигури 5-7.

Възрастовият пик при мъжете в изследваната популация е между 40 и 60 години (средно 52,2), докато този при жените е между 55- и 60-годишна възраст (средно 55,3). Не се отчете достоверна разлика във възрастта между половете от проведения t-тест – $p = 0,665$.

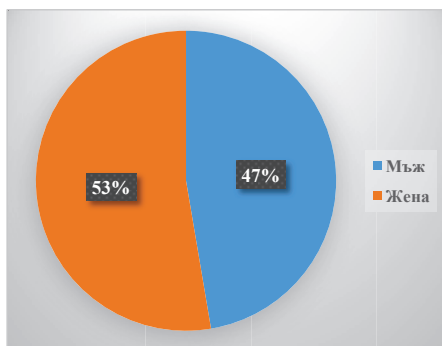


Фиг. 5. Хистограма на пациентите по възраст (n = 150)

	N	Min	Max	Mean
Възраст	150	12	82	52.69

	Честота	Процент
Мъж	71	47.3
Жена	79	52.7
Общо	150	100.0

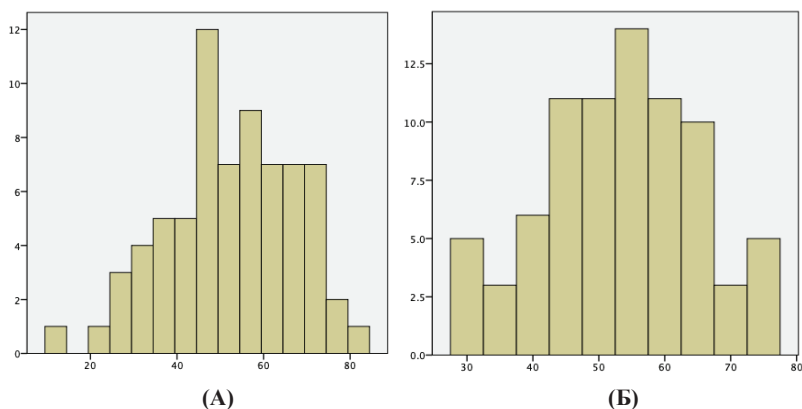
Таблица 1. Представяне на пациентите по възраст и пол



Фиг. 6. Представяне на пациентите по пол

Опитахме се да обясним наблюдаваната лекостепенна, макар и не статистически значима, разлика във възрастта и пола при пациентите с руптурирала аневризма с широка шийка с това, че поголемият относителен дял на женския пол вероятно може да се

дължи на компрометиран механизъм в регенерацията на артериалната съдова стена. Това най-често се наблюдава в менопаузалия период поради постепенното редуциране в серумните нива на естрогените. Техният протективен ефект върху сърдечно-съдовата система и в частност интегритета на интракраниалната артериална съдова стена е разискван проблем в литературата (Juvela S et al., 2001; Mhurchu CN et al., 2001). Естрогените са хормони с доказан положителен ефект върху нормалната функция на съдовия ендотел, както и с влияние върху структурата и функцията на съдовата стена посредством плейотропните си ефекти върху ендотелните клетки, колагена и азотния окис (Stirone C et al., 2003).



Фиг. 7. Хистограма на пациентите по пол и възраст: (А) – мъже (n = 71), и (Б) – жени (n = 79)

Разпределение на аневризмите по хода на интракраниалните артерии

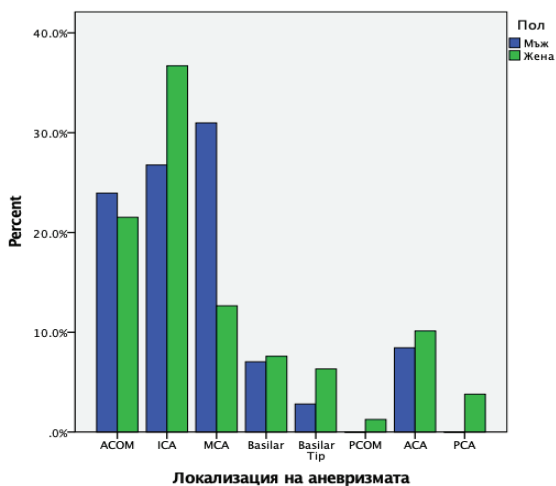
Данните са систематизирани в таблица 2 и фигура 8.

Руптуриралите аневризми в извадката предимно бяха разположени по хода на интракраниалната порция на вътрешната каротидна артерия (ICA) – 48%, следвана от предна комуникантна артерия

(ACOM) – 34%, и средна мозъчна артерия (MCA) – 32%. Локализацията на руптуриралите аневризми варира между двата пола. Установихме, че по-голяма част от руптуриралите аневризми при жените водят началото си от ICA – 37%, докато при мъжете лезиите са с най-честа локализация на MCA – 31% (фиг. 8).

	Честота	Процент (%)
ACOM	34	22.7
ICA	48	32.0
MCA	32	21.3
Basilar	11	7.3
Basilar Tip	7	4.7
PCOM	1	.7
ACA	14	9.3
PCA	3	2.0
Общо	150	100.0

Таблица 2. Разпределение според локализацията на аневризмите



Фиг. 8. Разпределение на аневризмите според локализацията между двата пола

Междуполовите различия в дистрибуцията на руптуриралите интракраниални аневризми са добре изучени и докладвани в литературата. В серията на Kongable и сътр. от 1996 с включени 900 руптурирали аневризми се наблюдава несъответствие в разпределението на локализацията на мозъчните аневризми между половете, както следва за ICA (35% при жените срещу 18% при мъжете) и за ACA (46% при мъжете в сравнение с жените – 27%). При друга група на Park et al. (2008), в която са разгледали серия от 53 пациенти с руптурирали интракраниални аневризми, на възраст между 20 и 39 години се установява, че най-честата локализация при жени е ICA, а при мъжете – предна мозъчна артерия (ACA). Точната патологична основа за тези междуполови различия във връзка с локализацията остава неясна. Различни механизми обаче биват теоретично представени, за да обяснят формирането на аневризмите и тяхната дистрибуция по хода на мозъчното кръвообращение, като два от най-често спекулираните са хемодинамичният стрес и вторично компрометиране в съдовото ремоделиране вследствие на промените в серумните нива на естрогените.

Независимо от това обаче при проведения точен тест на Фишер не бе установена достоверна зависимост между локализацията на аневризмата и пола ($p = 0,106$). Причините за това биха могли да бъдат множеството възможности за локализация на аневризмата спрямо относително малкия брой пациенти, включени в това проучване.

Размерът на руптуриралите аневризми не се различаваше сигнификантно между двата пола (за ширина $p = 0,586$ и за височина $p = 0,988$ от проведения тест на Mann-Whitney). Аневризмата сред мъжката популация е със средна ширина от 5,38 мм в диаметър (варира от 1,7 до 12 мм) и средна височина 5,13 мм (варира от 2,3 до 10 мм). При жените данните за средната ширина са 5,91 мм (варира от 2 до 22 мм) и за средната височина – 5,36 мм (варира от 2 до 20 мм).

Геометричната характеристика, а именно големината на шийката на руптуриралите аневризми не се различаваше статистически значимо при проведения анализ между половете ($p = 0,297$). Средният размер на шийката за цялата група бе $4,3 \pm 1,53$ мм, а между половете е съответно – за мъже $4,16 \pm 1,32$ мм, а за жени – $4,44 \pm 1,66$ мм (табл. 3).

Клинични и радиологични показатели на аСАХ

Данните са систематизирани в таблици 3, 4, 5, 6 и 7.

Радиологичната оценка на субарахноидалната хеморагия на базата на Fisher scale в цялата група от 150 пациенти варира между 1 и 4, средната ѝ стойност е $2,74 \pm 0,915$; при жените също варира между 1 и 4, като средната ѝ стойност е $2,68 \pm 0,927$; при мъжете отново варира между 1 и 4, със средната стойност – $2,80 \pm 0,904$. От проведения тест на Mann-Whitney за разлика в средните стойности на рентгенологичната Fisher scale между половете не се отчете сигнификантна зависимост ($p = 0,472$). Процентното разпределение в колектива по отношение на степента на субарахноидална хеморагия – Fisher scale, е, както следва: Fisher 1 – в 9,3% ($n = 14$) от популацията, Fisher 2 – в 30% ($n = 45$), Fisher 3 – в 38% ($n = 57$), а Fisher 4 – в 22,7% ($n = 34$). Между половете не се отчете сигнификантна разлика от проведения тест на Фишер в разпределението на Скала на Fisher между половете ($p = 0,730$). Графично данните са представени в таблици 3, 4 и 5.

Клиничната оценка за тежестта на субарахноидалната хеморагия бе давана посредством Hunt&Hess scale, като в цялата група от 150 пациенти тя варира между 1 и 4 (средна стойност $2,18 \pm 0,990$); при жените и при мъжете в изследваната популация варира между 1 и 4 със средни стойности съответно – $2,24 \pm 0,992$ и $2,13 \pm 0,992$. Между половете не се отчете сигнификантна разлика от проведения тест на Mann-Whitney в средните стойности на Hunt&Hess scale ($p = 0,511$).

Процентното разпределение в колектива по клиничната тежест на САХ – Hunt&Hess scale, е, както следва: 1 – в 28,7% (n = 43) от популацията, 2 – в 37,3% (n = 56), 3 – в 21,3% (n = 32), а 4 – в 12,7% (n = 19). Между половете не се отчете сигнификантна разлика от проведенния тест на Фишер в разпределението на Hunt&Hess scale между половете (p = 0,205). Графично данните са представени в таблици 3, 4 и 6.

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Шийка (мм)	150	10.1	1.9	12.0	4.311	1.5393
Ширина (мм)	150	20.4	1.7	22.0	5.665	3.2026
Височина (мм)	150	18.0	2.0	20.0	5.256	2.4114
Възраст	150	82	12	82	52.69	13.069
Руттура/Fisher scale	150	3	1	4	2.74	.915
Hunt&Hess scale	150	4	0	4	2.16	1.004
Давност на аСАХ (дни)	150	17	0	17	4.22	2.903

Таблица 3. Характеристики на групата, включена в проучването, по отношение на геометрията на мозъчните аневризми (ширина, шийка, височина), възрастта, Fisher scale, Hunt&Hess scale и давността на аСАХ

Fisher scale	Честота	Процент	Hunt&Hess scale	Честота	Процент
Fisher 1	14	9.3	1	43	28.7
Fisher 2	45	30.0	2	56	37.3
Fisher 3	57	38.0	3	32	21.3
Fisher 4	34	22.7	4	19	12.7
Общо	150	100.0	Общо	150	100.0

Таблица 4. Характеристика на пациентите в групата (n = 150) според рентгенологичната Fischer скала и Hunt&Hess scale

Fisher scale						
Пол	1	2	3	4	Общо	P
Мъж	5 (35,7)	22 (48,9)	25 (45,6)	18 (52,9)	71 (47,3)	0,730
Жена	9 (64,3)	23 (51,1)	31 (54,4)	16 (47,1)	79 (52,7)	
Общо	14 (100)	45 (100)	57 (100)	34 (100)	150 (100)	

Таблица 5. Тест на Фишер за изследване на зависимостта между пол и Fisher scale

Hunt&Hess scale						
Пол	1	2	3	4	Общо	P
Мъж	17 (39,5)	31 (55,4)	12 (37,5)	11 (57,9)	71 (47,3)	0,205
Жена	26 (60,5)	25 (44,6)	20 (62,5)	8 (42,1)	79 (52,7)	
Общо	43 (100)	56 (100)	32 (100)	19 (100)	150 (100)	

Таблица 6. Тест на Фишер за изследване на зависимостта между пол и Hunt&Hess scale

Допълнителният статистически анализ не показва сигнификантна статистическа корелация между демографската характеристика, анамнестично снетите данни за придружаващи заболявания и рисков фактори, както и възрастта. Тези данни не бяха статистически зависими и от Hunt&Hess scale, Fisher scale, както и от геометричните характеристики на аневризмите. Въпреки това се отчете тенденция за прогресия между клиничната и радиологичната скала, използвани за оценка на тежестта на САХ – Cochrane-Armitage test, $p < 0,001$; Spearman's coefficient $\rho = 0,439$, $p = 0,000$ – табл. 7. Трябва обаче да споменем, че нашите данни могат да бъдат повлияни от факта, че над 75% от пациентите в нашия център се насочват от друго лечебно заведение с придружаваща медицинска документация и извършено там образнодиагностично изследване. Независимо от това че са извършени при различни контингенти, нашите резултати са в унисон с наблюденията и заключенията на много други автори (Lindvall P et al., 2009; Salary M et al., 2007; Bonilha L et al., 2001; Dhandapani S et al., 2018).

