МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Марина Петрова Кръстева

Интракраниални стенози – диагностика, клинични характеристики и терапевтично поведение

АВТОРЕФЕРАТ

На ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН

„ДОКТОР‘‘

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ

НЕВРОЛОГИЯ

Научен ръководител

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

Научен консултант

Доц. д-р Мириам Р. Хелднер

София, 2021 г.

Дисертационният труд е изложен на 182 страници. Той е онагледен с 32 фигури и 18 таблици.

Дисертационният труд е одобрен и насрочен за защита от Катедрен съвет на Катедрата по неврология към Медицински факултет на Медицински университет – София, състоял се на 13.07.2021 год. – Протокол № 12/16-17.09.2021 г.

Докторантът е отчислен с право на защита със Заповед № РК36-2069/27.09.2021 г. на Ректора на МУ-София акад. д-р Л. Трайков, д.м., д.м.н.

Дисертационният труд е насрочен за защита пред **научно жури** в състав:

1. Проф. д-р Юлия Йорданова Петрова, дмн – **вътрешен член** за МУ-София, Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София
2. Доц. д-р Милена Миланова Миланова, дм – **вътрешен член** за МУ-София, Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София
3. Проф. д-р Параскева Костова Стаменова, дмн – **външен член** за МУ-София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Медицински факултет при МУ-София
4. Проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, дмн - **външен член** за МУ-София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Медицински факултет при МУ-София
5. Проф. д-р Красимир Розенов Генов, дмн – **външен член** за МУ-София, Военномедицинска академия – София

Резервни членове:

1. Доц. д-р Шима Мехрабиан-Спасова, дмн – **вътрешен резервен член** за МУ-София, Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ-София, който става редовен при отсъствие на вътрешен титуляр по настоящата заповед.
2. Проф. д-р Иван Николаев Стайков, дм **- външен резервен член** за МУ-София, Аджибадем Сити Клиник – Токуда, който става редовен при отсъствие на титуляр по настоящата заповед – външен за МУ-София член на журито.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 20. Декември 2021 год. в Аудитория на Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“.

Материалите по защитата са на разположение в Клиника по неврология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ и са публикувани на интернет-страницата на МУ-София www.mu-sofia.bg.

Съдържание:

Използвани съкращения …… 4

Въведение……. 6

Глава I: Цел и задачи……..……. 7

Глава II: Методи…… 8

Глава III: Клиничен контингент…… 11

Глава IV: Резултати…… 14

Честота на пациентите със симптоматични интракраниални стенози сред хоспитализирани пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт……. 14

Рискови фактори за развитието на интра- и екстракраниални стенози…… 22

Ранни рецидиви на исхемични мозъчносъдови инциденти при пациенти със симптоматични интракраниални стенози……. 34

Връзка на степента на интракраниалното стенозиране и тежестта на неврологичния дефицит…….. …… 36

Терапевтично поведение при пациенти с исхемичен инсулт и интракраниални стенози……..……. 41

Глава V: Обсъждане…… 46

Глава VI: Изводи…….. 56

Глава VII: Приноси…… 57

Публикации във връзка с дисертационния труд…… 58

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН – артериално налягане

АХ – артериална хипертония

БА – базиларна артерия

ВА – вертебрална артерия

ВСА – вътрешна сънна артерия

ДС – доплерова сонография

ДСА- дигитална субтракционна ангиография

ЗД – Захарен диабет

ЗМА – задна мозъчна артерия

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИКАС – интракраниална атеросклеротична стеноза

ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт

ИТМ – индекс на телесна маса

КТ – компютърна томография

КТА – компютър-томографска ангиография

МЕС – микроемболични сигнали

МРА – магнитно-резонансна ангиография

МРТ – магнитно-резонансна томография

МСБ – мозъчносъдова болест

ОСА – обща сънна артерия

ПМА – предна мозъчна артерия

СА – сънна артерия

САК – субарахноиден кръвоизлив

СЗО – Световна здравна ораганизация

СМА – средна мозъчна артерия

ТДС – транскраниална доплерова сонография

ТИА – транзиторна исхемична атака

ФМД – фибромускулна дисплазия

ЦКДС – цветно-кодирана дуплекс сонография

АНА – American Heart Association

ASA – American Stroke Association

BMI – Body mass index

CI – Confidence interval

DWI – Diffusion Weighted Imaging

ESO – European Stroke Association

FLAIR – FLuid Attenuated Inversion Recovery

HR – Hazard ratio

mRS – modified Rankin score

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

OR – Odds ratio

SD – Standard Deviation

SWI – Susceptibility weighted imaging

TICI- Thrombolysis in Cerebral Infarction

ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

В България МСБ стои на едно от първите места сред социално значимите болести поради високия леталитет и тежката инвалидизация на преживелите мозъчен инсулт пациентите. Годишно в страната се регистрират около 40000 пациенти с мозъчен инсулт, от които около 8000 завършват с летален изход, а 28 600 остават с различна степен на инвалидност. Освен това, мозъчните инсулти са най-честата причина за възникване на епилепсия в зряла възраст, както и втората по честота причина за развитие на деменция. Те са една от честите причини за депресия в напреднала възраст. (Национален консенсус, 2021).

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА I: ЦЕЛ и ЗАДАЧИ

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА II: МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

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

1. **Клинично изследване**:

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

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

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

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

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

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

2. **Кръвни изследвания:**
   При всички пациенти са изследвани пълна кръвна картина (ПКК), рутинни биохимични и коагулационни показатели.

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

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

5. **Невроизобразяващи и ангиографски методи:**

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

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

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

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

6. Статистически методи:

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

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

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

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

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

- Тест $\chi 2$ и точен тест на Фишер - за търсене на зависимости между категорийни признаци.

- Сравнение на относителни дялове.

- Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

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

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

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

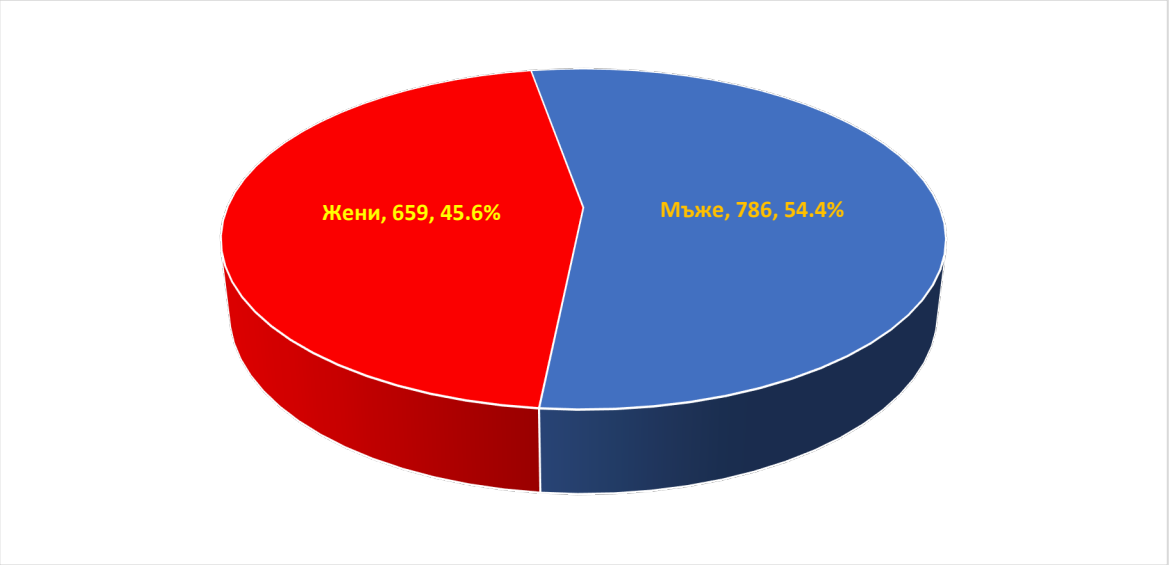
- Непараметричен тест на Крускал-Уолис - за сравнение на повече от две независими извадки.

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

Глава III: Клиничен контингент

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

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



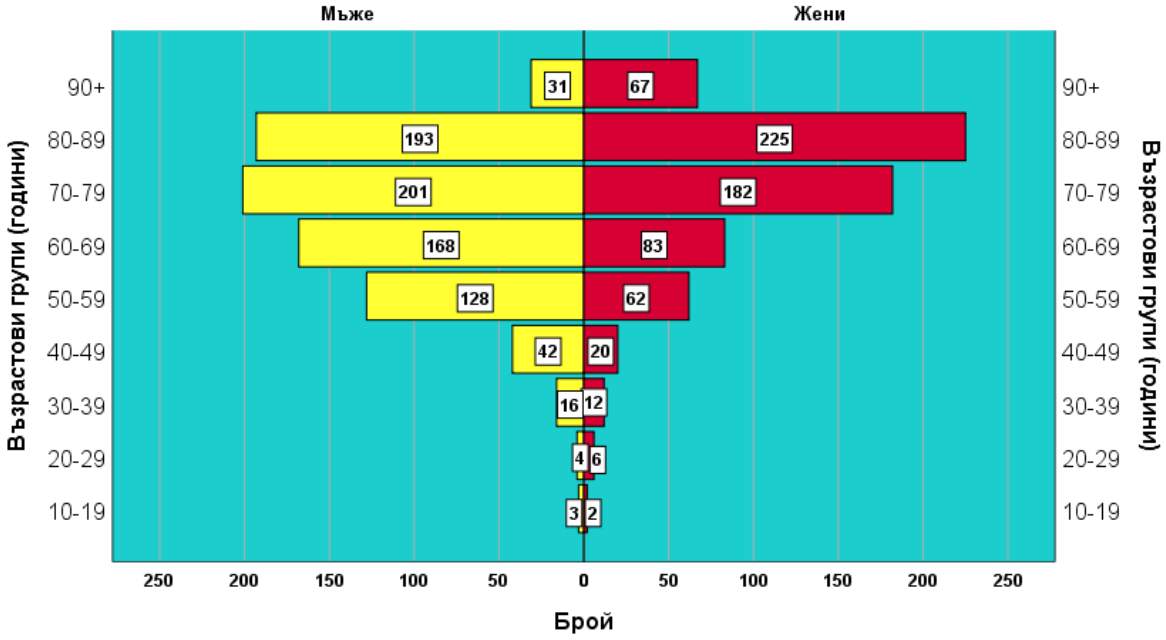
Фиг. 1: Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност.

