

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

Д-Р ГАЛИНА КИРИЛОВА ЗЛАТАНЧЕВА

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

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 180 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	24
III.	МАТЕРИАЛ и МЕТОДИ	25
IV.	РЕУЛТАТИ	33
1.	Клинични характеристики	33
2.	Перипроцедурни характеристики и перипроцедурни промени.....	36
3.	Анализ на предиктори и рискови фактори за преживяемост.....	46
4.	Обща характеристика на вътресъдовите ултразвукови находка.....	50
5.	Фактори свързани със степента на ангиографската стеноза	53
6.	Фактори свързани със степента на УЗ стеноза.....	55
7.	Локализация на каротидната стеноза (унилатерална, билатерална, контралатерална оклузия) и ВСУЗО	56
V.	ДИСКУСИЯ	57
VI.	ИЗВОДИ	74
VII.	ПРИНОСИ	75
VIII.	ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	76
IX.	<i>ЛИТЕРАТУРНА СПРАВКА</i>	80

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].

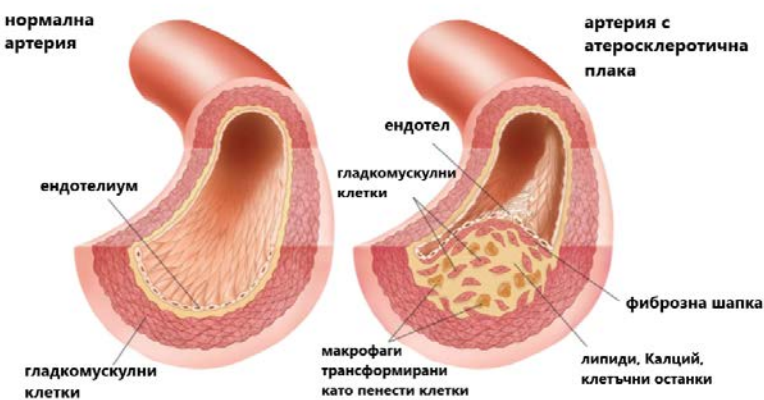
Успешното прилагане на конвенционалната (в сива скала) вътресъдова ултразвукова сонография (ВСУС) в коронарните артерии доведе до приложението ѝ в екстракраниалните и интракраниалните артерии. Чрез ВСУС може да се визуализира морфологичният вид на интраартериалната и интравенозната циркулация. Също така 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].

ХАРАКТЕРИСТИКИ НА КАРОТИДНАТА ПЛАКА:

Атеросклеротичните плаки представляват многокомпонентна структура. Тяхната стабилност се определя както от структурата им, така и от локалната хемодинамика, включително артериалното налягане и големина и скорост на потока. До голяма степен разбирането ни за хистологията на плаките идва от изследвания на коронарните артерии и аортата, подкрепени впоследствие с изследвания на каротидните артерии [10,15].

Типичната каротидна атеросклеротична плака се състои от богата на липиди некротична сърцевина (ЛНС), хеморагия в плаката (ПХ) и калций, всички покрити от фибозна шапка (ФШ). Стабилността на плаката се определя от дебелината на фиброзната обвивка, малката мастна сърцевина и целостта на фиброзната обвивка (Фиг. 1) [15].

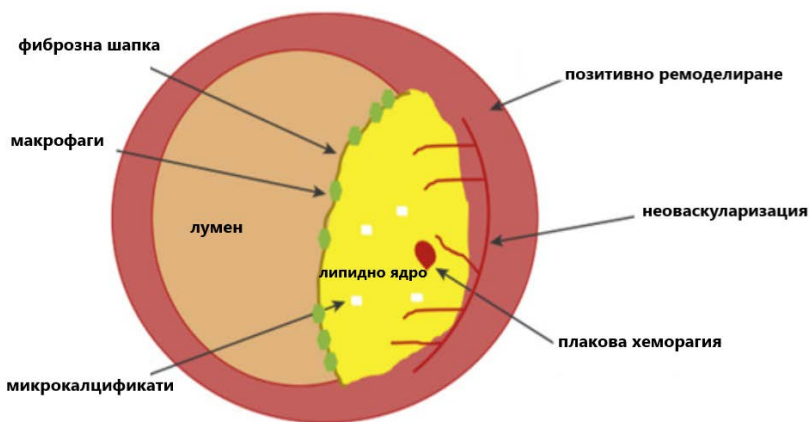


Фиг. 1 Атеросклеротична плака

От всички компоненти на плаката най-малко изследвана е хеморагията. Още през 1936 г за трансформирането на стабилната в нестабилна атеросклеротична лезия се е предполагало участието на ПХ [16]. Освен това за инициирането на хеморагията се е предполагало като причина разкъсването на неоваскуларен съд. След този начален период клиничното и биологичното значение на ПХ остава доста пренебрегнато. По-голямата част от проучванията се фокусират върху липидния метаболизъм или върху възпалителния отговор в плаката. През 1979 г Imparato и сътрудници, съобщават за връзката на ПХ, наблюдавана в проби след каротидна ендаректомия, и неврологична симптоматика [17].

От тогава различни проучвания оценяват тази връзка. Някои смятат, че като причина за ПХ е екстравазацията на еритроцити от неоваскуларен съд при липса на фисура на плаката, други че повтарящите се фисури и образуването на неоклузивен луминален тромб се включват в плаката. Какъвто и да е началният механизъм, хемоглобин освободен след фагоцитозата на еритроцитите, действа като провъзпалителен агент, насърчавайки локалното възпаление и прогресията на плаките. ПХ също носи протеолитични ензими, причинявайки изтъняване на фиброзната шапка и правейки плаката склонна към разкъсване. Все повече доказателства показват че хеморагията е от решаващо значение за узвимостта на плаките и е свързана с последващи исхемични събития [18-20].

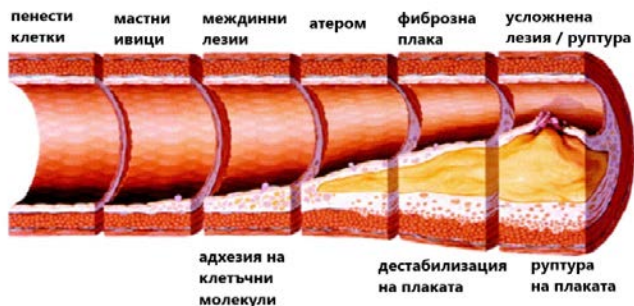
Високорисковата плака се характеризира с голяма липидо-некротична сърцевина със или без хеморагия, и тънка фиброзна шапка. Въведен е индекс на нестабилност за класификация на нестабилните плаки. Той предствлява съотношението на площта на липидните компоненти (макрофаги и извънклетъчни липиди), към площта на фибромускулните компоненти (гладкомускулни компоненти и колаген) (Фиг. 2) [21,27].



Фиг. 2 Нестабилна плака

Не всички плаки с нестабилни хистологични характеристики причиняват симптоми. Приблизително 50% от асимптоматичните пациенти с каротидна стеноза имат руптура на ПХ или ФШ, но само приблизително при 2% от асимптоматичните пациенти се регистрира неврологично усложнение в рамките на 1 година. Следователно морфологията сама по себе си има ограничена способност да идентифицира нестабилни каротидни плаки и да предскаже бъдещи инсулти [27].

Освен това, хистоморфологията на плаките не е статична и плаките могат да преминават от един морфологичен тип към друг. Като това е в резултат на въздействия като възпаление и оксидативен стрес. Тези процеси от своя страна са потенциално повлияни от механичните сили. Краткотрайното повишаване на артериалния wall shear stress (WSS), резултат от упражняваната от потока сила на триене върху луминалната повърхност, може да активира ендотелните клетки и да индуцира производството на азотен оксид и простаглицлин с последваща вазодилатация [22-24]. Продължителното нарастване WSS, влияе върху ендотелната функция, пропускливостта на стената, образуването на плака, ремоделирането на стената на съда, прогресията на плаките и промените в състава на плаката до по-уязвим фенотип. Ендотелните клетки могат да модифицират баланса между синтеза на извънклетъчния матрикс спрямо разграждането на ФШ от металопроотеинази, секретирани от инфилтриращи макрофаги в отговор на WSS. С течение на времето промени в този баланс могат да създадат условия, подходящи за разрушаване (Фиг. 3) [25-26].

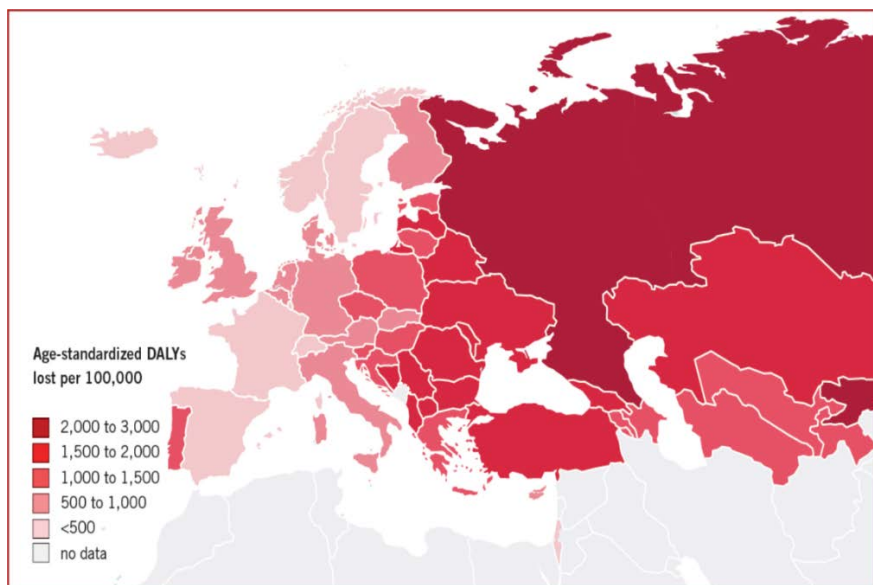


Фиг. 3 Еволюция на атеросклеротичната плака

В допълнение, индуцираните от артериалното налягане сили (напр. напрежение на стената на плака, pressure wall stress, PWS) могат да надвишават здравината на плаката, което води до разрушаване. Разрушаването на каротидната плака вероятно е резултат от комбинация от биологични и хистоморфологични промени в плаката, възникващи в контекста на биомеханичните сили, действащи върху нея [26].

КС И РИСК ОТ ИНСУЛТ

През 2017 г в публикуваните Европейски препоръки за лечение на каротидните и вертебралните артерии се съобщава, че от 715 милиона население, около 1,4 милиона инсулти се случват всяка година (Фиг. 4). Инсултът причинява 1,1 милиона смъртни случая годишно в Европа, което го прави втората най-често срещана причина за смърт. Над половината от преживелите остават с различен процент инвалидност. Инсултът налага огромна финансова тежест върху здравните системи и лицата, които се грижат за засегнатите. В Европа годишните разходи за инсулт надхвърлят 38 милиарда евро (Фиг. 5) [4,5].



Фиг. 4 Разпределение на случаите на инсулт в Европа

	CVD		CHD		Cerebrovascular disease	
	€ thousands	% of total	€ thousands	% of total	€ thousands	% of total
Direct health care costs	106,156,940	54%	19,867,875	33%	19,102,868	50%
Productivity loss due to mortality	26,963,326	14%	12,014,249	20%	4,812,409	13%
Productivity loss due to morbidity	18,873,665	10%	5,530,552	9%	3,329,282	9%
Informal care costs	43,560,202	22%	22,812,144	38%	11,115,782	29%
Total	195,554,133		60,224,820		38,360,340	

Фиг. 5 Финансови разходи за пациентите с инсулт и сърдечно-съдови заболявания в Европа

Голямо хистопатологично проучване установи връзка между инсулт и разкъсване на плака на каротидната артерия и тромбоза на стената. Механизмът на инсулта при каротидната болест е предимно емболичен, а не хемодинамичен. След първоначалното разкъсване плаката може да остане нестабилна, т.нар. „уязвима плака“, и да се развият допълнителни мозъчни събития поради последваща емболизация [28,29]. Изследвания, характеризиращи коронарните артерии, показват връзката между внезапна смърт и разкъсване на плака с некротично липидно ядро (ехолуцентен център). Интраваскуларната сонография може да се използва за идентифициране на високорискови асимптоматични пациенти с каротидни лезии чрез идентифициране на каротидни атеросклеротични плаки, съдържащи висока част от некротично липидно ядро. Необходими са по-нататъшни изследвания чрез използване на виртуална хистологична интраваскуларна сонография, за да се разбере пълният потенциал по отношение на прогресията на плаката [30,31].

