

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА по ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“, КЛИНИКА по КАРДИОЛОГИЯ

Д-Р ГАЛИНА КИРИЛОВА ЗЛАТАНЧЕВА

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на научно-образователна степен „доктор“

ОЦЕНКА на МОРФОЛОГИЧНАТА ХАРАКТЕРИСТИКА на КАРОТИДНИ СТЕНОЗИ с IVUS - ВИРТУАЛНА ХИСТОЛОГИЯ

Научни ръководители: Проф. Добрин Йотков Василев, дм

Доц. Кирил Карамфилов Карамфилов, дм

Докторска програма „Кардиология“

София, 2022

Дисертационният труд съдържа 100 стандартни страници, 9 таблици и 17 фигури. Литературната справка се състои от 179 литературни източника

Дисертационният труд е обсъден и одобрен за защита на Катедрения съвет на Катедра „Вътрешни болести“ МУ – София.

Научно жури:

1. Доц. д-р Рая Стефанова Иванова, дм – вътрешен член за МУ – София, Катедра по вътрешни болести на МФ към МУ – София
2. Проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм – вътрешен член на МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на МФ при МУ – София
3. Проф. д-р Иво Спасов Петров, дмн – външен член за МУ – София, Аджибаден Сити Клиник Болница Токуда
4. Проф. д-р Иван Томов Груев, дм – външен член за МУ – София, Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III“
5. Проф. д-р Милена Станева Станева, дм – външен член за МУ – София, Аджибаден Болница Токуда

Резервни членове:

1. Доц. д-р Емил Иванов Манов, дм – вътрешен резервен член за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на МФ при МУ – София
2. Проф. д-р Ивайло Рилков Даскалов, дм – външен резервен член за МУ – София, Военномедицинска Академия

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 26.01.2022 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

| | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. | ВЪВЕДЕНИЕ | 6 |
| II. | ЦЕЛ и ЗАДАЧИ | 7 |
| III. | МАТЕРИАЛ и МЕТОДИ | 8 |
| IV. | РЕУЛТАТИ | 16 |
| 1. | Клинични характеристики | 16 |
| 2. | Перипроцедурни характеристики и перипроцедурни промени..... | 19 |
| 3. | Анализ на предиктори и рискови фактори за преживяемост..... | 29 |
| 4. | Обща характеристика на вътресъдовите ултразвукови находка..... | 33 |
| 5. | Фактори свързани със степента на ангиографската стеноза | 36 |
| 6. | Фактори свързани със степента на УЗ стеноза..... | 38 |
| 7. | Локализация на каротидната стеноза (унилатерална, билатерална, контралатерална оклузия) и ВСУЗО | 39 |
| V. | ДИСКУСИЯ | 40 |
| VI. | ИЗВОДИ | 57 |
| VII. | ПРИНОСИ | 58 |
| VIII. | ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД | 59 |

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На кирилица:

ВСУС – вътресъдова ултразвук сонография

ВСУЗО (вътресъдова ултразвукова оценка)

ВХ – виртуална хистология

КИН – контраст индуцирана нефропатия

КС – каротидна стеноза

КАС – каротидно артериално стентирание

КЕА – каротидна едаректомия

КАБ – каротидна артериална болест

ПНМК – преходно нарушение на мозъчното кръвообращение

ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт

УЗ – ултразвук

МЛД – минимален луменен диаметър

ПХ – плакова хеморагия

ПАБ – периферна артериална болест

ЛК – лява камера

ФИ – фракция на изтласкване

СН – сърдечна недостатъчност

МИ – миокарден инфаркт

ИБС – исхемична болест на сърцето

КАБ – коронарна артериална болест

ЗД – захарен диабет

САН – систолно артериално налягане

ДАН – диастолно артериално налягане

ПМ – предсърдно мъждене

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

ХБН – хронична бъбречна недостатъчност

ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

ФП – фиброзно съдържание на плака

ФЛП – фибро-липидо съдържание на плаката

НЯ – некротично ядро

ТСО – телесистолен обем

На латиница:

NYHA - New York Heart Association

GFR –скорост на гломерулната филтрация

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

MAE - major adverse event

RCT – randomized controlled trials

ACR - albumin to creatinine ratio

BMI – body mass index

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Сигнификантната атеросклеротична болест на каротидната артерия се среща в 2% до 8% от общата популация, което я прави сравнително честа патология. Значително по-разпространена е при пациенти със захарен диабет, коронарна артериална болест и периферна артериална болест [1-3].

Атеросклеротичното заболяване на каротидната артерия е свързано с риск от инсулт. Той е водеща причина за смърт в световен мащаб и една от най-честите причини за трайно увреждане, което го прави значителна финансова тежест за системите на здравеопазване [4,5]. Разбирането на морфологията на съдържанието и структурното разпределение на състава на плаките и степента на стесняване на съдовете в патогенезата на исхемичния инсулт, би повлияло на стратегиите за лечение. Също така може да спомогне за идентифициране на пациенти с особено висок риск от инсулт [6-9].

Успешното прилагане на конвенционалната (в сива скала) вътресъдова ултразвукова сонография (ВСУС) в коронарните артерии доведе до приложението ѝ в екстракраниалните и интракраниалните артерии. Чрез ВСУС може да се визуализира морфологичният вид на интраартериалната и интравенозната циркулация. Също така може да оценява прогресията и регресията на каротидната плака. С отлична резолюция е и предоставя изображения на напречно сечение на артериалната стена и на лумена, идентифицира състава и степента на атеросклеротична плака. Напоследък ВСУС също се използва за идентифициране и характеризиране на аневризма, дисекция и тромб на каротидната артерия [10-12].

Чрез ВСУС могат да се идентифицират високорискови пациенти, които трябва да бъдат лекувани по-активно медикаментозно и с механична терапия. Също така метода може да доведе до намаляване на процента на усложнения след терапевтична процедура, включително и до идентифициране на постпроцедурното съдово подобрение. ВСУС понастоящем е недостатъчно използван диагностичен метод при лечение на екстракраниални и интракраниални артериални заболявания. Чрез техническия напредък в различни ВСУС техники и наличието на по-малки размери на катетрите, интраартериалните и интравенозните съдове вече могат да се визуализират по-добре. Това води до по-точна информация, която може да бъде получена преди и след медикаментозно или ендоваскуларно лечение [13,14].

II. ЦЕЛ и ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се определят морфологичните характеристики на каротидните плаки чрез ВСУС-ВХ и влиянието им върху процедурните и перипроцедурните промени при стентирание на каротидните артерии, както и да се анализират предикторите на преживяемост при тези пациенти, в средносрочен период на проследяване.

ЗАДАЧИ

1. Да се определят клиничните характеристики и рисковия профил на пациентите с каротидни стенози.
2. Да се определят процедурните характеристики и перипроцедурните промени при стентирание на каротидните артерии (включително и перипроцедурни усложнения), при пациентите от двете групи – с и без ВСУС.
3. Да се анализират предикторите и рисковите фактори на преживяемост за всички пациенти.
4. Да се оцени връзката на локализацията, ангиографската находка, избора на стент и перипроцедурните резултати от параметрите получени от ВСУС оценка.
5. Да се оцени хистологичния състав на атеросклеротичните плаки, с виртуална хистология, и значението му за клиничната практика.

III. МАТЕРИАЛ и МЕТОДИ

A. Материал

В дисертационния труд са включени 139 пациента, от месец януари 2015 година до месец декември 2019 година. Всички са били хоспитализирани в Клиниката по кардиология на УМБАЛ „Александровска“. Осъществени са интервенции на 192 каротидни артерии. Пациентите са насочени за инвазивна оценка и терапия при наличие на високостепенна стеноза на каротидна артерия едно или двустранно при стандартно ехографско изследване на съдовете. При над половината от насочените за инвазивна оценка пациенти (352 насочени за каротидна ангиография), не можахме да потвърдим наличие на ангиографски сигнификантна стеноза (процентна диаметър стеноза над 50%, %ДС). Това ни насочи да изследваме зависимостта на ангиографската стеноза от показателите от вътресъдовата ехография на каротидните артерии, която дава максимална информация за големината, разпределението и структурата на атеросклеротичната плака в сънните артерии.

Пациентите бяха разделени на две групи с ВСУС (33 пациента, 23.7%) и без ВСУЗО (106 пациента, 76.3%). При пациентите с ВСУС беше приложена и оценка на хистологичния състав на каротидните плаки с метода на виртуална хистология. Данните за пациентите са събрани при тяхната хоспитализация, от близките и придружаващата медицинска документация. За симптоматични пациенти сме дефинирали тези с изява на неврологична симптоматика в рамките на последните 6 месеца преди хоспитализацията. Асимптоматични, тези които в последните 6 месеца не са проявявали неврологична симптоматика.

Проследяването на включените в проучването пациенти е извършено чрез контакт с тях или техни близки. Средният период на проследяване е 40 ± 23 месеца. По отношение на рехоспитализациите сме обособили няколко групи – според това дали е за интервенция на другата каротидна артерия (ако е била с билатерално засягане), дали има установена рестеноза в мястото на таргетната лезия (TLR – target lesion revascularization), или стеноза

на същия съд, но с локализация извън таргетната лезия (TVR – target vessel revascularization).

Преживяемостта е изчислена спрямо броя на преживените месеци след дехоспитализацията. Смъртността е класифицирана като сърдечно-съдова, мозъчно-съдова или смърт от друго заболяване несвързано с изброените до тук, или без установена причина.

Сърдечно-съдова смърт приехме тази, която е свързана с фатален МИ, внезапна сърдена смърт, СН довела до фатален изход, смърт резултат от инсулт, сърдечно-съдови усложнения, като мозъчен инсулт, хеморагия и перипроцедурни усложнения.

Мозъчно-съдова смърт приехме свързана с фатален ИМИ, хеморагичен мозъчен инсулт с фатален край, перипроцедурни усложнения.

Смърт от друго заболяване, приехме тази, която е резултат от онкологични заболявания, белодробни заболявания, инфекция, сепсис, травма, органна недостатъчност, различна от сърдечно-съдова, резултат от други (несвързани със ССС) заболявания.

За целите на настоящия дисертационен труд са дефинирани няколко понятия според Европейските препоръки – каротидна стеноза, транзиторна исхемична атака, исхемичен мозъчен инсулт.

Като **сигнификантна стеноза на каротидната артерия** се определя над 50% стеснение на лумена на екстракраниалната вътрешна каротидна артерия или булбуса на общата каротидна артерия.

Транзиторната исхемична атака се дефинира като краткотраен епизод на неврологична дисфункция резултат от фокална временна мозъчна исхемия, която не е свързана с признаци на остър мозъчен инсулт.

Исхемичен инсулт е дефиниран като епизод на неврологична дисфункция причинена от фокален мозъчен или ретинален инфаркт. Като мозъчния или ретинален инфаркт е мозъчна и ретинална клетъчна смърт причинена от исхемия, основавайки се на хистопатологични, изобразителни или клинични доказателства за трайно увреждане.

При всеки пациент беше изчислена скоростта на гломерулната филтрация (GFR, по MDRD и Cockcroft Gault). Като хронично бъбречно увреждане дефинирахме GFR под 60 ml/min/1.73m² за най-малко 3 месеца.

Информирано съгласие

Всички пациенти включени в проучването бяха подробно запознати с естеството на процедурата и подписаха информирано съгласие.

Критерии за включване

- Пациенти над 18 г възраст
- Доказана с неизвазивно или с инвазивно изследване сигнификантна стеноза на каротидната артерия

Исключващи критерий

- Възраст под 18 г
- Хеморагичен мозъчен инсулт
- Остра бъбречна недостатъчност
- Бременност

В. Методи

В настоящия дисертационен труд са използвани клинични (анамнеза и физикален преглед), инструментални (неинвазивни и инвазивни), лабораторни и статистически методи.

Анамнеза

На всички участници в проучването са снети анамнестични данни относно настоящите оплаквания и тяхната давност, съпътстващи и минали заболявания, рискови фактори и фамилна обремененост за сърдечно-съдови заболявания.

Физикален преглед

На всеки пациент е направен подробен физикален преглед по системи. Информацията е отразена в документацията на всеки.

Лабораторни методи

В Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска“ са изследвани стандартните лабораторни показатели – пълна кръвна картина, биохимия – креатинин, електролити – Калий, Натрий; АСАТ, АЛАТ, маркери за миокардна некроза – СРК, СРК-МВ, hs-тропонин; мастен профил – общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди; коагулационен статус.

Инструментални неинвазивни методи

➤ **Електрокардиограма**

При всички пациенти е проведен пълен 12-канален ЕКГ запис (периферни и прекордиални отвеждания) със скорост 25 mm/s.

➤ **Ехокардиография**

В настоящето проучване са използвани два ехокардиографски апарата – Aloka ProSound Alpha и General Electric vivid E95. Използван е трансдюсер излъчващ вълни между 4-7 MHz. Всички измервания са направени в покой съгласно Европейската асоциация по образна диагностика на сърдечно-съдови заболявания (EACVI).

➤ **Инструментални инвазивни методи**

Каротидна ангиография е проведена при всички пациенти с апарат General Electric. Проведена е успешна реваскуларизацията чрез стентирание и балонна ангиопластика. С апарат Vulcano модел S5 е осъществен ВСУС, също така и виртуалната хистология.

Каротидната ангиография е инвазивно изследване, с което се доказва или изключва наличието на каротидна болест. Изследването е проведено след подписано информирано съгласие от всички пациенти. Осъществява се чрез съдов достъп – радиална или феморална артерия, след прилагане на локална анестезия. При извършването на процедурата се използва йод-контрастно вещество за изобразяване на каротидните артерии. При провеждането на изследването се извършва ангиография на каротидните артерии двустранно. Преди осъществяване на интервенция се поставя устройство за дистална протекция. ВСУС се използва успешно за подпомагане на измерванията преди и след перкутанна транслуминална балонна ангиопластика (ПТА) и поставяне на стент.

Функцията на ВСУС се основа на следните принципи:

- преобразуване на електрическата енергия в звукови вълни чрез пиезоелектрични кристали;
- предаване и откриване на отразени звукови вълни от тъкани, използващи същите пиезоелектрични кристали, преобразувател и преобразуване обратно на получените звукови вълни в електрически сигнал;
- усилване и обработка на този електрически сигнал и преобразуване в изображение;
- прожектиране на това изображение на екрана на компютъра на устройството, откъдето то може да бъде анализирано или съхранено.

Има два вида ВСУС катетри: механично въртящ се едноелементен трансдюсер и синтетична направлявана фазирана решетка. Механичният катетър има пиезоелектричен преобразувател, поставен на ръба на гъвкав вал, който се завърта и напредва или изтегля, за да сканира артерията в защитна обвивка. Системите, които се използват напоследък, са устройства с висока разделителна способност, работещи на честоти между 40 и 60 MHz но те за момента не могат да генерират образ с виртуална хистология. За това за настоящето изследване е използван само трансдюсер 20-MHz масив със синтетична апертура катетърът има 64 малки трансдюсера, постоянно вградени около обиколката на ръба на катетъра. Изображенията в напречно сечение се произвеждат с помощта на въртящ се лъч с електронно фазирана решетка, образуващ без необходимото механично завъртане на катетъра, докато е напреднал или изтеглен в артерията.