			Fisher scale	Hunt&Hess scale	Шийка (мм)	Ширина (мм)	Височина (мм)
Spearman's rho	Fisher scale	Correlation Coefficient	1.000	.439	.041	.046	-.011
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.620	.577	.892
		N	150	150	150	150	150
	Hunt&Hess score	Correlation Coefficient	.439	1.000	.032	.143	.057
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.697	.080	.487
		N	150	150	150	150	150

Таблица 7. Корелационен анализ на Spearman за рангови величини и такива с разпределение, различно от нормалното, за изследване на зависимостта между Скала на Fisher, Hunt&Hess scale, височина, шийка, ширина

Профилът на български пациент с мозъчна аневризма с широка шийка в условията на САХ

На базата на горните резултати по отношение на проведения демографски и клиничен анализ на пациентите, включени в това проучване, бихме могли да дадем профил на средностатистическия пациент, насочен за ендоваскуларно лечение на руптурирала аневризма с широка шийка в условията на САХ и същевременно подходящ за асистирала емболизация.

Примерният **пациент от женски пол** би бил на възраст около петата декада, със сакциформена аневризма вероятно на вътрешна каротидна артерия и с приблизителен диаметър от 5,5 мм, ширина 5 мм и големина на шийката около 4 мм. Радиологично пациентката ще е с данни за среднотежка разпределена субарахноидална хеморагия и стабилно клинично състояние.

Примерният **пациент от мъжки пол** би бил на възраст около петата декада, със сакциформена аневризма вероятно на средна мозъчна артерия и с приблизителен диаметър от 5 мм, ширина 4,5 мм и големина на шийката около 4 мм. Радиологично пациентът ще е с данни за среднотежка разпределена субарахноидална хеморагия и относително стабилно клинично състояние.

2. Оценка на профила на ефикасност на временното стент-асистирано койлиране за лечение на руптурирани мозъчни аневризми с широки шийки

Основната цел на ендоваскуларното лечение на руптуриралите мозъчни аневризми е пълното облитериране на аневризмалния сак най-често посредством емболизационни койлове. Една от важните цели на този труд бе да определим ефективността на асистираната ендоваскуларна емболизация, в частност на временното стент-асистирано койлиране. В детайли разгледахме степента на техническия успех на процедурата, а именно – прецизна селекция на точния размер устройство, подходящ за конкретната анатомия и случай, успешното му доставяне, манипулиране (работа) и безпроблемното му премахване от мозъчното кръвообращение.

Ефективността от лечението се изразява във възможността една аневризма да бъде ефективно и оптимално облитерирана – изолирана от мозъчното кръвообращение. Колкото по-плътнo и колкото повече емболизационни койлове са успешно въведени в аневризмалния сак по време на емболизацията, толкова по-нисък е шансът от настъпването на реканализация с течение на времето. Под реканализация дефинирахме наличието на контрастна материя всред масата от емболизационни койлове, компактирането им или новопоявило се контрастиране в областта на аневризмалната шийка или аневризмалния сак. С други думи, това е прогресия в Скалата на Raymond-Roy по време на радиологичното проследяване на пациентите – от клас 1 към клас 2 или 3; от клас 2 към клас 3.

Оценихме степента на непосредствената постпроцедурна оклузия при пациентите, третирани посредством временно стент-асистирано койлиране. Степента на оклузия на аневризмите беше оценявана с помощта на Raymond-Roy класификацията и дигитално субтрахирана ангиография в края на процедурата.

В групата, третирана посредством временно стент-асистирано койлиране, отчетохме 97,36% техническа успеваемост. Успешното доставяне и манипулиране със стента, както и безпроблемната му екстракция от мозъчното кръвообращение и таргетния артериален съд бяха документирани при 74 от пациентите. Интраоперативни технически усложнения бяха регистрирани само в 2 от клиничните случаи (2,36%). И в двата случая те се изразяваха в лекостепенна проксимална миграция на стента по време на пълното му разгъване с цел протекция на аневризмалната шийка. Не наблюдавахме други асоциирани усложнения, като резултат от този нежелан ефект на устройството по време на манипулация. След проведен ретроспективен клиничен, радиологичен и технически анализ установихме, че най-вероятно това се дължи на известна операторска грешка по време на емболизацията – неправилна селекция на размера и вида на подходящото устройство за временно стент-асистирано койлиране, неправилна радиологична оценка на геометрията на таргетния съд или неточна калибрация на ангиографския апарат. Би било важно да се подчертае, че тези технически усложнения възникнаха едва в началото на нашия опит за работа с устройство – първите 10 клинични случая.

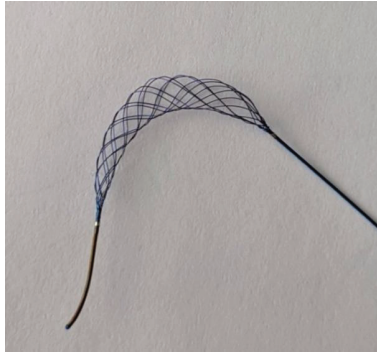
Най-често използваното устройство от трите възможни модела на стента, пригоден за временна емболизация, бе Comaneci 17 – в 36,8% от тази група. От проведения тест на Фишер в групата пациенти, третирани с временно стент-асистирано койлиране, се установи статистически достоверна зависимост между локализацията на аневризмата и вида на използвания стент Comaneci ($\chi^2 = 49,82$; $p = 0,000$). Силата на тази зависимост бе изследвана с допълнителен тест на Phi, чийто коефициент е 0,81 и определя зависимостта като силна (табл. 8).

Локализация Вид устройство	АСОМ	ICA	MCA	Basilar	Basilar Tip	ACA	Общо	P
Comaneci	2 (7,7)	21 (80,8)	0 (0)	2 (7,7)	1 (3,8)	0 (0)	26 (34,2)	0,000
17	15 (53,6)	1 (3,6)	7 (25,0)	1 (3,6)	1 (3,6)	3 (10,6)	28 (36,8)	
Petit	6 (27,3)	3 (13,6)	6 (27,3)	2 (9,1)	3 (13,6)	2 (9,1)	22 (28,9)	
Общо	23 (100)	25 (100)	13 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	76 (100)	

Таблица 8. Тест на Фишер за изследване на зависимостта между локализацията на аневризмата и вида на Comaneci устройството

По време на емболизацията не наблюдавахме нежелано механично съприкосновение между емболизационните койлове и металната оплетка на устройството, служеща за протекция на аневризмалната шийка (фиг. 9). Средният брой на емболизационни койлове, използвани за облитерирането на аневризмите, третираните посредством временно стент-асистирано койлиране, е 4,78 (1-12), като най-често използваният койл в тази група е “стандартен”, или формиращ, с размери 4/15 мм. От проведенния множествен регресионен анализ статистически достоверно се установи зависимост на броя на използваните койлове от ширината, шийката и височината на аневризмата ($p = 0,000$). Въпреки това, поради взаимно корелиране между независимите променливи (multicollinearity) не беше възможно да се отчете степента на индивидуалния ефект на всяка величина.

Оптимална протекция – покритие на над 85% от диаметъра на аневризмалната шийка от металната оплетка на устройството, бе наблюдавана и флуороскопски документирана във всички клинични случаи, подложени на емболизация посредством временно стент-асистирано койлиране. Основна причина за това е оптималният кмплайънс на металната „отворена“ оплетка на устройството. Нитиновата натура на последната осигурява максимална атравматична адаптация на устройството към таргетния съд и шийката на аневризмата, като в някои случаи устройството може да заема формата на аневризмалната шийка.



Фиг. 9. Разгънат временен стент Comaneci 17 – собствено изображение

Задоволителната оклузия, по-голяма или равна на 75% от обема на аневризмалния сак на акутно руптуриралите аневризми с широки шийки, представлява изпитание дори и пред най-опитните интервенционални рентгенолози. Непосредствената постпроцедурна оклузия на този вид патология по литературни данни варира от 19 до 98%, като при приблизително 71% от аневризмите не се отчита динамика в образа при последващо проведения контролен радиологичен преглед (Maldonado IL et al., 2011; Sani S et al., 2005; Weber W et al., 2007; Katsaridis V et al., 2006; Wajnberg E et al., 2009). Големи систематични обзори и метаанализи показват, че от своя страна неасистираната “чиста” емболизация при този вид патология демонстрира едва 48% тотална постпроцедурна оклузия (Zhao B et al., 2016).

В тази група приблизително 75% от аневризмите демонстрираха непосредствена постпроцедурна тотална оклузия – Raymond-Roy клас I. Навлизане на контрастна материя в областта на аневризмалната шийка бе наблюдавано при 18,4% от аневризмите – Raymond-Roy клас II, като при едва 6,6% се наблюдава субтотална, но задоволителна емболизация – Raymond-Roy клас III.

Постигнатите резултати в този труд са в съответствие с докладваните резултати при методи, близки до този на временното стент-асистирано койлиране, а именно този, при който се поставя постоянен вътресъдов имплант (постоянен стент). Причината за това според нас е, че наличието на асистиращо устройство – балон-катетър или при-

годен стент за временно асистирано койлиране, подпомага и улеснява тоталната емболизация на аневризмата. С помощта на този вид устройства временно се изгражда механична преграда в областта на аневризъмалната шийка, което от своя страна възпрепятства проминирването на въведените емболизационни нишки по посока на подлежащия артериален съд. Теоретично погледнато, наличието на тази механична опора дава възможност за по-успешното въвеждане на повече емболизационни койлове и по-плътното компактиране на емболизационната маса до достигането на тоталната оклузия на аневризъмалния сак. Стабилната и солидна емболизационна маса от койлове, формирана при инициалното третиране на аневризмата, предполага пониска степен на реканализация с течение на времето (Sadato A et al., 2015). Трябва да се отбележи, че средното време на манипулация и работа със стента в тази група е 7,94 минути (от 3 до 25 минути). Това е възможно само и единствено заради неоклузивната същност на оплетката. Наличието на проходимост на устройството по време на разгъването му под аневризъмалната шийка и таргетния съд не води до компрометиране на нормалния артериален кръвоток. От линейния регресионен анализ в групата с временно стент-асистирано койлиране се потвърди статистически достоверна зависимост между броя на използваните койлове и тоталното време на раздуване на импланта ($t = 3,718$; $p = 0,000$).

Процентът на реканализация в групата на стент-асистираното койлиране е 10,5%. Тоталната реканализация в тази серия е актуална с данните, публикувани в литературата по отношение на наблюдавания регрес в скалата на Raymond-Roy с течение на времето при аневризми с широки шийки, третирани посредством ендоваскуларните методи (Poncyłjusz W et al., 2015; McLaughlin N et al., 2013).

При рентгенологичното проследяване на тази кохорта изходно (постоперативно) и на трети месец статистическият анализ не установи зависимост между тоталното време на раздуване на импланта (Comaneci) и Raymond-Roy scale ($p = 0,299$), както и зависимост между броя на раздувания и прибирания на импланта (Comaneci) и Raymond-Roy scale ($p = 0,187$).

3. Оценка на профила на безопасност на временното стент-асистирано койлиране за лечение на руптурирани мозъчни аневризми с широки шийки

Стент-асистираното емболизиране на акутно руптурирани аневризми бива описано за пръв път през 1997 г. от Higashida и сътр. Този вид модалност намира приложение все повече и повече във всекидневната практика поради непрекъснатото техническо усъвършенстване на материалите и ендоваскуларния инструментариум.