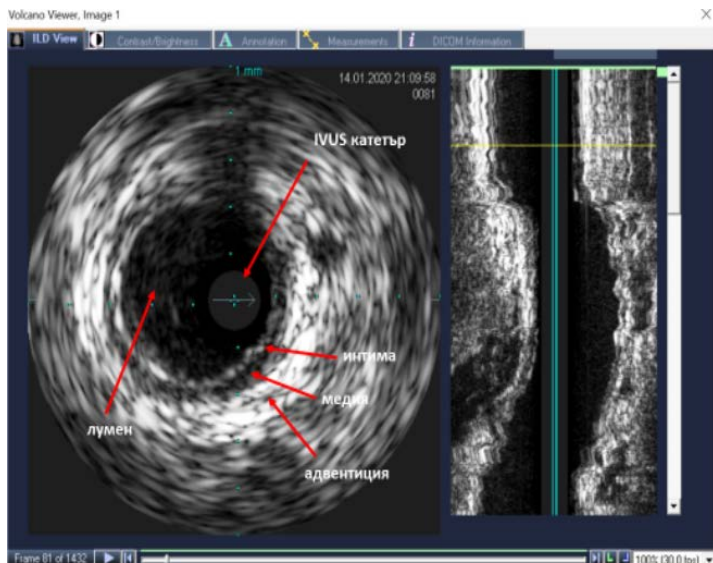
Специалистите в Северноамериканското изследване за симптоматична каротидна ендартеректомия (NASCET) показват, че при пациенти с много тежка стеноза (80% до 99% по метода за измерване на Европейската каротидна хирургия (ECST), ангиографски неправилните плаки са свързани с висок риск от инсулт [33]. Въпреки това, те не са изследвали пациенти с по-малко тежка стеноза или взаимовръзката между морфологията на повърхността на плака и степента на стеноза, както и връзката между морфологията на повърхността на плака и риска от инсулт. Освен това, нито едно проучване не е изследвало връзката между морфологията на повърхността на плаката и фоновия риск от исхемичен инсулт на ипсилатерална каротидна територия след ендартеректомия, т.е. тези инсулти, които се появяват 30 дни след ендартеректомия. За да се заключи, че всяка връзка, наблюдавана между морфологията на състава и разпределението на плаката и риска от инсулт при медицинско лечение, е причинно-следствена, е необходимо да се покаже, че тя се премахва чрез отстраняване на плаката при интервенция [32,34].

НЕИНВАЗИВНА ДИАГНОСТИКА НА КАРОТИДНАТА СТЕНОЗА: ВСУС

ВСУС се използва успешно за подпомагане на измерванията преди и след перкутанна транслуминална балонна ангиопластика (ПТА) и поставяне на стент. В тези случаи акцентът е върху идентифицирането на недостатъчната експанзия на стента, лошо стентирание, подостра стентова тромбоза и протрузия на плака. ВСУС на общата каротидна артерия и вътрешната каротидна артерия може да открие дефекти, които не са лесно видими при конвенционалната ангиография [35]. Като тези дефекти могат да са остатъчна стеноза, неоптимално покритие на плаките, артериална дисекция, лошо прилягане към стената на стента, повърхностна калцификация, прогресия или регресия на атеросклеротична плака и улцерация на плаката. Чувствителността и специфичността на ВСУС са по-високи от тези на ангиографията и ЯМР за изследване на диаметъра и характеристиките на лумена на съда. Високите екстракраниални лезии на каротидните артерии се оценяват най-добре с интраваскуларна сонография, тъй като не се визуализират добре с конвенционалната неинвазивна сонография [36],

Интензитетът на отразените сигнали, които се събират от интраваскуларния сонографски преобразувател, позволяват създаването на конвенционални изображения в сива скала. Еластинът и колагенът в артериалната стена осигуряват субстрата, който води до различни степени на разсейване на сонографското изследване между отделните слоеве. При ВСУС изображенията интимата (вътрешния слой) се предствя като бял (хиперехогенен) сигнал, а медията като тъмен (хипоехогенен) или ехонегативен сигнал. Заобикалящата адвентиция, най-външният слой, произвежда бял (хиперехогенен) сигнал. Артериалната стена на нормалните еластични артерии обикновено има хомогенен вид, когато се изобрази чрез интраваскуларна сонография (Фиг. 6). Хипоехогенни (тъмни) среди се наблюдават, когато се визуализират мускулни артерии, поради наличието на артериални гладкомускулни клетки. Общата каротидна артерия и дисталната вътрешна каротидна артерия имат мускулен и еластичен компонент. Като общата каротидна артерия обикновено има

характерна хомогенна структура. Артериалната стена на булбуса на вътрешната каротидна артерия може да има значителни вариации, тъй като обикновено е преходна зона. Стенен тромб, свободно плаващ съсирек и неоинтимална хиперплазия имат хипоехогенен вид, подобен на луминалния кръвен поток при конвенционалната интраваскуларна сонография (Фиг. 7) [35-37].



Фиг. 6 ВСУС изображение на нормална каротидна артерия

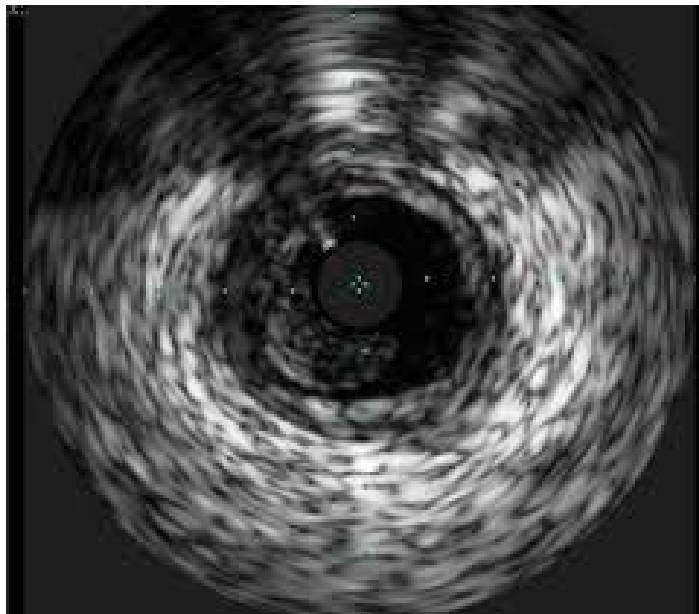


Fig. 7 ВСУС – изобразяване на тромб - хипоехогенен вид, подобен на луминалния кръвен поток.

Ще разгледаме ВСУС изобразяването на различните морфологични съставки на каротидната плака – липиди, улцерации, калциеви отлагания и пристенен тромб.

Интравакуларните сонографски изследвания на плаките на коронарните и каротидните артерии могат да очертаят отлагането на липиди. Липидните отлагания се изобразяват като хипоехогенни зони в атеросклеротичната плака. Чувствителността на идентифицирането зависи от количеството липиди, присъстващи в атеросклеротичната плака. Ако хипоехогенната област е по-малка от една четвърт от плаката, чувствителността на откриване е намалена [37]. Интерпретацията на хипоехогенните зони е сложна, тъй като подобен интензитет на сигнала може да бъде генериран от рехавата тъкан и акустично засенчване от калциеви отлагания. Етапът на прогресия на плаката може да бъде идентифициран чрез разграничаване на нестабилна атеросклеротична плака с риск за емболично събитие от стабилна плака с нисък тромбогенен потенциал. Патологичните изследвания на коронарните артерии показват, че руптурата на плака е по-честа при ексцентрични богати на липиди меки плаки с тънка фиброзна шапка, покриваща плаката [37,38].

Рискът от мозъчна емболия може да се увеличи при наличие на улцерации на каротидните плаки, които могат да предразположат към тромбоемболични събития чрез освобождаване на плакови материали в артериалния лумен. Интравакуларната сонография може да се използва за визуализиране на малки улцерации на каротидната плака. Привидна дупка (малка кухина) в плаката е класическата изява при ВСУС [55-57]. Разпространението на каротидните улцерации варира при пациентите. Проучване *in vitro* на каротидни артерии установява, че 29% от артериите имат поне 1 язва и че интравакуларната сонография (90%-100% чувствителност) идентифицира точно всички улцерирани артерии. Минималната предварително определена дълбочина на улцерацията (минимум 0,5 mm) е в границите на разделителната способност на системата за интравакуларна сонография. При това обаче може да подценява дълбочината на проникване на улцерацията на каротидната плака и диаметъра на отвора [39-42].

Атеросклеротичните плаки, които съдържат калцификати, имат хиперехогенен сигнал с дистално засенчване, което може да скрие други компоненти на плаката и по-дълбоки съдови структури [58-60]. Определянето на действителните размери на каротидната атеросклеротична плака и процента на стеноза може да бъде трудно в ситуации, при които интраваскуларната сонография идентифицира повърхностни калцификации, подобни на плочки [61]. Тъй като ВСУС не може да проникне през калциевите отлагания може да се подцени общата напречна площ на плаката [43,44]. Kostamaa и сътрудници откриват, че интраваскуларната сонография подценява общата площ на напречното сечение на калцирана плака с 39%, тъй като сонографският лъч не може да проникне през интралезионните калциеви отлагания [58]. Идентифицирането на артериалната калцификация е много важно, тъй като тя може да доведе до лезия, устойчива на балонна ангиопластика. Наличието на тежка калцификация причинява трудности при дилатация на лезията, позиционирането на стента и адекватното разширение на стента [61,45].

Пристенен тромб също може да бъде открит, прикрепен към ендотела или към улцериранията повърхност на каротидната атеросклеротична плака [62,63]. Изобразява се като удебелен хипоехогенен регион при интраваскуларна сонография. Ехоплътността и в крайна сметка видимостта на тромба в каротидната артерия *in vivo* зависят от съдържанието на червените кръвни клетки. Интензитетът се увеличава с увеличаване на съдържанието на еритроцитите. Тромби, които са богати на тромбоцити, имат предимно хипоехогенен сигнал при интраваскуларна сонография [44,45].

ВСУС характеризира следните компоненти на коронарните/каротидните атеросклеротични плаки: 1) размер на липидното (ехолуцентно) ядро, 2) дебелина на фиброзната шапка, 3) наличие на възпалителни клетки, 4) количество ремоделиране и степен на свободна от плака съдова стена и 5) 3D морфология. „Уязвими“ плаки (т.е. интраартериални плаки, които имат голяма вероятност от разкъсване) могат да бъдат открити чрез използване на интраваскуларна сонография както в екстракраниалната, така и в интракраниалната артериална циркулация [46]. Нестабилните плаки съдържат голямо липидно ядро, което обикновено съставлява над 40% от цялата плака. Атеросклеротичните плаки, съдържащи големи количества калцификация, са по-стабилни. Разграничаването на „мека“ (нестабилна) от „фиброзна“ (стабилна) плака е силно

зависима от настройките за усилване, използвани по време на интраваскуларна сонография [47-50]. При интраваскуларна сонография могат да се видят областите на артериалния лумен и на външната еластична мембрана на съда [51]. Съдовете демонстрират способност да се ремоделират на мястото на атеросклеротичната плака. Положителното ремоделиране представлява компенсаторно увеличение на размера на съда, в отговор на увеличаване на тежестта на плаките. Отрицателното ремоделиране представлява локалното свиване на размера на съда, в отговор на увеличаване на тежестта на плаките. Интраваскуларната сонография може също да се използва за оценка на ремоделирането на съдовата стена на каротидната артерия в резултат на наличието на атеросклеротична плака [52-55].

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ВСУС

Факторите които влияят на чувствителността на сигнала от ВСУС включват честотата на трансдюсера, настройките за усилване, дълбочината на проникване и фокусната дълбочина. Местоположението и ориентацията на сондата за изобразяване в артериалния лумен също оказват влияние. Артефакти могат да възникнат, когато сонографският катетър е ексцентрично поставен, това води до изображение, което погрешно предполага наличието на интимално ламбо или язва. Тъмните изображения, получени чрез ВСУС, могат да затруднят разграничаването на лумена от тъмната хипоехогенна плака [65-67]. Установено е, че оптималната разделителна способност в артерии с диаметър 3–6 mm се получава чрез 30-MHz трансдюсер, което дава максимален радиус на проникване от приблизително 5 mm. Понякога обаче лезиите по повърхността на интимата може да не се визуализират адекватно, защото са под границата на разделителна способност на използваната интраваскуларна сонографска система или са затъмнени от съдържанието на атеросклеротична плака. Дълбоките калцификации в каротидната плака могат да ограничат способността на интраваскуларната сонография да оцени правилно диаметъра на стенозата. Ако устройството не е в равнината, перпендикулярна на лезията, могат да се видят артефакти, които неопитен оператор да отчете [70].

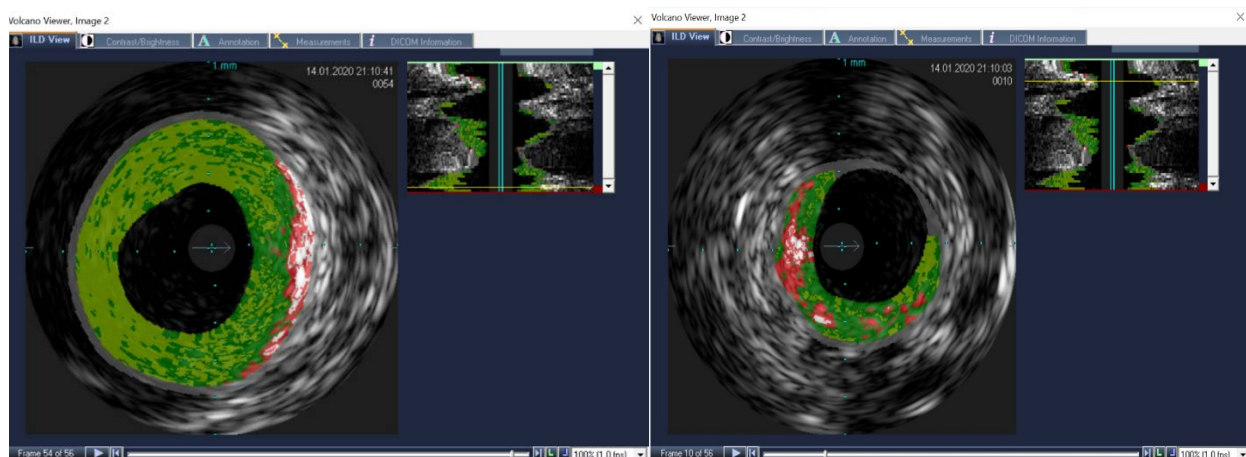
Нараняване или дисекция на съда и неволното разкъсване на атеросклеротична плака рядко могат да се появят, когато катетъра за интраваскуларна сонография се прекарва през

зона с високостепенна стеноза. Изобразяването на вътречерепната циркулация е ограничено поради трудността при навигацията през вътречерепните съдове, в резултат на тесния ход и изразената извитост на съдовете [68-70].