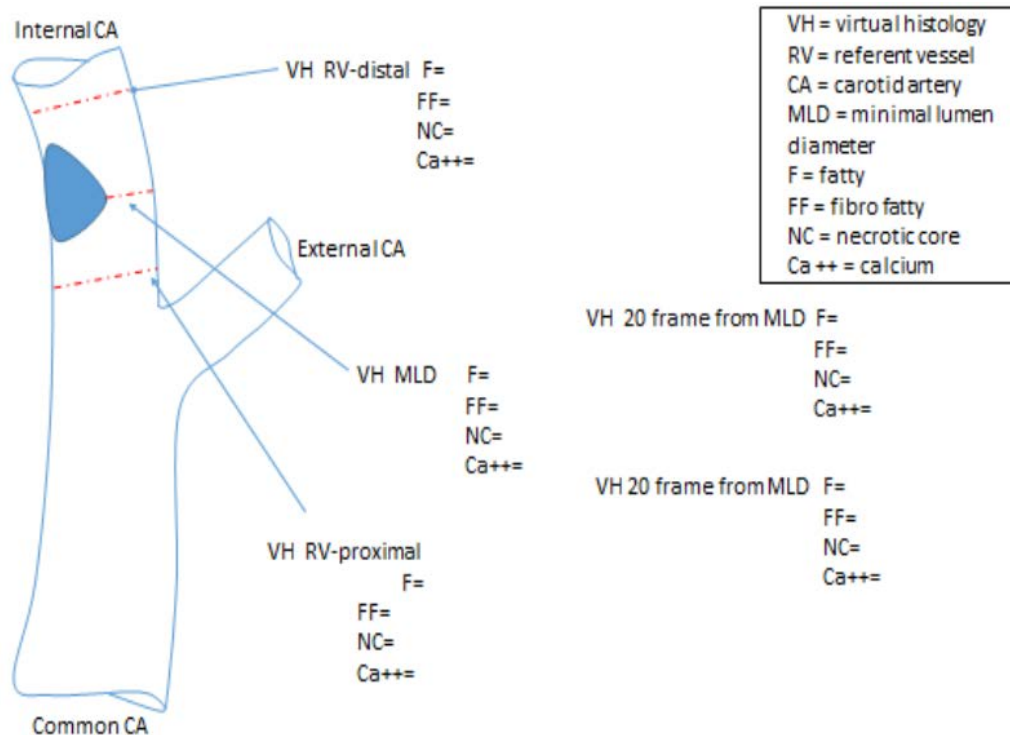
Интензитетът на отразените сигнали, които се събират от интраваскуларния сонографски преобразувател, позволяват създаването на конвенционални изображения в сива скала. Сигналите с ниска ехогенност се кодират като тъмно сиви или черни, докато силно ехогенните сигнали се кодират като светлосиви или бели. Най-силното отражение на ултразвука идва от колагена и калция. Адвентицията на коронарните артерии е много богата на колаген и изглежда като най-ярката структура в некалцифициран сегмент. Външната еластична ламина (ЕЛ) се намира между адвентицията и медията, предимно мускулна и обикновено ехолуцентна (тъмна). В нормалните, неатеросклеротични артерии дебелината на медията обикновено е 200 μm . Вътрешната ЕЛ отделя медията от най-вътрешната структура на артерията, интимата, покрита от един слой ендотелни клетки.

Дебелината на интимата се увеличава с възрастта и обикновено е 200 μm на 40-годишна възраст, създавайки класическия трислоен вид на нормална коронарна артерия чрез ВСУ. Удебеляването на интимата е първата патофизиологична промяна, свързана с атеросклерозата. С натрупването на плака, интимата и вътрешната ЕЛ са склонни към сливане и отделянето от медията е трудно да се оцени.

ВСУС-ВХ позволява тъканна характеристика на съдовите лезии. Формирането на изображение се основава на спектралния анализ на първичната необработена обратно разсеяна ултразвукова вълна (радиочестотен сигнал). Този метод има изчислена аксиална разделителна способност (въз основа на разделителната способност на 20-MHz ВСУС катетър) от приблизително 200 μm . Спектралните сигнатури на четири типа тъкани (фиброзна тъкан, фибромастна тъкан, некротична сърцевина и плътен калций) са определени *in vitro*. Тези подписи се програмират в софтуера на ВСУС конзола или в самостоятелен софтуерен пакет за офлайн анализ на данните за пациента. Компонентите на плаката на радиочестотния ВСУС са цветно кодирани като плътен калций – бял цвят, некротична сърцевина - червен цвят, фибромастна – светлозелен цвят, и фиброзна тъкан тъмнозелен цвят. *Ex vivo* валидирането на ВХ изображения директно с хистопатологичните секции осигурява точност до 97%.

Интервенционалното изследване и лечение, както и ангиографският анализ в нашето проучване са осъществени от опитни оператури.

Съставихме схема за ВСУ анализ на пациентите в дисертационни труд:



Фиг. 9 Схема на ВСУ-ВХ анализ

Основните точки, където е направен анализа на каротидните плаки, са в мястото на минимален луменен диаметър (MLD) и дистално и проксимално на референтния съд (RV).

➤ **Статистически методи**

Общи статистически методи:

Продължителните параметри са представени като средна стойност, плюс-минус едно стандартно отклонение; ако разпределението на параметъра не е нормално, е дадена медианата с интерквартилен обхват. Всички данни са тествани за нормално разпределение с тестовете на Колмогоров – Смирнов. Интервалните и номиналните данни са представени като проценти или отношения. Стюdent т-тестът е използван в зависимост от проследявания (съответно сравняван) параметър при Гаусово разпределение на данните. Ман –Уитни или Уилкоксон знаковият тест е използван тогава когато данните не са били с правилно разпределение.

Тестът хи-квадрат е използван за сравнение на честоти и проценти, като при очакван бой единици в клетка под 5 е използван точният тест на Фишер.

При наличие на повече от две групи в даден параметър е направен дисперсионен анализ - едностранен ANOVA тест.

Осъществени са корелационен анализ за извеждане на предикторите на смъртност, общо количество сърдечни неблагоприятни събития както и честота на перипроцедурна мионекроза (съгласно третата дефиниция на миокардния инфаркт).

За определяне на клиничните предиктори на изброените крайни показатели е направен множествен регресионен анализ, с последователна елиминация назад, с критерий за влизане в модела $p < 0.1$, оставане в модела при $p < 0.05$ – логистичен или Кокс регресионен анализ при наличие на регистрирано време за даден показател.

За оценка влиянието на даден параметър върху преживяемостта се построиха Каплан – Майер криви на преживяемостта с лог – ранг тест за оценка на статистическата разлика.

Receiver-operator-curve (ROC) анализ е направен за идентифициране на критичните стойности за предиктори, както и за определяне на чувствителността и специфичността на дадена стойност. За ниво на сигнификантност е прието $p < 0.05$.

Поради малкият брой пациенти с ВСУС, за допълнителна верификация на сигнификантността на намерените разлики се осъществи Bootstrap resampling. Методът дава възможност за вътрешно валидиране на резултатите.

Статистическата оценка е проведена на няколко етапа:

1. Сравнение на разликите в групите с и без ВСУЗО (вътресъдова ултразвукова оценка) – за *целия* период на наблюдение на пациенти с каротидно стентирание. Оценена е разликата в преживяемостта между двете групи и факторите асоциирани със смъртността;
2. Оценка на връзката на локализацията, ангиографската находка, избора на стент и перипроцедурните резултати от параметрите получени от вътресъдова ултразвукова оценка и хистологичния състав на атеросклеротичните плаки, оценен с виртуална хистология;

3. Оценка на независимите предиктори за постигане на оптимален резултат при стентиране на каротидни артерии.

IV. РЕЗУЛТАТИ

Проведено е сравнение на разликите в групите с и без ВСУЗО (вътресъдова ултразвукова оценка) – за *целия* период на наблюдение на пациенти с каротидно стентиране. При всички третиранни пациенти в групата с ВСУЗО процедурата е осъществена успешно. При 10 пациента са обследвани и двете каротидни артерии преди интервенционалното лечение. Общо 40 артерии са изследвани с вътресъдова ехография.

1. Клинични характеристики:

В таблица 2 са представени клиничните характеристики на пациентите с и без ВСУЗО. От представените резултати се вижда, че пациентите в групата с ВСУЗО са със сигнификантно по-ниска честота на артериалната хипертония и нито един пациент в тази група не е претърпял предходна сърдечна оперативна интервенция. И двете групи са

пациенти, които понастоящем и/или в миналото са имали стенокардия или стенокардно подобна симптоматика (85% с/у 79%, с ВСУЗО и без ВСУЗО, $p=.332$). Между двете групи не се установява разлика в честотата на коронарната болест на сърцето (50%), като 36% от пациентите с ВСУЗО и 44% от болните без ВСУЗО са с многоклонова коронарна болест ($p=.421$). Макар и несигнификантно, но по-често пациентите без ВСУЗО са имали предходен миокарден инфаркт (всички типове), като това е основно за сметка на по-голяма честота на преживяния преден инфаркт с СТЕ (0% срещу 4%, ВСУЗО с/у без ВСУЗО, $p=.045$). От друга страна пациентите с ВСУЗО са по-често диабетици и имат двойно по-висока честота на ХОББ. Интересно наблюдение е, че честотата на периферносъдовата болест, засягаща аортата и артериите на долните крайници, макар и несигнификантна, е по-висока в групата без ВСУЗО. Тези разлики се дължат на това, че проучването не е рандомизирано, а е тип регистър, с възможни отклонения поради тип пациенти приети в клиниката. В тази връзка е важно да се отбележи, че по-голямата част от пациентите включени в настоящия анализ имат предходно диагностицирана високостепенна стеноза на каротидните артерии, като те нямат допълнителна неинвазивна оценка. За сметка на това е направена максимална инвазивна такава.

По отношение на бъбречната функция над една трета от болните и в двете групи са с бъбречна недостатъчност (дефинирана като скорост на гломерулна филтрация под 60 мл/мин/1.73м²) – 33% с/у 34%, с ВСУЗО и без ВСУЗО, $p=.798$. Няма разлика между групите и в нарастването на креатинина постпроцедурно (4% с/у 2%, $p=.651$). Т.е. групите са добре балансирани относно риск от бъбречна увреда, с висока честота на хронична бъбречна недостатъчност.

По отношение на сърдечния риск двете групи са балансирани – показателите от ехокардиографското изследване не показват сигнификантни разлики. Не се установяват разлики във левокамерната фракция на изтласкване (ФИ) – в групата с ВСУЗО тя е $61\% \pm 9\%$ срещу $58\% \pm 9\%$ в групата без УЗ ($p=.063$). Установи се тренд към по-изразена левокамерна хипертрофия (ЛКХ) в групата без УЗ изследване – дебелината на междукамерната преграда е 12.1 ± 1.9 мм с/у 12.5 ± 1.9 , $p=.090$ и задна стена на ЛК – 11.5 ± 1.7 мм с/у 12.5 ± 1.7 мм, $p=.009$, за пациенти с ВСУЗО с/у без ВСУЗО. Това вероятно е свързано с по-високата честота на артериална хипертония, установена по-горе. Степента

на митрална регургитация ($p=.501$) и кинетични нарушения ($p=.441$) не се различават между двете групи.

В таблица 3 са представени разликите в лечението на пациентите в двете групи. Прави впечатление високият процент на прием на статин при всички пациенти (над 90%) и не високото (около 60%) приложение на ACE инхибитор или сартан. Неочаквана находка е сигнификантно по-високата честота на приложение на бета-блокери, което вероятно е свързано с по-високата честота на артериална хипертония и малко по-високата честота на многоклонова коронарна болест. По отношение на антиагрегантната терапия се вижда, че болшинството пациенти са третирани с клопидогрел. В групата без УЗ контрол 12.9% (18/106) от пациентите са приемали антикоагулант, докато с антикоагулантна терапия са били 2.9% (4/33) от пациентите с УЗ контрол ($p=.504$). Макар, че разликата не е статистически сигнификантна е важна и вероятно обусловена от сигнификантната разлика в честотата на предсърдно мъждене – 12% в групата с УЗ контрол и 29% в групата без ($p=.021$). Въпреки това сравнявайки честотата на антикоагулантна терапия и на предсърдно мъждене виждаме, че около половината от пациентите с аритмия не са получили антикоагулант.

Важно е да се отбележи, че 87% процента от пациентите, които са интервенирани в нашето проучване са симптомни – повече от половината са с предходен исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), а останалата част са имали епизод на ПНМК в преходните 1-3 месеца преди интервенцията. Останалите безсимптомни болни са били интервенирани поради наличието на високостепенни стенози (>90% в диаметър).

В обобщение, може да се каже, че групите с и без ВСУЗО, са със сравнително балансиран сърдечносъдов рисков профил, като по-високата честота на артериалната хипертония в едната група се балансира с по-голяма честота на диабет в другата. Общото и за двете групи е като цяло много високия рисков профил за настъпване на неблагоприятни сърдечносъдови събития и много високата честота на симптомни болни, при които е осъществена интервенционална процедура.

Таблица 2. Клинични характеристики на пациентите с и без ВСУЗО.

| Клиничен параметър | ВСУЗО (n=33), брой (%) | Без ВСУЗО (n=106), брой (%) | p |
|--------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|------|
| Възраст | 67±12 | 67±10 | .850 |
| Пол, мъже | 20 (61) | 76 (72) | .203 |
| Артериална хипертония | 28 (85) | 105 (99) | .034 |
| Пушене | 21 (64) | 85 (81) | .113 |
| Дислипидемия | 30 (91) | 105 (99) | .506 |
| Захарен диабет | 12 (36) | 27 (26) | .274 |
| Преживян ОМИ | 1 (3) | 15 (15) | .065 |
| Предходна ПКИ | 19 (58) | 58 (55) | .775 |
| Предходна сърдечна хирургия | 0 | 8 (8) | .004 |
| Периферносъдова болест | 6 (18) | 27 (26) | .311 |
| Предходно ПНМК | 13 (39) | 51 (48) | .384 |
| Предходен ИМИ | 16 (48) | 55 (52) | .664 |
| Известна преди хоспитализацията каротидна болест | 27 (82) | 88 (83) | .875 |
| ХОББ | 6 (18) | 10 (9) | .243 |

Таблица 3 Лечение на пациентите с каротидно стентирание

| | ВСУЗО (n=33), брой (%) | Без ВСУЗО (n=106), брой (%) | p |
|-------------|---------------------------|--------------------------------|------|
| Клопидогрел | 28 (85) | 91 (86) | .865 |
| Аспирин | 32 (97) | 102 (96) | .843 |
| Бета блокер | 15 (45) | 69 (65) | .044 |

| | | | |
|-------------------------------|---------|---------|------|
| АСЕ инхибитор | 15 (45) | 37 (35) | .277 |
| АРБ | 6 (18) | 26 (25) | .394 |
| Калциев антагонист | 7 (21) | 34 (32) | .208 |
| Статин | 32 (97) | 97 (92) | .361 |
| Алдостеронов инхибитор | 3 (9) | 9 (9) | .953 |

2. Процедурни характеристики и перипроцедурни промени

Всички пациенти и в двете групи са били финализирани успешно с имплантация на стент. Локализацията на таргетната лезия е била в дясна каротидна артерия в 42% от пациентите с ВСУЗО и при 47% от пациентите без УЗ оценка ($p=.636$). Двустранни стенози бяха установени при 18% от болните с ВСУЗО и при 28% от тези без ($p=.217$); съответно оклузия на контралатералната каротидна артерия се намери при 6% с ВСУЗО и 11% без ВСУЗО ($p=.310$). Над 95% и в двете групи са били осъществени с поставяне на устройство за дистална протекция ($p=.953$).