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

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

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

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



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

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

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

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



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

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

Включващи критерии:

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

Изключващ критерий:

- Интра- и екстракраниални стенози с неатеросклеротична етиопатогенеза;

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

Глава IV: Резултати

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

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

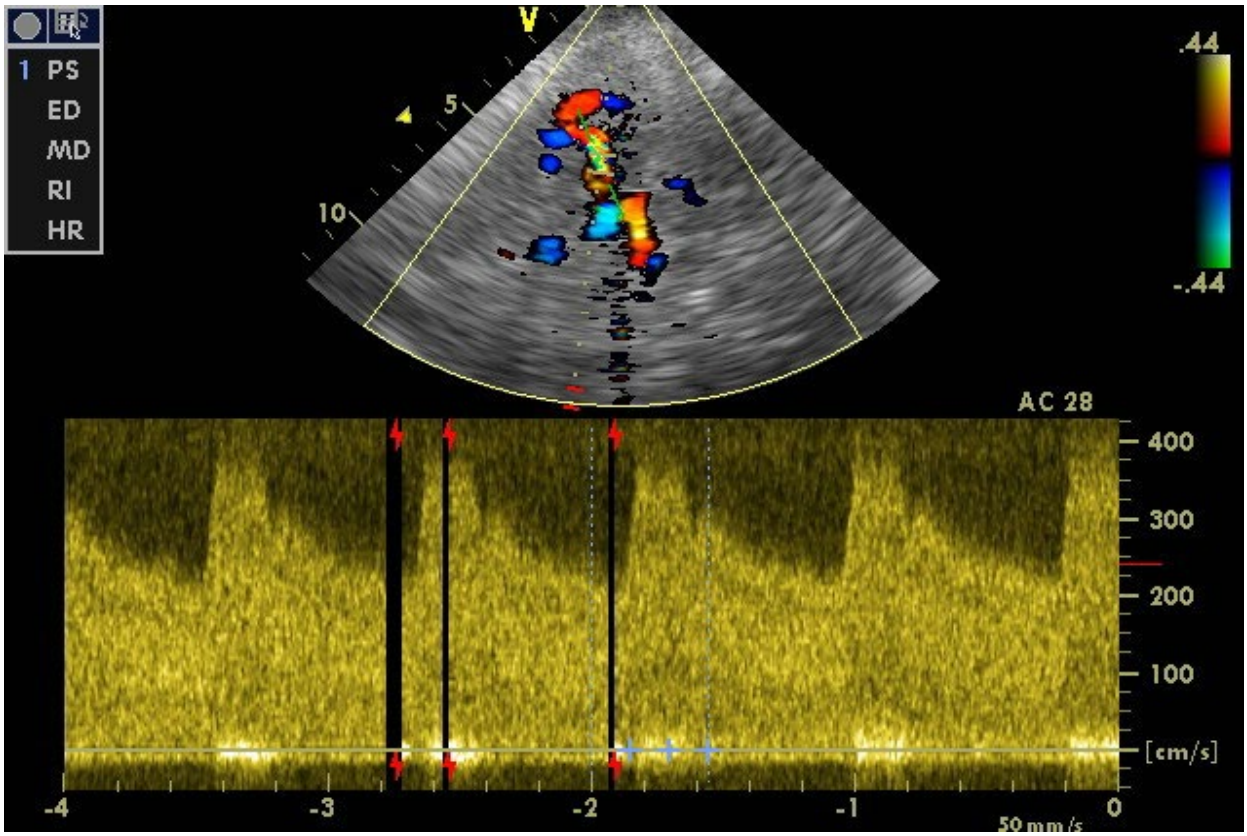
За тази цел всички включени в изследването пациенти с атеротромботична макроангиопатия (n=297, 20.5%) са разпределени в 3 групи според локализацията на артериалните стенози. Първата група включва пациенти с интракраниални стенози, втората – пациенти с екстракраниални стенози, а третата – пациенти със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

Установената честота на симптоматични интракраниални атеросклеротични стенози в целия контингент от всички последователно хоспитализирани пациенти с остър исхемичен инсулт е 6.8% (n=98, 98/1445). Те представляват 33% от всички пациенти с атеротромботична патология на големите мозъчни съдове (98/297). Почти двойно по-голяма е честотата на пациентите със симптоматични екстракраниални стенози (n=188, 13.0% от целия контингент пациенти с остър исхемичен инсулт и 33% от пациентите с атеротромботична макроангиопатия). При 11 (11/1445, 0.8% от целия контингент и 11/297, 3.7% от пациентите с атеросклеротична патология на големите съдове) от всички участници са установени съчетани интра- и екстракраниални стенози (фиг. 4).