Асистираната ендоваскуларна емболизация днес е златен стандарт или първи метод на избор при наличието на руптурирала аневризма с широка шийка. Като всяка нова модалност и подразновидност временното стент-асистирано койлиране трябва да бъде ефективно в предотвратяването на вторично кървене на аневризмата, като представлява по-нисък риск за пациента от директни и индиректни усложнения.

Усложнения, като интрапроцедурна аневризмална руптура или ятрогенна травма на артериален съд, не бяха документирани в този труд.

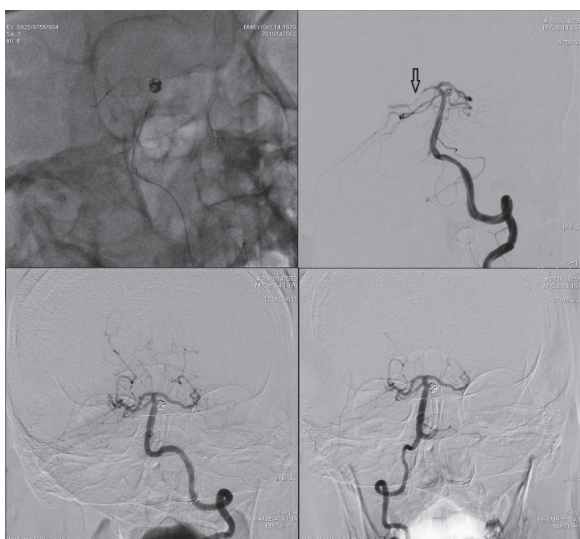
Ятрогенното кървене от аневризма вследствие на емболизация варира от 2,7 до 8% (Raymon J et al., 1997). Основният фактор, който се асоциира с настъпването на това усложнение, е малкият размер на таргетните аневризми и липсата на ясно формирана шийка. При сравнения с гореспоменатите кохорти, нашият контингент от пациенти значително се различаваше от тях по отношение на геометричната характеристика на аневризмите. Средната големина на аневризмалния сак в нашето проучване е, както следва: шийка – средно 4,31 (от 1,9 до 12 мм); ширина – 5,67 (от 1,7 до 22 мм); височина – средно 5,26 (от 2 до 20 мм). Докато при цитираното по-горе проучване третираните аневризми са с относително по-малък размер – ширина 3,8 мм в диаметър (Raymon J et al., 1997).

По отношение на технически усложнения, директно или индиректно свързани с процедурата или устройството за временно стент-асистирано койлиране, те бяха наблюдавани в 3 случая, или 3,94% (при $n = 76$). При два от тях се касаеше за асимптомни тромбоемболични усложнения. По време на емболизацията при пациентите със съответно аневризми на средна мозъчна и вътрешна каротидна артерия бяха наблюдавани дефекти в изпълването с контрастна материя на съдове, дистално от таргетната аневризма и устройството за временно асистирана емболизация. Усложненията и в двата случая бяха разрешени с въвеждането на килограм-зависима болусна доза на гликопротеинов инхибитор Пб/Ша в артериалното мозъчно кръвообращение. Тотална реканализация и резолюция на тромбогенното/тромбоемболично усложнение се наблюдаваше и при двамата пациенти.

Симптоматично усложнение, асоциирано с устройството, бе наблюдавано при пациент с базиларна аневризма под нивото на отделянето на лявата супрацеребеларна артерия. От проведения ретроспективен радиологичен технически и клиничен анализ установихме, че по време на емболизацията и работата с устройството (сгъване и разгъване) върхът му може да предизвика механично индуциран съдов спазъм. Интраартериалното и интравенозното приложение на калциеви антагонисти – нимодипин, доведе до оптимална резолюция на локалния съдов спазъм дистално от устройството за емболизация – басейна на лява SCA. След успешна екстракция на устройството от мозъчното кръвообращение и таргетния съд се потвърди задоволителен ангиографски резултат – тотална емболизация на аневризмата и възстановяването на нормална перфузионна територия на лявата супрацеребеларна артерия. Въпреки това обаче при пациента бе наблюдавана малкомозъчна атаксия в продължение на 14 дни след емболизацията. Клиничният случай е представен на фиг. 10.



(А)



(Б)

Фиг. 10. Пациент с аневризма на лява супрацеребеларна артерия, емболизирана посредством временно стент-асистирано койлиране. По време на емболизацията в резултат на употребата на временния стент, подпомагащ емболизацията, се регистрира свързан с процедурата ятрогенен съдов спазъм (А и Б – собствени изображения)

Добре известен е фактът, че при пациентите със субарахноидална хеморагия вследствие на руптурирала мозъчна аневризма се наблюдава известна алтерация в коагулационно-фибринолитичната каскада, като в чести случаи се наблюдава превес в коагулационната активност, което от своя страна корелира с неблагоприятен изход от заболяването. Въвличането на възпалителни медиаторни молекули и цитокини, като тумор-некротизиращ фактор алфа, интерлевкин-1 и интерлевкин-6, допълнително води до дисбаланс в кръвосъсирването. Именно затова пациентите, които са с акутно руптурирала мозъчна аневризма и дифузна субарахноидална хеморагия, са предразположени към тромбоемболични интрапроцедурни инциденти (Ebihara T et al., 2006). Тези промени вследствие на мозъчната хеморагия според нас лежат в основата на наблюдаваните от нас тромбоемболични усложнения. Получените резултати в тази група са в унисон с докладваните в литературата сходни и дори по-малки интрапроцедурни усложнения на подобни на временното стент-асистирано койлиране методи, а именно тези, при които се поставя перманентен съдов имплант. Yang и сътр. (2015) докладват 14,2% интрапроцедурни компликации в рамките на 11-годишен ретроспективен анализ, включващ над 211 пациенти с руптурирала аневризми с широка шийка, третиранни посредством перманентно имплантиране на вътресъдов имплант – стент, и емболизационни койлове. Колективът отчита значително по-голяма честота на тромбоемболичните усложнения при акутно руптуриралите аневризми при индиректно ретроспективно сравнение с клиничните и радиологичните данни от техния опит с емболизация на неруптурирала аневризми. Almatter и сътр. (2019) докладват една от най-големите серии на пациенти с акутно руптурирала аневризми, третиранни посредством поставянето на flow-diverter стент. От изследваните 45 пациенти интрапроцедурни компликации, в частност тромбоемболични, са наблюдавани в 13,3% от случаите. Усложненията водят в 2,2% до перманентен неврологичен постоперативен дефицит и в 4,4% до смъртност. Наскоро проведен метаанализ на 20 научни труда, включващ общо 233 пациенти, третиранни с перманентно стен-

тиране в състояние на САХ, отразява наличието на общо 18,0% компликации. Хеморагичните усложнения са 6,7%, тромбоемболичните – 7,3%, и техническите – 4% (Cagnazzo F et al., 2018). При сравнение на нивата на усложнения при перманентно стентирание с тези при временно стент- и балон-асистирано койлиране е важно да се обърне внимание на това, че перманентното стентирание се използва в екстремно комплицирани случаи, когато останалите модалности се считат за твърде рискови или неподходящи за употреба.

Вероятно наблюдаваната по-висока абсолютна стойност на усложненията, било то хеморагични, или тромбоемболични, при перманентния стентинг се дължи на факта, че имплантирането на постоянен вътресъдов имплант – стент, налага поставянето на пациента на двойна антитромбоцитна терапия. Неоклузивната природа на пригоденото за временно стент-асистирано койлиране устройство, поставено в таргетния съд, теоретично не води до създаването на механична оклузия или преграда за нормалния кръвоток. Допълнително фактът, че при осъществяването на емболизацията на аневризмата имплантът се премахва изцяло от кръвообращението, не налага третираните посредством този метод пациенти да бъдат медикирани с двойна антиагрегантна терапия. Липсата на двойна антиагрегантна терапия фаворизира и улеснява в някои случаи прилагането на животоспасяваща микрохирургична интервенция при пациенти със САХ, а именно поставянето на външен вентрикулен дренаж. Такава манипулация бе необходима при 10% от пациентите, включени в това проучване.

В групата с временно стент-асистирано койлиране не намерихме статистическа зависимост между времето, за което имплантът бе разгънат и използван за емболизация, и интрапроцедурните усложнения ($p = 0,656$ за тромбоемболично събитие; $p = 0,08$ за протрузия на койлове).

При проведените статистически изследвания в тази група не се отчете достоверна статистическа зависимост между възникналите усложнения при емболизацията и клиничния резултат при изписване.

4. Протокол за провеждане на емболизациите при временно стент-асистирано койлиране

За осъществяването на ендоваскуларната емболизация на акутно руптурирани интракраниални аневризми с широки шийки посредством временно стент-асистирано койлиране създадохме Протокол за работа и безопасно приложение на този метод. Дефинирахме оптимални критерии за правилната интрапроцедурна селекция на подходящия размер и вид на временния стент. Адаптирахме максимално перипроцедурните антикоагулационни и антиагрегантни режими за сигурна и безопасна емболизация посредством временно стент-асистирано койлиране.

Протоколът би трябвало да включва следните стъпки:

- Не се назначава на пациента двойна антиагрегантна терапия.
- Въвеждане на пациента под обща интубационна анестезия.
- Активен мониторинг на виталните показатели на пациента.
- Контрол на системното кръвно налягане.
- Определяне и осъществяване на трансартериален достъп.
- Болус доза нефракциониран хепарин в доза – 50 IU/kg, следван от последователна инфузия за поддържане на aPPT между 250-300 s по време на емболизацията.
- Панангиография след селективна или супраселективна катеризация на мозъчното артериално кръвообращение.
- Провеждане на интрапроцедурна 3D ротационна ангиография, необходима за прецизната оценка на таргетната анатомия и геометричната характеристика на аневризмата.
- Селекция на подходящ сет от микрокатетри и микроводачи, необходими за емболизацията и доставката на временния имплант.
- Прецизен подбор на временния стент (Comaneci, Comaneci 17, Comaneci Petit) спрямо следните критерии – локализация на аневризмата – предна/задна циркулация, диаметър на таргетния артериален съд и размер на шийката на аневризмата. Препоръчваме

приложението на Comanesci 17, съвместим с микрокатетър 0,017“ и диаметър на таргетен съд от 2,1 до 3 мм; Comanesci Petit, съвместим с микрокатетър 0,021“ и диаметър на таргетен съд от 3 до 3,7 мм; Comanesci, съвместим с микрокатетър 0,021“ и диаметър на таргетен съд от 3,5 до 5 мм.

- Избор на подходящ първи формиращ койл, необходим за формирането на стабилна емболизационна маса в аневризмалния сак.

- Дефлация и екстракция на временния стент от мозъчното кръвообращение.

- При наличие на тромбоемболични процедурни усложнения приложение **само** на болусна доза на GP IIa/IIIb инхибитори – abciximab или tirofiban – 25 мкг/кг x телесно тегло (кг)/50 мкг/мл. Препоръчваме максималното избягване на приложението им с перфузор в поддържащи дози поради наличието на остра САХ и възможност от възникването на хеморагични усложнения.

- Етапна ангиографска визуализация.

- Постпроцедурен контрол.

- Интензивно наблюдение в отделение по анестезиология и интензивно лечение (ОАИЛ).

- Контролни образни изследвания.

Основното различие на този Протокол, приложим за асистирала емболизация с **временен** стент Comanesci, е липсата на считаната досега за задължителна при перманентната стент-емболизация двойна антитромбоцитна терапия. **Основанията** ни за това бяха следните:

- ✓ Неоклузивната характеристика на Comanesci стента, невеща до нарушаване на ламинарния кръвоток в съда, в който е поставен. По този начин се редуцира значително рискът от възникване на тромбоцитни агрегации и тромбоемболични усложнения.

✓ В рамките на цялата неврорентгенологична интервенция пациентът е покрит от постоянното приложение на нефракционирани хепарин по схема, което допълнително осигурява безопасната употреба на временния стент Comaneci.

✓ Екстракция на устройството след осъществяването на емболизация на аневризмата не налага наличието на продължителна антитромбоцитна терапия, която е необходима при перманентното стент-асистирано койлиране за минимум от 6 месеца.