Ангиографските и хемодинамични характеристики на двете групи са представени в таблица 4. Както се вижда от представените данни, няма разлика между двете групи по отношение степента на стенозата, нейната дължина (оценена индиректно чрез дължината на използвания стент), както и в размера на съдовете, които са стентирани. Усреднено в групата с ВСУЗО са имплантирани 1.2 ± 0.5 срещу 1.1 ± 0.4 стента в групата без ВСУЗО ($p=.466$); макар да няма директен биологичен смисъл, този параметър показва малко по-голям брой имплантирани стентове за покритие на цялата лезия при групата с УЗ контрол. Освен това се вижда, че в тази група има малко по-голяма дължина на стентовете, които са имплантирани. Това води до извода, че ВСУЗО дава по-добра информация за анатомичното разположение на стенозата и по-добро покритие със стент.

Относно хемодинамичните промени може да се отбележи, че групата с ВСУЗО е с по-ниски стойности на систолното и диастолното артериално налягане (САН) преди интервенцията, която разлика изчезва след процедурата (таблица 3). От друга страна и систолното и диастолното наляганя са сигнификантно по-ниски след процедурата, без

значение дали интервенцията е водена под УЗ или ангиографски контрол ($p < .001$ и за двата параметъра). Сърдечната честота, от друга страна, не се променя перипроцедурно ($p = .074$). Поради тази причина и двойното произведение (САНхСЧ), отразяващо миокардното потребление на енергия, е непроменено при интервенцията ($p = .073$).

Изключително важен параметър за безопасността на всяка процедура е количеството на изразходвания контраст и нивото на рентгеновото облъчване, в нашето проучване отразено с времето за рентгеноскопия и графия (рентгеново време, РВ). В групата с ВСУЗО количеството контрастно вещество е сигнификатно по-малко отколкото в ангиографски водените интервенции (221 ± 106 ml с/у 274 ± 99 мл, $p = .012$). Рентгеновото време е числено по-малко, макар и несигнификатно, при групата с ВСУЗО (77 ± 30 мин с/у 83 ± 31 мин, $p = .392$). Важно е да се отбележи, че това не се отразява на параметрите на бъбречна функция, която се променя несигнификатно перипроцедурно (таблица 5).

В обобщение може да се каже, че ВСУЗО намалява количеството на използвания контраст по време на процедурата, макар и това да не рефлектира в сигнификантно намаление на перипроцедурната контрастиндуцирана нефропатия.

Таблица 4. Ангиографски и хемодинамични параметри.

| | ВСУЗО (n=33), брой (%) | Без ВСУЗО (n=106), брой (%) | p |
|---------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|----------|
| % диаметър стеноза | 83 9 | 82 9 | .377 |
| Дължина на имплантирания | 46 22 | 50 25 | .396 |

| | | | |
|--------------------------------|---------|---------|------|
| стент | | | |
| Проксимален диаметър на стента | 9 1 | 10 7 | .395 |
| Дистален диаметър на стента | 7.7 1.0 | 7.5 1.2 | .342 |
| САН, mmHg, преди | 141 23 | 133 17 | .056 |
| ДАН, mmHg, преди | 91 13 | 81 12 | .001 |
| СЧ, уд/мин, преди | 74 19 | 71 12 | .410 |
| САН, mmHg, след | 116 31 | 123 25 | .247 |
| ДАН, mmHg, след | 70 19 | 74 15 | .220 |
| СЧ, уд/мин | 83 20 | 73 16 | .039 |

Таблица 5. Промени в бъбречната функция перипроцедурно при пациентите с и без ВСУЗО

| | без ВСУЗО | p | с ВСУЗО | p |
|----------------------------|-----------|------|---------|------|
| Креатинин, ммол/л | 114±80 | | 99±41 | |
| Креатинин след ПКИ, ммол/л | 115±83 | .755 | 102±46 | .256 |
| GFR - Cockcroft | 71±27 | | 75±35 | |
| GFR post PCI Cockcroft | 73±27 | .433 | 75±25 | .762 |
| GFR MDRD pre | 69±26 | | 72±25 | |
| GFR MDRD post | 69±25 | .805 | 70±26 | .367 |

Най-важният показател за безопасността на всяка процедура на каротидно стентирание е честотата на перипроцедурния исхемичен и хеморагичен мозъчен инсулт. В групата с ВСУЗО нито един пациент не е получил исхемичен мозъчен инсулт. В ангиографски водената интервенционално група 3 (3%) пациента са получили ИМИ след процедурата

($p=.083$ в сравнение с УЗ водената група). По 2 пациента получиха преходни нарушения на мозъчното кръвообръщение с изява на хеморагично мозъчно пропиване на проведената компютърна томография. Въпреки това всички пациенти бяха дехоспитализирани в стабилно състояние. Направи се оценка на рисковите фактори и вида водене на интервенцията като отделен възможен предиктор на перипроцедурен инсулт (исхемичен и хеморагичен) и отделно на исхемичен инсулт.

В таблица 6 са представени показателите, които имат сигнификантни разлики при пациентите с и без перипроцедурен мозъчен инсулт (исхемичен и хеморагичен). Интересна находка е, че нито един пациент с билатерални стенози или с оклузия на контралатералната каротидна артерия са получили перипроцедурен инсулт. Същото важи и за болните приемащи тикагрелор, антикоагулант и/или ангиотензин-рецепторен блокер. Всички болни с перипроцедурен инсулт са били мъже и пушачи. От ROC анализа се установиха няколко гранични стойности за промянта в креатинина, постпроцедурното ниво на креатинина, ЛКФИ, ЛК кинетични нарушения, количество на тромбоцитите, свързани с появата на постпроцедурен инсулт (фигура 10).

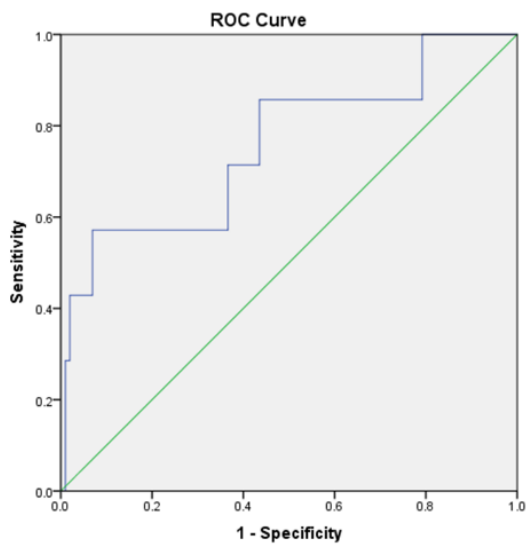
Таблица 6. Параметри свързани с перипроцедурния инсулт.

| | С инсулт (n=7), брой (%) | Без инсулт (n=132), брой (%) | p |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| Десностранна локализация на | 1 (14) | 63 (48) | .059 |

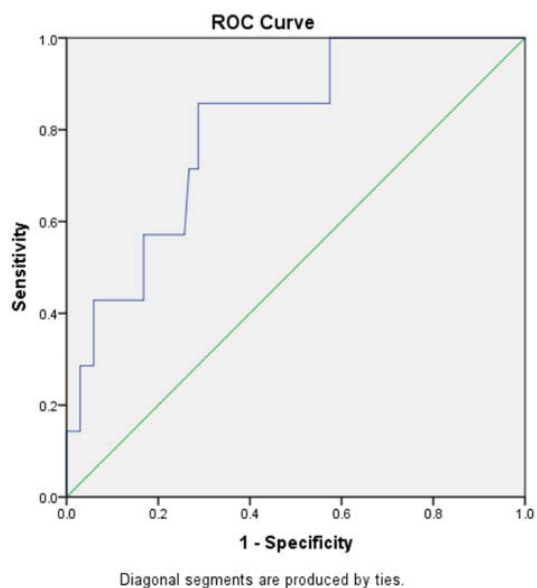
| | | | |
|--------------------------------------|---------|----------|------|
| стенозата | | | |
| Дистален диаметър на стента, мм | 7.0±1.0 | 7.5±1.2 | .001 |
| Нарастване на креатинина след ПКИ, % | 23±26 | 0±16 | .001 |
| Предхождащ ИМИ | 6 (86) | 66 (50) | .047 |
| Предсърдно мъждене | 4 (57) | 30 (23) | .046 |
| Тромбоцитен брой | 195±83 | 268±76 | .015 |
| ЛК ФИ | 51±14 | 59±9 | .028 |
| Нарушение в ЛК кинетика | 5 (71) | 30 (23) | .001 |
| Прием на статин | 5 (71) | 125 (95) | .015 |

Фигура 10. ROC-криви дефиниращи граничните стойности на параметрите от независимият анализ свързани с поява на перипроцедурен инсулт.

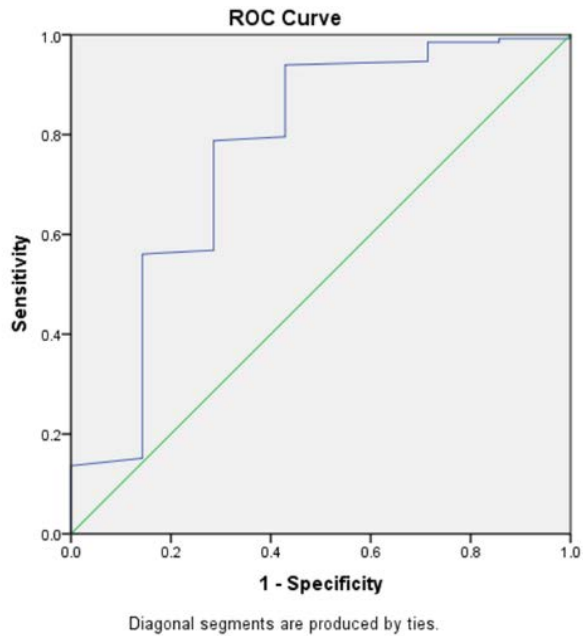
- промяната в стойностите креатинина и появата на постпроцедурен инсулт, с-статистика = .783, p=.002. Гранична стойност: увеличение на креатинина с над 25% - сензитивност 57%, специфичност 93%,.



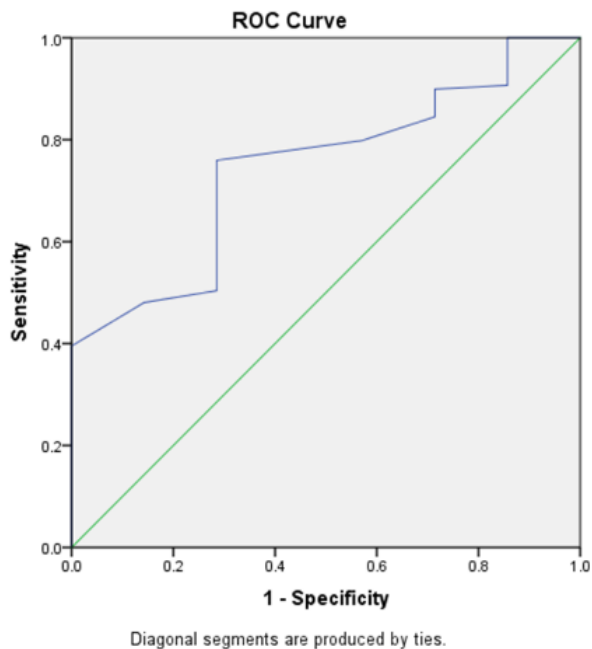
- Креатинин след ПКИ, $C=.803$, $p=.008$, гранична стойност: креатинин >105 ммол/л - чувствителност 86%, специфичност 72%



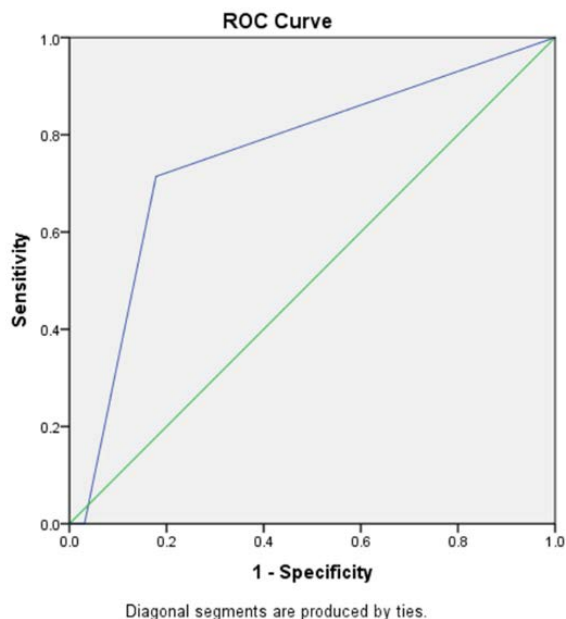
- Стойности на тромбоцитите, $c=.766$, $p=.018$, гранична стойност: тромбоцитен брой $<210 \cdot 10^6$, сензитивност 78%, специфичност 72%.



- ЛК фракция на изгласване, $c=.745$, $p=.030$, гранична стойност: $EF < 55\%$, сензитивност 76%, специфичност 72%.



- ЛК кинетика, $c=.757$, $p=.022$, гранична стойност – брой сегменти с порменена кинетика > 0 , сензитивност 71%, специфичност 83%.



От логистичен регресионен анализ се установи, че ВСУЗО не е предиктор на перипроцедурен мозъчен инсулт. От мултивариационния модел, състоящ се от следните параметри:

1. Бъбречна недостатъчност – MDRD GFR<60;
2. Промени в ЛК кинетика;
3. ЛК ФИ<55%;
4. Тромбоцитен брой<210.10⁶;
5. Предсърдно мъждене;
6. Левостранна локализация на интервенираната лезия;
7. Диаметър на дисталния край на стента;
8. Преживян инсулт;
9. Прием на антикоагулант.

Независими предиктори на всякакъв инсулт са: нарушение в кинетиката на ЛК – OR=16.483 (1.256 – 26.243), $p=.033$ и предсърдно мъждене – OR=17.422 (1.294 – 24.468), $p=.031$.

В обобщение – независимо асоциирани с настъпването на инсулт след интервенционална процедура по стентирание на каротидните артерии са предсърдното мъждене и нарушенията в левокамерната кинетика. Интересно е да се отбележи, че почти

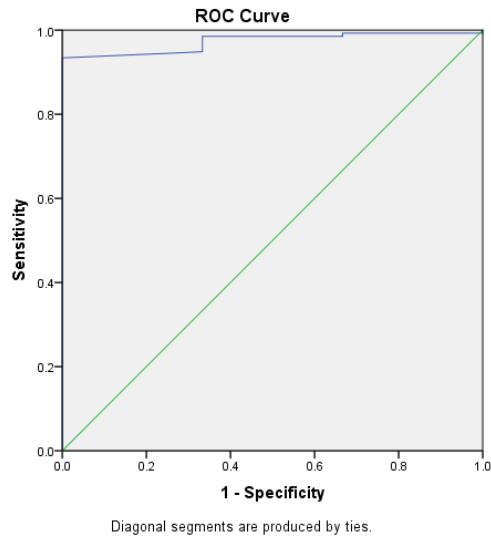
половината от пациентите с предсърдно мъждене не са приемали антикоагулант в нашата серия болни. От друга страна нито един болен с антикоагулант (без значение от вида му) или с тикагрелор (но не с клопидогрел) не е получил постпроцедурен инцидент. Съществува тенденция към по-честа локализация на инцидента в басейна на лявата средномозъчна артерия, като трябва да се отбележи, че при всички пациенти с такъв инцидент, в края на процедурата не е установен ангиографски проблем в тази територия. Освен това не се установи и връзка между хемодинамичните, околопроцедурни промени с настъпването на инцидента. Провеждането на ВСУЗО не влияе на честотата на инсулта след процедура.