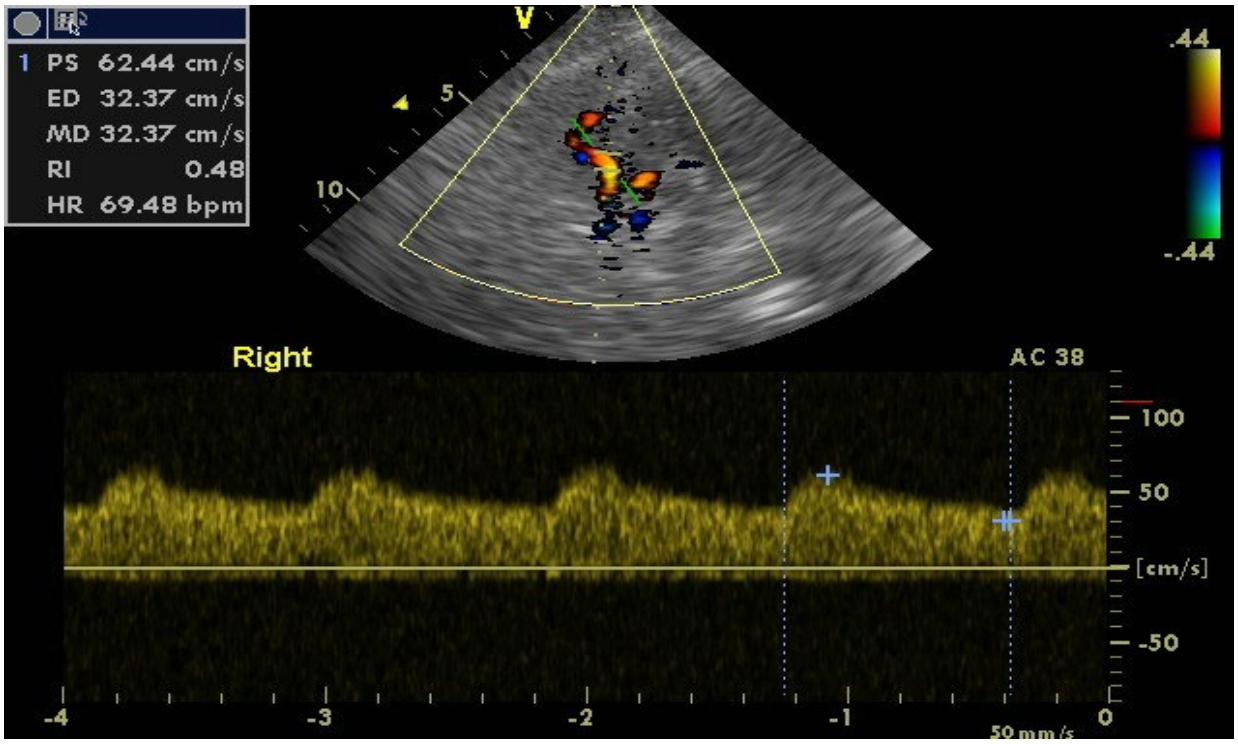


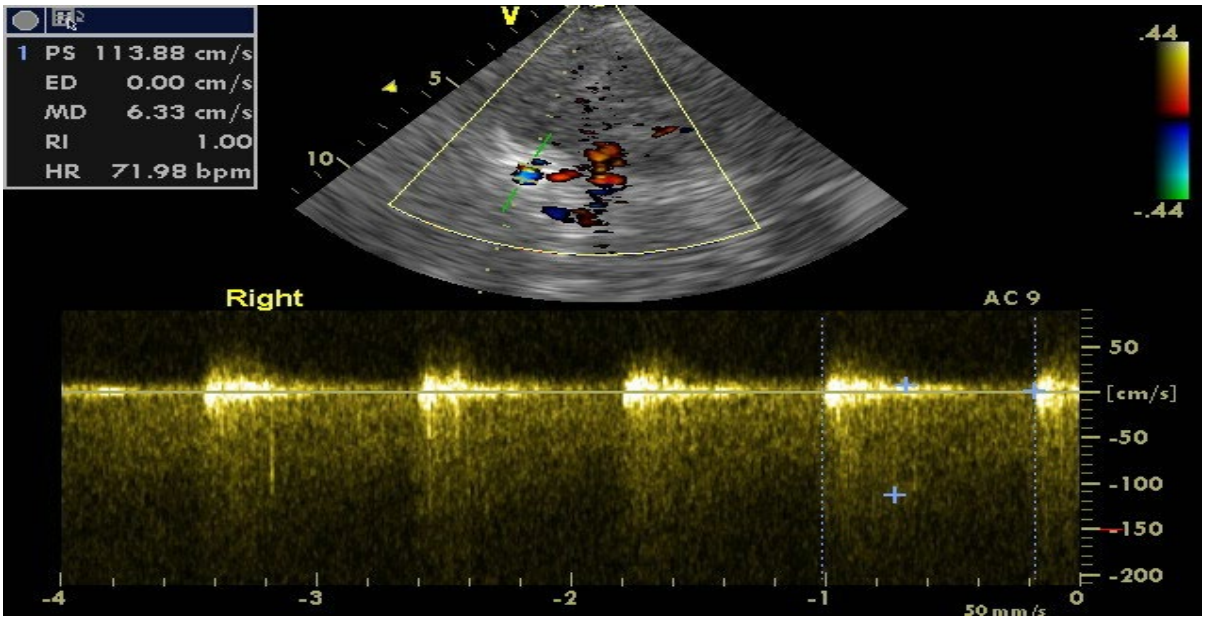
Фиг. 4: Честотно разпределение на изследвания контингент според наличието на интра- и екстракраниални атеросклеротични стенози.

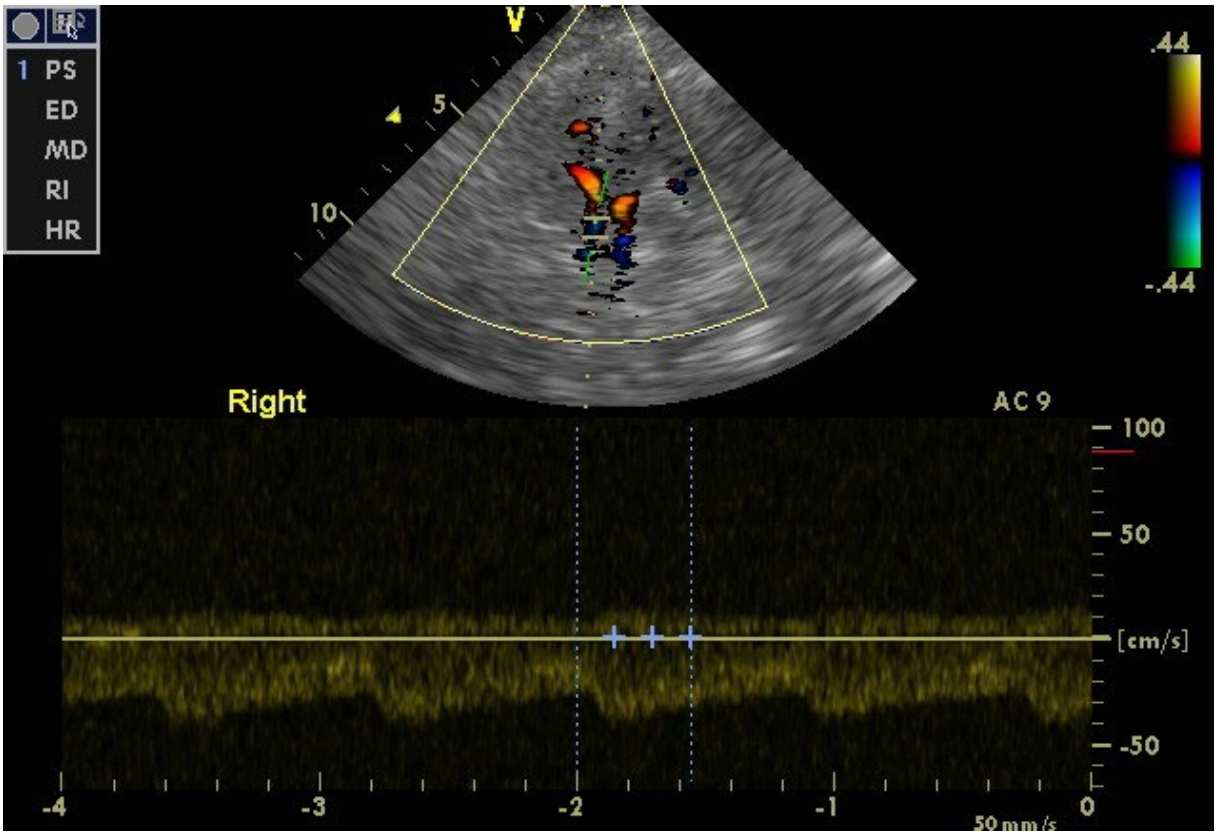
По отношение на **локализацията** на стенотичния процес с най-голяма честота на засягане е средна мозъчна артерия (СМА) – при 47 (47.9%) от всички пациенти (фиг. 5), следвана от предна мозъчна артерия (ПМА) – при 14 (14.3%) и интракраниалния сегмент (С1) на вътрешната сънна артерия С1 – при 12 (12.2%)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



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


1 PS 62.44 cm/s
ED 32.37 cm/s
MD 32.37 cm/s
RI 0.48
HR 69.48 bpm
V
5
10
.44
-.44
Right
AC 38
100
50
[cm/s]
-50
-4
-3
-2
-1
0
50 mm/s


1 PS 113.88 cm/s
ED 0.00 cm/s
MD 6.33 cm/s
RI 1.00
HR 71.98 bpm
V
5
10
.44
-.44
Right
AC 9
50
[cm/s]
-50
-100
-150
-200
-4
-3
-2
-1
0
50 mm/s



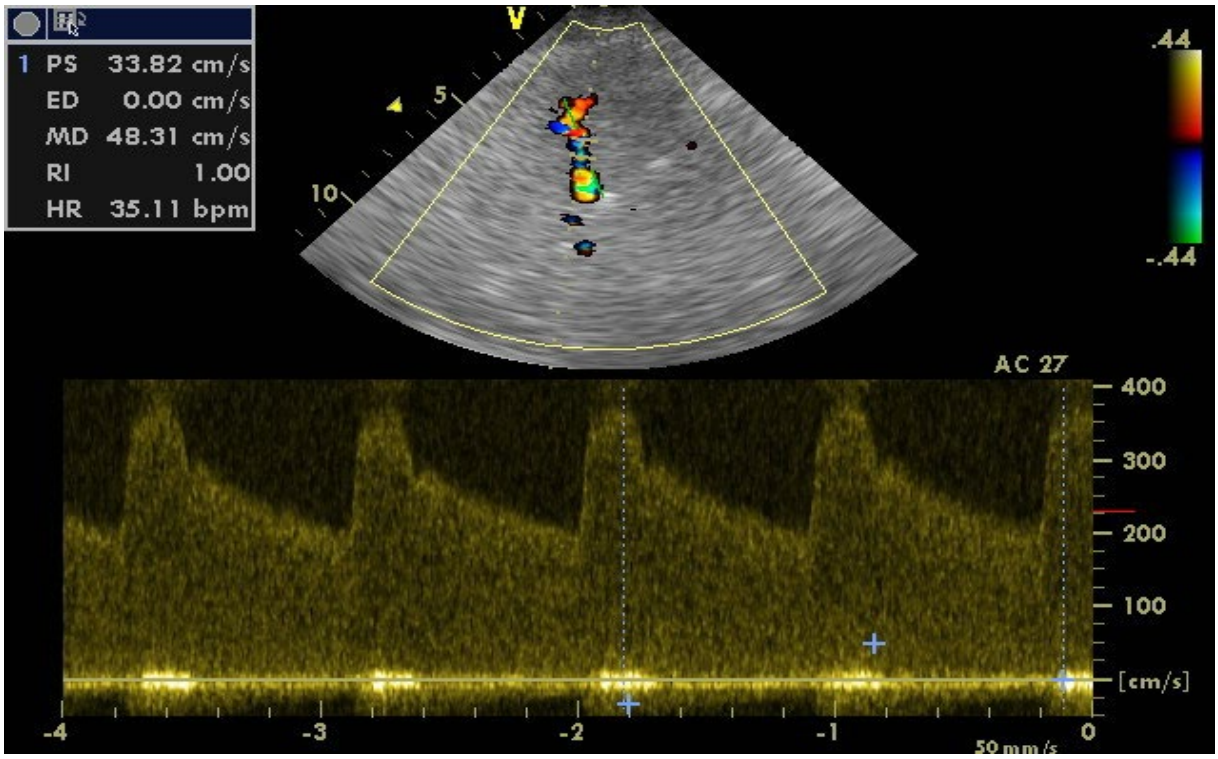
Фиг. 6: Невросонографски данни за високостепенна стеноза на интракраниалния сегмент на ВСА с постобструктивни промени в ипсилатералните ПМА и СМА.