Предимството от неприлагането на двойна антитромбоцитна терапия е:

✓ Редуциране на абсолютния риск от възникването на перипроцедурни хеморагични усложнения, който се наблюдава на фона на едновременното приложение на антикоагулант и двойна антиагрегантна терапия.

✓ Възможността при евентуално възникване на усложнения (вътрешна хидроцефалия, изразен мозъчен оток и други) да се осъществи животоспасяваща неврохирургична интервенция в спешен порядък непосредствено след емболизацията.

До момента в литературата съществуват данни и се работи по протокол, изготвен за приложението на временния стент Comaneci при планови емболизации на неруптурирани аневризми на фона на двойна антитромбоцитна терапия. Процентът на докладваните тромбоемболични интрапроцедурни усложнения (5,6%; $n = 1$) съответства с процента на усложнения в нашата кохорта (3,94%; $n = 3$), третирана посредством временен стент Comaneci в условията на аСАХ. Важно е да се отбележи, че гореспоменатата сравнена серия се състои от 18 пациенти с наличие на аневризма само в предна мозъчна циркулация (Fisher S et al., 2017). За щастие при нашите пациенти в условия на САХ не се развиха усложнения, които да налагат спешна постемболизационна неврохирургична интервенция. Отчетено ограничение в нашето проучване бе липсата на контролна

група от пациенти с руптурирали аневризми с широки шийки в условията на остра САХ, емболизирани на фона на двойна антитромбоцитна терапия, поради етични съображения.

В публикувани проучвания с приложението на перманентна стент-асистирана емболизация в условията на остра аСАХ на фона на двойна антитромбоцитна терапия всякакви перипроцедурни емболии се наблюдават от 4,2 до 17,0% (ten Brinck MF et al., 2018; Hong Y et al., 2014; King B et al. 2015; Yang P et al., 2015; Phan K et al., 2016; Chalouhi N et al., 2013; Bodily KD et al., 2011; Golshani K et al., 2012), т.е. от същия или дори по-голям порядък.

Въпреки липсата на head-to-head проучване всичко, изложено по-горе, поставя въпроса за допълнение на актуалните протоколи за интервенционалните неврорентгенологични емболизации – отпадане на двойната антиагрегантна терапия при използване на временните стентове Comaneci.

Различията в нашия протокол бяха:

✓ При пациентите, изследвани в групата на временно стент-асистирано койлиране на руптурирали аневризми с широки шийки в условията на САХ без двойна антиагрегантна терапия, са приложени за първи път в света устройството за временна асистирана ендоваскуларна емболизация – Comaneci, и трите му основни разновидности и размери.

✓ Адаптирахме оптимално антиагрегантния и ангиокоагулационния режим, необходим за сигурната емболизация на аневризми с широка шийка посредством временно стент-асистирано койлиране.

✓ Определихме оптималните и сигурни дози на приложение на GP IIa/IIIb инхибитори – abciximab или tirofiban, при възникването на евентуални интрапроцедурни тромбоемболични усложнения.

5. Сравнение на получените резултати от пациентите с руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки в условията на САХ, третирани с помощта на временно стент-асистирано койлиране, с контролната група третирани посредством алтернативен ендоваскуларен метод – балон-асистирано койлиране

За максимално обективната оценка на ефективността и сигурността на временното стент-асистирано койлиране в това проучване бе включена и контролна група (Група II) от пациенти с руптурирали интракраниални мозъчни аневризми с широка шийка. Пациентите от тази група бяха третирани посредством утвърдения метод за лечение, а именно – балон-асистирано койлиране. Техническите резултати и аспекти от проведената емболизация, степента на постоперативна оклузия на аневризмите, нивото на реканализация, както и видът или наличието на усложнение във връзка с емболизацията бяха разгледани и внимателно сравнени.

От проведените статистически тестове на Mann-Whitney и t-тест става ясно, че групите са сходни помежду си и по почти всички параметри не се различават статистически достоверно – данните са представени в таблици 9 и 10. От това следва, че групите са напълно съпоставими, а така представените резултати – максимално обективни.

В групата с временно стент-асистирано койлиране докладвахме 97,36% техническа успеваемост. В групата на балон-асистираното койлиране успешно достигане до нивото на аневризмалната шийка и манипулация с балон-микрокатетъра бе наблюдавано при 93,1% от аневризмите. Неуспешна навигация и доставка на балон-микрокатетъра се документира при 5 от пациентите в Група II. При всичките документирани технически неуспешни опити за емболизация се касаеше за емболизация на дистално разположени аневризми – М3 сегмент на средна мозъчна артерия – 2 аневризми; преход А2/А3 сегмент на предна мозъчна артерия – 1 аневризма; пре-

ход P2/P3 на задна мозъчна артерия – 2 аневризми. Неуспешна доставка или навигация на балон-микрокатетър в таргетни съдове с дистална локализация и диаметър под 2.5 мм е известна лимитация на метода (Sirakov A et al., 2020). В пет от документираните случаи на технически неуспешна навигация и доставка на балон-катетъра размерът на таргетния съд варираше от 1.9 до 2.5 мм в диаметър. Големината на приложените балон-микрокатетри в тази група в дисталния си край достига до 2.1F, което е повече от диаметъра на микрокатетъра – 1.7F, използван за доставка на пригодения за емболизация на дистално разположени аневризми временен стент – Comaneci 17. Според нас именно тази минимална разлика в диаметрите и техническия аспект на двата вида емболизация би могла да бъде считана за минимално предимство на временното стент-асистирано койлиране в случай, че се касае за дистална анатомия и труднодостъпни съдове.

Група	Група I	Група II	P-value
Променлива			
Ширина (мм)	5,81 ± 3,12	5,51 ± 3,29	0,244
Височина (мм)	5,31 ± 2,74	5,193 ± 2,02	0,789
Шийка (мм)	4,23 ± 1,68	4,39 ± 1,38	0,166
Hunt&Hess scale	2,29 ± 1,08	2,03 ± 0,906	0,144
Руптура/Fisher scale	2,67 ± 0,77	2,81 ± 1,04	0,246
Давност (дни)	4,29 ± 2,35	4,15 ± 3,39	0,17
Брой на койловете	4,78 ± 2,59	5,28 ± 2,53	0,88
Колко време е раздуто устройството (min)?	7,97 ± 4,47	6,08 ± 3,05	0,011
Колко издувания/прибириания?	1,88 ± 0,938	3,23 ± 1,53	0,000
Raymond-Roy изходно	1,32 ± 0,594	1,45 ± 0,64	0,146
mRS – при изписване	1,22 ± 1,32	0,96 ± 1,11	0,207
mRS – на 3-ти месец	0,6 ± 0,64	0,49 ± 0,85	0,854
Raymond-Roy на 3-ти месец	1,38 ± 0,78	1,45 ± 0,64	0,115

Таблица 9. Mann-Whitney U-тест за разликите в количествените променливи с разпределение, различно от нормалното, между две несвързани групи. Група I – с временно стент-асистирано койлиране; Група II – с балон-асистирано койлиране

Група \ Възраст	Група I	Група II	P-value
Години	52,03 ± 12,68	53,36 ± 13,51	0,532

Таблица 10. t-тест за разликите в количествените променливи с нормално разпределение между две несвързани групи. Група I – с временно стент-асистирано койлиране; Група II – с балон-асистирано койлиране

Въпреки това обаче, посредством тест на Фишер не бе установена достоверна зависимост между локализацията на аневризмата и вида на използваните устройства в цялата популация от 150 пациенти ($p = 0,106$). Това би могло да бъде вследствие на множеството локализации и разновидности на използваните видове и подвидове устройства.

Най-често използваният вид балон-микрокатетър в контролната група е Scepter, с неговите подразновидности Scepter XC – 58,1% ($n = 43$), и Scepter C – 28,3% ($n = 21$). Втори по честота бе балон-микрокатетърът Transform, с неговите подразновидности Transform SC – 6,8% ($n = 5$), и Transform C – 6,8% ($n = 5$). За разлика от пригодените за временно асистирана емболизация стентове, балон-микрокатетрите се различават основно по степента на кмплайънса спрямо съдовата стена и аневризмалната шийка, както и по работната дължина на балона.

Подобно на резултатите, постигнати в Група I, по отношение на нежеланото съприкосновение между повърхността на устройството за подпомагане на емболизация в Група II също не регистрирахме подобни случаи. Средният брой на емболизационни койлове в групата на аневризмите, емболизирани посредством балон-микрокатетър, е 5,28 (1-12), като най-често използваният койл в тази група е “стандартен” с размери 4/12 мм. От проведения тест на Mann-Whitney не се отчете сигнификантна разлика в броя на използваните койлове от вида на използваното устройство ($4,78 \pm 2,59$)

срещу $5,28 \pm 2,53$, съответно временно стент-асистирано срещу балон-асистирано койлиране). Следователно може да бъде условно прието, че иновативният метод за временно стент-асистирано койлиране е ефективен също толкова, колкото и балон-асистираната емболизация по отношение на постигане на стабилна оплетка от койлове в аневризмалния сак.

В случаите на успешна доставка и разгъване на балон-микрокатетъра оптимална протекция на над 85% от аневризмалната шийка бе наблюдавана и флуороскопски документирана в 70 клинични случая посредством балон-асистирано койлиране. Докладваните данни по отношение на техническия успех на емболизацията в Група II – балон-асистирано койлиране, са в унисон с наличните до момента данни от различни автори (Santillan A et al., 2013).

Въпреки това обаче от проведения точен тест на Фишер (табл. 11) не се установи сигнификантна зависимост между вида на използваното устройство и техническия успех от ендоваскуларното лечение за двете групи ($p = 0,763$).

Ендоваскуларен подход	Временно стент-асистирано койлиране n (%)	Балон-асистирано койлиране n (%)	Общо n (%)	p
Технически успех				
Да	74 (97,3)	69 (93,2)	143 (95,3)	0,763
Не	2 (2,7)	5 (6,8)	7 (4,7)	
Общо	76 (100)	74 (100)	150 (100)	

Таблица 11. Точен тест на Фишер за разликите в техническия успех между групите

Непосредствена тотална постпроцедурна оклузия (Raymond-Roy клас 1) в групата на балон-асистираното койлиране бе демонстрирана в 63,5% ($n = 47$). Резидуална шийка бе отчетена в 28,4% ($n = 21$) – Raymond-Roy клас 1, резидуална аневризма в 8,1% ($n = 6$). Лекостепенният превес в тоталната непосредствена оклузия в групата на

временно стент-асистирано койлиране над Група II, макар и статистически недостоверно, би могъл теоретично и субективно да бъде обяснен с факта, че при манипулация, за разлика от пригодения за емболизация стент за временна употреба, балон-микрокатетърът при раздуване под аневризъмалната шийка води до стаза и нарушаване на нормалния кръвоток на таргетния съд. Възможно е това да се дължи на субективни съображения на оператора във връзка с известното компрометиране в коагулационния статус при пациентите със субарахноидална хеморагия и нарушаване на нормалния кръвоток (стаза) в резултат на механична преграда – балон. Времето, в което устройството е било раздуто, в Група I е $7,97 \pm 4,47$, а в Група II – $6,08 \pm 3,05$. Броят на издувания/прибираня в Група I беше $1,88 \pm 0,938$, а в Група II – $3,23 \pm 1,53$. От проведения тест на Mann-Whitney се отчете статистически достоверна разлика между групите за времето, в което е било раздуто устройството ($p = 0,011$) и за броя на издувания и прибираня между видовете устройства в полза на временното стент-асистирано койлиране ($p = 0,000$). Процентът на реканализация в групата на балон-асистираното койлиране е 13,5%.

След проведен логистичен регресионен анализ установихме, че тоталната реканализация не зависи от броя на разгъвания и прибираня на различните устройства, използвани за асистирала койл емболизация в двете групи ($p = 0,452$). Допълнително от проведения логистичен регресионен анализ се установи, че тоталната реканализация не зависи от тоталното време на раздуване на всяко устройство ($p = 0,09$). Противно на нашите очаквания и на публикуваните в литературата данни, от проведения логистичен регресионен анализ общо за двете групи тоталната реканализация не зависи от броя на използваните койлове ($p = 0,536$).