ВСУС С ВИРТУАЛНА ХИСТОЛОГИЯ

С анализ на радиочестотните сигнали може да се извърши динамична оценка в реално време на морфологията на плаките. Компонентите на съдовата стена са с различни честоти и интензитети. Така създават възможност за откриване на хистологични детайли генерирайки виртуална хистологична вътресъдова сонографска карта. Плаката може да съдържа различно количество фиброзен материал, съдържание на фибромазнини, калциеви отлагания и липидна сърцевина [59,72].

Цветно кодираната карта понастоящем предоставя подробна информация за съдържанието на плаката: тъмнозеленото представлява фиброзен материал, жълто/зеленото представлява съдържанието на фибромазнини, бялото са калциеви отлагания, а червеното представлява некротичната липидна сърцевина. Точната информация относно състава на каротидната атеросклеротична плака може да насочи специалиста да определи устойчивостта на балонна дилатация или потенциала за емболичен инцидент (Фиг. 8) [72].



Фиг. 8 Цветно кодирана карта при ВСУ - тъмнозеленото представлява фиброзен материал, жълто/зеленото представлява съдържанието на фибромазнини, бялото са калциеви отлагания, а червеното представлява некротичната липидна сърцевина.

Интерпретацията на резултатите от виртуалните хистологични карти изисква опит. Необходим е също подобрен софтуер за интерпретация. Процесът отнема време, тъй като обикновено са необходими корекции на границите, които очертават плаката, понякога изискващи многократно поставяне на интраваскуларния сонографски трансдюсер през лезията. Стентовете могат да бъдат отчетени погрешно като калцификация, оцветена в бяло при виртуална хистологична интраваскуларна сонография, което ограничава стойността ѝ след перкутанно поставяне на каротиден стент [73-75].

СРАВНЕНИЕ НА ВСУС С АНГИОГРАФИЯ

Интраваскуларната сонография има предимство пред ангиографията, тъй като предоставя изображения отвътре в съда, има по-голямо резолюция, без да се налага да прониква в екстраваскуларната мека тъкан и осигурява 3D оценки. ВСУС може да има по-висока чувствителност за откриване на задебеляване на интимата, концентрични плаки, улцерация по повърхността на плаката и наличие на калцификации. Също така може да открие кръвния поток в периваскуларните съдове в резултат на интензитета на генерирания от контраст сигнал, след подходящ анализ на изображението [80-82]. Докладите за случаи и обсервационни проучвания подкрепят предимствата на визуализирането на общата каротидна артерия с помощта на ВСУС пред ангиографията, когато се оценява степента на стеноза в артериалния лумен. Резултатите от дигиталната субтракционна ангиография могат да бъдат затъмнени от тежка калцификация на границата на съда. По-точна оценка за размерите, експанзията и налагането на стента на каротидната артерия може да се получи чрез ВСУС в сравнение с ангиографията [83]. Clark и сътрудници установяват, че измерванията, предоставени чрез интраваскуларна сонография на минималния диаметър на лумена на стента на вътрешната каротидна артерия, са значително по-малки от тези, предоставени от количествената каротидна ангиография ($3,65 \pm 0,68$ срещу $4,31 \pm 0,76$ mm; P .001) [83]. Интраваскуларните сонографски измервания на минималния диаметър на лумена на референтния сегмент на дисталната вътрешна каротидна артерия (без стентирание) са подобни на тези при количествената каротидна ангиография ($4,60 \pm 0,74$ mm срещу $4,74 \pm 0,71$ mm; P .21). В 11% от случаите, интраваскуларната сонография също открива малапозиция на стента. След като

оптималният резултат е оценен въз основа на ангиограми, интраваскуларните сонографски находки са довели до допълнително лечение при 9% от пациентите (10 пациента). Четирима пациенти са се нуждаели от разширяване на стента, трима от допълнителни стентове, за да постигнат по-добро покритие на плаките, а при други трима е установено, че имат неправилно поставяне на стента [81].

Интраваскуларната сонография е по-чувствителна от ангиографията при откриване на калций в артериите. Не добрата екпанзия на стента и по-малка симетрия са наблюдавани при пациенти, които имат тежък повърхностен калций, идентифициран чрез ВСУС [80,81].

БЕЗОПАСТНОСТ НА ВСУС

Интраваскуларната сонография е относително безопасна процедура в екстракраниалната и вътречерепната циркулация. Въпреки това е трудно да се маневрира катетърът чрез силно стенотични лезии и нагънатото вътречерепно кръвообращение. Самият сонографски катетър може да разруши атеросклеротична плака, освобождавайки плаков материал, което може да доведе до емболичен инсулт. Някои изследователи препоръчват хепаринизация при извършване на интраваскуларна сонография, за да се избегне развитието на тромбоза [84-86].

Успешно извършени интраваскуларни сонографски оценки на екстракраниалните каротидни артерии се регистрират при много от проведените проучвания (таб. 1). Също така в рамките на месец след процедурата честотата на исхемичен инсулт или смърт е съответно 5% и 6%. Един доклад за случай демонстрира осъществимостта и безопасността на интраваскуларна сонография, ръководена от стентиране на ятрогенна екстракраниална гръбначна артериална дисекция. Също не са регистрирани никакви усложнения по време на оценката на виртуалната хистологична интраваскуларна сонография на симптоматична интракраниална стеноза на вертебрална артерия [84].

	Брой пациенти	Усложнения при процедурата
Manninen et al	22	не

Weissman et al	102	не
Clark et al	98	не

Таблица 1 Проучвания показващи безопасността на ВСУ.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЕФЕКТИТЕ ОТ ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ

ВСУС може да се използва за проследяване на характеристиките на атеросклеротична плака и обема на атерома при пациенти, които са били активно лекувани с различни липидопонижаващи фармакологични средства. Ефектите от интензивната модификация на редица рискови фактори, като нива на липиди и артериано налягане, върху тежестта на плаката, могат да бъде количествено проследени чрез използване на серийни интраваскуларни сонографски оценки [85,86].

Clementi и сътрудници, използват виртуална хистологична интраваскуларна сонография в началото и след 6 месеца лечение, за да оценят 29 плаки при 25 пациенти със захарен диабет и ангиографски данни за несигнификантни коронарни лезии. Пациентите са лекувани с 80 mg Аторвастатин и 30 mg Пиоглитазон дневно в продължение на 6 месеца. Средният обем на еластичната външна мембрана (343,9 срещу 320,5 mm; P .05) и средният общ обем на атеромата (179,3 срещу 166,6 mm; P .05) са значително намалени между изходното ниво и проследяването, което води до средно намаление от 6,3% в общия обем на атерома. Зоните на фиброзна тъкан, фибролипидна тъкан и калций намаляват през 6-те месеца на проследяване [87]. Предимство на употребата на статини върху резултатите при пациенти, подложени на КАС, остава до голяма степен недокументирано и следователно заслужава проучване [145, 146].

Интраваскуларната сонография подпомага екстракраниално и интракраниално поставяне на стент, като помага при избора на правилния диаметър на стента и количеството налягане на раздуване на балона, необходимо по време на ангиопластика. При подготовката за раздуване на балон, идентифицирането на артериална калцификация е важно, тъй като калцификацията може да доведе до лезия, която налага използването на

високо налягане при надуване на балона. Изображенията осигуряват точен метод за разбиране дали разполагането на стента е разширило лумена до желания размер или има нужда от допълнителна балонна ангиопластика след стента. ВСУС може да спомогне за определяне на дължината на стента, необходима за пълно покриване на коронарните лезии, чрез специални измервания. Позволява измерване на минималния диаметър на лумена и минималната площ на лумена по време на пре- и постперкутанна балонна ангиопластика на каротидната артерия и поставянето на стент. Тя точно определя диаметъра на лумена след стента. Препоръчва се използването на интраваскуларна сонография в сива скала или цветен поток вместо виртуални хистологични карти, когато се потвърждава правилното разполагане на стента [77-80].

ИНТРАКРАНИАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

ВСУС може да се използва за идентифициране на атеросклеротични плаки на каротидните артерии при високорискови асимптоматични пациенти, така че лечението да може да се приложи преди развитието на инсулт, преходна исхемична атака или исхемични събития на ретината. По същия начин, вътречерепните стенози могат да бъдат по-добре визуализирани и характеризирани въз основа на техния състав, площ на плака и процент на стеноза, които могат да ръководят избраното лечение. Виртуалната хистологична интраваскуларна сонография демонстрира способността да се идентифицира стабилна плака и да се осигури по-добра оценка на размера на балона или стента, необходим за лечението. Виртуалната хистологична интраваскуларна сонография диференцира атеросклеротична плака, причиняваща стенозата, като нестабилна или стабилна или съдържаща висока калцификация [79,89].

ВСУС И РЕСТЕНОЗА, АНЕВРИЗМА И ДИСЕКАЦИЯ

Съдовото ремоделиране след ангиопластика и поставяне на стент може да бъде оценено с интраваскуларна сонография. Фактори, предразполагащи към рестеноза, като диаметър на постангиопластичния лумен, площ и процент на плака, могат да бъдат количествено определени чрез интраваскуларна сонография. Установен е по-висок риск от рестеноза,

когато каротидния стент е с по-малък диаметър след процедурата или е недостатъчно експандиран. Недоразширяването и деформацията на стента могат надеждно да се регистрират чрез ВСУС. Резултатите от вътресъдовата сонография предполагат, че ендоваскуларните стентове, разширяващи се с балон, в каротидните артерии могат да бъдат подложени на 2 вида компресионни сили, които водят до деформация на стента и рестеноза: 1) двуточкова компресионна сила, причиняваща ексцентрична деформация, и 2) многопосочна компресионна сила причинявайки пълно периферно притискане. Интраваскуларната сонография е по-чувствителна от ангиографията при откриване на рестеноза на ендоваскуларни стентове в резултат на компресия на стент [88, 92-94].

ВУС може да допълни ЯМР и 3D-СТ ангиография при лечение и диагностика на цервикални артериални аневризми. Може точно да измерва най-дисталните и проксималните степени на интракраниална дисекция на вътрешната каротидна артерия. Освен това успешно идентифицира дали цялата дължина на дисекцията е покрита от стентовете след лечението. Потвърждението, че цялата дисекирана лезия е била покрита със стентове, е важно, тъй като реканализацията може да възникне от дистален увреден участък, в случай че се третира само проксималната входна точка на дисекцията. Интраваскуларната сонография с цветен поток може да демонстрира следи от притока на кръв в истинския лумен на артериалната дисекция. Съставът на стената на аневризмата, вътрешно-аневризмалното съдържание (напр. тромб или калцификация) и шийката на аневризмата могат да бъдат по-добре определени чрез използване на вътресъдово сонографско изображение. Диагнозата на дисектираща аневризма или псевдоаневризма се подкрепя от интраваскуларна сонография, когато се открие дефект както на хипоехогенния (тъмния) интензитет на сигнала на нормалната среда, така и на хиперехогенния (бял) интензитет на сигнала на адвентицията [95-97].

ВСУС: венозна циркулация

Интраваскуларната сонография също се използва за оценка на венозната циркулация. Има няколко такива публикувани случаи – в единият от тях се използва за картиране на множеството канали, образувани от дурална артериовенозна малформация и с получената информация е извършена трансвенозна емболизация на точното фистулно място, при друг

за да се демонстрира значителна компресия на долната празна вена под бъбречните вени и за насочване на поставянето на стент [90,91,96,97,98].

ВЪЗМОЖНИ БЪДЕЩИ ПОЛЗИ ОТ ВСУС

- 1) С използването на ВСУС може да се намали честотата на исхемични инсулти по време и след стентиране на каротидна артерия. Разкъсана плака или тромб, идентифицирани с интраваскуларна сонография след оценка на стента, може да промени решението за използване на хепарин или гликопротеин ПВ/ПИА, преди отстраняването на устройството за дистална протекция, като в крайна сметка намалява емболичните събития след стентиране.
- 2) Интраваскуларната сонография може също така потенциално да се използва по време на лечението на остър исхемичен инсулт, за да помогне за идентифициране на точния състав на запушващата лезия – калцифициран, или фиброзен, или мек тромб.
- 3) На базата на получената с ВСУС информация може да се препоръча по-агресивна стратегия за механично разрушаване при наличие на калцирана или фиброзна оклузия [98-106].