По-рядко се засягат артериите от вертебро-базиларната система. Стенозите в задна мозъчна артерия (ЗМА) са установени при 9 (9.2%) от пациентите и в интракраниалния сегмент на вертебралната артерия (V4) – също при 9 (9.2%) пациенти. Значително по-рядко са диагностицирани обструкции на базиларната артерия – при 7 (7.2%) от всички включени в проучването пациенти с интракраниални стенози (фиг.7).

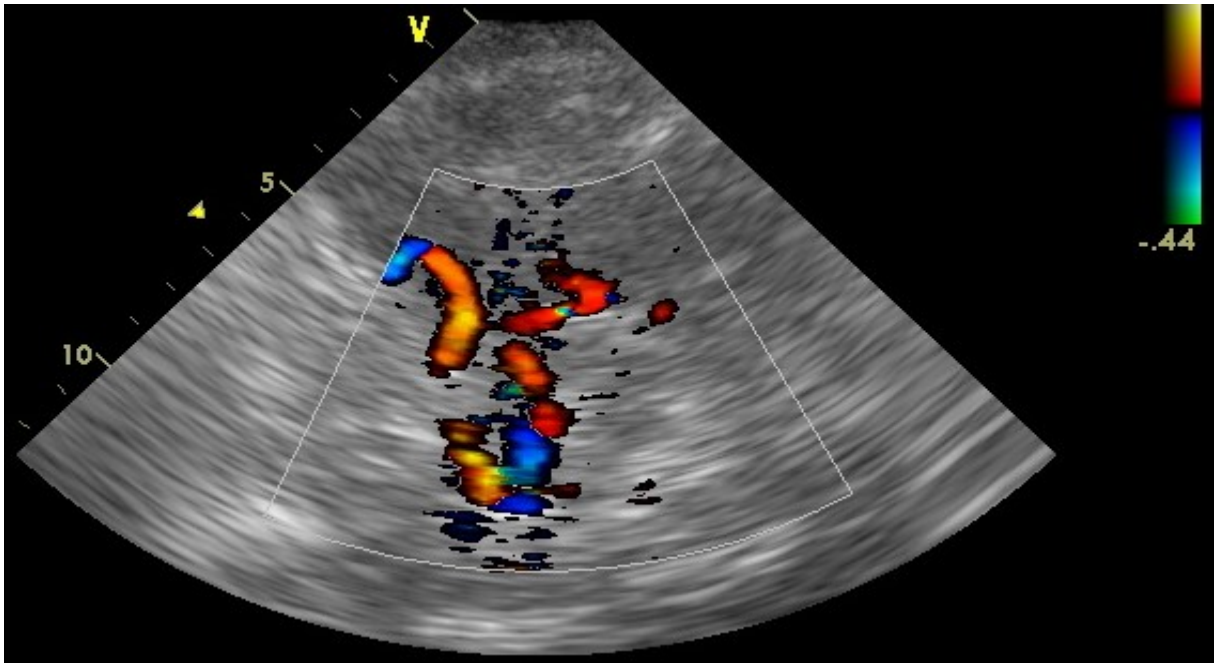


Фиг. 7: Разпределение на пациентите според засегнатата интракраниална артерия.

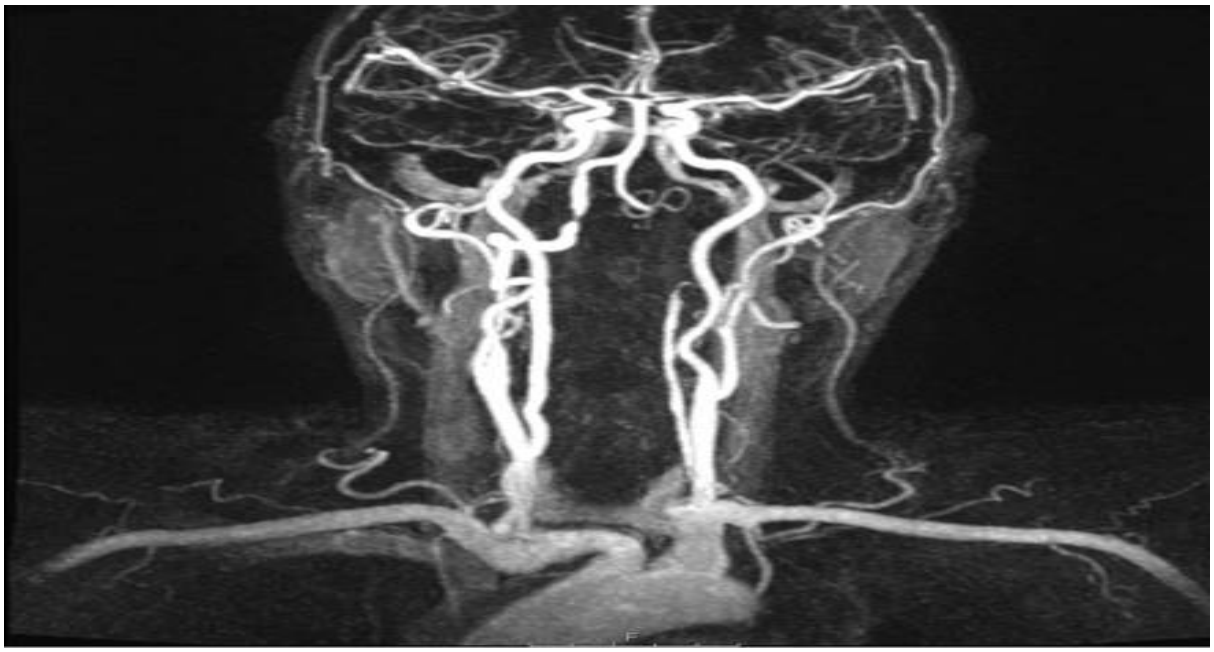
По отношение на **степента на стенозиране** участниците са разпределени в 2 категории: пациенти с умерени (50%-69%) интракраниални стенози и пациенти с високостепенни (>70%) интракраниални стенози (фиг. 8, 9, 10).



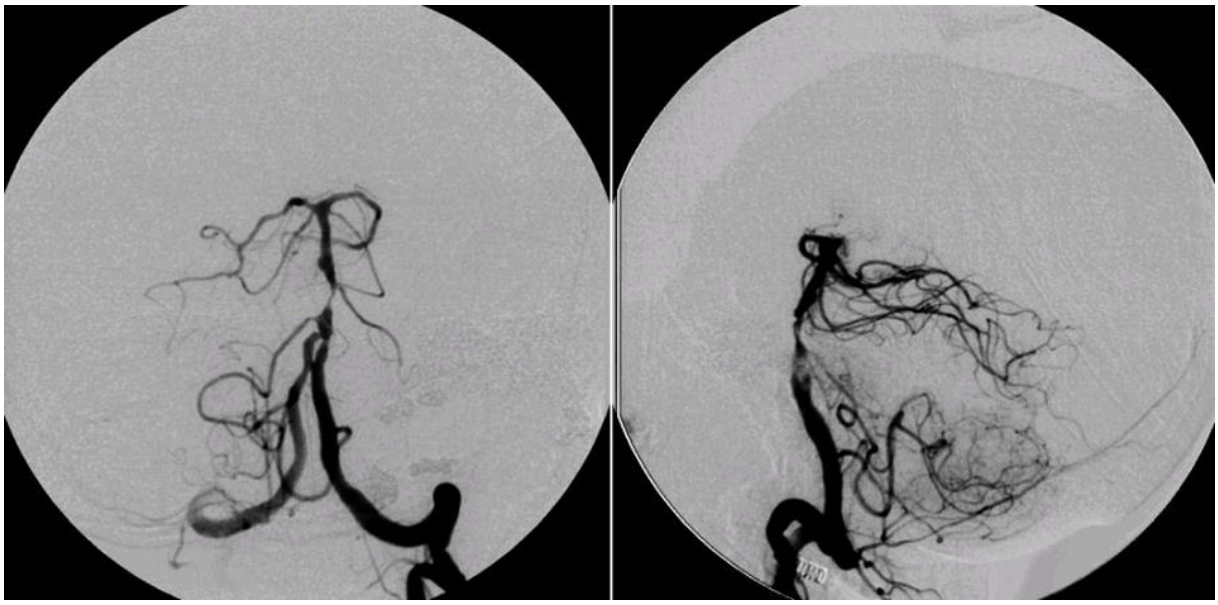
Фиг. 8: Невросонографски данни за високостепенна стеноза на СМА.