Наблюдаваната тотална реканализация при групата пациенти, третирани посредством временно стент-асистирано койлиране, не се различава статистически достоверно от тази при контролната

група пациенти, третирани с балон-асистирано койлиране. Проведен е точен тест на Фишер за разлика в тоталната реканализация между групите – $p = 0,810$ – табл. 12.

Ендоваскуларен подход	Временно стент- асистирано койлиране n (%)	Балон- асистирано койлиране n (%)	Общо n (%)	p
Тотална реканализация				
Реканализация	9 (11,8)	10 (13,5)	19 (12,7)	0,810
Без данни за реканализация	67 (88,3)	64 (86,5)	131 (87,3)	
Общо	76 (100)	74 (100)	150 (100)	

Таблица 12. Точен тест на Фишер за разликите в тоталната реканализация между групите

Публикуваните в литературата данни по отношение на честотата на оклузията при проследяване за перманентно стент-асистирано койлиране при едновременно изследвани руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми варират от 56,5 до 90%, като в наскоро публикуван метаанализ тотална степен на оклузия – Raymond-Roy клас 1, се равнява на 60,6% (ten Brinck MF et al., 2018). Публикувани данни по отношение на реканализация варират от 5,3 до 23%, като 3 метаанализа, включващи пациенти с руптурирали аневризми, докладват степен на реканализация от 12,7%, 13,3% и 16,2% (Phan K et al., 2016; Chalouhi N et al., 2013; Bodily KD et al., 2011). Нашите резултати по отношение на ефективността от проведената емболизация и наличието на реканализация при проследяването на 3-ти месец не се различават от докладваните данни в посочените по-горе проучвания.

В контролната група пациенти, третирани посредством метода на балон-асистираното койлиране, интрапроцедурни усложнения, свързани директно или индиректно с емболизацията, както и с устройството (микрокатетър балон), бяха наблюдавани в четири случая – 5,4% (общо в тази група от 74 пациенти). И в четирите случая се

касаеше за формиране на малки дефекти в изпълването на таргетните съдове дистално от поставения имплант. След повишаване на артериалното налягане над 140 mm Hg за минимум 5 минути и в четирите случая се наблюдаваше възстановяване на нормалния кръвоток в ангажирания съд и подлежащата му перфузионна територия. И в четирите случая не бе документиран постоперативен неврологичен дефицит, свързан с процедурата, т.е. тези четири интрапроцедурни компликации бяха приети за асимптомни.

В групата с балон-асистирано койлиране интравенозни гликопротеинови инхибитори Пб/Ша не са прилагани, за разлика от четирите случая в групата с временно стент-асистирано койлиране. По отношение на контрола на коагулационния статус на пациента по време на процедурата интравенозното приложение преди, по време на или след емболизацията на допълнително 2500 IU нефракциониран хепарин бе необходимо при 22-ма пациенти (29,7%).

Както и в групата на временното стент-асистирано койлиране, не бяха регистрирани компликации като интрапроцедурна аневризмална руптура или ятрогенна травма на таргетен съд.

В двете групи не бяха документирани усложнения, свързани с ендоваскуларната емболизация, които да доведат до влошаване на клиничното и неврологичното състояние на пациента – регистриране на по-висок mRS при изписване в сравнение с документирания mRS при постъпване.

От извършения тест на Фишер в цялата изследвана популация не бяха установени сигнификантни статистически закономерности между интраоперативните тромбоемболични или технически усложнения и клиничното състояние, определено посредством Hunt&Hess scale ($p = 0,425$ – временно стент-асистирано койлиране; $p = 0,258$ – балон-асистирано койлиране), степента на мозъчна хеморагия, Fisher scale ($p = 0,503$ – група 1; $p = 0,828$ – група 2) и локализацията на мозъчните аневризми ($p = 0,952$ – група 1; $p = 0,933$ – група 2). Не бе

установена сигнификантна зависимост в цялата група между Fisher scale и смъртта ($p = 0,681$) и локализацията на мозъчните аневризми ($p = 0,779$). Установена бе обаче сигнификантна зависимост между Hunt&Hess scale и смъртта, $p = 0,000$ за двете групи при постъпването, отразено в таблица 13. От проведения допълнителен тест на Phi-Cramer се установи, че тази зависимост е силна (Phi-коэффициент = $0,536$, $p = 0,000$) – таблица 14.

Точен тест на Фишер	χ^2	p
Хи-коэффициент	43.092	.000

Таблица 13. Точен тест на Фишер за зависимостта на смъртта от Hunt&Hess scale за двете групи при постъпването

Тест на Phi	Коефициент	p
Phi-коэффициент	.536	.000

Таблица 14. Тест Phi за определяне на силата на зависимостта между двете променливи смърт и Hunt&Hess scale за двете групи при постъпването

От проведения точен тест на Фишер не се установи сигнификантна зависимост между вида на използваното устройство за емболизация и mRS score при изписване ($p = 0,473$), което е в абсолютна корелация с нашите преки клинични наблюдения, касаещи този труд – таблица 15.

Ендоваскуларен подход	Временно стент-асистирано койлиране n (%)	Балон-асистирано койлиране n (%)	Общо n (%)	p
mRS при изписване				
0	21 (45,7)	25 (54,3)	46 (30,9)	0,473
≥ 1	55 (53,4)	48 (46,6)	103 (69,1)	
Общо	76 (100)	73	149 (100)	

Таблица 15. Точен тест на Фишер за разликите в mRS при изписване между групите

Резултатът бе очакван и логичен, тъй като mRS score при изписването би отразил всеки един перманентен неврологичен дефицит, който е функция или резултат на наличие и степен на перипроцедурни усложнения.

От проведения точен тест на Фишер не се установи сигнификантна зависимост между вида на използваното устройство и mRS score на 3-ти месец от ендоваскуларното лечение ($p = 0,184$) – таблица 16.

Ендоваскуларен подход \ mRS на 3-ти месец	Временно стент-асистирано койлиране n (%)	Балон-асистирано койлиране n (%)	Общо n (%)	p
0	35 (44,3)	44 (55,7)	79 (54,1)	0,184
≥ 1	38 (56,7)	29 (43,3)	67 (45,9)	
Общо	73 (100)	73	149 (100)	

Таблица 16. Точен тест на Фишер за разликите в mRS на трети месец между групите

Общата смъртност на пациенти в цялата изследвана популация се равнява на 6 човека – 4% ($n = 150$). Във всеки един от тези случаи не се документираха интраоперативни усложнения или технически компликации с процедурата. Леталният изход при тях се дължи на естествената еволюция на заболяването – субарахноидална хеморагия с аневризмален произход, клиничното състояние на пациента при постъпването и наличието на придружаващи заболявания.

От проведения точен тест на Фишер не се установи връзка между вида на ендоваскуларното лечение на групите и общата смъртност ($p = 1,00$).

Ендоваскуларен подход \ Смърт	Временно стент-асистирано койлиране n (%)	Балон-асистирано койлиране n (%)	Общо n (%)	p
Да	3 (3,9)	3 (4,1)	6 (4,9)	1,00
Не	73 (96,1)	71 (95,9)	144 (96,0)	
Общо	76 (100)	74 (100)	150 (100)	

Таблица 17. Точен тест на Фишер за разликите в смъртността между групите

Измереното посредством Raymond-Roy scale ниво на тотална постпроцедурна облитерация и тази на 3-тия месец е 69.3% и респективно 63.3% в цялата група (n = 150). Изложените резултати демонстрират ефективността от проведеното асистирано ендоваскуларно лечение на руптурирали аневризми с широка шийка в представителна част от пациенти от българската популация – таблица 18 и 19. Погоре в обсъждането са представени публикувани аналогични резултати от серии и метаанализи, включващи пациенти с мозъчни аневризми, при които са проведени сходни алтернативни ендоваскуларни методи (ten Brinck MF et al., 2018; Phan K et al., 2016; Chalouhi N et al., 2013; Bodily KD et al., 2011). Това ни служи като допълнителен аргумент, който да потвърди нашите наблюдения и заключения.

Тотална облитерация – изходно	Честота	Процент
1	104	69.3
2	35	23.3
3	11	7.3
Общо	150	100.0

Таблица 18. Разпределение на пациентите според Raymond-Roy класификацията изходно (n = 150)

Тотална облитерация на 3-ти месец	Честота	Процент
1.0	95	63.3
2.0	41	27.3
3.0	14	9.4
Общо	150	100.0

Таблица 19. Разпределение на пациентите според Raymond-Roy на трети месец (n = 150)

Безопасността на метода, оценена чрез наличието и броя на регистрираните перипроцедурни технически или тромбоемболични усложнения, свързани директно или индиректно с метода, е в съответствие с докладваната в литературата честота на този вид усложнения (виж глава „Резултати и обсъждане“, точка 3) – таблица 20.

В този труд общият дял на свързаните с процедурата усложнения се равнява на 4.6%, като те възникват при емболизацията на седем на брой пациенти, изписани впоследствие без данни за постоперативно придобит неврологичен дефицит.

mRS изходно	Честота	Процент
0	21	27.6
1	36	47.4
2	10	13.2
3	5	6.6
4	1	1.3
6	3	3.9
Общо	76	100.0

Таблица 20. mRS score изходно в Група I – временно стент-асистирано койлиране (n = 76)

Утвърждаването на предложения от нас Протокол, включващ техника за работа с временен стент Comaneci, ангажирането на мултидисциплинарен екип в диагностиката и лечението на всеки клиничен случай, както и натрупаният опит на екипа са вероятна предпоставка за докладваните относително благоприятни клинични резултати, оценени посредством mRS при изписване и на трети месец (n = 150) – таблици 21 и 22.

mRS score при изписване	Честота	Процент
0	46	30.7
1	71	47.3
2	20	13.3
3	7	4.7
4	1	.7
6	5	3.3
Общо	150	100.0

Таблица 21. mRS score при изписване в цялата група (n = 150)

mRS score на 3-ти месец	Честота	Процент
0	79	52.7
1	58	38.7
2	8	5.3
6	5	3.3
Общо	150	100.0

Таблица 22. mRS score на 3-ти месец в цялата група (n = 150)

Докладваните благоприятни клинични резултати (mRS score от 0 до 2) за пациенти, лекувани посредством перманентна стент-емболизация и балон-асистирана емболизация на руптурирали и неруптурирали аневризми с широки шийки, варират от 63,1 до 94%. Възникването на интрапроцедурни тромбоемболични усложнения варира от 4,2 до 17%, с честота на исхемичните изменения от 3,4 до 8,8%, а тази на хеморагичните от 1,2 до 8,0% (ten Brinck MF et al., 2018; Phan K et al., 2016; Chalouhi N et al., 2013; Bodily KD et al., 2011). Благоприятният клиничен резултат, наблюдаван в Група I и Група II, е в унисон с докладваните в литературата данни. Важно е да се отбележи, че при нас не бяха наблюдавани хеморагични усложнения в резултат на емболизацията, докато исхемичните не доведоха до влошаване в клиничното състояние на болните, отчетено посредством mRS score при изписване и на 3-ти месец.

Целта това проучване бе да се изследват безопасността и ефективността при приложението на временния стент Comaneci при пациенти с руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки в условията на САХ. Получените резултати бяха съпоставени с тези на контролна рандомизирана група от пациенти, третирани посредством алтернативен ендоваскуларен метод – балон-асистирано койлиране.

Очакваните предимства на временния стент Comaneci бяха:

- ✓ неговата неоклузивна природа, ненарушаваща нормалния ламинарен кръвоток

✓ наличието на три размера и разновидности на устройството, осигуряващи по-добра техническа успеваемост на лечението

✓ екстракцията на временния стент непосредствено след приключване на емболизацията и неговата неоклузивна природа даваха основание за изключване на двойната антиагрегантна терапия при този метод.

Получените клинични и технически резултати и проведените статистически анализи показаха недостоверни предимства на иновативния метод на временното стент-асистирано койлиране. Данните демонстрират “non-inferiority” спрямо балон-асистираното койлиране при пациенти с руптурирани аневризми с широки шийки в условията на остра САХ.