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Интраваскуларната сонография предоставя друг потенциален диагностичен инструмент за допълване на диагностични възможности в рамките на вече съществуващата интервенционална практика. Допълнителните ползи могат да включват следното:

- 1) идентифициране на високорискови пациенти, които трябва да бъдат лекувани,
- 2) намаляване на процента на усложнения след процедура,
- 3) по-точно идентифициране на постпроцедурното съдово подобрене.

ВСУС понастоящем е недостатъчно използван диагностичен инструмент 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. Необходимо е непрекъснато прилагане и генериране на нови данни, отнасящи се до тези модалности както във вътречерепната, така и в екстракраниалната циркулация, за да се осигури по-базирано на доказателства включване в клиничната практика.

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.

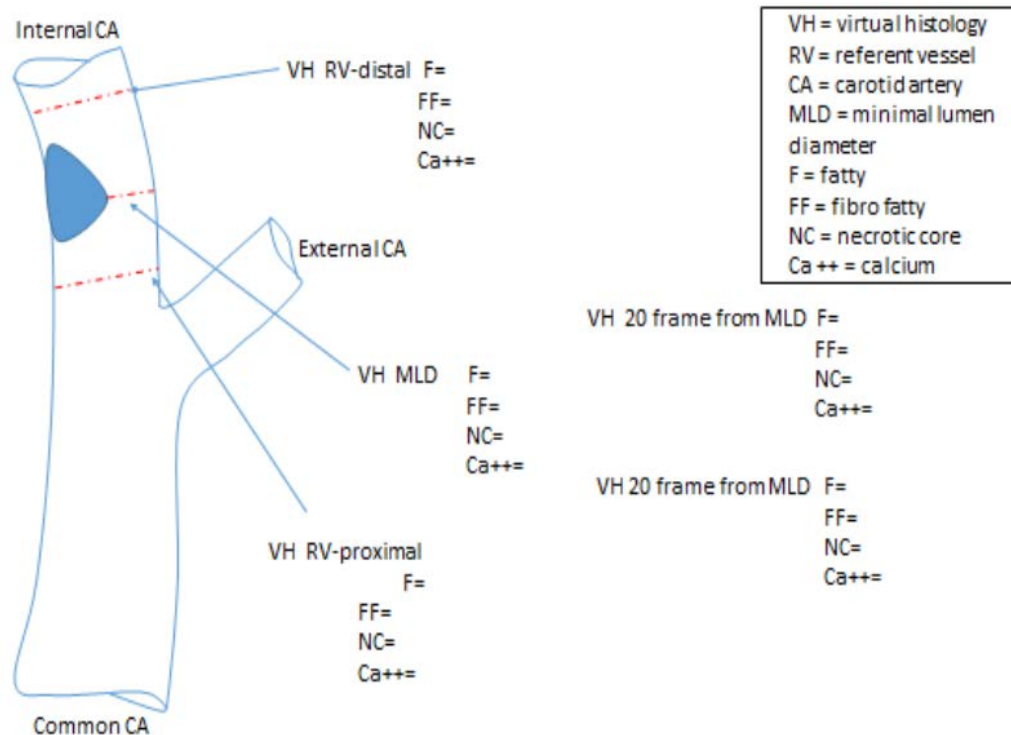
Има два вида ВСУС катетри: механично въртящ се едноелементен трансдюсер и синтетична направлявана фазирана решетка. Механичният катетър има пиезоелектричен преобразувател, поставен на ръба на гъвкав вал, който се завърта и напредва или изтегля, за да сканира артерията в защитна обвивка. Системите, които 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 ВУС. Удебеляването на интимата е първата патологична 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. Стюдент 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 миоинфарктура (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%±9% срещу 58%±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±1.9мм с/у 12.5±1.9, $p=.090$ и задна стена на ЛК – 11.5±1.7мм 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 АСЕ 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 стентиране

	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 4). 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 производство (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).

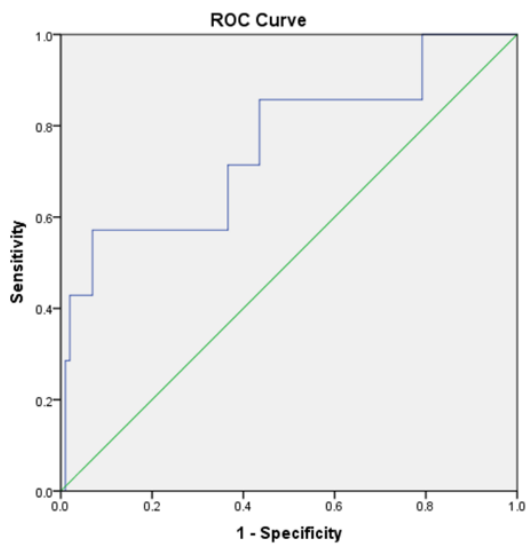
Таблица 6. Параметри свързани с перипроцедурния инсулт.

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

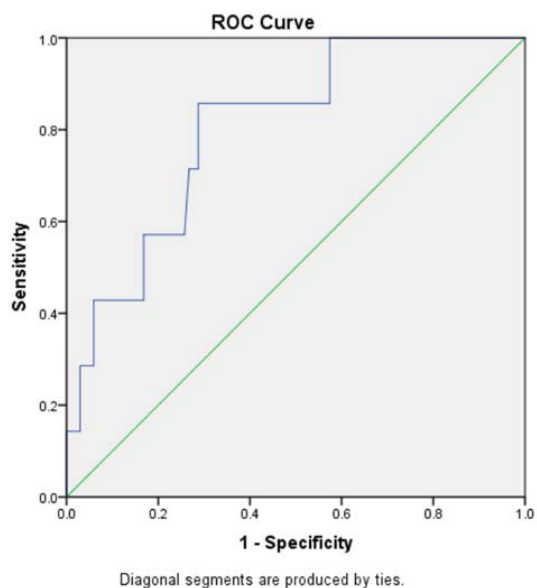
стенозата			
Дистален диаметър на стента, мм	7.0±1.0	7.5±1.2	.001
Нарастване на креатинина след ПКИ, %	23±26	0±16	.001
Предхождащ ИМИ	6 (86)	66 (50)	.047
Предсърдно мъждене	4 (57)	30 (23)	.046
Тромбоцитен брой	195±83	268±76	.015
ЛК ФИ	51±14	59±9	.028
Нарушение в ЛК кинетика	5 (71)	30 (23)	.001
Прием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

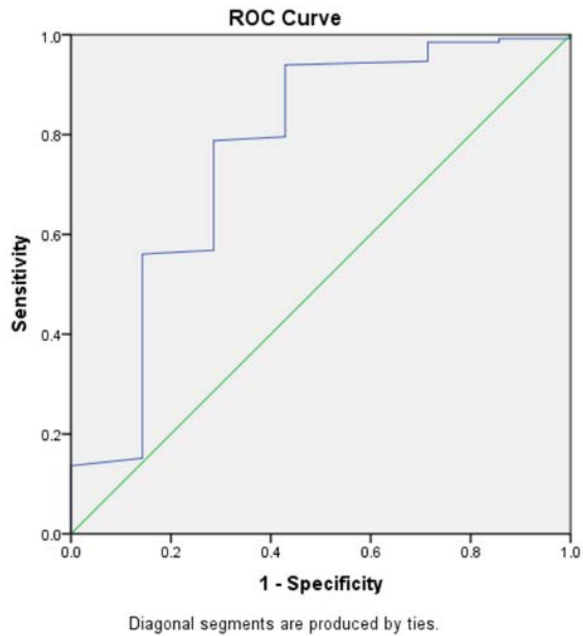
- промяната в стойностите креатинина и появата на постпроцедурен инсулт, с-статистика = .783, p=.002. Гранична стойност: увеличение на креатинина с над 25% - сензитивност 57%, специфичност 93%,.



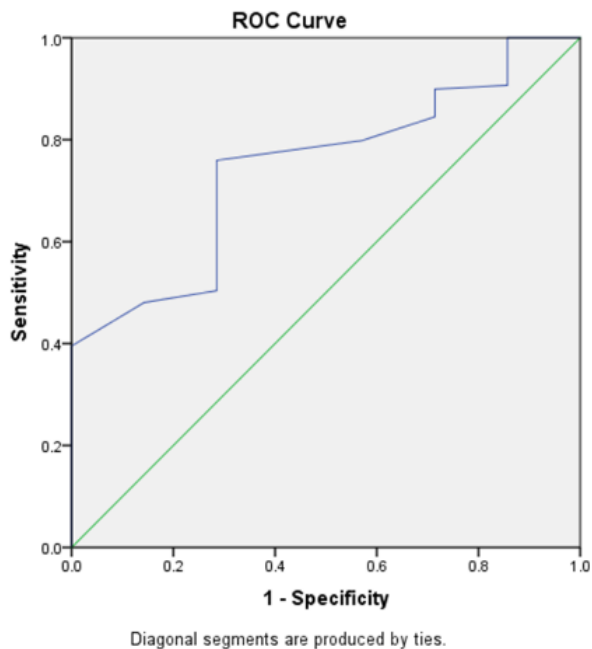
- Креатинин след ПКИ, $C=.803$, $p=.008$, гранична стойност: креатинин >105 ммол/л - чувствителност 86%, специфичност 72%



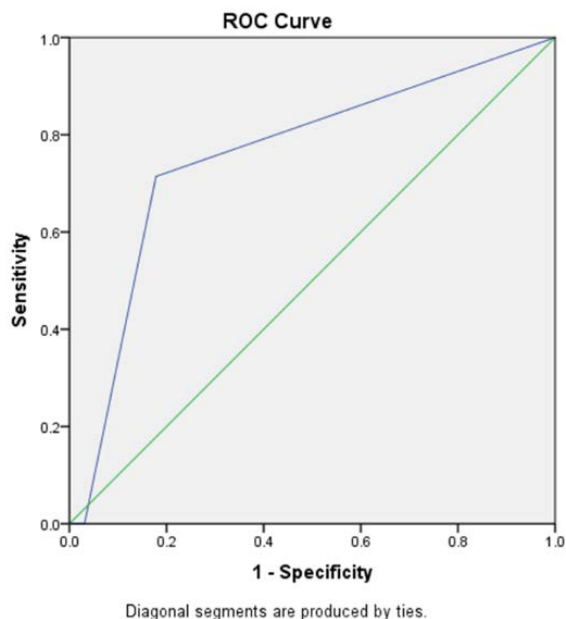
- Стойности на тромбоцитите, $c=.766$, $p=.018$, гранична стойност: тромбоцитен брой $<210 \cdot 10^6$, сензитивност 78%, специфичност 72%.



- 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

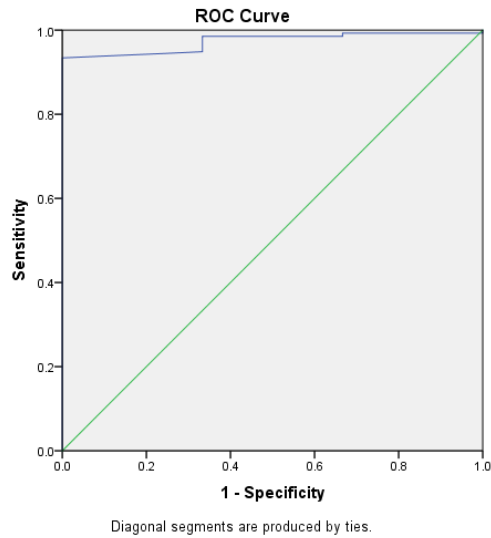
половината от пациентите с предсърдно мъждене не са приемали антикоагулант в нашата серия болни. От друга страна нито един болен с антикоагулант (без значение от вида му) или с тикагрелор (но не с клопидогрел) не е получил постпроцедурен инцидент. Съществува тенденция към по-честа локализация на инцидента 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.

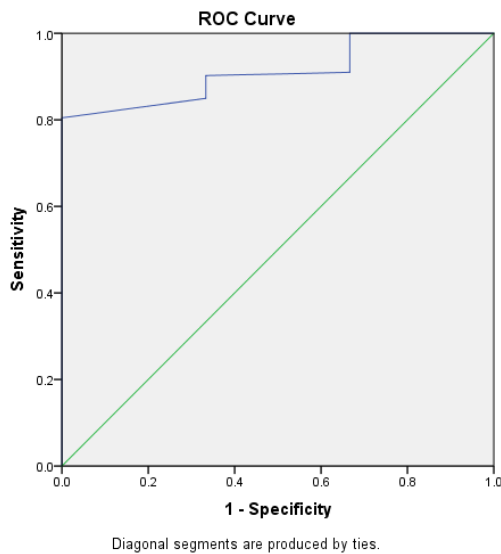
Предикторите на ИМИ са подобни на предикторите на инсулта въобще, но граничните стойности, свързани с изявата му са различни. Граничната стойност на тромбоцитите под която рискът от развитието му се покачва е $125 \cdot 10^6$ (сензитивност 98%, специфичност 77%, $p=.005$), а ЛК ФИ < 50% (сензитивност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

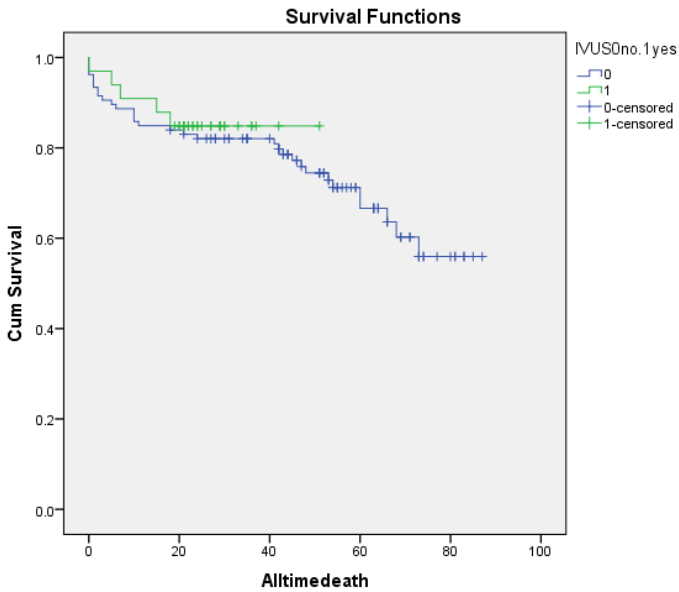
При проведения мултувариабилен логистичен регресионен анализ не се установиха независими предиктори на постпроцедурен ИМИ.