Основен показател определящ безопасността на процедурата по стентирание на каротидните артерии възприет като стандарт е и исхемичният инсулт след стентирание на каротидните съдове. Затова проведихме отделен анализ на предикторите за този вид усложнение и връзката му с провеждането на ВСУЗО. Това е част от определянето на безопасността на процедурата, за да може резултатите получени от нея да бъдат по-широко приложени в клиничната практика.

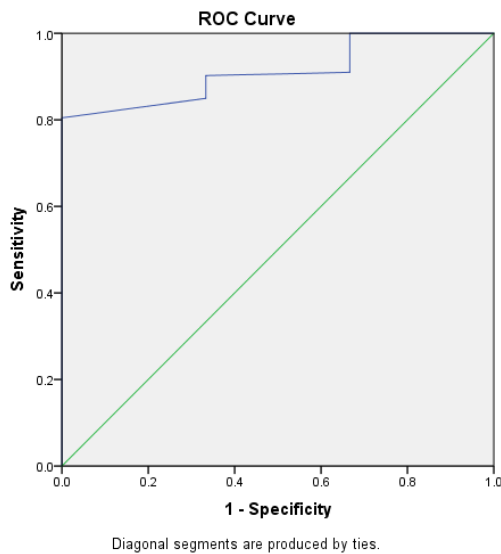
Предикторите на ИМИ са подобни на предикторите на инсулта въобще, но граничните стойности, свързани с изявата му са различни. Граничната стойност на тромбоцитите под която рискът от развитието му се покачва е $125 \cdot 10^6$ (сензитивност 98%, специфичност 77%, $p=.005$), а ЛК ФИ < 50% (сензитивност 98%, специфичност 77%, $p=.015$) – фигура 2.

Фигура 11. ROC – криви за определяне граничните стойности за тромбоцитен брой (а) и ЛК фракция на изтласкване (б).

➤ Тромбоцитен < $125 \cdot 10^6$, $c=.973$, $p = .005$



➤ ЛК ФИ <55%, $c = .911$, $p = .015$



Всички пациенти с постпроцедурен ИМ са мъже, пушачи, с предсърдно мъждене, ниска ЛКФИ ($41 \pm 17\%$), с многоклонова коронарна болест. Нито един от тях не е бил обследван ВСУЗО и при всички каротидните стенози са били едностранни. При еднофакторния регресионен анализ следните фактори бяха идентифицирани като сигнификантно свързани с ИМИ след процедура:

- НУНА – клас сърдечна недостатъчност

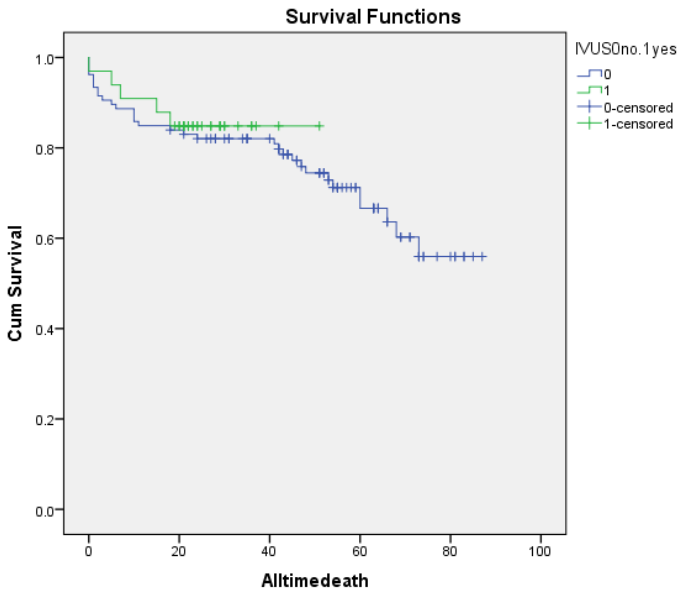
- Преживял преден инфаркт на миокарда
- Тромбоцитен брой ($<125 \cdot 10^6$)
- Телесистолен левокамерен обем
- ЛК ФИ ($<50\%$)
- Серумен креатинин

При проведения мултувариабилен логистичен регресионен анализ не се установиха независими предиктори на постпроцедурен ИМИ.

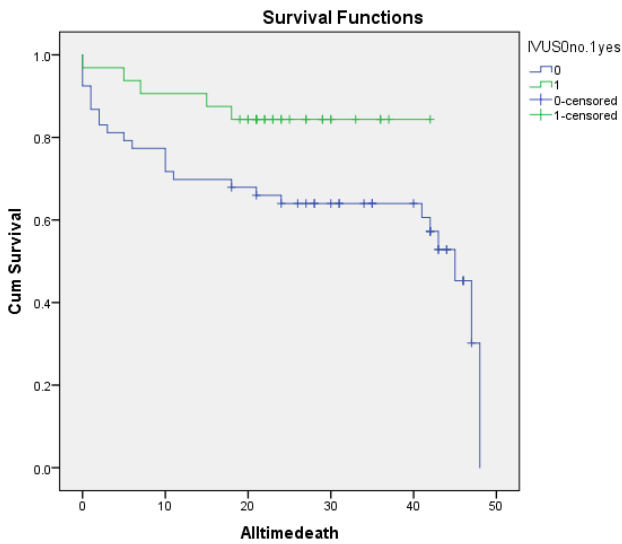
3. Анализ на предиктори и рискови фактори на преживяемост

За периода на проучването от 40 ± 23 месеца са починали 37 пациента (26.6%). При 4 пациента поради установена рестеноза в областта на стентирането се е наложила повторна интервенция. Нито един пациент не е имал инфаркт със СТ елевация, като 59 пациента са имали коронарни и/или периферни интервенции, несвързани с първичната процедура в областта на сънните артерии.

При пациентите с ВСУЗО, 5 човека са починали в периода на проследяване (15.3%), докато в ангиографски водената група са починали 32/106 пациента (30.2%) – log-rank $p=.688$ (фигура 12). Поради различната продължителност на периода на проследяване в ангиографски водената група и във ВСУЗО се реши анализът да обхване само тези пациенти в ангиогрупата, които са стентирани в същия период на УЗ изследваните пациенти ($n=53$). Така разглежданият период от време е 25 ± 14 месеца. При това смъртността е отново 15% в групата с ВСУЗО, а в ангиогрупата е 47% (25/53), log-rank $p=.048$ (фигура 13).



Фиг. 13



С цели идентифициране на факторите асоциирани с повишена смъртност и поради малкия обем на извадката, решихме да обединим болните с и без ВСУЗО и да използваме показателя „ВСУЗО“ като самостоятелен предиктор за смъртност.

Починалите за изследвания период са 30 пациента (35%). Починалите са по-често мъже, на по-голяма възраст и с многоклонова коронарна болест (таблица 7). Тези пациенти са в по-голямата си част със сърдечна недостатъчност, преживян миокарден инфаркт, перманентно предсърдно мъждене и по-ниска ЛК фракция на изтласкване и по-големи телесистолни обеми. В голямата си част са хора с ХБН и с относително по-нисък,

макар и все още в рамките на общоприетата норма, тромбоцити. Те са лекувани и сигнификантно по-рядко със статини.

Таблица 7. Клинични, лабораторни и ехокардиографски характеристики на починалите пациенти

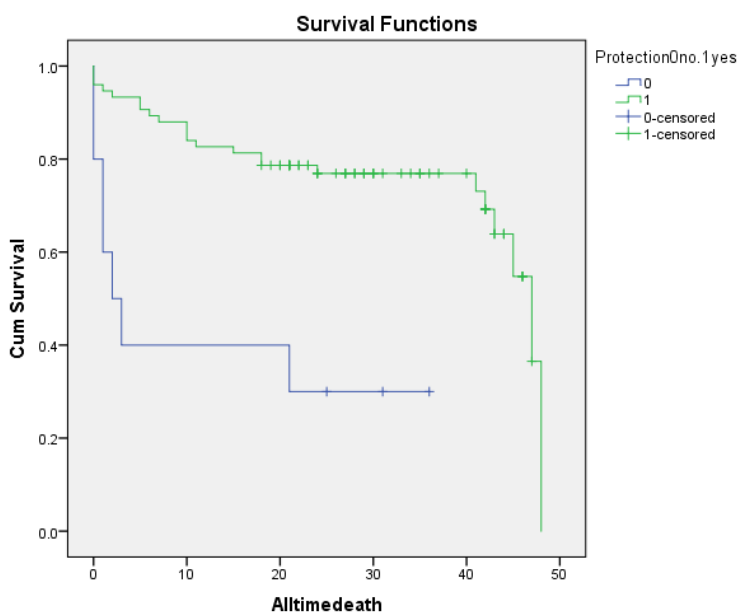
| | Починали (n=30), брой (%) | Живи (n=55), брой (%) | p |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Мъже | 25 (83) | 34 (63) | .037 |
| Възраст, години | 73±8 | 64±12 | .001 |
| Сърдечна недостатъчност | 28 (93) | 10 (18) | .005 |
| Многоклонова коронарна болест | 16 (53) | 19 (35) | .095 |
| Преживян миокарден инфаркт | 8 (27) | 2 (4) | .011 |
| Предходна сърдечна хирургия | 5 (17) | 1 (2) | .046 |
| СГФ, мл/мин/1.73м2, препроцедурно | 63±26 | 77±24 | .018 |
| СГФ, мл/мин/1.73м2, постпроцедурно | 60±24 | 75±24 | .011 |
| Тромбоцити, брой .10⁶ | 234±73 | 290±76 | .001 |
| ТСО, мл. | 60±28 | 45±22 | .018 |
| ЛК ФИ, % | 52±12 | 61±8 | .001 |
| Употреба на статин за лечение | 25 (83) | 54 (98) | .046 |

По отношение на процедурните характеристики се установиха следните разлики между починалите и живите:

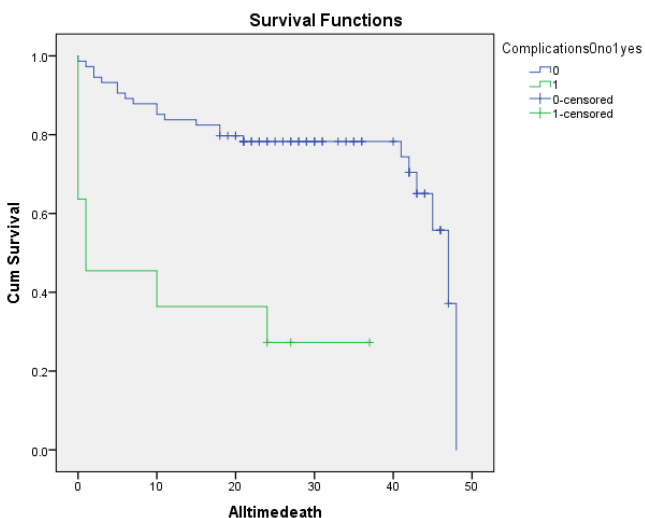
- Пациентите с дистална протекция имат сигнификантно по-ниска смъртност в сравнение с пациентите стентирани без протекция – 31% с/у 70%, log-rank $p < .001$ (фигура 5а), при болните с без перипроцедурни усложнения (33% с/у 70%, $p < .001$, фигура 5б). починалите пациенти са имали сигнификантно по-ниски диастолично артериално налягане в началото на процедурата (79±11 mmHg vs. 89±21 mmHg, $p = .005$) и сърдечна честота (68±8 с/у 77/16, $p = .008$).

Фигура 14.

а. Преживяемост при пациенти с и без дистална протекция



б. Преживяемост при пациенти с и без перипроцедурни усложнения



От мултивариабилния Кокс регресионен анализ бяха идентифицирани следните независими прредиктори (представен е цялостния модел, с всички включени в анализа фактори):

- ВСУЗО
- Интервенция с дистална протекция – HR=.165 (.052 - .521), p=.002
- Възраст – HR=1.054 (1.001 – 1.109), p=.046

- Женски пол
- Предсърдно мъждене
- Предходен миокарден инфаркт
- Предходна коронарна хирургия
- Употреба на статин
- ЛК ФИ <50% - HR = 3.134 (1.336 – 7.351), p=.009
- Тромбоцитен брой <210.10⁶ – HR = 3.855 (1.468 – 10.119)
- Количество използван контраст, мл
- Перипроцедурни усложнения – HR = 3.514 (1.276 – 9.674), p=.015

От резултатите по-горе се вижда, че ВСУЗО не е самостоятелен предиктор на смъртност в двугодишен период след интервенция. Трябва да се вземе предвид, че извадката е малка и затова е трудно да се правят окончателни изводи. Трябва да се отбележи, че наличието на дистална протекция, вероятно чрез предотвратяването на перипроцедурни усложнения, води до подобрена преживяемост. Това е находка, която досега не е установявана. От друга страна, ВСУЗО и количеството ползван контраст са свързани, като ВСУЗО води до намаление на количеството контраст, чието увеличение е свързано с увеличена смъртност. Може да се изкаже хипотеза, че ВСУЗО може да доведе до по-малко перипроцедурни усложнения, чрез намаляване на количеството използван контраст, а по този начин и до по-добра преживяемост. Тази хипотеза предстои да се изследва в бъдещите ни изследвания.

Оценка на връзката на локализацията, ангиографската находка, избора на стент и перипроцедурните резултати от параметрите получени от вътресъдова ултразвукова оценка и хистологичния състав на атеросклеротичните плаки, оценен с виртуална хистология;

Обща характеристика на вътресъдовите ултразвукови находки

➤ Разпределение на атеросклеротичната плака в каротидните съдове

В таблица 8 са представени УЗ характеристики на каротидните плаки в проксимален сегмент, в мястото на регистриране на минималния луменен диаметър (МЛД) и в дисталния от МЛД сегмент.