Очакванията ни, че ще има известни различия в получените резултати на двете сравнявани групи, не се потвърдиха. Причините за това могат да бъдат индивидуалността на всеки пациент и на нашия подход при всеки клиничен случай. Въпреки рандомизацията между проучените групи трябва да се има предвид, че броят на включените пациенти е твърде малък за постигането на достоверно значими статистически закономерности. Например при рандомизацията не сме взели предвид параметрите на геометрията на аневризмите, дебелината на хранещия съд, в коя част на мозъчното кръвообращение се разполага аневризмата – предна или задна циркулация, прилежащи до аневризмите съдови особености/аномалии и т.н.

Въвеждането на техниката и устройството доказаха ефективна и безопасна апробация на временното стент-асистирано койлиране за ендоваскуларна емболизация на аневризми с широка шийка в състоянието на остра субарахноидална хеморагия.

С помощта на адаптиран протокол демонстрирахме сигурността на метода и приложението му без необходимост от двойна антиагрегантна терапия, считана досега за задължителна при стент-асистирани методици.

Разгледахме всеки отделен случай строго индивидуално, като определихме ключови моменти и отправни точки за вземане на решения, водещи до бърза, ефективна и сигурна емболизация при този вид патология:

- ✓ прецизна клинична и радиологична диагностика на пациента при постъпването
- ✓ уточняване на аневризмата, нейната морфология и геометрична характеристика посредством 3D ротационна ангиография
- ✓ селекция на подходящ инструментариум и прецизното осъществяване на емболизацията и нейните етапи.

6. Клинични случаи

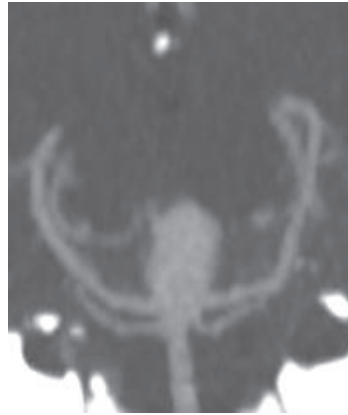
(собствени пациенти и изображения)

Клиничен случай № 1

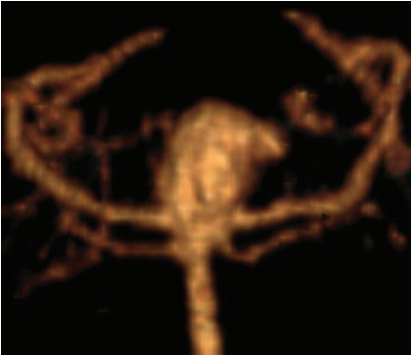
Пациент на 40 години от мъжки пол с данни за субарахноидална хеморагия вследствие на руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка на върха на артерия базиларис. След проведената радиологична оценка на кръвоизлива посредством КТ на глава става ясно, че се касае за Fisher IV клас САХ. Оценката на клиничното състояние съответства на Hunt&Hess scale 4. Избран ендоваскуларен подход – **временен стент-асистирано койлиране**. На фиг. 11-13 са представени образи, даващи информация за радиологичните и геометричните характеристики на аневризмата, проведеното ендоваскуларно лечение и радиологичния скрининг на трети месец след проведената емболизация.



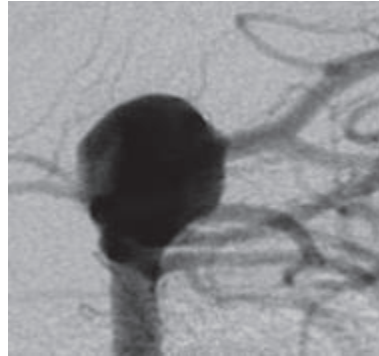
(А)



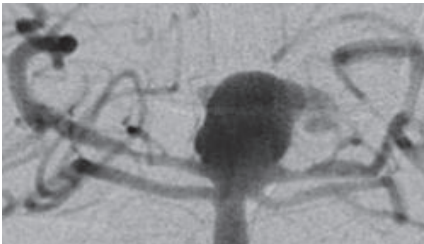
(Б)



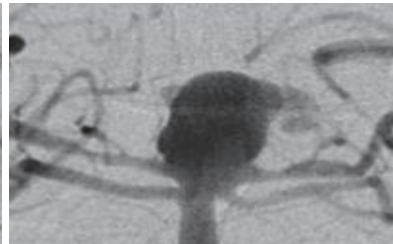
(В)



(Г)

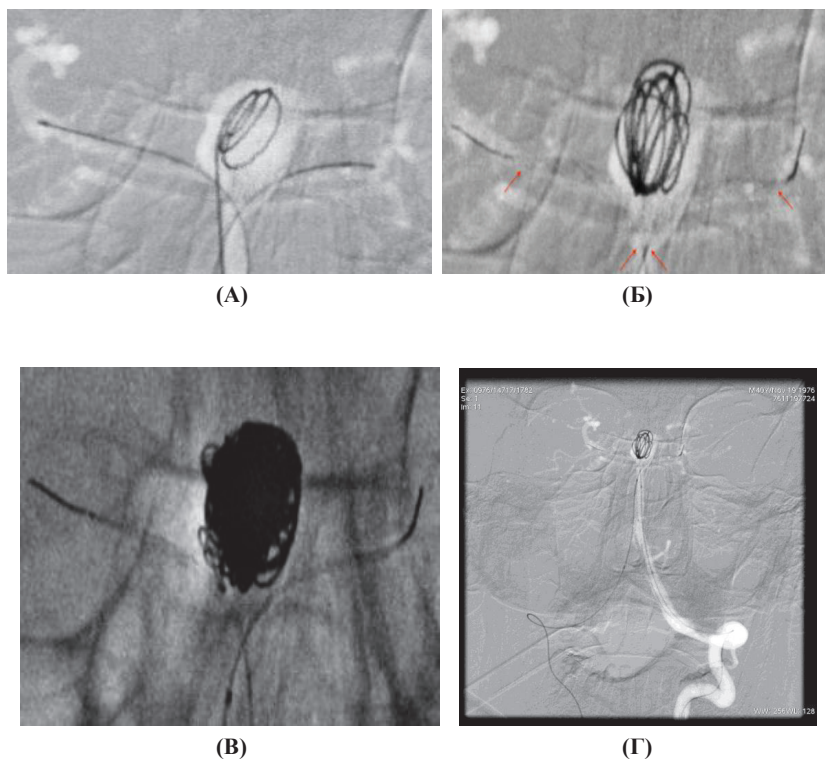


(Д)

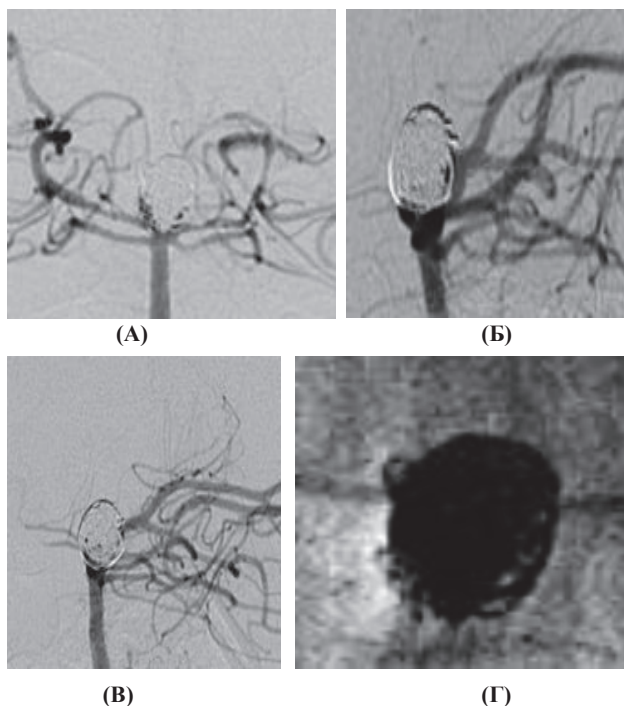


(Е)

Фиг. 11. Компютърнотомографски образи на аневризмата предоперативно (А, Б); В – 3D реконструкция; Г-Е – изображения от дигитално субтрахирана ангиография



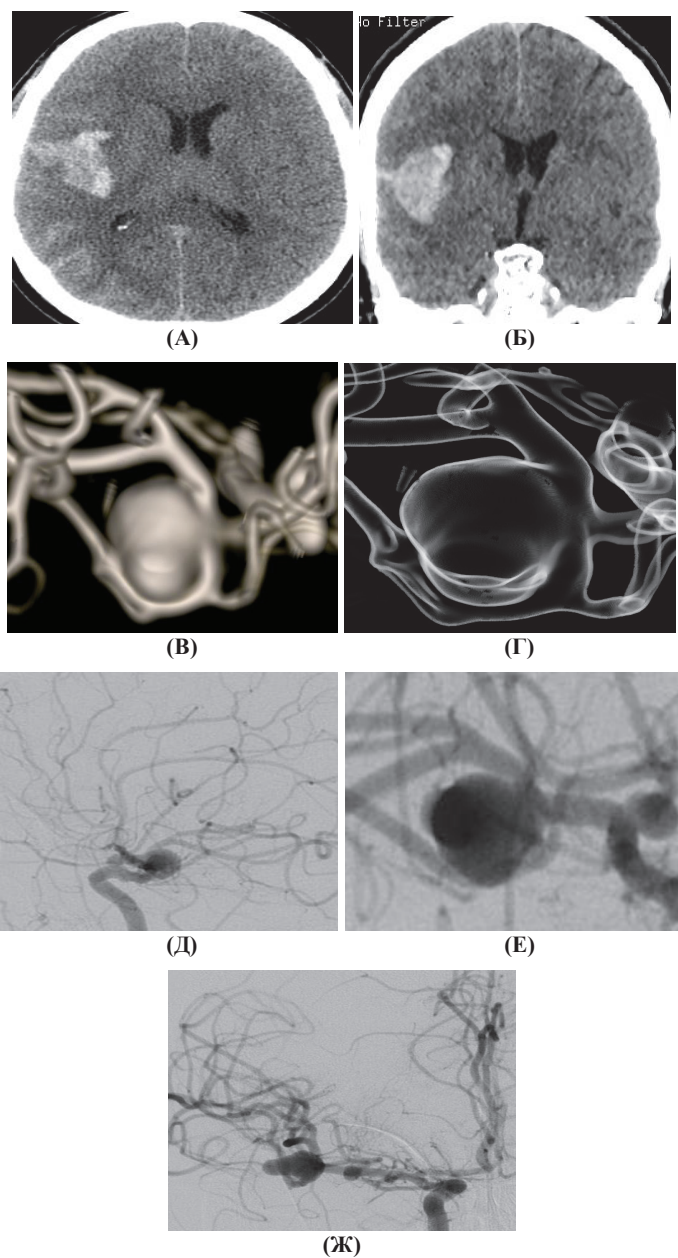
Фиг. 12. Ангиографски образи от емболизацията на аневризмата посредством временно стент-асистирано койлиране – А-Г