3. Анализ на предиктори и рискови фактори на преживяемост

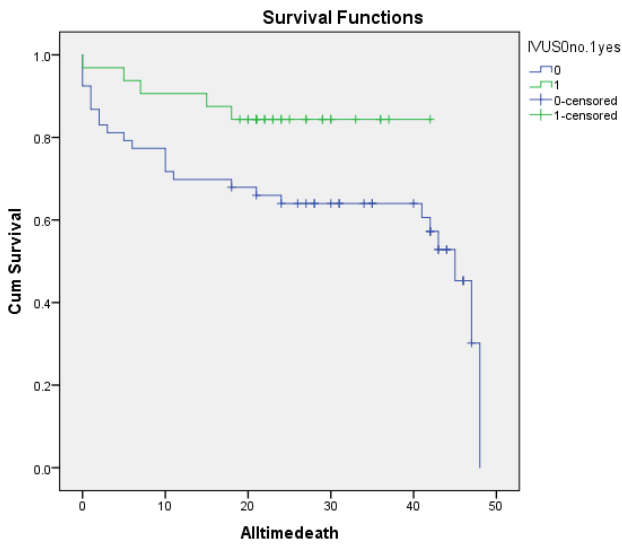
За периода на проучването от 40 ± 23 месеца са починали 37 пациента (26.6%). При 4 пациента поради установена рестеноза в областта на стентирането се е наложила повторна интервенция. Нито един пациент не е имал инфаркт със СТ елевация, като 59 пациента са имали коронарни и/или периферни интервенции, 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. 12



Фиг. 13



С цел 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

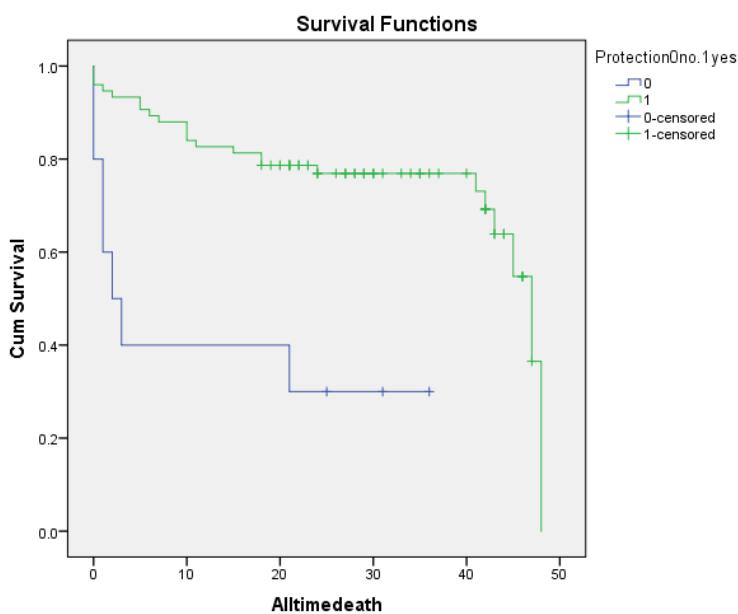
	Починали (n=30), брой (%)	Живи (n=55), брой (%)	p
Мъже	25 (83)	34 (63)	.037
Възраст, години	73±8	64±12	.001
Сърдечна недостатъчност	28 (93)	10 (18)	.005
Многоклонова коронарна болест	16 (53)	19 (35)	.095
Преживян миокарден инфаркт	8 (27)	2 (4)	.011
Предходна сърдечна хирургия	5 (17)	1 (2)	.046
СГФ, мл/мин/1.73м2, 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:

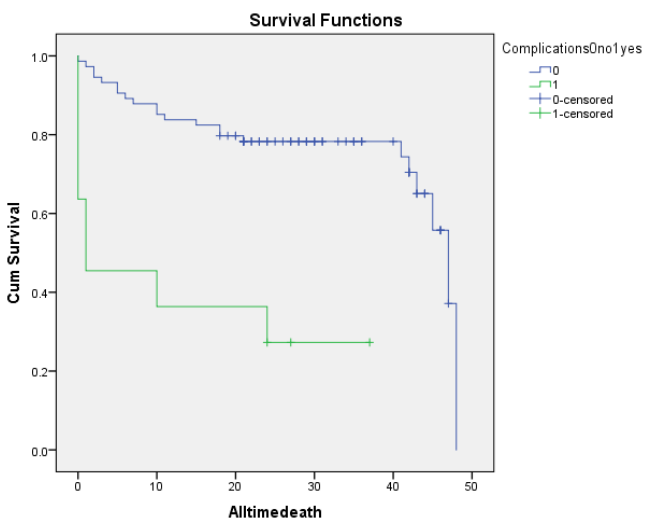
- Пациентите с дистална протекция имат сигнификантно по-ниска смъртност в сравнение с пациентите стентирани без протекция – 31% с/у 70%, log-rank $p < .001$ (фигура 5а), при болните с без перипроцедурни усложнения (33% с/у 70%, $p < .001$, фигура 5б). починалите пациенти са имали сигнификантно по-ниски 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:

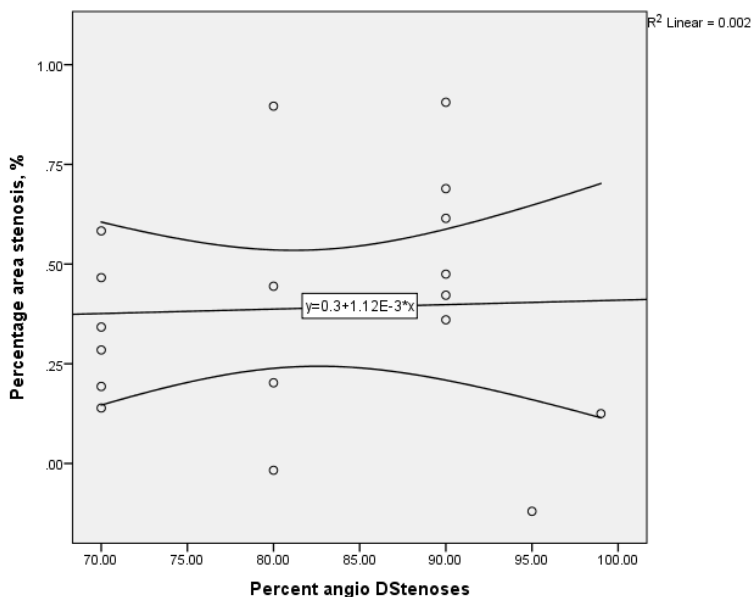
- ФП, % - МЛД: 52% ± 12% с/у 5 кадъра дистално 58% ± 8%, p = .068
- ФЛП, % - МЛД: 33% ± 16% с/у 5 кадъра дистално 23% ± 13%, p=.001
- НЯ, % - МЛД: 11% ± 7% с/у 5 кадъра дистално 15% ± 10%, p=.029

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.



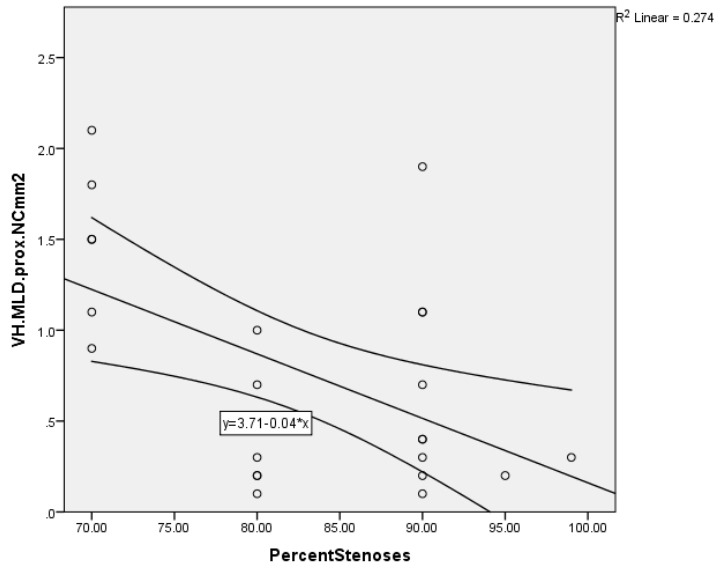
Поради липсата на сигнификантна корелация между двата типа стеноза се направи анализ и за двата типа по отделно, с цел установяване на съпътстващите фактори за развитието им и идентифициране на общите помежду им, в случай, че има такива (вкл. Данните от УЗ изследване свързани със степента на ангиографската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

Фактори свързани със степента на ангиографска стеноза:

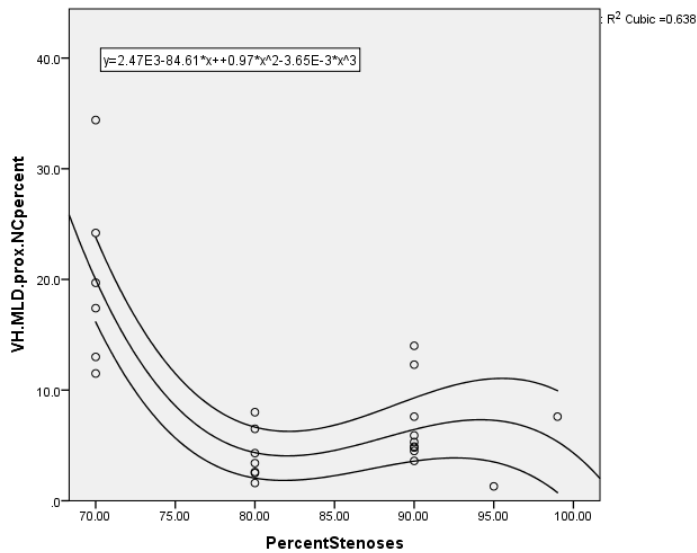
Макар, че не корелира със степента на стеноза от УЗ изследване, ангиографската стеноза има сигнификантна корелация с МЛД в дисталната част на стенозата (на 5 кадъра от минималния луменен диаметър) – $r = -.497$, $p = .022$, с минималната луменна площ в този участък ($r = -.444$, $p = .044$), и референтната 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, $r=.024$



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



Освен това степента на ангиографска стеноза сигнификантно корелира с:

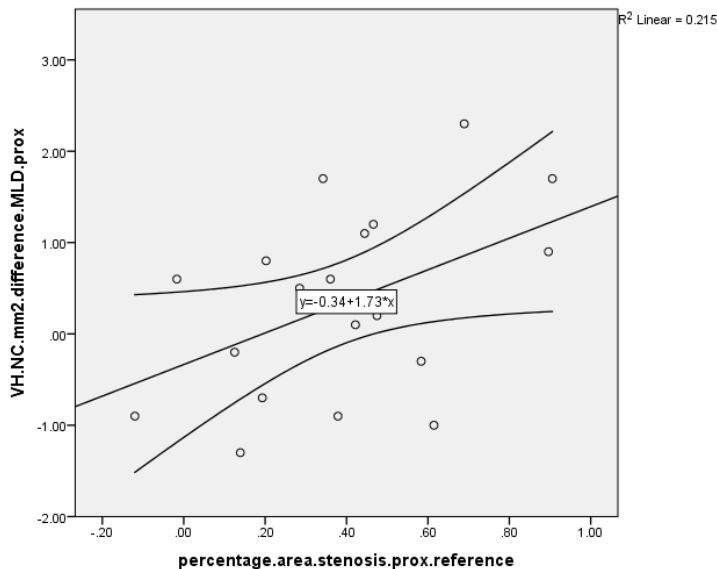
- Дислипидемия – $r=.251$, $p=.003$
- ЛК кинетични нарушения – $r= -.191$, $p=.028$
- Усложнения $r=-.191$, $p=.028$

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, $p=.037$).

Перипроцедуен 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 скорошен 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 рискови 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 срявява 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 (СКД-РС), 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 СКД-РС съобщават за асоциация на eGFR под $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 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 промянта 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 периперативен 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 функция (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 периперативен 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 периперативния 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 пацинета (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]. Arnone 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 увеличението на броя тромбоцити е свързано 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 Neĵim и сътрудници, показващо безопасността на каротидната реваскуларизация 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 SAPHIRE, върху каротидното стентирание [148, 162].