Таблица 8. Размери на съда и хистологичен състав при пациентите с ВСУЗО

| | Проксимален референтен сегмент | МЛД | Дистален референтен сегмент |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|------------------------------------|
| Минимален диаметър, мм | 4.86 ± 1.05 | 3.41 ± .95 | 4.41 ± 0.76 |
| Максимален диаметър, мм | 5.19 ± 1.06 | 3.86 ± 1.13 | 4.73 ± 0.74 |
| Фиброзно съдържание на плаката, ФП, мм² | 5.51 ± 3.47 | 5.53 ± 3.25 | 3.92 ± 3.12 |
| Фиброзно съдържание на плаката, ФП % | 53 ± 10 | 54 ± 12 | 63 ± 11 |
| Фибро-липидно съдържание на плаката, ФЛП, мм² | 3.38 ± 2.16 | 3.52 ± 3.05 | 1.17 ± 1.24 |
| Фибро-липидно съдържание на плаката, ФЛП, % | 34 ± 17 | 31 ± 16 | 17 ± 13 |
| Некротично ядро, НЯ, мм² | 0.91 ± 0.94 | 1.20 ± 1.17 | 1.25 ± 1.20 |
| Некротично ядро, НЯ, % | 10 ± 12 | 11 ± 7 | 16 ± 8 |
| Калций, мм² | 0.29 ± 0.37 | 0.35 ± 0.52 | 0.29 ± 0.32 |

| | | | |
|-----------|-------|-------|-------|
| Калций, % | 4 ± 3 | 4 ± 4 | 4 ± 3 |
|-----------|-------|-------|-------|

Установява се ясно изразен градиент на хистологичното съдържание от проксимално към дистално – увеличение на фиброзното съдържание на плаката в дистално направление, намаление на фибро-липидното съдържание и едновременно с това нарастване на некротичното ядро на плаката, при практически константно съдържание на калций в отделните региони на съда! Установихме, че тези градиенти са постоянни, т.к. те съществуват не само между двата референтни края на стенотичния съд и точката на МЛД, но и в непосредствена близост до точката на минимално стеснение на лумена на съда:

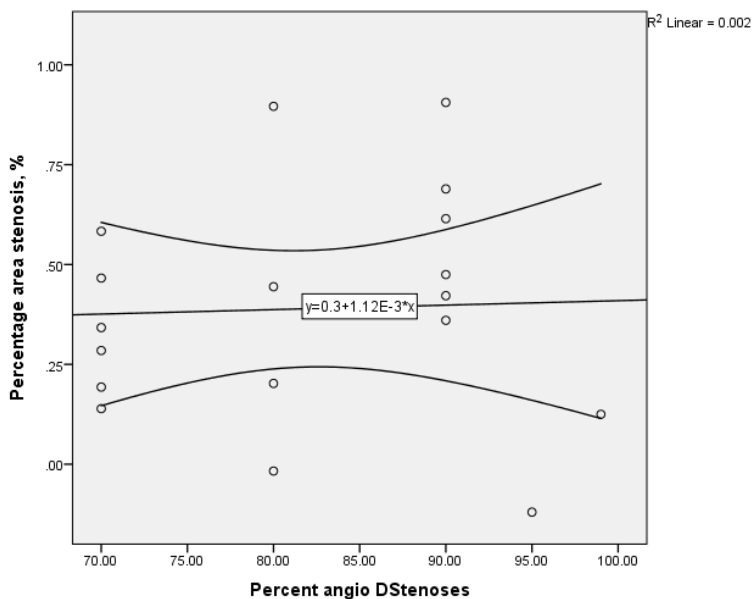
- ФП, % - МЛД: 52% ± 12% с/у 5 кадъра дистално 58% ± 8%, p = .068
- ФЛП, % - МЛД: 33% ± 16% с/у 5 кадъра дистално 23% ± 13%, p=.001
- НЯ, % - МЛД: 11% ± 7% с/у 5 кадъра дистално 15% ± 10%, p=.029

Това означава, че хистологичния градиент е непрекъснат феномен, който може да се охарактеризира с изследване на виртуалната хистология с УЗ. Този градиент вероятно съществува и в нормалните артерии, т.к. установихме, че съществува сигнификантна разлика в съдържанието на фибро-липидни елементи (ФЛП,мм², проксимално – дистално: 3.28±2.36 мм² – 1.40±1.32, p=.026, ФЛП% - 33±17% - 15±11%, p=.021) и на некротичното ядро (11%±11% - 20%±6%, p=.062).

➤ **Оценка на степента на стеноза, изчислена като площ**

В литературата няма препоръки за оценка на степента на стеноза на каротидните артерии като площ. Неинвазивната, а и инвазивната оценка се основават изцяло на преценка на диаметрите в мястото на максимално стеснение и референтните участъци. Затова не може да става директно сравнение между изчислените от нас параметри и референтни данни. Установихме, че минималната луменна площ е 11±6 мм², с дитална референтна луменна площ 17±5 мм² и проксимална референтна луменна площ 21±8 мм². Разликата между тези площи сравнени помежду си е сигнификантна (p<.005). Средната процентна стеноза като площ е 40% ± 30% (медиана 31%, интерквартилен обхват 17% - 62%).

Фигура 15. Корелация между ангиографска и УЗ стеноза.



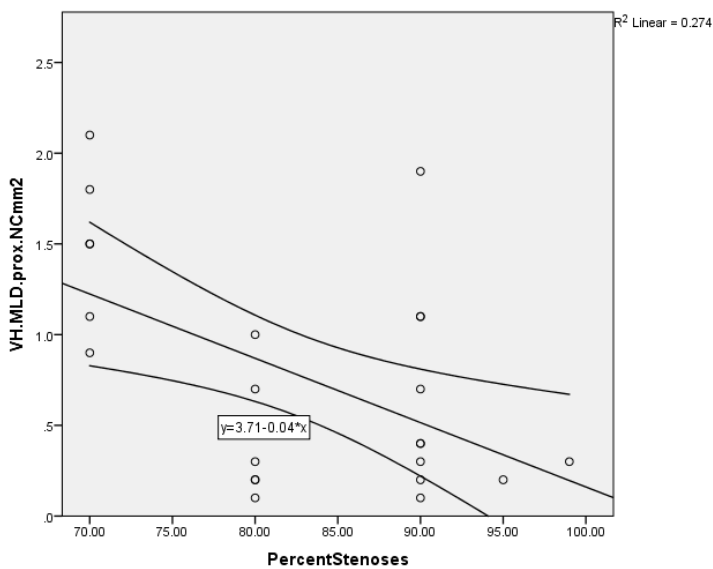
Поради липсата на сигнификантна корелация между двата типа стеноза се направи анализ и за двата типа по отделно, с цел установяване на съпътстващите фактори за развитието им и идентифициране на общите помежду им, в случай, че има такива (вкл. Данните от УЗ изследване свързани със степента на ангиографската стеноза) – фигура 15.

Фактори свързани със степента на ангиографска стеноза:

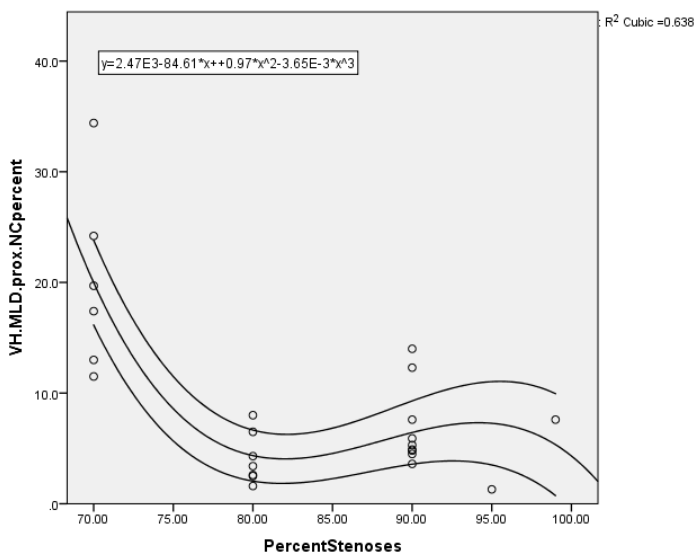
Макар, че не корелира със степента на стеноза от УЗ изследване, ангиографската стеноза има сигнификантна корелация с МЛД в дисталната част на стенозата (на 5 кадъра от минималния луменен диаметър) – $r = -.497$, $p = .022$, с минималната луменна площ в този участък ($r = -.444$, $p = .044$), и референтната луменна площ дистално ($r = -.535$, $p = .049$). Това, което е най-изненадващо е, че степента на ангиографска стеноза сигнификантно корелира с големината на некротичното ядро на плаката, *проксимално* от минималния луменен диаметър – фигура 16.

Фигура 16. Корелация между големината на ангиографската стеноза и некротичното ядро проксимално от минималното стеснение на артерията

а. корелация между ангиографската стеноза и площта на проксималното некротично ядро, мм², $p=.024$



б. корелация между ангиографската стеноза и площта на проксималното некротично ядро, % съдържание, $p=.020$



Освен това степента на ангиографска стеноза сигнификантно корелира с:

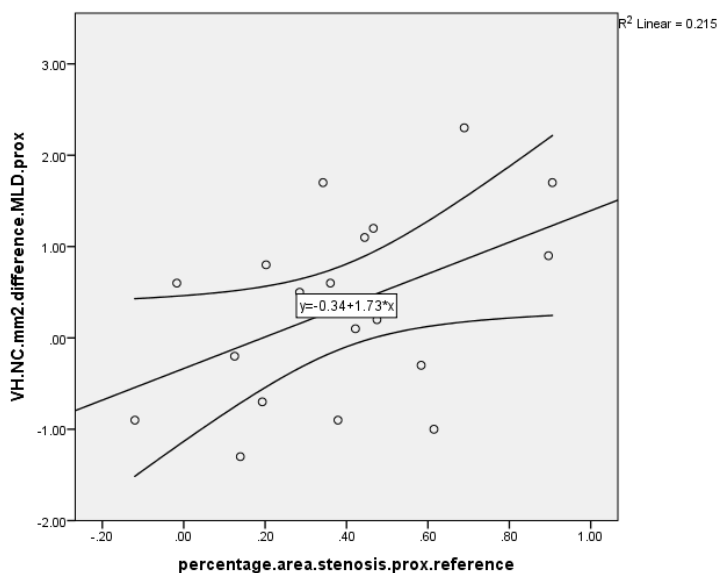
- Дислипидемия – $r=.251$, $p=.003$
- ЛК кинетични нарушения – $r= -.191$, $p=.028$
- Усложнения $r=-.191$, $p=.028$

Фактори свързани със степента на УЗ стеноза

Единственият фактор от УЗ изследване сигнификантно свързан със степента на стеснение на площта на каротидните съдове е количеството на фиброзна ($r=.609$, $p=.006$) и фибро-липидна плака ($r=.479$, $p=.038$) в мястото на стеснението. Интересна находка е, че съдържанието на ФЛП в проксималния референтен сегмент (mm^2 – $r=.830$, $p=.021$; % - $r=.717$, $p=.070$) корелира сигнификантно със степента на УЗ стеноза.

Показателят корелиращ сигнификантно със степента на УЗ стеноза е *градиентът на съдържание на некротично ядро от проксимална към дистална посока!* (фигура 17).

Фигура 17. Корелация между степента на стеноза и градиента на съдържание на некротично ядро



Локализация на каротидната стеноза (унилатерална, билатерална, контралатерална оклузия) и ВСУЗО.

Левостранна или дясностранна локализация и ВСУЗО – установихме, че десностранните стенози са по-високостепенни ($74\% \pm 29\%$ срещу $54\% \pm 46\%$, $p=.030$), често се комбинират с левостранна оклузия (27% срещу 12% , $p=.045$) имат по-високо съдържание на фиброза (Ф, мм², $5.23 \pm 2.77 - 4.98 \pm 3.26$, $p=.038$), и са с тенденция към по-високо съдържание на некротично ядро (градиент, разлика, на съдържание на некротично ядро от проксимално към дистално, мм², $.46 \pm 2.25$ мм² срещу $-.10 \pm .90$ мм², $p=.078$; левостранно съдържанието на некротично ядро намалява в дистална посока).

Корелации с предходните мозъчно-съдови инциденти – анализирахме връзката между преживените ПНМК и ИМИ и УЗ степен на стеснение на каротидните съдове и тяхното хистологично съдържание.

- ПНМК – установихме сигнификантна разлика в минималния луменен диаметър измерен с ВСУ при пациентите с и без предходен инцидент: $3.82 \pm .75$ мм с/у $3.13 \pm .98$, $p=.042$, като в подобна сигнификантна посока е разликата в УЗ МЛД в дисталния референтен диаметър – $4.84 \pm .48$ мм (с ПНМК) с/у $3.98 \pm .77$ мм (без ПНМК), $p=.020$. Обяснението на този феномен вероятно се крие в по-високото съдържание на некротично ядро при пациентите с ПНМК ($14\% \pm 11\%$ с/у $7\% \pm 6\%$, $p=.052$). Подобен е тренда и в проксималния и в дисталния сегменти.
- ИМИ – при ИМИ тенденцията в промените на ВСУ са точно обратните при ПНМК – по-малък МЛД (3.08 ± 1.02 с/у 3.72 ± 0.77 мм при тези без предходен ИМИ, $p=0.070$). От друга страна съдържанието на некротично ядро е сигнификантно по-ниско както в проксималния така и в дисталния сегменти (с ИМИ с/у без ИМИ – проксимално, мм², 0.46 ± 0.44 мм² – 1.27 ± 1.09 мм², $p=.041$; дистално – 0.60 ± 0.51 мм² – 1.70 ± 1.35 мм², $p=.037$).

Перипроцедурен инсулт

Поради това, че в групата с ВСУ имаше само един пациент с перипроцедурна интрацеребрална хеморагия, която беше успешно третирана и малкия общ брой пациенти, такъв анализ не беше правен.

V. ДИСКУСИЯ

Клинични характеристики

Атеросклеротична каротидна стеноза е прогресиращо заболяване, което носи повишен годишен риск от инсулт, въпреки медикаментозната терапия. Пациентите с нарастваща стеноза вероятно имат повишен риск от развитие на неврологични симптоми и разделянето на тези пациенти в групи с нисък, умерен и висок риск е активна област на изследване, като целта на лечението е максимално намаляване на риска от инсулт с минимален ятрогенен риск [107]

Рискът от инсулт е значително по-висок при симптоматични, отколкото при асимптоматични пациенти и се увеличава в съответствие със степента на каротидната стеноза [108]. Пациентите със скоросен неинвалидиращ инсулт, включени в NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), са имали 2-годишна честота на ипсилатерален инсулт от 26% в сравнение с годишната честота на инсулт от 2,4% наблюдавана при асимптоматични пациенти в ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) [109]. От изключителна важност е идентифицирането на модифицируемите рискови фактори при определяне на стратегията за лечение на пациентите с каротидни стенози.

Пациентите със сигнификантни каротидни стенози са с висок сърдечно-съдов рисков профил. Независимо дали са симптоматични или не, рисковите фактори включват артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, безитет, възраст, пол. Разбира се в определянето на сърдечно-съдовия рисков профил се включва и наличието на коронарна артериална болест и периферна артериална болест [110]. Przemyslaw Puz и неговите сътрудници, изследват факторите свързани със симптоматичната каротидна стеноза, и установяват една интересна скор система за оценка на риска от развитие на симптоматика при стеноза на вътрешната каротидна артерия. Тази скор система оформят следните рискови фактори - мъжки пол, възраст над 70 г, захарен диабет, $\text{BMI} > 25 \text{kg/m}^2$, хронично бъбречно заболяване, мултифокална атеросклероза и

нестабилна морфология на плаката (оценена с ВСУС) [111]. Това проучване показва практическа полза от приложението на ВСУС.

В дисертационния труд сме анализирали 139 пациента. Общо 87% от тях са симптомни – повече от половината са с предходен исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), а останалата част са имали епизод на ПНМК в преходните 1-3 месеца преди интервенцията. Безсимптомните болни в нашето проучване са били интервенирани поради наличието на високостепенни стенози (>90% в диаметър). Общото е много високия рисков профил за настъпване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития и много високата честота на симптомни болни, при които е осъществена интервенционална процедура.