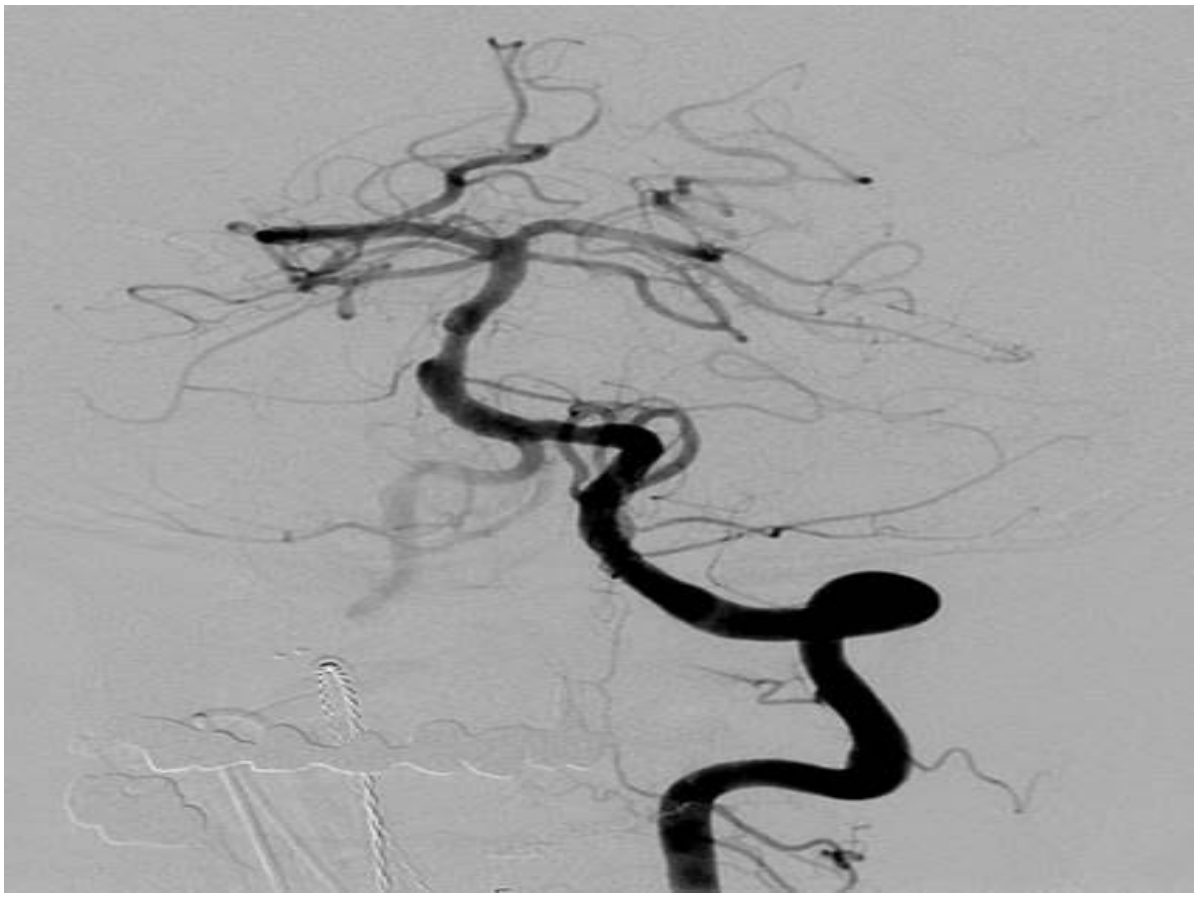
Фиг. 9: Невросонографски данни за високостепенна стеноза на ЗМА.



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

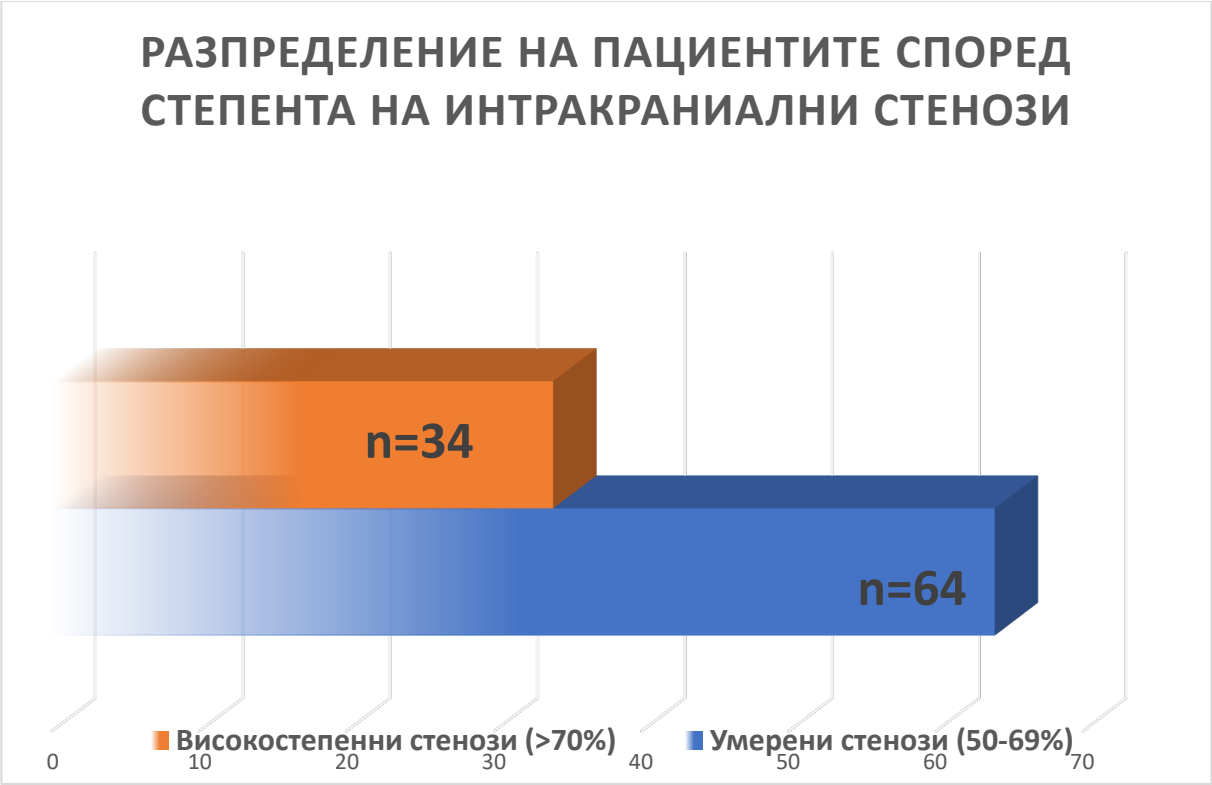


Фиг. 11: Ангиографски данни за стеноза на базиларната артерия.



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

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



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

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

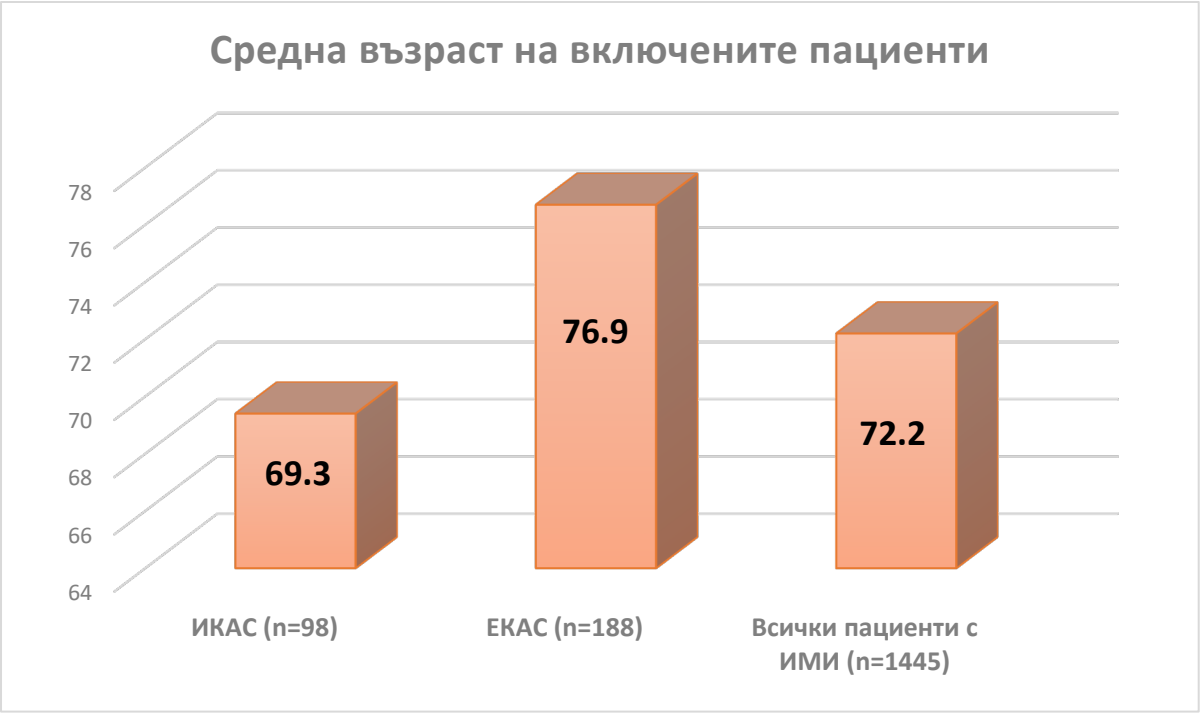
2. Рискови фактори за развитието на интракраниални стенози:

- **<u>Пол, възраст и етническа принадлежност</u>**:

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

Анализът на нашите резултати установява сигнификантна разлика между възрастта на пациентите с интра- и екстракраниални стенози, като възрастта на пациентите с

интракраниални стенози (69.3 години, SD=14.86) е по-ниска от възрастта на пациентите с екстракраниални стенози (76.9 години, SD=11.65, p<0.001) (фиг. 14, табл. 1).