По време на дългосрочно проследяване, проучването SAPHIRE 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 SAPHIRE проучване [162]; >70 години при ендартеректомия срещу ангиопластика при пациенти със симптоматична тежка каротидна стеноза EVA-3S [163] и каротидна ревакуларизираща 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 ревакуларизация 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 Amarengo 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 сътрл. [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 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 точни съдови 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 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, че степента на ангиографска стеноза сигнификаантно корелира с големината на некротичното ядро на плаката, *проксимално* от минималния луменен диаметър.

Единственият фактор от УЗ изследване сигнификаантно 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, 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, mm^2 , 5.23 ± 2.77 – 4.98 ± 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, mm^2 , $.46 \pm 2.25 \text{ mm}^2$ срещу $-.10 \pm .90 \text{ mm}^2$, $p=.078$; 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: $3.82 \pm .75 \text{ mm}$ с/у $3.13 \pm .98$, $p=.042$, като в подобна сигнификантна посока е разликата в УЗ МЛД в дисталния референтен диаметър – $4.84 \pm .48 \text{ mm}$ (с ПНМК) с/у $3.98 \pm .77 \text{ mm}$ (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 е 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 сигнифиактно 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

X. ПУБЛИКАЦИИ

A. 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).

B. 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 Генадиева. 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

XI. ЛИТЕРАТУРНА СПРАВКА:

1. L Saba, W Brinjikji, J D Spence, M Wintermark and al. Roadmap Consensus on Carotid Artery Plaque Imaging and Impact on Therapy Strategies and Guidelines: An International, Multispecialty, Expert Review and Position Statement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021 Sep;42(9):1566-1575. doi: 10.3174/ajnr.A7223. Epub 2021 Jul 29.
2. Arora S, Nicholls SJ. Atherosclerotic plaque reduction: Blood pressure, dyslipidemia, atherothrombosis. *Drugs Today (Barc)* 2008;44:711–18
3. Wierzbicki A. Lipid-altering therapies and the progression of atherosclerotic disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:155–160
4. Salim S. Virani, Alvaro Alonso, Hugo J. Aparicio et al, and On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. A Report From the American Heart Association *Circulation.* 2021; 143:e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.

5. Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough and Mike Rayner, Jose Leal, Ramon Luengo-Fernandez and Alastair Gray. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition.
6. Anna Kopczak , Andreas Schindler , Anna Bayer-Karpinska , Mia L Koch , Dominik Sepp , Julia Zeller , Christoph Strecker , Johann-Martin Hempel , Chun Yuan , Rainer Malik , Frank A Wollenweber , Tobias Boeckh-Behrens , Clemens C Cyran , Andreas Helck , Andreas Harloff , Ulf Ziemann , Sven Poli , Holger Poppert , Martin Dichgans , Tobias Saam. Complicated Carotid Artery Plaques as a Cause of Cryptogenic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 10;76(19):2212-2222. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.532.
7. T Truelsen , B Piechowski-Jóźwiak , R Bonita , C Mathers , J Bogousslavsky , G Boysen. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):581-98. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x.
8. D.H. Benninger, MD et al. Mechanism of Ischemic Infarct in Spontaneous Carotid Dissection. *Stroke* 2004; 35:482-485. DOI: 10.1161/01.STR.0000109766.27393.52
9. P.M. Rothwell, MD, PhD; R. Gibson, FRCR; C.P. Warlow, FRCP; on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group Audrey Morel, MD et al. Mechanism of Ischemic Infarct in Spontaneous Cervical Artery Dissection. *Stroke*. 2012; 43:1354-1361.) DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.643338
10. Ying Zhang , Jing Cao , Jingyi Zhou , Chao Zhang , Qunying Li , Shuyuan Chen , Steven Feinstein , Paul A Grayburn , Pintong Huang. Plaque Elasticity and Intraplaque Neovascularisation on Carotid Artery Ultrasound: A Comparative Histological Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Sep;62(3):358-366. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.05.026.
11. Iwata A, Miura S, Imaizumi S, et al. Measurement of atherosclerotic plaque volume in hyperlipidemic rabbit aorta by intravascular ultrasound. *J Cardiol* 2007;50:229–34
12. Nash DT. Use of vascular ultrasound in clinical trials to evaluate new cardiovascular therapies. *J Natl Med Assoc* 2008;100:222–29

13. Thompson JB, Blaha M, Resar JR, et al. Strategies to reverse atherosclerosis: an imaging perspective. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:283–93
14. Kastelein JJ, de Groot E. Ultrasound imaging techniques for the evaluation of cardiovascular therapies. *Eur Heart J* 2008;29:849–58
15. Zhongzhao Teng, Umar Sadat, Adam J. Brown, Jonathan H. Gillard. Plaque hemorrhage in carotid artery disease: Pathogenesis, clinical and biomechanical considerations. *J Biomech.* 2014 Mar 3; 47(4): 847–858. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.01.013
16. Paterson J.C. Vascularization and hemorrhage of the intima of coronary atherosclerotic arteries. *Arch. Pathol.* 1936;22:312–324.
17. Imparato A, Riles Th, Mintzer R, Baumann F G. The Importance of Hemorrhage in the Relationship Between Gross Morphologic Characteristics and Cerebral Symptoms in 376 Carotid Artery Plaques. *Ann Surg* 1983 Feb;197(2):195-203. doi: 10.1097/00000658-198302000-00012.
18. Fryer J.A., Myers P.C., Appleberg M. Carotid intraplaque hemorrhage: the significance of neovascularity. *J. Vasc. Surg.* 1987;6:341–349.
19. Gao P., Chen Z.Q., Bao Y.H., Jiao L.Q., Ling F. Correlation between carotid intraplaque hemorrhage and clinical symptoms: systematic review of observational studies. *Stroke.* 2007;38:2382–2390.
20. Moreno P.R., Purushothaman M., Purushothaman K.R. Plaque neovascularization: defense mechanisms, betrayal, or a war in progress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012;1254:7–17.
21. Michel J.B., Delbosc S., Ho-Tin-Noe B., Leseche G., Nicoletti A., Meilhac O., Martin-Ventura J.L. From intraplaque haemorrhages to plaque vulnerability: biological consequences of intraplaque haemorrhages. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2012;13:628–634.
22. Abdulsalam, M., & Feng, J. (2021). The composition of vulnerable plaque and its effect on arterial waveforms. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 119, 104491. doi:10.1016/j.jmbbm.2021.10449

23. Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJH, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(8):401–407.
24. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):16–26.
25. Tang D, Teng Z, Canton G, et al. Sites of rupture in human atherosclerotic carotid plaques are associated with high structural stresses: An in Vivo MRI-based 3D fluid-structure interaction study. *Stroke*. 2009;40(10):3258–3263.
26. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. 1993;87(4):1179–1187.
27. Silvestre-Roig C, De Winther MP, Weber C, Daemen MJ, Lutgens E, Soehnlein O. Atherosclerotic plaque destabilization: Mechanisms, models, and therapeutic strategies. *Circ Res*. 2014;114(1):214–226.
28. Shi Z-S, Feng L, He X, et al. Vulnerable plaque in a Swine model of carotid atherosclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):469–472.
29. Bank AJ, Versluis A, Dodge SM, Douglas WH. Atherosclerotic plaque rupture: a fatigue process? *Med Hypotheses*. 2000;55(6):480–484.
30. Powers, William J.; Rabinstein, Alejandro A.; Ackerson, Teri; Adeoye, Opeolu M.; Bambakidis, Nicholas C.; Becker, Kyra; Biller, José; Brown, Michael; Demaerschalk, Bart M.; Hoh, Brian; Jauch, Edward C.; Kidwell, Chelsea S.; Leslie-Mazwi, Thabele M.; Ovbiagele, Bruce; Scott, Phillip A.; Sheth, Kevin N.; Southerland, Andrew M.; Summers, Deborah V.; Tirschwell, David L. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, (), -. doi:10.1161/STR.0000000000000211
31. Moore, Wesley S.; Voeks, Jenifer H.; Roubin, Gary S.; Clark, Wayne M.; Howard, Virginia J.; Jones, Michael R.; Brott, Thomas G. (2019). Duration of asymptomatic status and outcomes following carotid endarterectomy and carotid artery

stenting in the Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial. *Journal of Vascular Surgery*, (), S0741521418324686-. doi:10.1016/j.jvs.2018.09.054

32. Mantese, V. A.; Timaran, C. H.; Chiu, D.; Begg, R. J.; Brott, T. G. (2010). The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST): Stenting Versus Carotid Endarterectomy for Carotid Disease. *Stroke*, 41(10, Supplement 1), S31–S34. doi:10.1161/STROKEAHA.110.595330

33. Luca Saba; Giorgio Mallarini. A comparison between NASCET and ECST methods in the study of carotids: Evaluation using Multi-Detector-Row CT angiography. *76(1)*, 0–47. doi:10.1016/j.ejrad.2009.04.064

34. Diethrich EB, Irshad K, Reid DB. Virtual histology and color flow intravascular ultrasound in peripheral interventions. *Semin Vasc Surg* 2006;19:155–62

35. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145–54

36. Manninen HI, Ra˘sa˘nen H, Vanninen RL, et al. Human carotid arteries: correlation of intravascular US with angiographic and histopathologic findings. *Radiology* 1998;206:65–74

37. Irshad K, Reid DB, Miller PH, et al. Early clinical experience with color three dimensional intravascular ultrasound in peripheral interventions. *J Endovasc*

38. Rasheed Q, Dhawale PJ, Anderson J, et al. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am Heart J* 1995;129:631–37

39. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81:1575–85

40. Schaar JA, Mastik F, Regar E, et al. Current diagnostic modalities for vulnerable plaque detection. *Curr Pharm Des* 2007;13:995–1001

41. Hiro T, Leung CY, Russo RJ, et al. Variability of a three-layered appearance in intravascular ultrasound coronary images: a comparison of morphometric measurements with four intravascular ultrasound systems. *AmJ Card Imaging* 1996;10:219–27

42. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15: 1512–31
43. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 106–11
44. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 2004;292:1845–52
45. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2054–61. Epub 2005 Jul 21
46. Kuchulakanti P, Rha SW, Cheneau E, et al. Identification of “vulnerable plaque” using virtual histology in angiographically benign looking lesion of proximal left anterior descending artery. *Cardiovasc Radiat Med* 2003;4: 225–27
47. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–75
48. Sabetai, MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, et al. Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J Vasc Surg* 2000;31(1 pt 1):39–49
49. Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM, et al. Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21: 1937–44
50. Verheye S, De Meyer GR, Van Langenhove G, et al. In vivo temperature heterogeneity of atherosclerotic plaques is determined by plaque composition. *Circulation* 2002;105:1596–601
51. Irshad K, Millar S, Velu R, et al. Virtual histology intravascular ultrasound in carotid interventions. *J Endovasc Ther* 2007;14:198–207
52. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. *Circulation* 2003;108(pt 1):1664–72

53. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol* 2003;16:267–72
54. Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:2473–78. Epub 2003 Nov 10
55. Fisher CM, Ojemann R. A clinico-pathologic study of carotid endarterectomy plaques. *Rev Neurol (Paris)* 1986;142:573–89
56. Streifler JY, Eliasziw M, Fox AJ, et al. Angiographic detection of carotid plaque ulceration: comparison with surgical observations in a multicenter study—North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1994;25:1130–32
57. Fu"rst H, Hartl WH, Jansen I, et al. Color-flow Doppler sonography in the identification of ulcerative plaques in patients with high-grade carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1581–87
58. Kostamaa H, Donovan J, Kasaoka S, et al. Calcified plaque cross-sectional area in human arteries: correlation between intravascular ultrasound and undecalcified histology. *Am Heart J* 1999;137:482–88
59. Di Mario C, The SH, Madretsma S, et al. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:135–46
60. Sechtem, U, Arnold G, Keweloh T, et al. In vitro diagnosis of coronary plaque morphology with intravascular ultrasound: comparison with histopathologic findings [in German]. *Z Kardiol* 1993;82:618–27
61. Friedrich GJ, Moes NY, Mu"hlberger VA, et al. Detection of intralesional calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J* 1994;128:435–41
62. Frimerman A, Miller HI, Hallman M, et al. Intravascular ultrasound characterization of thrombi of different composition. *Am J Cardiol* 1994;73:1053–57
63. Lendon CL, Davies MJ, Born GV, et al. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis* 1991;87: 87–90