Голям процент от пациентите в нашето проучване са с артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия. Което напълно съответства с рисковия профил на пациенти от други проучвания (таб. 9). По отношение на вътрегруповото разпределение (с и без ВСУС) на рисковите фактори може да се каже, че нашите пациенти са с умерено висок към много висок сърдечно-съдов рисков профил. По-високата честота на артериалната хипертония в едната група (с ВСУС n=28, 85%; без ВСУС n=105, 99%) се балансира с по-голяма честота на диабет в другата (с ВСУС n=12, 36%; без ВСУС n=27, 26%). И двете групи са пациенти, които понастоящем и/или в миналото са имали стенокардия или стенокардно подобна симптоматика (85% с/у 79%, с ВСУЗО и без ВСУЗО, p=.332).

| Проучване (година) | Дизайн на проучването | Резултати |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alcocer <i>et al.</i> (2013) [176] | Разработване на скор, използващ различни предиктори и мултивариабилен Cox регресионен анализ за идентифициране на предиктори за 3-годишна смъртност при 506 асимптоматични пациенти, подложени на КЕА. | <p>Негативни предиктори на 3-годишна смъртност:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Възраст >80 години (HR: 1,79; P=0,05; резултат 1), • ЗД (HR: 1,99; P<0,05; резултат 1), • ПКИ (HR: 2,03; P<0,01; резултат 2), • eGFR <30 mL/min/1,73m2 (HR: 2,46; P=0,03; резултат 2), • диализа (HR: 5,67; P=0,001; резултат 3) • ХОББ (HR: 3,53; P<0,001; резултат 3) |
| Gates <i>et al.</i> (2015) [177] | Разработване на модел на индекс на риска, използващ мултивариантна логистична регресия за идентифициране на рисков фактори за 1-годишен МИ, инсулт или смърт в 3098 КЕА (45,7% асимптоматично) | <p>Свързани с 1-годишен МИ, инсулт или смърт:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Възраст (нарастване за 1 година: 95% CI: 1,0-1,1; P<0,001), • СН (95% CI: 1,4-2,8; P< 0,001), • ЗД (95% CI: 1,1-1,3; P<0,001), • ХОББ (95% CI: 1,2-1,5; P<0,001), • Предишно мозъчно-съдово заболяване (95% CI: 1,1-1,9; P=0,003) • контралатерална стеноза (95% CI: 1,0-1,2; P=0,001) <p>Разработена е точкова система, като всеки рисков фактор дава от 0 до 8 точки. Пациентите с 0 точки са имали оценен 1-годишен МИ, инсулт или смъртен риск от 2,7%, нарастващ до 22,5% за пациенти с 13 точки.</p> |
| Wallaert <i>et al.</i> (2016) [178] | Идентифициране на фактори, свързани с 2-годишна преживяемост при 3097 асимптоматични пациенти, подложени на СЕА | <p>Предиктори на 2-годишната смъртност:</p> <ul style="list-style-type: none"> • възраст ≥80 години (спрямо <70; HR: 2,9; P<0,001), • ЗД (HR: 1,7; P<0,001), • Тютюнопушене (HR: 1,3; P=0,037), • СН (HR: 2,2; P<0,001), • ХОББ (HR: 1,8; P<0,001), • eGFR<60 mL/min/1,73m2 (HR: 1,5; P<0,001), • диализа (HR: 4,0; P<0,001) • контралатерална стеноза ≥50% (HR: 1,4; 95% CI: 1,2-1,7; P=0,001), • контралатерална каротидна оклузия (HR: 2,2; P<0,001) • липса на употреба на статини (HR> 1,3; P=0,019) |
| Keyhani <i>et al.</i> (2019) [179] | Анализ на данни от 2325 ветерани, проследени в продължение на 5 години след СЕА за асимптоматична каротидна стеноза, за да се разработи инструмент за прогнозиране на риска, целящ да подобри подбора на пациенти за СЕА. | <p>Свързани с 5-годишна смъртност.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Възраст ≥80 години (OR: 2,42; 95% CI: 1,87-3,10), • СН с фракция на изтласкване ≤35% (OR: 3,40; 95% CI: 2,50-4,70), • ХБЗ с eGFR<30 mL/min m2 (OR: 4,01; 95% CI: 2,60-6,10), • диализа през последните 3 месеца (OR: 10,86; 95% CI: 2,30-50,00), • ХОББ (OR: 2,95; 95% CI: 2,20- 3,90), • ЗД - инсулинолечение (OR: OR: 1,81; 95% CI: 1,36-2,40), • деменция (OR: 1,85; 95% CI: 1,33-2,60), • предсърдно мъждене (OR: 2,29; 95% CI: 1,78 3,00), • ниво на хемоглобин <10 g/dL (OR: 3,58; 95% CI: 1,85-6,90) |

Таб. 9 Рисков профил на пациентите с КС в други проучвания

По отношение на половото разпределение преобладаващ е мъжкия пол (96 мъже - 69.1%; 43 жени – 30.9%). Тази корелация се наблюдава и в други анализи, изследващи характеристиките на каротидните стенози [113], като в групата с ВСУС мъжете са 61% (n 20), а в тази без ВСУС 72% (n=76). В едно проучване върху китайската популация се сръвнява каротидната атеросклероза при мъжкия и женския пол използвайки магнитен резонанс. Това което установяват е, че нестабилните атеросклеротични плаки са по-често срещани сред мъжете в Китай, независимо дали пациентите са симптоматични или асимптоматични [112]

По отношение на вътресъдовата характеристика средната възраст на пациентите в нашето проучване е 67 г (67 ± 12 в групата с ВСУС, а в тази без 67 ± 10), което съвпада и със статистическите данни публикувани от Европейското дружество по кардиология за нашата страна [5]. По отношение на възрастта нашите пациенти са на подобна възраст като средноевропейските такива.

Над една трета от болните и в двете групи са с бъбречна недостатъчност – 33% с/у 34%, с и без ВСУС, $p=.798$. Няма разлика между групите в нарастването на креатинина постпроцедурно (4% с/у 2%, $p=.651$). Към днешна дата различни проучвания са изследвали БН и връзката и с инсулт, МИ и смъртност, но само няколко включват популации в напреднала възраст. [114-117] В мета-анализ от Консорциума за прогнозиране на ХБН (СКD-PC), при лица над 65 годинишна възраст се, показва по-слаба връзка на нарушена eGFR със смъртност от всички причини в сравнение на по-младите. [115] Въпреки това последващ мета-анализ на Данните за СКD-PC съобщават за асоциация на eGFR под 75 mL/min/1,73m² с коронарна артериално заболяване и сърдечно-съдова смъртност и по-слаба връзка на eGFR с инсулт [117]. Важно е че средната възраст в този метаанализ е 47 години и включените кохорти са смесица от популации, високорискови и ХБН кохорти, и двете с различни изходни рискове и нехомогенна оценка на сърдечно-съдови събития. [117] Няколко проучвания са проведени изключително при възрастни хора и показват, че връзката на eGFR със сърдечно-съдовия риск нараства с възрастта. [115] По-специално, Hallan et al. демонстрира, че eGFR и ACR са свързани със смъртност, въпреки че за пациентите са били на възраст 75 или повече години.[118]

Възможно е липсата на разлики в групите с и без ВСУС и постпроцедурното нарастване на креатинина да се дължи на по-младата възраст на нашите пациенти, а също и на малкият обем на извадката.

Процедурни характеристики и перипроцедурни промени

Както вече споменахме един от водещите рискови фактори при пациентите с мозъчно-съдова болест е артериалната хипертония. Хипертонията е често срещано съпътстващо заболяване при пациенти, подложени на реваскуларизация на каротидната артерия, и повечето от тях се нуждаят от антихипертензивни средства по време на процедурата. Хемодинамичната нестабилност (ХН) след стентирание на каротидната артерия е добре описан физиологичен отговор [119,120]. Типичните хипотензивни и брадикардни ефекти, които са резултат от каротидната стимулация на синусовия барорецептор може да варират по продължителност и понякога да изискват медицинска намеса [121]. Непосредствената следоперативна ХН е свързана с неблагоприятен следоперативен неврологичен резултат и смъртност. Въпреки това, дългосрочните ефекти на каротидната едаректомия (КЕА) или каротидно артериално стентирание (КАС) върху хемодинамиката са слабо разбрани. В нашето проучване относно хемодинамичните промени може да се отбележи, че систолното артериално налягане (САН) и диастолното артериално налягане (ДАН) са сигнификантно по-ниски след процедурата, независимо дали тя е водена или не от ВСУ ($p < .001$ и за двата параметъра) [120].

Развитието на изобразителните техники в последното десетилетие доведе каротидното стентирание да стане ефективен, полезен и минимално инвазивен метод за лечение на екстракарниалните каротидни стенози [122] Идентифицирането на пациенти с повишен риск от дестабилизиране на стеноза на вътрешната каротидна артерия и поява на симптоми е от решаващо значение, включително и за вземане на решение по отношение на точния момент за интервенция и евентуално вида на интервенцията [123] Използването на ВСУ дава възможност за по-директен и подробен анализ на каротидната артерия и отговора и към стентирание. Освен това предоставя изображения отвътре на съда, има по-голяма разделителна способност и може да оцени съда в три измерения [124] . В нашето проучване не се установи разлика между групите по отношение на степента на стенозата, нейната дължина и размера на съдовете, които са стентирани. Интересното обаче, въпреки

че няма директен биологичен смисъл, е че в групата с ВУС имаме малко по-голям брой и дължина на имплантираните стентове за покритие на цялата лезия. Като цяло основната причина за имплантирането на повече от един стент при КС е неточната оценка на необходимата стент дължина или дисекация след разполагането на първия стент и по-рядко ограничение в размера на наличните в институцията стентове. Ние потвърждаваме, че ВСУС дава по-добра информация за анатомичното разположение на стенозата и по-доброто покритие със стент. Грей и сътр. анализират данните от проучването CAPTURE и показват, че използването на множество каротидни стентове е свързано с по-висока 30-дневна честота на инсулт от 9,7%, в сравнение с честота на инсулт от 4,5% при пациенти, които изискват само едно поставяне на стент [124]. Предполага се, че използването на множество стентове е сурогатен маркер за дължината на лезията, което е свързано с висок процент на исхемични събития. Въпреки това, в скорошно проучване, AbuRahma и сътруд., демонстрират, че няма значителна разлика в периперативния инсулт и честотата на major adverse event (MAE) по отношение на използвания тип или дизайн на стент, брой използвани стентове, диаметър на стента и дължина на стента [123]. Като за MAE те приемат инсулт в рамките на 30 дни, миокарден инфаркт или смърт.

Изключително важни показатели за безопасността на всяка интервенционална процедура са количеството използван контраст и нивото на рентгеново облъчване. Също така от изключителна важност при каротидното стентирание са честотата на перипроцедурния исхемичен и хеморагичен мозъчен инсулт, и постпроцедурния исхемичен инсулт.

Стентирание на каротидната артерия (КАС) при пациенти с хронично бъбречно заболяване крие значителен риск от контрастно-индуцирана нефропатия. В дисертационния труд над 1/3 от пациентите са с хронична бъбречна недостатъчност (дефинирана като скорост на гломерулна филтрация под 60 мл/мин/1.73м²) – 33% с/у 34%, с ВСУЗО и без ВСУЗО, $p=.798$. По отношение на количеството използван контраст групата с ВСУЗО количеството контрастно вещество е сигнификатно по-малко отколкото в ангиографски водените интервенции (221 ± 106 ml с/у 274 ± 99 ml, $p=.012$). Това напълно корелира с публикуваните проучвания, сравняващи интервенционалните процедури с и

без ВСУС при коронарни и периферни съдове [139-141, 174, 175]. Нашето проучване потвърждава ползата от приложението на ВСУС в превенцията на КИН.

Вътрешните каротидни артерии са силно чувствителни към манипулации. Груби маневри могат да доведат до вазоспазъм и да изискват лечение с вазодилататори, придружени от контролни ангиографии на няколко минути, докато проблемът бъде разрешен [159]. Това разбира се води до удължаване на процедурното време. Рентгеновото време в нашето проучване е по-малко в групата с ВСУС, въпреки че разликата е несигнификантна (77 ± 30 мин с/у 83 ± 31 мин, $p=.392$). Трябва да се отбележи, че процедурите в нашата група са извършени от опитни оператури, което вероятно е дало отажение върху продължителността на процедурното време.

Мета-анализ на обединени 9 показателя от RCT върху симптоматични и асимптоматични пациенти разкри значително по-висок риск от перипроцедурен инсулт с КАС в сравнение с КЕА, най-вече поради по-висока честота на малки инсулти в рамото на стентираниите [160]. Механизмите, лежащи в основата на перипроцедурния инсулт, са хетерогенни, но могат да бъдат класифицирани в четири категории [131,132]:

- (1) атероемболични остатъци,
- (2) оклузия на вътрешната каротидна артерия,
- (3) хемодинамична (хипо или хиперперфузия)
- (4) хеморагична.

В нашето проучване в групата с ВСУС нито един пациент не е получил ИМИ, докато в ангиографски водената 3 (3%) пациента са получили ИМИ след процедурата ($p=.083$ в сравнение с УЗ водената група). Всички пациенти са дехоспитализирани в стабилно състояние. От ROC анализа се установиха няколко гранични стойности за промяната в креатинина, постпроцедурното ниво на креатинина, ЛКФИ, ЛК кинетични нарушения, количество на тромбоцитите, свързани с появата на постпроцедурен инсулт. Много е възможно перипроцедурната нестабилност при пациентите с тези рискови фактори да индуцира по-изявени исхемични увреждания или да са маркери за по-висок риск.

Периоперативният инсулт и смъртността след КАС при пациенти с ХБН са променливи. Регистърът CAPTURE включва 8,2% пациенти с бъбречна недостатъчност, а проучването CAPTURE 2 включва 3,2% пациенти с бъбречна недостатъчност. И двете не успяха да докажат, че ХБН има някакъв ефект върху 30-дневната честота на инсулт при пациенти, подложени на КАС [124]. По същия начин, проучването SAPPHIRE, при което 6% от пациентите са имали бъбречна недостатъчност, не идентифицира ефект върху 30-дневния периоперативен инсулт след КАС при пациенти с бъбречна недостатъчност []. Въпреки това, няколко едноцентрови проучвания показват, че пациентите с ХБН, които са били подложени на КАС, са имали по-висока честота на 30-дневен инсулт (11,1%), отколкото тези с нормални бъбречни функции (0,6%). Подобни наблюдения бяха направени и от нашата група.

В нашето проучване преобладава десностранната локализация на стенозата в групата без перипроцедурен инсулт. В обединен анализ на данни от 34 398 КАС процедури, Naggara et al. показват, че КАС на стеноза на лявата каротидна артерия е свързан с по-висок 30-дневен периоперативен инсулт/смърт, отколкото КАС на стеноза на дясната каротидна артерия (7,5% спрямо 6%) [158]. Предполага се, че това се дължи на трудността при достъпа до тези лезии от аортната дъга. Въпреки това, други проучвания не съобщават значителни разлики в инсулта и смъртността между пациентите, подложени на десния КАС и тези, подложени на ляв КАС. AbuRahma и сътр. показват, че 30-дневната честота на периоперативния инсулт е 2,6% за всички левостранни каротидни лезии в сравнение с 1,7% за десните каротидни лезии и че 30-дневната честота на големи нежелани събития (МАЕ) (инсулт, смърт и МИ) е 6,1% за левите каротидни лезии в сравнение с 2,8% за лезии на дясната каротида ($p=0,1164$) [123]. Освен това, 30-дневната честота на инсулт е 3,1% за лезии на лявата вътрешна каротидна артерия в сравнение с 1,5% за десните вътрешни каротидни артерии (ВКА) лезии, а 30-дневната честота на МАЕ е 6,2% за лявата ВКА лезия в сравнение с 2,9% за дясната ВКА лезии ($p=0,1808$). По този начин се наблюдава тенденция към по-ниски нива на инсулт и МАЕ при десните лезии на ВКА, отколкото в левите лезии на ВКА.

Установихме е, че ЛК ФИ също е свързана с риск от перипроцедурен инсулт. Това съвпада и с резултатите получени от Veselka Josef и сътр. [125]. Те включват 271 пациента

(69 ±9 години, 87% с висок риск за операция), при които са извършени 308 процедури. Проучването включва както симптоматични ($\geq 50\%$ стеноза на каротидната артерия), така и асимптоматични пациенти ($\geq 70\%$ стеноза на каротидната артерия). Първичната крайна точка е процентът на нежеланите събития по време на проследяването (диапазон 1-48 месеца), дефиниран като смърт от всички причини или инсулт. При тях също Cox регресионния анализ, поетапно, идентифицира фракция на изтласкване на лявата камера $< 40\%$, значителна стеноза/оклузия на контралатералната каротидна артерия и бъбречна недостатъчност като значими предиктори на първичната крайна точка.