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

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

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

Таблица 1: Сравнителен анализ на изследваните групи по възраст.

Според нашите резултати, симптоматичните интракраниални атеросклеротични стенози се установяват със сравнима честота сред представителите на мъжкия пол (n=57,

58.2%) и на женския пол (n=41, 41.8%) (фиг. 15). При разпределението на симптоматичните екстракраниални стенози също не се установяват статистически значими полови различия (фиг. 16).

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



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



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

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

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

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

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

- **<u>Артериална хипертония</u>**:

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

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

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



Фиг 17. Разпределение на пациентите с ИКАС и АХ.



Фиг 18. Разпределение на пациентите с ЕКАС и АХ.

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

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

- **Захарен диабет тип 2:**

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

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

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



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



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

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

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

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

- **Дислипидемия:**

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

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



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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Изследвахме честотата на рецидивите на исхемични мозъчни инсулти сред пациентите с високостепенни и умерени интракраниални стенози. Сред пациентите с

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

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

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

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

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

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

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

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



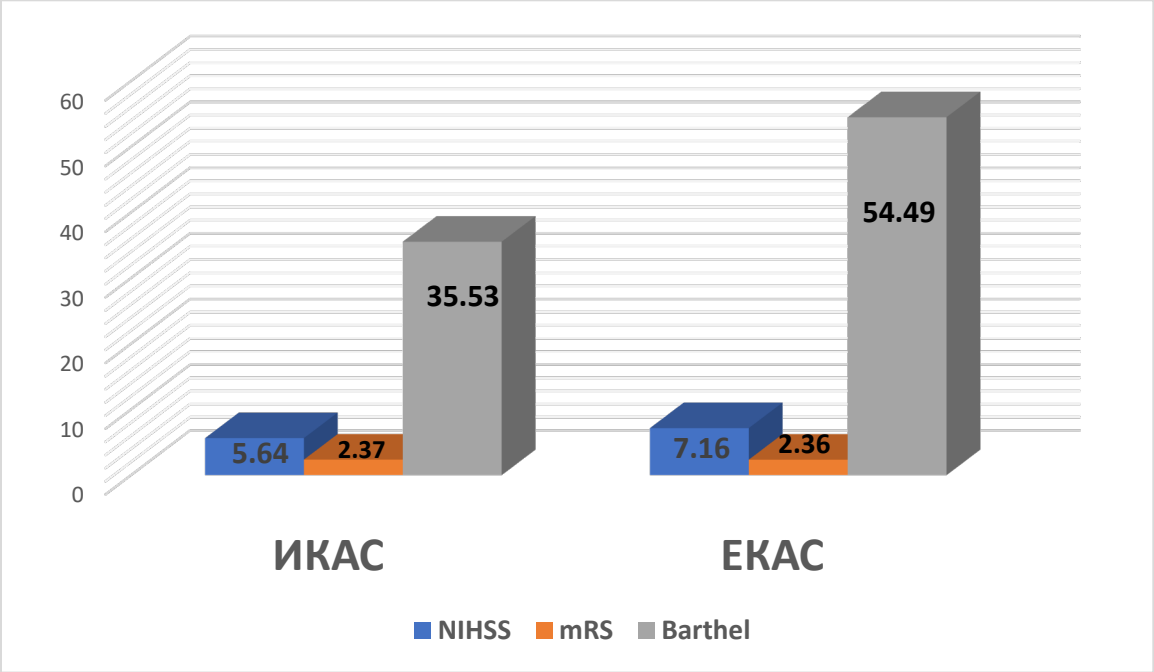
Фиг. 23: Разпределение на повторните мозъчносъдови инциденти при пациентите с интракраниални стенози по време на 3-месечния период на проследяване.

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

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

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

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



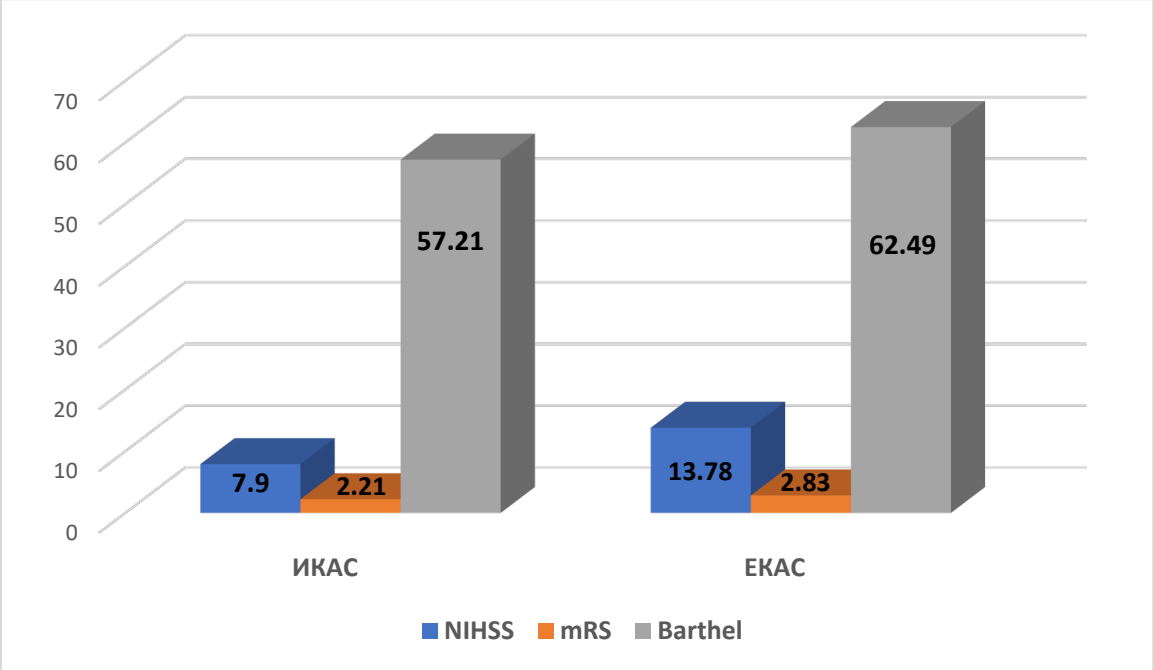
Фиг. 24: Оценка на тежестта на неврологичния дефицит в острата фаза на исхемичния инсулт при пациентите с интра- и екстракраниални стенози.

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

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

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

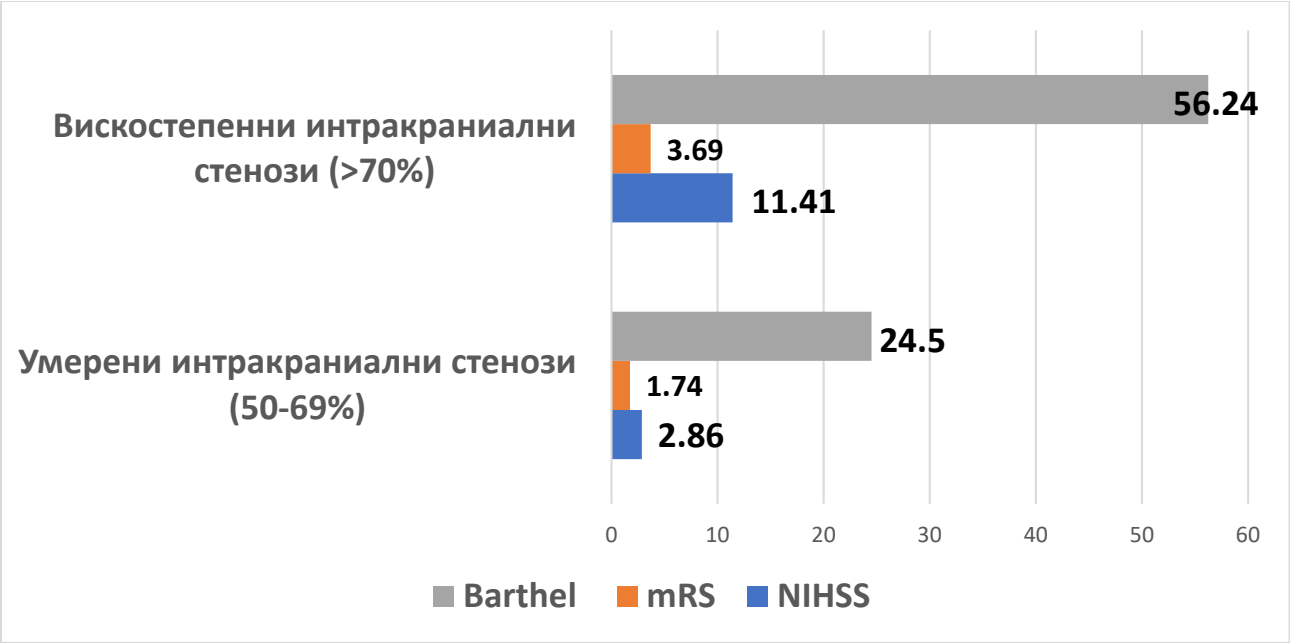
Не се установява сигнификантна разлика в тежестта на неврологичния дефицит и функционалната зависимост между пациентите с интра- и екстракраниални стенози и в края на три-месечния период на проследяване (фиг. 25).