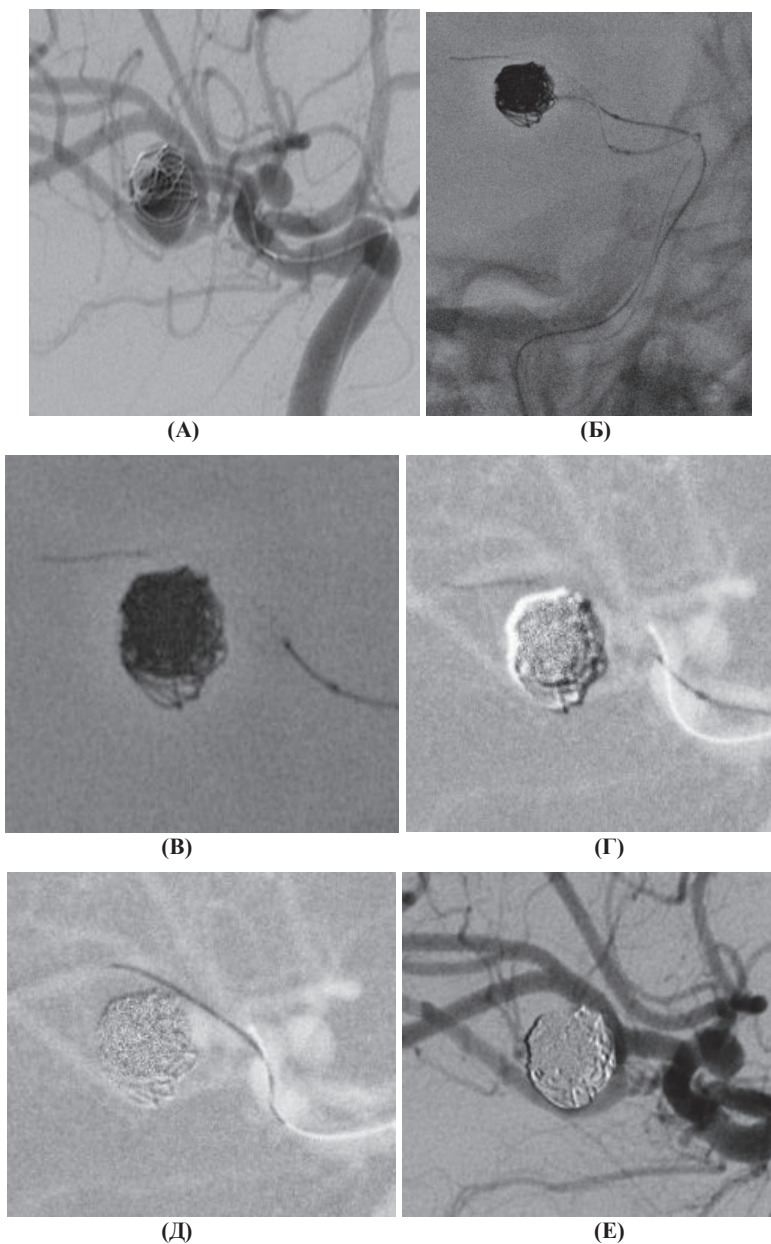
Фиг. 13. Изображения от контролна дигитално субтрахирана ангиография 3 месеца след ендоваскуларната емболизация посредством временно стент-асистирано койлиране (А-Г)

Клиничен случай № 2

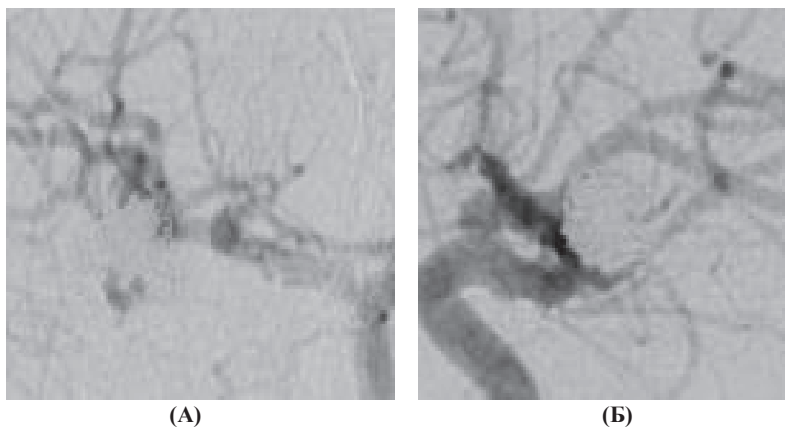
Пациент на 33 години от мъжки пол с данни за субарахноидална хеморагия вследствие на руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка на лява средна мозъчна артерия. След проведената радиологична оценка на кръвоизлива става ясно, че се касае за Fisher IV клас хеморагия. Оценката на клиничното състояние съответства на Hunt&Hess scale 4. Избран ендоваскуларен подход – **временно стент-асистирано койлиране**. На фиг. 14-16 са представени образи, даващи информация за радиологичните и геометричните характеристики на аневризмата (вкл. 3D реконструкция), проведеното ендоваскуларно лечение и радиологичния скрининг на трети месец след проведената емболизация.



Фиг. 14. Компютърнотомографски образи на аневризмата предоперативно (А, Б); В и Г – 3D реконструкция; Д-Ж – изображения от дигитално субтрахирана ангиография



Фиг. 15. От А до Е – етапите на ендоваскуларната емболизация посредством временно стент-асистирано койлиране

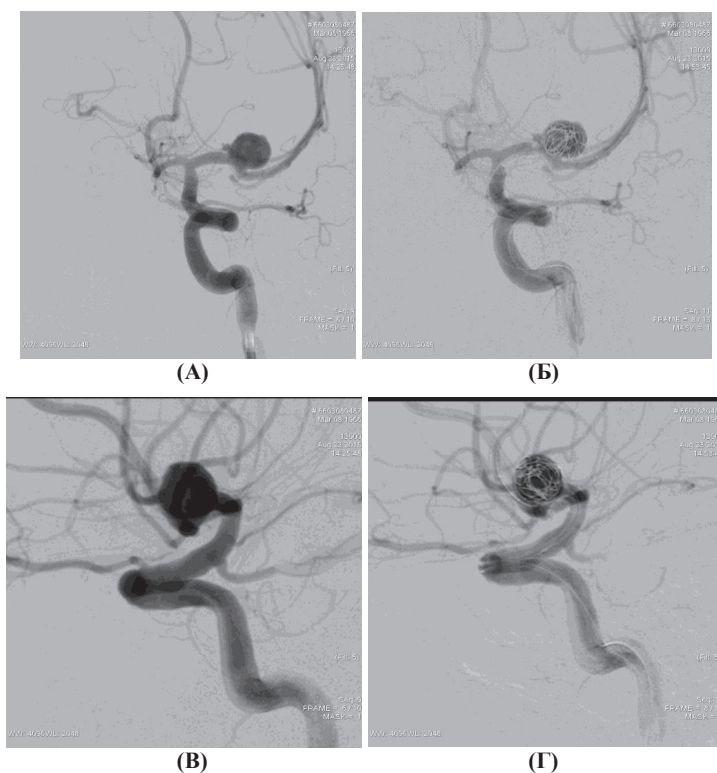


Фиг. 16. А и Б – дигитална субтрахирана ангиография 3 месеца след ендоваскуларната емболизация посредством временно стент-асистирано койлиране

Клиничен случай № 3

Жена на 52-годишна възраст с данни за субарахноидална хеморагия вследствие на руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка на лява средна мозъчна артерия. След проведена радиологична оценка на кръвоизлива, данни за Fisher III САХ. Оценката на клиничното състояние съответства на Hunt&Hess scale 2. Избран ендоваскуларен подход – **временно стент-асистирано койлиране**.

На фиг. 17 са представени образи, даващи информация за радиологичните и геометричните характеристики на аневризмата, както и проведеното ендоваскуларно лечение.



Фиг. 17. От А до Г – дигиталносубтрахири образи от ендоваскуларната емболизациа на аневризмата на лява средна мозъчна артерия посредством метода на временно стент-асистирано койлиране

Клиничен случай № 4

Пациент от женски пол на 54-годишна възраст с данни за субарахноидална хеморагия вследствие на руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка на лява вътрешна каротидна артерия. Избран ендоваскуларен подход – **балон-асистирано койлиране**.

На фиг. 18 са представени образи, даващи информация за радиологичните и геометричните характеристики на аневризмата, както и проведеното ендоваскуларно лечение.



(А)



(Б)



(В)



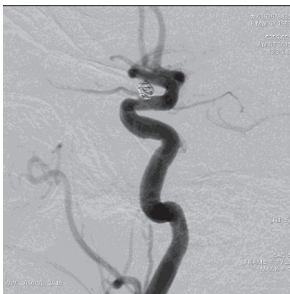
(Г)



(Д)



(Е)



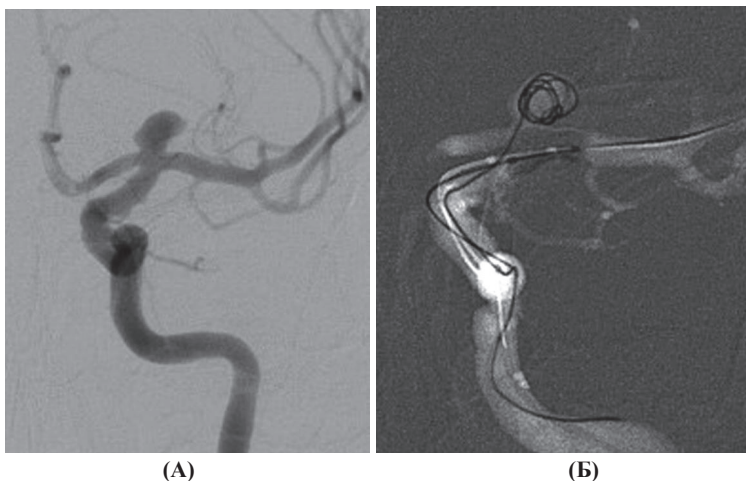
(Ж)

Фиг. 18. От А до Ж – интраоперативна оценка и документирани образи от проведената емболизация на аневризма на лявата вътрешна каротидна артерия посредством балон-асистирано койлиране

Клиничен случай № 5

Мъж на 33 години с данни за субарахноидална хеморагия вследствие на руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка на нивото на терминалния сегмент на лявата вътрешна каротидна артерия. Избран ендоваскуларен подход – **балон-асистирано койлиране**.

На фиг. 19 А-Б са представени образи от емболизацията на аневризмата посредством балон-асистирано койлиране.

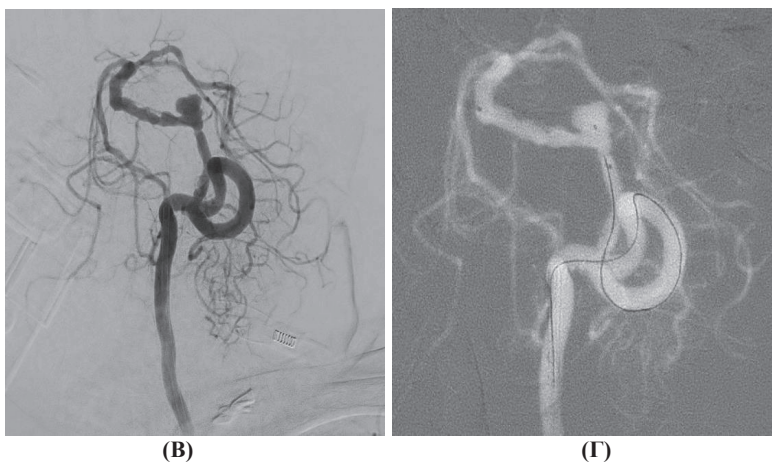
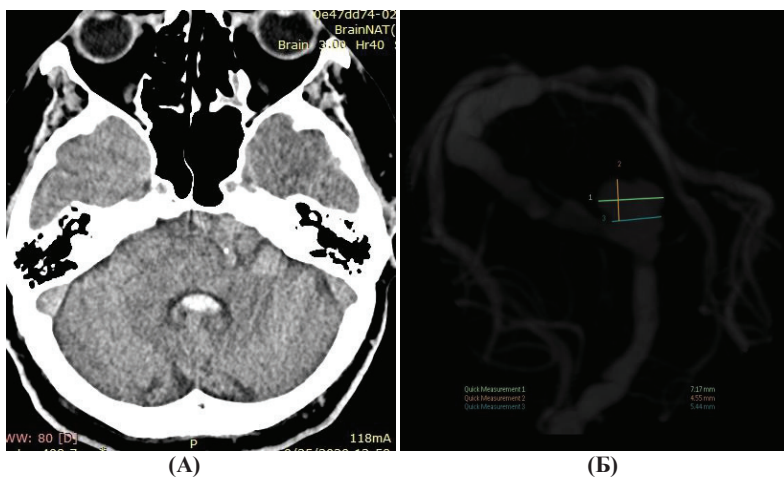