Друг показател свързан с перипроцедурния инсулт се оказва тромбоцитния брой. Ранни проучвания върху тромбоцитната агрегацията демонстрират повишена реактивност на тромбоцитите в острата фаза на ИМИ и по-голям размер на тромбоцитите, което означава повишена реактивност, характеристика на страдащите от инсулт [137]. Arpone и сътр. заключават, че пациентите с предоперативна тромбоцитопения имат по-висок процент на постпроцедурни усложнения, докато тромбоцитопенията не допринася значително за смъртността или инсулта при 1-месечно проследяване [161]. Подобни изводи следват и от нашата кохорта. Не е ясно защо именно намалението, а не увеличаването на брой тромбоцити е свързан с повишен риск от тромбоцитни усложнения. Вероятно по-ниският брой се компенсира с увеличена активност.

По отношение на перипроцедурния исхемичен инсулт установихме връзка и с наличието на ПМ. Предсърдното мъждене (ПМ) е основен фактор за мозъчно-съдовите събития. Съпътстващо заболяване на каротидната артерия не е необичайно при пациенти с ПМ, но те са изключени от големи рандомизирани клинични проучвания. През 2020 г. беше публикувано проучване на Vesma Nejm и сътрудници, показващо безопасността на каротидната реваascularизация при пациентите с ПМ [149]. Включени са 86 778 пациента. ПМ е регистрирано при 6743 пациента (7,8%). По отношение на абсолютните резултати както при асимптоматични, така и при симптоматични пациенти, пациентите с ПМ (в сравнение с пациентите без ПМ) са имали по-висока смъртност и инсулт/смърт (асимптоматични: смъртност - 0,4% срещу 0,2%; инсулт/смърт - 1,7% срещу 1,2%; симптоматични: смъртност - 6,9% срещу 2,1%; инсулт/смърт - 10,6% срещу 4,5%; всички

$P < 0,05$). Заключение е, че ПМ е свързано с по-лоши следоперативни резултати при пациентите със заболяване на каротидната артерия. Подобни са и нашите резултати.

В клиничната практика съществува консенсус, че има групи пациенти с повишен риск от усложнения при КЕА поради неблагоприятни анатомични характеристики, медицински съпътстващи заболявания или и двете [180]. Отделни международни насоки дефинират пациентите с „по-висок риск“ малко по-различно и използват различни подходи за обсъждане на подходящия начин или времето на каротидна реваскуларизация в тези популации [146,150]. Това се демонстрира и в изследването на Gonzalez и колеги [173]. Те показват, че ВСУС-ВХ може да определи „уязвимият“ фенотип (дефиниран като тънка шапка на фиброатерома или калцифицирана тънка шапка на фиброатерома) на каротидната плака във вътрешната каротидна артерия и че се той се среща по-често при симптоматични лезии. Проучването CAPITAL подкрепя валидността на ВСУС ВХ при оценка каротидните стенози и повишава възможностите за бъдещо лечение, като се има предвид, че най-високата точност е била при уязвимите типове плаки [171].

Както споменахме по-горе основен показател определящ безопасността на каротидното стентирание е и исхемичния инсулт след стентирание на каротидните съдове. При еднофакторния регресионен анализ идентифицирахме следните фактори, сигнификантно свързани с ИМИ след процедурата - NYHA – клас сърдечна недостатъчност, преживян преден инфаркт на миокарда, тромбоцитен брой ($<125 \cdot 10^6$), телесистолен левокамерен обем, ЛК ФИ ($<50\%$), серумен креатинин. Те съвпадат с прогностичните фактори и в проучванията SAPPHIRE и CREST [146,162]. Които показват, че постпроцедурния инсулт е свързан с сигнификантна смъртност и инвалидизация.

Предиктори за смърт

Установихме, че за периода на проучването 40 ± 23 месеца са починали 37 пациента (26.6%). Тъй като обаче имаме различна продължителност в периода на проследяване на двете групи (си и без ВСУС), се реши анализът да обхване тези пациенти от ангиогрупата, които са стентирани в същия период на УЗ изследваните пациенти. Така разглеждания период от време е 25 ± 14 месеца. При това смъртността е отново 15% в групата с ВСУС, а в ангиогрупата е 47% (25/53), log-rank $p=0.048$. Починалите са по-често

мъже, на по-голяма възраст и с многоклонова коронарна болест. Тези пациенти са в по-голямата си част със сърдечна недостатъчност, преживян миокарден инфаркт, перманентно предсърдно мъждене и по-ниска ЛК фракция на изтласкване и по-големи телесистолни обеми. В голямата си част са хора с ХБН и с относително по-нисък, макар и все още в рамките на общоприетата норма, тромбоцити. Те са лекувани и сигнификантно по-рядко със статини. Подобни са и клиничните характеристики на пациентите от две големи проучвания - CREST и SAPPHIRE, върху каротидното стентирание [148, 162].

По време на дългосрочно проследяване, проучването SAPPHIRE съобщава [162], че смъртността от всички причини е 18,6 %, от които сърдечна 9,0 % и неврологична 1,8 % на три години, докато проучването CREST съобщава [148], че е 11,3 % за четиригодишен период на проучване и при двете симптоматични и асимптоматични пациенти. В друг голям регистър процентът на смъртност е бил 1,9 % през перипроцедурния период, 7,4 % за една година и 17,3 % при средно проследяване от 2,4 години [131]. Трите водещи причини за смъртност са инфекции, сърдечно-съдови заболявания, включително инфаркт на миокарда и сърдечна недостатъчност, и исхемична мозъчно-съдова болест на трето място. Същият регистър установи, че напредналата възраст, захарният диабет, злокачествените заболявания и сърдечната недостатъчност са значими рискови фактори за смъртност.

Застаряването на населението е един от най-значимите социални проблеми на 21-ви век. С нарастването на възрастта на населението в световен мащаб, броят на пациентите в напреднала възраст с каротидни заболявания също нараства. Граничната възраст за групата „възрастни хора“ е различна в тези проучвания (>80 години при стентирание и ангиопластика с дистална протекция при пациенти с висок риск за ендартеректомия SAPPHIRE проучване [162]; >70 години при ендартеректомия срещу ангиопластика при пациенти със симптоматична тежка каротидна стеноза EVA-3S [163] и каротидна реваскуларизираща ендартеректомия срещу опит за стентирание CREST, или не може да бъде ясно идентифициран). В „реалния свят“ хирурзите обикновено не считат възрастта за определящ фактор за класифициране на пациент с по-висок риск за КЕА или КАС. Резултатите след каротидна реваскуларизация всъщност могат да бъдат повлияни от наличието на рискови фактори, които може да не са непременно свързани с възрастта. Независимо от това, пациентите трябва да бъдат подложени на интервенция, ако имат

продължителност на живота най-малко 3 години, както се препоръчва от международните насоки за лечение на каротидна стеноза.

В голяма част от проучванията сърдечната патология, като СН, ниска ЛК ФИ, клапно сърдечно заболяване и постоянен пейсмейкър също се оказват негативни прогностични фактори по отношение на преживяемостта [131, 162, 163, 148]. Наличието на коронарна патология, особено нелекувана, компрометира резултатите от КАС. Дори сред пациентите с инсулт от общата популация и наличието на ИБС показват честота от 24% за сърдечносъдови събития за период от 2 години, според Amagenco и сътр [164]. В нашето проучване характеристиките на починалите пациенти са подобни – СН (n=28, 93%), многоклонова коронарна болест (n=16, 53%), преживян миокарден инфаркт (n=8, 27%), предходна сърдечна хирургия (n=5, 17%).

По отношение на ПМ няколко предишни проучвания са документирали значително повишен риск от смърт и инсулт след КЕА сред пациенти с предсърдно мъждене []. Проучване на рисковите фактори за периперативен инсулт или смърт, което включва повече от 6000 пациенти от регистъра за каротидна ендартеректомия в Онтарио, установил, че пациентите с предсърдно мъждене имат значително по-високи шансове за периперативна смърт или инсулт (OR, 1,75; P = ,0011) [165]. Пациентите с предсърдно мъждене също са изложени на риск от инсулт или смърт в проучване, което изследва ефект на понижаващите холестерола медикаменти върху резултатите от КЕА и в проучване, което изследва ефекта на пола на пациента върху резултатите от КЕА [166, 167].

От анализа на пациентите в дисертационния труд се вижда, че голям процент от починалите пациенти не са приемали статин. Статините имат добре установена ефикасност при първична и вторична профилактика на исхемична болест на сърцето и периферна артериална болест (ПАБ). Установено е също, че терапията със статини намалява усложненията и смъртността в перипроцедурния период след сърдечни и несърдечни съдови отворени и ендоваскуларни интервенции. Въпреки това, потенциалното предимство на употребата на статини върху резултатите при пациенти, подложени на КАС, остава до голяма степен недокументирано и следователно заслужава проучване [145, 146].

Перипроцедурните предиктори на смъртност в анализ се оказаха употребата на дистална протекция, количеството контраст и ВСУС.

Нашето проучване показва, че пациентите с дистална протекция имат сигнификантно по-ниска смъртност в сравнение с пациентите стентирани без протекция – 31% с/у 70%, log-rank $p < .001$. Въпреки че има много доклади, ефикасността на дисталната протекция, за предотвратяване на тромбоемболични усложнения по време на КАС, остава неубедителна. По време на поставянето на защитното устройство могат да възникнат тромбоемболични усложнения при преминаване през значително стенотични лезии или уязвима плака. В допълнение, защитното устройство понякога не може да бъде разгърнато на мястото на дестинация поради сковаността на извитата или прегъната каротидна артерия [36]. Garg и сътр. [168] сравняват общите инциденти на инсулт в рамките на 30 дни след процедурите между защитен и незащитен КАС. Те стигат до заключението, че защитеният КАС показва относително намаляване на риска от 0,59 (95% CI 0,47–0,73) в сравнение с незащитения КАС в 24 проучвания. Чрез системен преглед, Touzé et al. [169] съобщават за 4,7% (95% CI 4,1–5,2) намаление в рамките на 30-дневния риск от инсулт или смъртност след КАС. В тяхното проучване [40] защитното устройство намалява перипроцедурните усложнения с редукция на риска от 0,57 (95% CI 0,43–0,76). Мета-анализ на Young Dae Cho и сътр. показва, че използването на мозъчно защитно устройство значително намалява всеки симптоматичен инсулт след КАС [144]. Въпреки това, неговата ефикасност не е доказана при пациенти със симптоми. Следователно рутинната употреба на защитното устройство по време на КАС трябва да бъде критично оценена преди задължителната употреба. Но интересното е проучване публикувано през 2012 г от Piotr Musialek и сътр, което показва, че употребата на дистална протекция и ВСУС може да е безопасно и изключително ефективно при оценката на каротидните стенози [143]. Същата година проучването CAPITAL показва, че ВСУС и ВСУС с ВХ по време на каротидни интервенции са осъществими и безопасни и осигуряват важни данни за качествения и количествения състав на каротидните плаки [171]. Дали ВСУС с ВХ може да предскаже клиничните събития остава несигурно, необходими са дългосрочно проследяване и допълнителни клинични изпитвания.

Установихме, че ВСУС не е самостоятелен предиктор на смъртност в двугодишен период след интервенция. Трябва да се вземе предвид, че извадката е малка и затова е трудно да се правят окончателни изводи. От литературния обзор по темата има предимно публикации показващи единствено ползите от прилагането на ВСУ, но не и такива разглеждащи го като предиктор за смъртност.

Въпреки че и двете концепции, за уязвимост на плака и валидирането на ВСУС-ВХ, получено от изследвания на коронарната циркулация, също изглеждат валидни в каротидното кръвообращение. Въпреки това, има значителни разлики в патофизиологията на острия коронарен синдром и инсулта или ТИА [151]. Следователно, изследвания за правилно характеризирани на каротида плаки и последиците от тези характеристики за времето на интервенцията са важни.

При анализа на УЗ характеристики на каротидните стенози установихме ясно изразен градиент на хистологичното съдържание от проксимално към дистално – увеличение на фиброзното съдържание на плаката в дистално направление, намаление на фибро-липидното съдържание и едновременно с това нарастване на некротичното ядро на плаката, при практически константно съдържание на калций в отделните региони на съда. Също така тези градиенти се оказаха постоянни, т.к. те съществуват не само между двата референтни края на стенотичния съд и точката на МЛД, но и в непосредствена близост до точката на минимално стеснение на лумена на съда.

Значението на морфологията и хистологията на плаките при лечението на каротидните артерии е доказано до голяма степен [142, 151]. Оценка на състава на атеросклеротични каротиди по този начин артериалната плака е от съществено значение за идентифициране на пациенти при риск от исхемично мозъчно-съдово събитие. Неотдавнашното увеличение на броя на КАС процедурите има повдигна необходимостта от идентифициране на диагностичен инструмент за оценка на състава на плаката, което би осигурило информация, способна да подобри клиничния подход към заболяването и индикациите за неговото лечение. ВСУС е образна техника, която е допринесла за нашето разбиране в много области на интервенционалната кардиология с неговата способност да оцени обхвата на плавателния съд ремоделиране, морфология на плаките и точна съдова размери [151,153,154]. Благодарение на своята безопасност, простота и вече широко

разпространена употреба в коронарните артерии, тази технология се използва и в каротидните артерии. При литературния обор по темата не се откриват публикации свързани с установяването на такъв хистологичен градиент (поне аз не откривам). През последните години насоките са в доказването на безопасността при употребата на ВСУС [172,173]. Също така и в доказването на предимствата на ВСУ по отношение на анализа на характеристиките на плаките. Разбира се от основно значение е определянето на вулнерабилните плаки чрез ВСУС.

Не установихме препоръки за оценка на степента на стеноза на каротидните артерии като площ. Неинвазивната и инвазивната оценка се основават изцяло на преценка на диаметрите в мястото на максимално стеснение и референтните участъци. Поради липсата на сигнификантна корелация между двата типа стеноза се направи анализ и за двата типа по отделно, с цел установяване на съпътстващите фактори за развитието им и идентифициране на общите помежду им.

Нашият анализ показва ангиографската стеноза има сигнифактна корелация с МЛД в дисталната част на стенозата (на 5 кадъра от минималния луменен диаметър) – $r=-.497$, $p=.022$, с минималната луменна площ в този участък ($r=-.444$, $p=.044$), и референтната луменна площ дистално ($r=-.535$, $p=.049$). Това, което е най-изненадващо, че степента на ангиографска стеноза сигнифактно корелира с големината на некротичното ядро на плаката, *проксимално* от минималния луменен диаметър.

Единственият фактор от УЗ изследване сигнифактно свързан със степента на стеснение на площта на каротидните съдове е количеството на фиброзна ($r=.609$, $p=.006$) и фибро-липидна плака ($r=.479$, $p=.038$) в мястото на стеснението. Интересна находка е, че съдържанието на ФЛП в проксималния референтен сегмент (mm^2 – $r=.830$, $p=.021$; % - $r=.717$, $p=.070$) корелира сигнифактно със степента на УЗ стеноза. Показателят корелиращ сигнифактно със степента на УЗ стеноза, който ние установихме е *градиентът на съдържание на некротично ядро от проксимална към дистална посока!* Разбира се необходими са още бъдещи изследвания в тази насока.