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

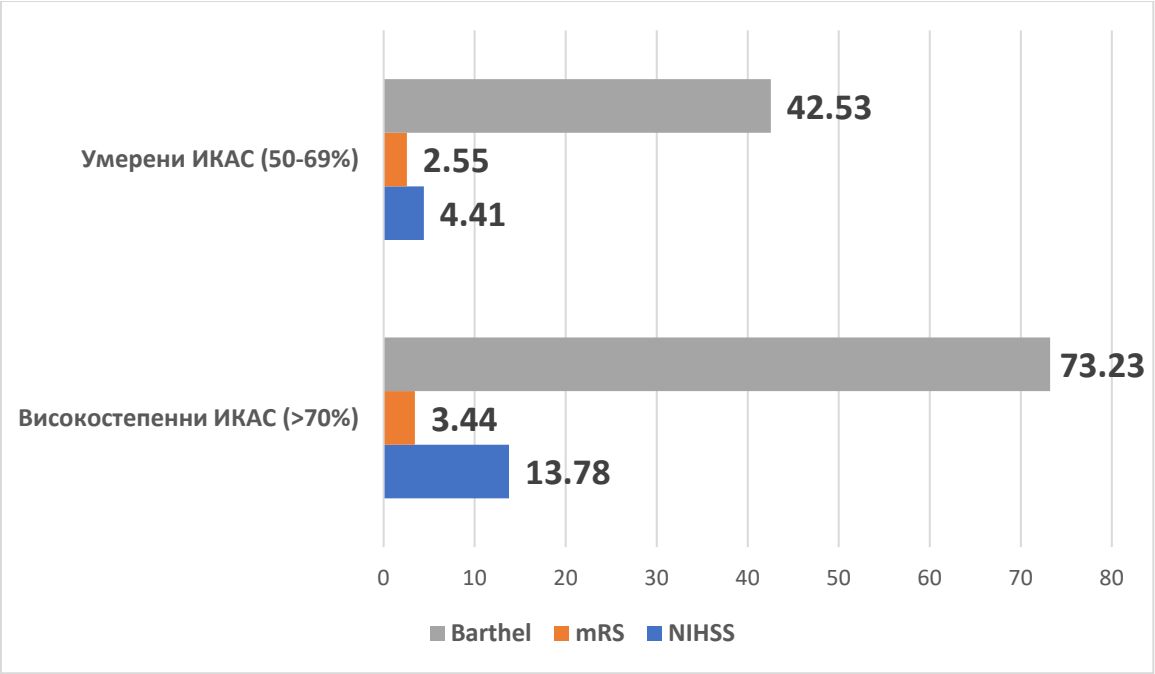
Изследвахме връзката между степента на интракраниалните стенози и тежестта на неврологичния дефицит. Оценката на неврологичната симптоматика в острата фаза на исхемичния инсулт и три месеца по-късно демонстрира различия в тежестта на неврологичния дефицит и функционалното възстановяване в зависимост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

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



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

Оценката на остатъчната неврологична симптоматика на пациентите с високостепенни симптоматични интракраниални стенози, проведена 3 месеца след включването им в проучването, установява персистиращ по-тежък неврологичен дефицит при пациентите с високостепенни (>70%) интракраниални стенози (NIHSS= 13.78, SD 14.51), респ. mRS – 3.44 (SD 1.63, $p<0.001$), в сравнение с пациентите с умерени интракраниални стенози, при които се наблюдава по-добро обратно развитие на неврологичната симптоматика – NIHSS= 4.48 т., SD 10.09), респ. mRS – 1.55 (SD 1.48, $p<0.001$) (фиг. 27).



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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



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

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



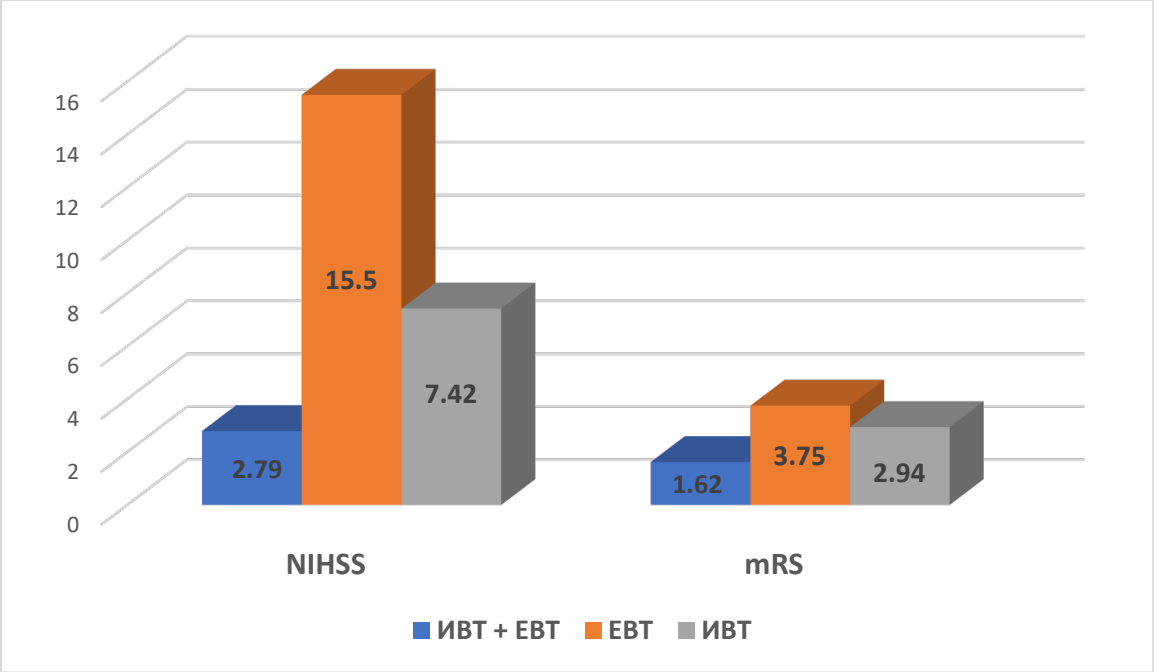
Фиг. 30: Разпределение на пациентите според ангиографския резултат от проведеното ендоваскуларно лечение.

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

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

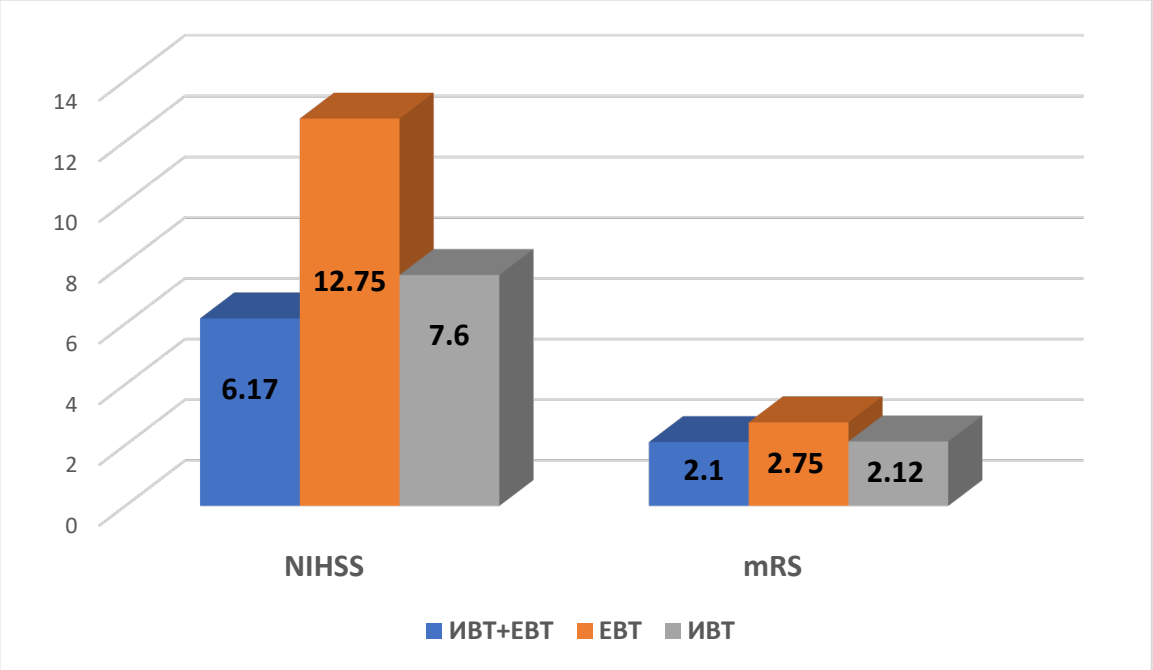
Най-лек неврологичен огнищен дефицит 24 часа след възникването на острия исхемичен инсулт се установява сред пациентите, при които е проведена комбинирана терапия от интравенозна тромболиза и ендоваскуларна терапия (ИВТ+ЕВТ) - NIHSS=2.79, а най-тежък – при пациентите, при които е проведено само ендоваскуларно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

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



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

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



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

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

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

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

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

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

Глава V: ОБСЪЖДАНЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

По-висока честота на асимптоматични интракраниални стенози е установена от Hurford и сътр. в проспективното рандомизирано проучване **OXVASC**, в което са включени общо 1368 участника. Асимптоматични стенози са доказани при 202 (14.8%) от тях. Авторите демонстрират корелация между честотата на асимптоматичните стенози и възрастта на пациентите, като в групата пациенти над 90-годишна възраст честотата на интракраниалните обструкции е най-висока – 34.6% (Hurford, R., 2020).