64. Falk E. Stable versus unstable atherosclerosis: clinical aspects. *Am Heart J* 1999;138(5 pt 2):S421–25
65. Kimura BJ, Bhargava V, DeMaria AN. Value and limitations of intravascular ultrasound imaging in characterizing coronary atherosclerotic plaque. *Am Heart J* 1995;130:386–96
66. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371–75
67. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604–16
68. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598–603
69. Finet G, Maurincomme E, Tabib A, et al. Artifacts in intravascular ultrasound imaging: analyses and implications. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:533–47
70. Gupta R, Bhatt A, Kassab M, et al. Intravascular ultrasound to assess extracranial vertebral artery restenosis: case report. *J Neuroimaging* 2008;18:336–39. Epub 2008 May 19
71. White RA, Scocianti M, Back M, et al. Innovations in vascular imaging: arteriography, three-dimensional CT scans, and two- and three-dimensional intravascular ultrasound evaluation of an abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1994;8:285–89
72. Irshad K, Rahaman N, Bain D, et al. The role of intravascular ultrasound in carotid angioplasty and stenting. In: Henry M, ed. *Textbook of Peripheral Vascular Interventions*. London, UK: Martin Dunitz; 2004
73. Okubo M, Kawasaki M, Ishihara Y, et al. Tissue characterization of coronary plaques: comparison of integrated backscatter intravascular ultrasound with virtual histology intravascular ultrasound. *Circ J* 2008;72:1631–39. Epub 2008 Aug 28
74. Vince DG, Davies SC. Peripheral application of intravascular ultrasound virtual histology. *Semin Vasc Surg* 2004;17:119–25
75. Nair A, Kuban BD, Obuchowski N, et al. Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1319–31

76. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106: 2200–06
77. Diethrich EB, Paulina Margolis M, Reid DB, et al. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: the Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) study. *J Endovasc Ther* 2007;14:676–86
78. Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB. Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. *J Endovasc Surg* 1996;3:42–62
79. Reid DB, Irshad K, Miller S, et al. Endovascular significance of the external carotid artery in the treatment of cerebrovascular insufficiency. *J Endovasc Ther* 2004;11:727–33
80. Tresukosol D, Wongpraparut N, Lirdvilai T. The value of intravascular ultrasound- facilitated internal carotid artery stenting in a patient with heavily calcified and ambiguous common carotid artery stenosis. *J Invasive Cardiol* 2007;19:E203–06
81. Eikelboom BC, Riles TR, Mintzer R, et al. Inaccuracy of angiography in the diagnosis of carotid ulceration. *Stroke* 1983;14:882–85
82. Hermiller JB, Buller CE, Tenaglia AN, et al. Unrecognized left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures. *Am J Cardiol* 1993;71:173–76
83. Clark DJ, Lessio S, O'Donoghue M, et al. Safety and utility of intravascular ultrasound-guided carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;6:355–62
84. Weissman NJCM, Mintz GS, Laird JR Jr, et al. Carotid artery intravascular ultrasound: safety and morphologic observations during carotid stenting in 102 patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2 suppl 1):10A
85. Yoon WK, Kim YW, Kim SD, et al. Intravascular ultrasonography-guided stent angioplasty of an extracranial vertebral artery dissection. *J Neurosurg* 2008;109:1113–18
86. Takayama K, Taoka T, Nakagawa H, et al. Successful percutaneous transluminal angioplasty and stenting for symptomatic intracranial vertebral artery stenosis using intravascular ultrasound virtual histology. *Radiat Med* 2007;25:243– 46. Epub 2007 Jun 27

87. Clementi F, Di Luozzo M, Mango R, et al. Regression and shift in composition of coronary atherosclerotic plaques by pioglitazone: insight from an intravascular ultrasound analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:231–3
88. Rosenfield K, Schainfeld R, Pieczek A, et al. Restenosis of endovascular stents from stent compression. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:328–38
89. Painter JA, Mintz GS, Wong SC, et al. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995;75:398–400
90. Elson JD, Becker GJ, Wholey MH, et al. Vena caval and central venous stenoses: management with Palmaz balloon-expandable intraluminal stents. *J Vasc Interv Radiol* 1991;2:215–23
91. Bjarnason H, Hunter DW, Crain MR, et al. Collapse of a Palmaz stent in the subclavian vein. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:1123–24
92. Bates MC, Almekhi A. Carotid stenting for symptomatic radiation-induced arteritis complicated by recurrent aneurysm formation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:507–11
93. Schwarzacher SP, Metz JA, Yock PG, et al. Vessel tearing at the edge of intracoronary stents detected with intravascular ultrasound imaging. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;40:152–55
94. Metz JA, Mooney MR, Walter PD, et al. Significance of edge tears in coronary stenting: initial observations from the STRUT (Stent Treatment Region assessed by Ultrasound Tomography) registry (abstr 2606). *Circulation* 1995; 92(Suppl I):I–S46
95. Tsuura M, Terada T, Nakai K, et al. Endovascular stent placement for cervical internal carotid artery aneurysm causing cerebral embolism: usefulness of neuroradiological evaluation. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:503–07
96. Manninen HI, Koivisto T, Saari T, et al. Dissecting aneurysms of all four cervicocranial arteries in fibromuscular dysplasia: treatment with self-expanding endovascular stents, coil embolization, and surgical ligation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1216–20

97. Shindo A, Kawanishi M, Masada T, et al. Usefulness of intravascular ultrasound in embolization of dural arteriovenous fistula: a case report [in Japanese]. *No Shinkei Geka* 2003;31:1323–29
98. Gasparis AP, Kokkosis A, Labropoulos N, et al. Venous outflow obstruction with retroperitoneal Kaposi's sarcoma and treatment with inferior vena cava stenting. *Vasc Endovascular Surg* 2009;43:295–300. Epub 2009 Jan 8
99. Schiro BJ, Wholey MH. The expanding indications for virtual histology intravascular ultrasound for plaque analysis prior to carotid stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008;49:729–36
100. Reimers B, Corvaja N, Moshiri S, et al. Cerebral protection with filter devices during carotid artery stenting. *Circulation* 2001;104:12–15
101. Macdonald S, McKeivitt F, Venables GS, et al. Neurological outcomes after carotid stenting protected with the NeuroShield filter compared to unprotected stenting. *J Endovasc Ther* 2002;9:777–85
102. Henry M, Polydorou A, Henry I, et al. Carotid angioplasty under cerebral protection with the PercuSurge GuardWire System. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:293–305
103. Bosiers M, Peeters P, Verbist J, et al. Belgian experience with FilterWire EX in the prevention of embolic events during carotid stenting. *J Endovasc Ther* 2003;10:695–701
104. Al-Mubarak N, Colombo A, Gaines PA, et al. Multicenter evaluation of carotid artery stenting with a filter protection system. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:841–46
105. Castriota F, Cremonesi A, Manetti R, et al. Impact of cerebral protection devices on early outcome of carotid stenting. *J Endovasc Ther* 2002;9:786–92
106. Parodi JC, La Mura R, Ferreira LM, et al. Initial evaluation of carotid angioplasty and stenting with three different cerebral protection devices. *J Vasc Surg* 2000;32:1127–36
107. Bonati, L. H., Kakkos, S., Berkefeld, J., de Borst, G. J., Bulbulia, R., Halliday, A., Eckstein, H.-H. (2021). European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *European Stroke Journal*, 6(2), I–XLVII. doi:10.1177/23969873211012121

108. Andrew N. Nicolaides; Stavros K. Kakkos; Efthymoulos Kyriacou; Maura Griffin; Michael Sabetai; Dafydd J. Thomas; Thomas Tegos; George Geroulakos; Nicos Labropoulos; Caroline J. Doré; Tim P. Morris; Ross Naylor; Anne L. Abbott (2010). Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. , 52(6), 1486–149600000. doi:10.1016/j.jvs.2010.07.021

109. Luca Saba; Giorgio Mallarini (2010). A comparison between NASCET and ECST methods in the study of carotids: Evaluation using Multi-Detector-Row CT angiography. , 76(1), 0–47. doi:10.1016/j.ejrad.2009.04.064

110. (1991). North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. Stroke, 22(6), 711–720. doi:10.1161/01.STR.22.6.711

111. Przemysław Puz1, Tomasz Urbanek2, Damian Ziaja2, Aleksandra Cieślak1, Arkadiusz Steposz1, Anetta Lasek
symptomatic status of carotid artery stenosis: identification in a cross
and development of a scoring system. Pol Arch Intern Med. 2021; 131 (1): 17
doi:10.20452/pamw.15676

-Ball Factor
-sectional stu

-25

112. Lichen Zhang, Lina Zhu, Mingming Lu, Xihai Zhao, Feiyu Li, Jianming Cai, Chun Yuan, CARE-II investigators. Comparison of Carotid Plaque Characteristics Between Men and Women Using Magnetic Resonance Vessel Wall Imaging: A Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation Study. J Magn Reson Imaging. 2021 Aug;54(2):646-654. doi: 10.1002/jmri.27576. Epub 2021 Feb 27.

113. Konstanze Stoberock, Eike Sebastian Debus, Gülsen Atlihan, Günter Daum, Axel Larena-Avellaneda, Sandra Eifert, Sabine Wipper. Gender differences in patients with carotid stenosis. Vasa. 2016 Jan;45(1):11-6. doi: 10.1024/0301-1526/a000490.

114. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296-1305.

115. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in

general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081.

116. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: Meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4249.6.

117. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):514-525.

118. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308(22):2349-2360.

119. Altinbas, A.; Algra, A.; Brown, M. M.; Featherstone, R. L.; Kappelle, L. J.; de Borst, G. J.; Mali, W. P. T. M.; van der Worp, H. B. (2011). Effects of Carotid Endarterectomy or Stenting on Blood Pressure in the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Stroke*, 42(12), 3491–3496. doi:10.1161/STROKEAHA.111.624478

120. Lim, Sungho; Javorski, Michael J.; Nassoii, Sean P.; Park, Yaeji; Halandras, Pegge M.; Bechara, Carlos F.; Aulivola, Bernadette; Crisostomo, Paul R. (2019). Long-Term Hemodynamic Effects After Carotid Artery Revascularization. *Vascular and Endovascular Surgery*, (), 153857441982808–. doi:10.1177/1538574419828088

121. Serdar Demirel; Nicolas Attigah; Hans Bruijnen; Laura Macek; Maani Hakimi; Thomas Able; Dittmar Böckler (2012). Changes in baroreceptor sensitivity after eversion carotid endarterectomy. , 55(5), 0–1328. doi:10.1016/j.jvs.2011.11.134

122. Shariq Sayeed; Stephen F. Stanziale; Mark H. Wholey; Michel S. Makaroun (2008). Angiographic lesion characteristics can predict adverse outcomes after carotid artery stenting. , 47(1), 81–87. doi:10.1016/j.jvs.2007.09.047

123. AbuRahma, Ali F. (2018). Predictors of Perioperative Stroke/Death after Carotid Artery Stenting: A Review Article. *Annals of Vascular Diseases*, 11(1), 15–24. doi:10.3400/avd.ra.17-00136

124. William A. Gray; Jay S. Yadav; Patrick Verta; Andrea Scicli; Ronald Fairman; Mark Wholey; L. Nelson Hopkins; Richard Atkinson; Rod Raabe; Stanley Barnwell; Richard Green (2007). The CAPTURE registry: Predictors of outcomes in

carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. , 70(7), 1025–1033. doi:10.1002/ccd.21359

125. Veselka, Josef; Zimolová, Petra; Martinkovičová, Lucie; Tomašov, Pavol; Hájek, Petr; Malý, Martin; Špaček, Miloslav; Zemánek, David; Tesař, David (2012). Comparison of mid-term outcomes of carotid artery stenting for moderate versus critical stenosis. *Archives of Medical Science*, 1(), 75–80. doi:10.5114/aoms.2012.27285

126. Bazan HA, Pradhan S, Mojibian H, Kyriakides T, Dardik A. Increased aortic arch calcification in patients older than 75 years: implications for carotid artery stenting in elderly patients. *J Vasc Surg*. 2007;46:841–845.

127. Lam RC, Lin SC, DeRubertis B, Hyncek R, Kent KC, Faries PL. The impact of increasing age on anatomic factors affecting carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2007;45:875–880.

128. Pieniazek P, Musialek P, Kablak-Ziembicka A, Tekieli L, Motyl R, Przewlocki T, et al. Carotid artery stenting with patient- and lesion-tailored selection of the neuroprotection system and stent type: early and 5-year results from a prospective academic registry of 535 consecutive procedures (TARGET-CAS) *J Endovasc Ther*. 2008;15:249–262.

129. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11–23.

130. Arif S, Wojtasik J, Dziewierz A, Bartuś K, Dudek D, Bartuś S Long-term mortality and follow-up after carotid artery stenting. *HIPPOKRATIA* 2016, 20, 3: 204-208

131. Tsai, Ming-Lung; Mao, Chun-Tai; Chen, Dong-Yi; Hsieh, I-Chang; Wen, Ming-Shien; Chen, Tien-Hsing; Taniyama, Yoshiaki (2015). Short- and Long-Term Major Cardiovascular Adverse Events in Carotid Artery Interventions: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLOS ONE*, 10(3), e0121016–. doi:10.1371/journal.pone.0121016

132. Mazzaccaro, Daniela; Modafferi, Alfredo; Malacrida, Giovanni; Nano, Giovanni (2019). Assessment of long-term survival and stroke after carotid

endarterectomy and carotid stenting in patients older than 80 years. *Journal of Vascular Surgery*, (), S0741521419300606-. doi:10.1016/j.jvs.2018.10.121

133. Watanabe, Masaki; Chaudhry, Saqib A.; Adil, Malik Muhammad; Alqadri, Syeda Laila; Majidi, Shahram; Semaan, Edouard; Qureshi, Adnan I. (2015). The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *Journal of Vascular Surgery*, 61(4), 927–932. doi:10.1016/j.jvs.2014.11.001

134. Nancy L. Harthun; George J. Stukenborg (2010). Atrial fibrillation is associated with increased risk of perioperative stroke and death from carotid endarterectomy. , 51(2), 330–336. doi:10.1016/j.jvs.2009.08.068

135. Simone J. A. Donners, Raechel J. Toorop, Dominique P. V. de Kleijn, and Gert J. de Borst A narrative review of plaque and brain imaging biomarkers for stroke risk stratification in patients with atherosclerotic carotid artery disease *Ann Transl Med*. 2021 Aug; 9(15): 1260. doi: 10.21037/atm-21-1166

136. M Scoccianti , C S Verbin, G E Kopchok, M R Back, C E Donayre, R M Sinow, R A White Intravascular ultrasound guidance for peripheral vascular interventions *J Endovasc Surg*. 1994 Sep;1:71-80. doi: 10.1583/1074-6218(1994)001<0071:IUGFPV>2.0.CO;2.