По отношение на локализацията на стенозата и ВСУС – установихме, че десностранните стенози са по-високостепенни ($74\% \pm 29\%$ срещу $54\% \pm 46\%$, $p=.030$), често се комбинират с левостранна оклузия (27% срещу 12% , $p=.045$) имат по-високо

съдържание на фиброза (Ф,мм², $5.23 \pm 2.77 - 4.98 \pm 3.26$, $p=.038$), и са с тенденция към по-високо съдържание на некротично ядро (градиент, разлика, на съдържание на некротично ядро от проксимално към дистално, мм², $.46 \pm 2.25$ мм² срещу $-.10 \pm .90$ мм², $p=.078$; левостранно съдържанието на некротично ядро намалява в дистална посока).

Въпреки че атеросклерозата се счита за системно заболяване, разпределението му в съдовата система не е равномерно и се смята, че зависи от няколко фактора, включително геометрията на съда.[153,154] Освен това е възможно не само тежестта на плаката, но и съставът на плаката да варира в зависимост от местоположението [155]. Някои компоненти на плаката, като ПХ, се предполага, че повишават уязвимостта на плаката, докато калцификацията може да насърчи стабилността на плаката [156]. Асиметрията в характеристиките на плаката между лявата и дясната каротидна артерия е слабо проучена, по-специално по отношение на уязвимите компоненти на плака. Повечето проучвания, които се фокусират върху асиметрията на плаките, са проведени в клинични или базирани на пациенти условия и следователно често са обект на пристрастия при избора. Следователно, популационно проучване с асимптоматични индивиди е най-добрата среда за изследване на естествената история на плаките. Mariana Selwaness и сътр. Правят оценка на разпространението, тежестта и състав на атеросклеротична каротидна плака и се изследва дали тези характеристики се различават между лявата и дясна каротидна артерия при 1414 лица без инсулт, използващи ЯМР [157]. Стигат до извода, че размерът и съставът на каротидната атеросклеротична плака не са симетрично разпределени. Преобладаване на кръвоизливът в плаката при левостранните каротидни плаки предполага по-голяма уязвимост в сравнение с десните плаки, които са по-калцифицирани и поради това се считат за по-стабилни.

Анализирахме връзката между преживените ПНМК и ИМИ и УЗ степен на стеснение на каротидните съдове и тяхното хистологично съдържание.

При пациентите с ПНМК установихме сигнификантна разлика в минималния луменен диаметър измерен с ВСУС при пациентите с и без предходен инцидент: $3.82 \pm .75$ мм с/у $3.13 \pm .98$, $p=.042$, като в подобна сигнификантна посока е разликата в УЗ МЛД в дисталния референтен диаметър – $4.84 \pm .48$ мм (с ПНМК) с/у $3.98 \pm .77$ мм (без ПНМК), $p=.020$. Обяснението на този феномен вероятно се крие в по-високото съдържание на

некротично ядро при пациентите с ПНМК ($14\% \pm 11\%$ с/у $7\% \pm 6\%$, $p=.052$). Подобен е тренда и в проксималния и в дисталния сегменти.

При тези ИМИ има тенденцията в промените на ВСУ. Те са точно обратно от тези при ПНМК – по-малък МЛД (3.08 ± 1.02 с/у 3.72 ± 0.77 мм при тези без предходен ИМИ, $p=0.070$). От друга страна съдържанието на некротично ядро е сигнификантно по-ниско както в проксималния така и в дисталния сегменти (с ИМИ с/у без ИМИ – проксимално, 0.46 ± 0.44 мм² – 1.27 ± 1.09 мм², $p=.041$; дистално – 0.60 ± 0.51 мм² – 1.70 ± 1.35 мм², $p=.037$).

Нашата хипотеза е, че при ИМИ има дистална емболизация на плаков материал, което води до по-ниско съдържание на НЯ в плаката, като това се случва в места с по-голямо съдържание на плака, поради което остатъчния материал (въпреки емболизацията) е по-голям и води до по-високостепенна стеноза. От друга страна, при ПНМК, дисталната емболизация е по-нискостепенна, в места с вероятно по-малко плака (поради пространствената разделителна способност на ВСУС не е възможно тя да бъде измерена в големи съдове каквито са каротидните артерии), съответно задържан повече некротичен материал в плаката. Това ще бъде обект на бъдещи разработки. От друга страна находката на НЯ над 5% (медианната стойност в нашата група) е алармиращ знак за опасност от ИМИ.

VI. ИЗВОДИ

- ВСУЗО и количеството ползван контраст са свързани, като ВСУЗО води до намаление на количеството контраст, чието увеличение е свързано с увеличена смъртност
- Независимо асоциирани с настъпването на инсулт след интервенционална процедура по стентирание на каротидните артерии са предсърдното мъждане и нарушенията в левокамерната кинетика
- ВСУЗО не е самостоятелен предиктор на смъртност в двугодишен период след интервенция
- Наличието на дистална протекция, вероятно чрез предотвратяването на перипроцедурни усложнения, води до подобрена преживяемост.
- Установихме ясно изразен градиент на хистологичното съдържание от проксимално към дистално – увеличение на фиброзното съдържание на плаката в дистално направление
- Хистологичния градиент е непрекъснат феномен, който може да се охарактеризира с изследване на виртуалната хистология с УЗ
- Степента на ангиографска стеноза сигнификантно корелира с големината на некротичното ядро на плаката, *проксимално* от минималния луменен диаметър

➤ Показателят корелиращ сигнификантно със степента на УЗ стеноза е *градиентът на съдържание на некротично ядро от проксимална към дистална посока!*

VII. ПРИНОСИ

С научно-теоретичен характер

➤ Това е първото изследване на морфологията на каротидните стенози в България с ВСУ-ВХ

➤ За първи път в България се изследват предиктори за смъртност при пациенти с каротидни стенози чрез ВСУ-ВХ

С потвърдителен характер

➤ Потвърдихме, че ВСУЗО може да доведе до по-малко перипроцедурни усложнения, чрез намаляване на количеството използван контраст, а по този начин и до по-добра преживяемост

➤ Потвърдихме, че използването на устройства за дистална протекция водят до намаляване на перипроцедурните усложнения

С приложен характер

➤ Установихме наличието на хистологичен градиент е вероятна възможност за предикция на риска, на базата на отношение количество некротично ядро/минимална луменна площ

IX. ПУБЛИКАЦИИ

А. Публикации в реферирани списания с ИФ

1. Vassilev, D; Dosev, L; Collet, C; Karamfiloff, K; Stoikova, J; Pancheva, R; Shumkova, M; **Zlatancheva, G**; Naunov, V; Rigatelli, G; Kassab, GS; Gil, RJ; Serruys, PW. Intracoronary electrocardiogram to guide percutaneous interventions in coronary bifurcations - a proof of concept: the FIESTA (Ffr vs. IcEcgSTA) study. EUROINTERVENTION 2018, 14, 5, 530-537. (ISSN: 1936-8798).

Б. Публикации в нереферирани списания

1. Иванова Р, М. Шумкова, **Г. Златанчева**, Пл. Дунев, Д. Василев. Превенция на мозъчен инсулт при пациенти с предсърдно мъждене – фокус върху Дабигатран Medic Plus,2019. (ISSN :2603-5545).
2. Иванова Р, **Г. Златанчева**, Пл. Дунев, Д. Василев. Комбинирана терапия статин и езетемид при пациенти с висок сърдечно- съдов риск.GPMedic, 2019, 3, 11-16 (ISSN 2603-4719).
3. **Златанчева Г**, Д. Василев. Хронични коронарни синдроми. Мединфо, 2020, 34-39. (ISSN 1314-0345).

4. Галина Златанчева, Добрин Василев, Рая Иванова, Маруся Геннадиева. Пневмония и остър миокардит, разкриващи инфекция COVID-19 в хистологията. *Bulgarian Cardiology* 26(4): 56-60. DOI: 10.3897/bgcardio.26.e58048

В. Участия в международни и национални научни форуми

1. Vassilev, D; Karamfiloff, K; Dosev, L; Stoykova, J; Pancheva, R; **Zlatancheva, G**; Shumkova, M; Svinarov, D; Cakova, A; Rigatelli, G; Gil, R. Five Year Mortality Predictors After provisional T-stenting in Coronary Bifurcation Lesions, with Intracoronary Electrocardiogram Change Defined Strategy. From Intracoronary Electrocardiogram (ECG) and Myonecrosis After Bifurcation Stenting (COSIBRIA& CO) (ClinicalTrials. gov Identifier: NCT01268228) 28th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium (TCT), OCT 29-NOV 02, 2016, Washington, DC. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* 2016, 68,18, Suppl., Abstract: TCT-45, p.B19. (IF 19.896).
2. Vassilev, D; Karamfiloff, K; Dosev, L; Stoykova, J; Naunov, V; Pancheva, R; **Zlatancheva, G**; Shumkova, M; Svinarov, D; Cakova, A; Rigatelli, G; Gil, R. Side Branch Mortality Score for Prediction of Five Year Mortality After Provisional Side Branch Coronary Bifurcation Stenting -a New Tool Based on Intracoronary Electrocardiogram (iECG) From iECG and Myonecrosis After Bifurcation Stenting (COSIBRIA& CO) (ClinicalTrials. gov Identifier: NCT01268228). 28th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium (TCT), OCT 29-NOV 02, 2016, Washington, DC. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* 2016, 68,18, Suppl., Abstract: TCT-319, p. B132. (IF 19.896).
3. Vassilev, D; Dosev, L; Karamfiloff, K; Pancheva, R; Shumkova, M; **Zlatancheva, G**; Dunev, P; Stoykova, ZH; Naunov, V; Rigatelli, G; Gil, R; Collet, C; Serruys, P. Mortality prediction at five years after PCI of bifurcation stenoses - intracoronary ECG mortality score (IEMS). *EUROPEAN HEART JOURNAL* 2017, 38, Suppl. 1, Abstract: P6113, p. 1291. (IF 23.425).
4. Vassilev, D; Dosev, L; Karamfiloff, KK; Shumkova, MS; **Zlatancheva, GZ**; Stoykova, JS; Naunov, VN. Predictors of long-term mortality after provisional t-stenting of coronary

- bifurcation lesions, based on intracoronary electrocardiogram. EUROPEAN HEART JOURNAL 2018, 39, Suppl. 1, P5501, p. 1141.(IF 24.889)
5. Vassilev, D; Dosev, L; Shumkova, MS; Karamfiloff, KK; **Zlatancheva, GZ**; Naunov, VN; Stoykova, JS. Is it possible to predict fractional flow reserve in side branch after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions by means of intracoronary electrocardiogram? European-Society-of-Cardiology Congress, AUG 25-29, 2018, Munich, Germany. EUROPEAN HEART JOURNAL 2018, 39, Suppl. 1, P757, p.124. .(IF 24.889)
 6. Vassilev, DI; Mileva, N; Nikolov, P; **Zlatancheva, G**; Karamfilov, K; Panayotov, P; Gil, RG. Predictors of Long-Term Survival After Provisional T-Stenting Strategy of Coronary Bifurcation Lesion Guided by Intracoronary Electrocardiography. CIRCULATION 2018, 138, Suppl. 1, A15803. (IF 23.054)
 7. Boneva, TT; Vladimirova, L; Karamfilov, K; Ivanova, R; Shumkova, M; Stoyanova, KT; **Zlatancheva, G**; Sirakova, TY; Dunev, P; Mileva, N; Vassilev, D. Case of dual mechanism for tacotsubo cardiomyopathy (ttc) (migraine and ergothamine toxicity), presented with atrial fibrillation and tachycardia induced systolic dysfunction. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 2019, 21, Suppl. 1, P612, p. 158-159. (IF 11.627).
 8. Vassilev, D; Nikolov, P; Mileva, N; **Zlatancheva, G**; Dimitrov, G; Ivanov, V; Karamfiloff, K; Collet, C; Gil, R. The determinants of functional significance of coronary bifurcation lesions and its implications on clinical follow up to 48 months (insights from FIESTA registry).Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC) / World Congress of Cardiology, AUG 31-SEP 04, 2019, Paris, France. EUROPEAN HEART JOURNAL 2019, 40, Suppl. 1, P1963, p. 1253. (IF 22.673).
 9. Vassilev, D; Nikolov, P; Mileva, N; **Zlatancheva, G**; Dimitrov, G; Ivanov, V; Karamfiloff, K; Panayotov, P; Collet, C; Gil, R. Predictors of survival after bifurcation stenting (practical insights from COSIBRIA registry). Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC) / World Congress of Cardiology, AUG 31-SEP 04, 2019, Paris, France. EUROPEAN HEART JOURNAL, 2019, 40, Suppl. 1, P969, p.565. (IF 22.673).
 10. **Zlatancheva G**, Vassilev D, Karamfiloff K, Nikolov P, Dimitrov G. Clinical outcomes at midterm follow-up of patients with calcified lesions treated with rotational atherectomy. Eurointervention in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 16(Suppl.). June 2020. Euro20A-POS385

11. Василев, Д., К. Карамфилов, В. Наунов, **Г. Златанчева**. Пациентите с остатъчна интракоронарна ЕКГ исхемия след стентирание на бифуркационни коронарни лезии, при едногодишно проследяване имат по изразена ангина – изводи от icECG базирана стратегия за третиране на бифуркации. VII-ми Национален конгрес по интервенционална кардиология, 5-8 ноември, 2015г, София.
12. Vassilev D, K. Karamfilov, V. Naunov, **G. Zlatancheva**, Patients with residual intracoronary ECG ischemia after bifurcation stenting have a more significant angina one year follow-up – icECG based strategy statement for bifurcations lesions treatment VII-ми Национален конгрес по интервенционална кардиология, 5-8 ноември, 2015г, София
13. **Г. Златанчева**, Д. Василев, К. Карамфилов, П. Николов, Г. Димитров, В. Наунов. Клинични резултати и предиктори на смъртност в двегодишен период при пациенти с калцирани лезии третирани с ротационна атеректомия IX-ти Национален конгрес по интервенционална кардиология, 17 – 20 октомври 2019 г., Плевен, България. (презентация).
14. **Zlatancheva G**, Vassilev D, Karamfiloff K. Interventional treatment of spontaneous internal carotid artery dissection. EUROPCR. May 2021. Euro21A-POS362
15. D. Vassilev, **G. Zlatancheva**, M. Shumkova, P. Nikolov, R. Gil. Mid-term mortality after stenting of distal left main stenosis with regular, third generation drug eluting stent or dedicated bifurcation stent or surgery – registry based, all-comers data. Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC) / World Congress of Cardiology. August 2021.

Участия в учебници, монографии, сборници, ръководства:

1. Д. Василев, **Г. Златанчева**, П. Николов. „Интракоронарна ЕКГ в съвременната катетеризационна лаборатория“ (КОРОНАРНА ФИЗИОЛОГИЯ И МИОКАРДНА ИСХЕМИЯ, под редакцията на проф. д-р Пламен Гацов, дмн, първо издание, София, Централна медицинска библиотека, Медицински университет, 2021.

Участия в проекти:

„ГРАНТ‘-2016“, медико-клинична област - „Оценка на NT-proBNP при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност“ - Договор 73/2016, Доц. Рая Стефанова Иванова,

дм, Доц. Добрин Василев, дм, Гл. ас. Аделина Цакова, дм, Гл. ас. Теодора Янева-Сиракова, дм, Ас. Зоя Васкова, Ас. Ценка Бонева, Ас. **Галина Златанчева**, докторант, Д-р Пламен Дунев, Проф. Румяна Къдрева. Научният отчет е приет с ДОБРА оценка по скалата на СМН.

The American Heart Association - „Paul Dudley White International Scholar Award” – to recognize the Authors with the Highest Ranked Abstract from Bulgaria at Scientific Sessions 2018