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

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

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

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

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

Сред изследваните от нас пациенти преобладават тези с умерени (<70%) интракраниални стенози – при 65.3% от тях. Сходни резултати демонстрират и авторите в едно от първите големи рандомизирани проучвания **WASID**, в което умерени (<70%) интракраниални стенози се установяват при 57.3% от включените пациенти (Chimowitz, M.I., 2005). Умерените стенози преобладават и в контингента на френското проучване **GESICA** - при 59% от всички участници (Mazighi, M., 2006). В **SAMMPRIS** дизайнът на проучването изисква включване само на пациенти със симптоматични високостепенни интракраниални стенози, поради което не може да се направи сравнение с нашите данни. (Chimowitz, M.I., 2011).

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

- Възраст:

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

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

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

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

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

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

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

- Пол:

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

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

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

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

- Етническа принадлежност:

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

Всички проведени до момента проучвания доказват, че с най-висока честота интракраниалните стенози се срещат сред пациенти от азиатски и африкански произход. Още в едно от първите ангиографски изследвания от 80-те години на XX век се доказва по-голямата честотата на екстракраниално стенозиране сред бялата раса, докато при африканците по-често се засягат интракраниалните сегменти на вътрешната сънна артерия, средна мозъчна артерия и базиларната артерия (Gorelick, P.B., 1984; Gorelick, P.B., 1985).

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

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

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

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

- Артериална хипертония:

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

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

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

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

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

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

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

В литературата съществуват данни за ролята на артериалната хипертония като рисков фактор за развитието и на асимптоматични интракраниални стенози. В проучване на Huang, H.W., включващо общо 1068 асимптомни участници, са установени невросонографски данни за интракраниални стенози при 63 от тях. Според анализ на получените резултати артериалната хипертония е независим рисков фактор за възникването и развитието на интракраниални стенози (Huang, H.W., 2007).

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

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

- Захарен диабет тип 2:

Според получените от нас данни ЗД тип 2 е рисков фактор за развитието на съчетани интра- и екстракраниални атеросклеротични стенози. В литературата съществуват проучвания, според които ЗД тип 2 се асоциира с развитието както на симптоматични, така и на асимптоматични интра- и екстракраниални стенози, но са малко проучванията, потвърждаващи значението му за възникване на съчетана съдова атеросклеротична обструкция.

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

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

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

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

- Дислипидемия:

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

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

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

- Тютюнопушене:

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

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

В друго голямо популационно проучване на Bos, D. и сътр. тютюнопушенето също е един от рисковите фактори с най-голямо значение за развитието на интракраниална атеросклероза сред мъжете (Bos, D., 2012).

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

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

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

- Преживяна в миналото транзиторна исхемична атака е друг рисков фактор, проучен сред пациентите, включени в нашето проучване. Нашите резултатите относно сигнификантно по-високата честота на предходна ТИА в групата пациенти с интракраниални са в подкрепа на резултатите от голямото

проспективно проучване **OXVASC**, според което преживяна ТИА е един от маркерите за развитието на интракраниални атеросклеротични стенози (Hurford, R., 2020). В проведените по-рано проучвания ролята на преживян в миналото мозъчносъдов инцидент не е проучена и дискутирана.

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

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

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

Получените от нас резултати се различават от данните на наскоро публикуваното проспективно проучване **OXVASC**, което включва общо 241 пациенти с лек исхемичен инсулт (NIHSS ≤3) или ТИА. По време на периода на проследяване от 2.8 години (средно между 1.5 и 4.6) сред пациентите със симптоматични ИКАС (94/241) са установени 14 (14.9%) нови мозъчносъдови инцидента (12 исхемични и 2 хеморагични). Една трета от всички нови исхемични инсулти са леки, (NIHSS ≤3, n=4), а останалите са с тежък неврологичен дефицит (NIHSS>4, n=8). Проведеният регресионен анализ на данните доказва сигнификантно по-висок риск от повторни мозъчносъдови инциденти при пациентите със симптоматични интракраниални стенози, докато при пациентите с асимптоматични интракраниални стенози този риск не е повишен (Hurford, R., 2020).

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

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

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

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

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

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

Според нашите данни липсва статистически значима разлика в тежестта на неврологичния дефицит в острата фаза на исхемичния инсулт и след 3-месечно проследяване между пациентите със симптоматични интра- и екстракраниални стенози. Установи се обаче, че пациентите с високостепенни интракраниални стенози (>70%) са с по-тежък неврологичен дефицит в острата фаза и по-бавно възстановяване след 3-месечно проследяване.

Нашите резултати са в съответствие с данните от проведеното от Sun P и сътр. проучване, включващо общо 2864 пациенти със симптоматични ангиографски доказани интракраниални стенози, участниците са разделени в 3 групи в зависимост от степента на стенотичния участък – първата включва пациенти с нискостепенни (<50%), втората – с умерени (50%-69%) и третата - пациенти с високостепенни (>70%) интракраниални стенози. Резултатите от това проучване доказват, че при пациентите с високостепенни стенози тежестта на неврологичния дефицит (оценен по скалата NIHSS) и функционалната активност (оценена по модифицираната скала на Rankin) са по-високи в сравнение с пациентите с умерени и нискостепенни стенози (Sun, P., 2018).

Други проучвания демонстрират противоположни резултати за влиянието на степента на стенозиране върху тежестта на неврологичния дефицит. Според проучване на Alexander MD и сътр. не степента на стенозиране, а морфологията на атеросклеротичната плака е от решаващо значение за тежестта на клиничната изява (Alexander, M.D., 2016).

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

Данните в литературата за оптималното терапевтично поведение при пациенти със симптоматични интракраниални стенози са разнопосочни.

В подкрепа на нашите резултати, демонстриращи успешна реканализация след проведеното ендоваскуларно лечение, са и данните от корейското проучване на Kang и сътр., включващо 140 пациенти с високостепенни (>70%) симптоматични ИКАС, в което авторите описват реканализация с максимален ангиографски резултат (TICI3) при 95% от пациентите (133/140). При контролните невроизобразяващи изследвания след процедурата при 13 от пациентите са наблюдавани мозъчни кръвоизливи (4 паренхимни и 9 субарахноидни), но само 1 от тях е бил симптоматичен. (Kang, D.H., 2018).

В друго проучване със 170 пациенти с исхемичен инсулт Yoon, W. и сътр., установяват, че при 40 от тях етиопатогенетична причина за исхемичния инцидент е

наличието на стеноза на интракраниална артерия. След провеждане на интракраниална ангиопластика или стентиране успешна реканализация (TICI ≥2b или TICI3) и благоприятно възстановяване в 3-месечен период на проследяване са постигнати с по-висока честота при пациентите с ИКАС (95%), в сравнение с пациентите без интракраниални стенози (81.8%). Авторите не установяват разлика в честотата на хеморагичните инциденти в двете групи пациенти (Yoon, W., 2015).

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

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

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

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

Глава VI: ИЗВОДИ

1. Симптоматични интракраниални стенози се установяват при 6.8% от целия контингент от всички последователно хоспитализирани пациенти с остър исхемичен инсулт и при 33% от всички пациенти със симптоматична атеросклеротична обструктивна патология на големите мозъчни артерии.

2. Най-често засегната от атеросклеротичния процес е средна мозъчна артерия.

3. Възрастта на пациентите със симптоматични интракраниални стенози е сигнификантно по-ниска от тази на пациентите с екстракраниални стенози.

4. Установи се разлика във вида и честотата на съдовите рискови фактори за МСБ в групите пациенти с интракраниални и екстракраниални атеросклеротични стенози. ЗД тип 2 е единственият статистически значим рисков фактор за възникването на съчетани интра- и екстракраниални стенози, докато АХ и ИБС са двата рискови фактора, които се асоциират с развитието на симптоматични екстракраниални стенози.

5. Наличието на аортна атеросклероза се асоциира в еднаква степен с развитието както на интракраниални стенози, така и на екстракраниални стенози.

6. Наличието на интра- и екстракраниални стенози обуславя повишена честота на исхемичните рецидиви в ранния 3-месечен период след острия мозъчносъдов инцидент, но без да се установява статистически значима разлика между честотата и локализацията на атеросклеротичната обструктивна патология.

7. По време на ранния постинсултен 3-месечен период на проследяване повторни исхемични мозъчносъдови инциденти възникват с по-висока честота сред пациентите с високостепенни симптоматични интракраниални стенози.

8. При пациентите със симптоматични високостепенни (>70%) интракраниални стенози се установява по-голяма тежест на неврологичния дефицит както в острата фаза на исхемичния инсулт, така и след 3-месечно проследяване.

9. Тежестта на неврологичния дефицит и функционалното възстановяване се различават сигнификантно в зависимост от избрания терапевтичен подход както 24 часа след възникването на исхемичния инсулт, така и 3 месеца по-късно. Най-лек неврологичен дефицит и най-добро функционално възстановяване се установява сред пациентите, при които е проведена комбинирана (bridging) терапия, а най-неблагоприятен е изходът при пациентите, при които е проведена само ендоваскуларна терапия (EBT).

Глава VII: ПРИНОСИ

I. Научно-теоретични:

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

II. Научно-практически:

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

Публикации във връзка с дисертационния труд

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

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

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

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

Постери:

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

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

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

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