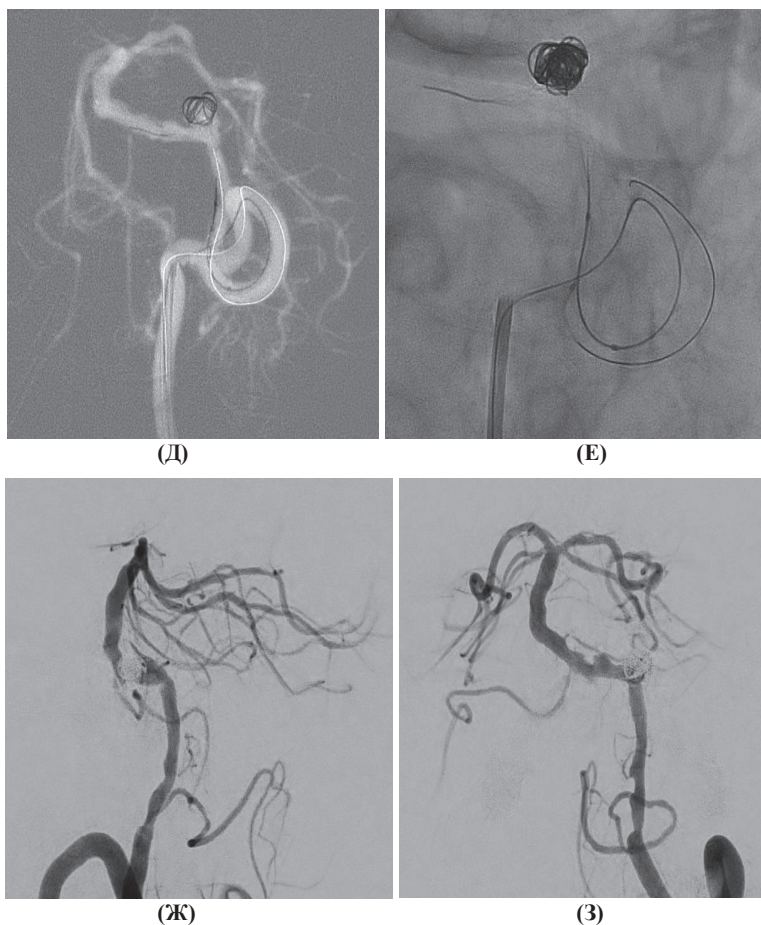
Фиг. 19. А-Б – емболизация на аневризмата посредством балон-асистирано койлиране

Клиничен случай № 6

Жена на 48 години с данни за субарахноидална хеморагия вследствие на руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка в областта на прехода на проксимален В1 сегмент на базилярната артерия и дистален V4 сегмент на лявата вертебрална артерия. След проведената радиологична оценка на кръвоизлива става ясно, че се касае за Fisher IV клас хеморагия, а клиничното състояние съответ-

ства на Hunt&Hess scale 2. Избран ендоваскуларен подход – **временно стент-асистирано койлиране**. На фиг. 20 А-З са представени образи, даващи информация за радиологичните и геометричните характеристики на аневризмата (вкл. 3D реконструкция), както и за проведеното ендоваскуларно лечение.





Фиг. 20. Нативен компютърнотомографски образ (А) от предемболизационната радиологична оценка на състоянието на пациента, степента и вида на интракраниалната хеморагия; (Б) – 3D ротационна интраоперативна катетър-ангиография и виртуална реконструкция на аневризмата с цел по-добра оценка на геометричната ѝ характеристика; (В) – дигитално субтрахирана ангиография след селективна катетеризация на лявата вертебрална артерия в работна проекция; (Г) – селективна катетеризация на аневризмата и артерия базиларис посредством микрокатетри, въведени под флуороскопски контрол – пътна карта; (Д и Е) – етап от третирането на аневризмата посредством емболизационни койлове и временен стент Comaneci; (Ж и З) – финална контролна ангиография след успешно приключване на емболизацията

V. ИЗВОДИ

След внимателно и обстойно проучване на приложението, техниката, ефикасността и безопасността в ежедневната клинична практика на ендоваскуларната емболизация на руптурирани мозъчни аневризми с широка шийка посредством метода на временно стент-асистирано койлиране бихме могли да направим следните изводи:

1.1. Примерният пациент от **женски пол** би бил на възраст около петата декада, със сакциформена аневризма вероятно на вътрешна каротидна артерия и с приблизителен диаметър от 5,5 мм, ширина 5 мм и големина на шийката около 4 мм. Радиологично пациентката ще е с данни за среднотежка разпределена субарахноидална хеморагия и стабилно клинично състояние.

1.2. Примерният пациент от **мъжки пол** би бил на възраст около петата декада, със сакциформена аневризма вероятно на средната мозъчна артерия и с приблизителен диаметър от 5 мм, ширина 4,5 мм и големина на шийката около 4 мм. Радиологично пациентът ще е с данни за среднотежка разпределена субарахноидална хеморагия и относително стабилно клинично състояние.

2.1. Временното стент-асистирано койлиране е ефективен ендоваскуларен метод, прилаган при лечението на руптурирани аневризми с широка шийка в състояние на субарахноидална хеморагия, където хирургичната лигация или конвенционалните техники на койлинг са неприложими.

2.2. Най-подходящият метод за оценка на ефективността е интрапроцедурната 3D ротационна ангиография, която визуализира и дава най-точна информация за локализацията и характеристиката на аневризмата и прилежащия ѝ съд. Определянето на геометричните

величини и анатомичните характеристики на всеки клиничен случай са от особено важно значение за избора на най-подходящ емболизационен сет, вида и размера на устройството за временна стент-асистирана емболизация.

3. Временното стент-асистирано койлиране е безопасен ендovasкуларен метод, прилаган при лечението на руптурирани аневризми с широка шийка в състояние на субарахноидална хеморагия, където хирургичната лигация или конвенционалните техники на койлинг са неприложими.

4. Предложеният от нас Протокол за емболизация на руптурирани аневризми с широка шийка в състояние на субарахноидална хеморагия позволява достигането на висок процент успеваемост на процедурата и не увеличава риска от интра- и постпроцедурни (до 3-тия месец) хеморагични и тромбоемболични усложнения, като дава възможност за спешни неврохирургични интервенции при възникнали компликации.

5. Резултатите и статистическите закономерности, получени при сравнението на временното стент-асистирано койлиране с данните от контролната група пациенти, третирани с друг асистиращ емболизационен метод, определят този нов метод като сигурна и ефикасна алтернатива на балон-асистираното койлиране.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните две десетилетия се бележи значим технологичен напредък и развитие на ендоваскуларните емболизационни процедури за лечение на вътречерепни мозъчни аневризми. Същевременно се дефинират ясни и точни критерии за лечение, като индикациите и възможностите за третиране непрекъснато се разширяват. Въпреки това, и до днес кървелите аневризми с неблагоприятна локализация и наличието на широка шийка представляват трудност дори пред най-опитните невроинтервенционалисти.

Основната цел на този дисертационен труд бе изследването на приложението, техниката, ефикасността и безопасността на временното стент-асистирано койлиране за лечението на руптурирани аневризми с широка шийка в условията на САХ.

За максимално обективизиране и анализ на получените резултати в този труд бе изследвана и рандомизирана контролна група от пациенти, третирани посредством утвърден алтернативен ендоваскуларен метод – балон-асистирано койлиране.

Третирахме общо 150 български пациенти с изкървели мозъчни аневризми с широка шийка. Първите български пациенти, третирани посредством иновативния метод на временно стент-асистирано койлиране, са общо 76. Получените резултати бяха съпоставени с контролната рандомизирана група третирани с метода на балон-асистирано койлиране, както и с литературните данни от големи световни серии за други приложими при тази патология ендоваскуларни методи (перманентно стент-асистирано койлиране; flow-diverter стент и други). Данните ни по отношение на ефективността и безопасността на временното стент-асистирано койлиране съответстват както на резултатите, получени от контролната група с балон-асистирано койлиране, така и на познатите ни от литературата резултати за алтернативните ендоваскуларни методи.

Нашият опит и постигнатите убедителни клинични и радиологични резултати ни дават основание да препоръчаме изготвения от нас Протокол за ендovasкуларна емболизация на аневризми с широка шийка посредством временно стент-асистирано койлиране. Той позволява достигането на висок процент успеваемост на процедурата и не увеличава риска от интра- и постпроцедурни (до 3-тия месец) хеморагични и тромбоемболични усложнения, като дава възможност за спешни неврохирургични интервенции при възникнали компликации. Особено внимание в лечението и клиничния подход обръщаме на задължителната дискусия в рамките на мултидисциплинарен екип от интервенционален рентгенолог, невролог, реаниматор и неврохирург, както и на строго индивидуалната техническа стратегия за емболизация при всеки пациент.

VII. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА

Приноси с оригинален характер:

■ **За първи път в света** въведохме техниката на **временно стент-асистирано койлиране** с Comaneci стент и неговите разновидности (Comaneci, Comaneci 17, Comaneci Petit) на **руптурирали мозъчни аневризми с широки шийки** в състояние на **субарахноидална хеморагия**.

■ **За първи път в света** бе докладвано **проучване** на пациенти, третирани с техниката на **временно стент-асистирано койлиране в условията на САХ**, което установява неговата ефективност и безопасност – Sirakov S, **Sirakov A** et al. Early experience with a temporary bridging device (Comaneci) in the endovascular treatment of ruptured wide neck aneurysms. J Neurointerv Surg. 2018 Oct; 10(10):978-982. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013641. Epub 2018 Feb 6. IF: 3.524

■ **За първи път в света** бе доказана „non-inferiority“ по отношение на **ефективност** и **безопасност** на **временна стент-асистирана емболизация** в сравнение с балон-асистирано койлиране при пациенти с руптурирала мозъчна аневризма с широка шийка в състоянието на акутна САХ.

■ **За първи път в света** бе предложен работещ и доказано сигурен **Протокол** за прилагането на методиката на **временно стент-асистирано койлиране** при пациенти с руптурирали аневризми с широка шийка в състояние на акутна САХ с висок процент успеваемост на процедурата, без да се увеличава рискът от интра- и пост-процедурни (до 3-тия месец) хеморагични и тромбоемболични усложнения **без приложението на двойна антитромбоцитна терапия**.

Приноси с потвърдителен характер:

■ **За първи път в България** верифицирахме в наша популация възможностите, ефикасността, безопасността и приложимостта на ендоваскуларното лечение с временно стент- и балон-асистирано койлиране на мозъчни аневризми с широки шийки в състоянието на САХ.

■ **За първи път в България** сравнихме резултатите на временно стент-асистирано койлиране с резултати и данни от големите световни серии на конкурентно прилагани ендоваскуларни техники (перманентно стент-асистирано койлиране; flow-diverter стент и други).

VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Изцяло публикувани статии в научна периодика

- ✓ Sirakov SS, **Sirakov A**, Hristov H, Raychev R. Coiling of ruptured, wide-necked basilar tip aneurysm using double Comaneci technique. BMJ Case Rep. 2018; 2018:bcr2017222703. Published 2018 May 18. doi:10.1136/bcr-2017-222703

- ✓ Sirakov SS, Panayotova A, **Sirakov AS** et al. Fenestration of the Basilar Artery Associated with Aneurysm Treated by the Support of a Temporary Bridging Device-Comaneci: A Case Report. World Neurosurg. 2018 Nov; 119:306-310. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.047. Epub 2018 Aug 18. IF: 2,878

- ✓ Sirakov S, **Sirakov A**, Penkov M et al. Our experience and contemporary trends in endovascular treatment of intracranial (brain) aneurysms. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, Vol 71, No2, pp. 280-287; 10.7546/CRABS.2018.02.16. IF: 0,270

IX. БЛАГОДАРНОСТИ

Разработването на този дисертационен труд не би било възможно без искрената и всеотдайна подкрепа на моите **наставници и ментори**, които ми създадоха възможности и ме подкрепяха в трудния път на докторантурата: доц. д-р Станимир Сираков, дм, д-р Марин Пенков, дм, проф. д-р Васил Хаджидеков, дмн.

Семейството ми осигури незаменима помощ, спокойствие и подкрепа, без които не бих могъл да изготвя дисертацията.

На всички тях бих желал да изразя дълбоката си благодарност.