137. Hebat-Allah Hassan Nashaat, Alaa El-Din Saad Abdelhamid, Amal Sayed Ahmed, Ahmed Osama Hosny, Mohamed A. Saad, Mohammed El Samahy Amany Moustafa Hassan Evaluation of platelets activity and reactivity as risk factors for acute ischemic non-embolic stroke in young adults. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* volume 57, Article number: 133 (2021)

138. Hyuck-Jun Yoon and Seung-Ho Hur Optimization of Stent Deployment by Intravascular Ultrasound *Korean J Intern Med*. 2012 Mar; 27(1): 30–38. Published online 2012 Feb 28. doi: 10.3904/kjim.2012.27.1.30

139. Paraskevas, K. I.; Mikhailidis, D. P. (2016). Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting: An Underestimated Issue. *Angiology*, (), 0003319716668934-. doi:10.1177/0003319716668934

140. Donahue, Michael; Visconti, Gabriella; Focaccio, Amelia; Selvetella, Lucio; Baldassarre, Maria; Viviani Anselmi, Chiara; Briguori, Carlo (2015). Acute

Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Internal Carotid Artery Stent Implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 8(11), 1506–1514. doi:10.1016/j.jcin.2015.05.021

141. Delgado Acosta, Fernando; Jiménez Gómez, Elvira; Bravo Rey, Isabel; Valverde Moyano, Roberto; de Asís Bravo-Rodriguez, Francisco; Oteros Fernández, Rafael (2019). Contrast-induced nephropathy: A dilemma between loss of neurons or nephrons in the setting of endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Interventional Neuroradiology*, (), 159101991988375–. doi:10.1177/1591019919883755

142. Akiko Maehara; Gary S. Mintz; Anh B. Bui; Olga R. Walter; Marco T. Castagna; Daniel Canos; August D. Pichard; Lowell F. Satler; Ron Waksman; William O. Suddath; John R. Laird Jr; Kenneth M. Kent; Neil J. Weissman (2002). Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *Journal of Endovascular Therapy*, 40(5), 904–910. doi:10.1016/s0735-1097(02)02047-8

143. Pieniazek, Piotr; Musialek, Piotr; Kablak-Ziembicka, Anna; Tekieli, Lukasz; Motyl, Rafal; Przewlocki, Tadeusz; Moczulski, Zbigniew; Pasowicz, Mieczyslaw; Sokolowski, Andrzej; Lesniak-Sobelga, Agata; Zmudka, Krzysztof; Tracz, Wieslawa (2008). Carotid Artery Stenting With Patient- and Lesion-Tailored Selection of the Neuroprotection System and Stent Type: Early and 5-Year Results From a Prospective Academic Registry of 535 Consecutive Procedures (TARGET-CAS). *Journal of Endovascular Therapy*, 15(3), 249–262. doi:10.1583/07-2264.1

144. Young Dae Cho, Sung-Eun Kim, Jeong Wook Lim, Hyuk Jai Choi, Yong Ju n Cho, Jin Pyeong Jeon, Protected versus Unprotected Carotid Artery Stenting: Meta-analysis of the current literature. *J Korean Neurosurg Soc* 61 (4): 458-466, 2018 <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0202.0>

145. Rizwan, Muhammad; Faateh, Muhammad; Aridi, Hanaa Dakour; Nejim, Besma; Alshwaily, Widian; Malas, Mahmoud B. (2018). Statins reduce mortality and failure to rescue after carotid artery stenting. *Journal of Vascular Surgery*, (), S0741521418309170–. doi:10.1016/j.jvs.2018.03.424

146. Brott, Thomas G.; Howard, George; Roubin, Gary S.; Meschia, James F.; Mackey, Ariane; Brooks, William; Moore, Wesley S.; Hill, Michael D.; Mantese, Vito A.; Clark, Wayne M.; Timaran, Carlos H.; Heck, Donald; Leimgruber, Pierre P.; Sheffet,

Alice J.; Howard, Virginia J.; Chaturvedi, Seemant; Lal, Brajesh K.; Voeks, Jenifer H.; Hobson, Robert W. (2016). Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 160218110019005–. doi:10.1056/NEJMoa1505215

147. Wimmer, N. J.; Yeh, R. W.; Cutlip, D. E.; Mauri, L. (2012). Risk Prediction for Adverse Events After Carotid Artery Stenting in Higher Surgical Risk Patients. *Stroke*, 43(12), 3218–3224. doi:10.1161/STROKEAHA.112.673194

148. Hill, M. D.; Brooks, W.; Mackey, A.; Clark, W. M.; Meschia, J. F.; Morrish, W. F.; Mohr, J. P.; Rhodes, J. D.; Popma, J. J.; Lal, B. K.; Longbottom, M. E.; Voeks, J. H.; Howard, G.; Brott, T. G. (2012). Stroke After Carotid Stenting and Endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Circulation*, 126(25), 3054–3061. doi:10.1161/circulationaha.112.120030

149. Nejim, Besma; Mathlouthi, Asma; Weaver, Libby; Faateh, Muhammad; Arhuidese, Isibor; Malas, Mahmoud B. (2020). Safety of carotid artery revascularization procedures in patients with atrial fibrillation. *Journal of Vascular Surgery*, S0741521420303268–. doi:10.1016/j.jvs.2020.01.074

150. Norbert Leško, Milan Mareta, Matej Škorváneek, Mária Frankovičová, Vladimír Sihotský, Ľubomír Špak, Zuzana Gdovinová Predictors of outcome events and 6-year mortality after carotid endarterectomy and carotid stenting in patients with carotid artery stenosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2021;55(1):67-73. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0089. Epub 2020 Nov 26

151. Georgi Goranov, M. Tokmakova, P. Nikolov. Survival and Prognostic Factors After Carotid Artery Stenting in Patients with Concomitant Coronary Disease. *Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2021 Nov 16; 9(B):1470-1479. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7194>

152. Tityanova E, Stamenova P, Grigorov K, Petrov I, Velcheva I, et al. National Consensus Document for Ultrasound Diagnosis and Treatment of Extracranial Carotid Disease, Sofia,Coty Ltd; 2011

153. Phan TG, Beare RJ, Jolley D, Das G, Ren M, Wong K, et al. Carotid artery anatomy and geometry as risk factors for carotid atherosclerotic disease. *Stroke.* 2012;43:1596–1601.

154. Odink AE, van der Lugt A, Hofman A, Hunink MG, Breteler MM, Krestin GP, et al. Association between calcification in the coronary arteries, aortic arch and carotid arteries: the Rotterdam study. *Atherosclerosis*. 2007;193:408–413.
155. Herisson F, Heymann MF, Chétiveaux M, Charrier C, Battaglia S, Pilet P, et al. Carotid and femoral atherosclerotic plaques show different morphology. *Atherosclerosis*. 2011;216:348–354.
156. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol*. 2003;16:267–272
157. Selwaness, M.; van den Bouwhuijsen, Q.; van Onkelen, R. S.; Hofman, A.; Franco, O. H.; van der Lugt, A.; Wentzel, J. J.; Vernooij, M. (2014). Atherosclerotic Plaque in the Left Carotid Artery Is More Vulnerable Than in the Right. *Stroke*, 45(11), 3226–3230. doi:10.1161/strokeaha.114.005202
158. Nagara, O.; Touze, E.; Beysen, B.; Trinquart, L.; Chatellier, G.; Meder, J.-F.; Mas, J.-L. (2011). Anatomical and Technical Factors Associated With Stroke or Death During Carotid Angioplasty and Stenting: Results From the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial and Systematic Review. *Stroke*, 42(2), 380–388. doi:10.1161/strokeaha.110.588772
159. N. Majewska; M.A. Blaszak; R. Juszkat; M. Frankiewicz; M. Makalowski; W. Majewski (2011). Patients' Radiation Doses During the Implantation of Stents in Carotid, Renal, Iliac, Femoral and Popliteal Arteries. , 41(3), 372–377. doi:10.1016/j.ejvs.2010.10.018
160. Bangalore, Sripal; Kumar, Sunil; Wetterslev, Jørn; Bavry, Anthony A.; Gluud, Christian; Cutlip, Donald E.; Bhatt, Deepak L. (2011). Carotid Artery Stenting vs Carotid Endarterectomy. *Archives of Neurology*, 68(2), –. doi:10.1001/archneurol.2010.262
161. Arnone, Gregory D.; Amin-Hanjani, Sepideh (2017). Commentary: Carotid Endarterectomy in Patients With Thrombocytopenia: Analysis of National Surgical Quality Improvement Program Registry. *Operative Neurosurgery*, 13(1), 157–158. doi:10.1093/ons/opw003
162. Gurm, Hitinder S.; Yadav, Jay S.; Fayad, Pierre; Katzen, Barry T.; Mishkel, Gregory J.; Bajwa, Tanvir K.; Ansel, Gary; Strickman, Neil E.; Wang, Hong; Cohen, Sidney A.; Massaro, Joseph M.; Cutlip, Donald E. (2008). Long-Term Results of Carotid Stenting versus

Endarterectomy in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 358(15), 1572–1579. doi:10.1056/NEJMoa0708028

163. Jean-Louis Mas; Ludovic Trinquart; Didier Leys; Jean-François Albucher; Hervé Rousseau; Alain Viguier; Jean-Pierre Bossavy; Béatrice Denis; Philippe Piquet; Pierre Garnier; Fausto Viader; Emmanuel Touzé; Pierre Julia; Maurice Giroud; Denis Krause; Hassan Hosseini; Jean-Pierre Becquemin; Grégoire Hinzelin; Emmanuel Houdart; Hilde Hénon; Jean-Philippe Neau; Serge Bracard; Yannick Onnient; Raymond Padovani; Gilles Chatellier (2008). Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurology* 2008, 7(10), 885–892. doi:10.1016/s1474-4422(08)70195-9

164. Amarenco, Pierre; Kim, Jong S.; Labreuche, Julien; Charles, Hugo; Abtan, Jérémie; Béjot, Yannick; Cabrejo, Lucie; Cha, Jae-Kwan; Ducrocq, Grégory; Giroud, Maurice; Guidoux, Celine; Hobeau, Cristina; Kim, Yong-Jae; Lapergue, Bertrand; Lavallée, Philippa C.; Lee, Byung-Chul; Lee, Kyung-Bok; Leys, Didier; Mahagne, Marie-Hélène; Meseguer, Elena; Nighoghossian, Norbert; Pico, Fernando; Samson, Yves; Sibon, Igor; Steg, P. Gabriel; Sung, Sang-Min; Touboul, Pierre-Jean; Touzé, Emmanuel; Varenne, Olivier; Vicaut, Éric; Yelles, Nessima; Bruckert, Eric (2019). A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa1910355–. doi:10.1056/NEJMoa1910355

165. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 2003;34:2568-73.

166. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, Woodworth GF, Coon A, Jain S, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;42:829-36; discussion: 836-7.

167. Harthun NL, Kongable GL, Baglioni AJ, Meakem TD, Kron IL. Examination of sex as an independent risk factor for adverse events after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;41:223-30.

168. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes

during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther.* 2009 Aug; 16(4):412-27.

169. Touzé E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke.* 2009 Dec; 40(12):e683-93.

170. Sangiorgi, Giuseppe; Bedogni, Francesco; Sganzerla, Paolo; Binetti, Giorgio; Inglese, Luigi; Musialek, Piotr; Esposito, Giovanni; Cremonesi, Alberto; Biasi, Giorgio; Jakala, Jacek; Mauriello, Alessandro; Biondi-Zoccai, Giuseppe (2013). The Virtual histology In CaroTids Observational RegistrY (VICTORY) study: A European prospective registry to assess the feasibility and safety of intravascular ultrasound and virtual histology during carotid interventions. *International Journal of Cardiology*, 168(3), 2089–2093. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.159

171. Diethrich, E. B.; Margolis, M. P.; Reid, D. B.; Burke, A.; Ramaiah, V.; Rodriguez-Lopez, J. A.; Wheatley, G.; Olsen, D.; Virmani, R. (2007). Virtual Histology Intravascular Ultrasound Assessment of Carotid Artery Disease: The Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) Study. *Journal of Endovascular Therapy*, 14(5), 676–686. doi:10.1177/152660280701400512

172. Chiocchi, Marcello; Chiaravalloti, Antonio; Morosetti, Daniele; Loreni, Giorgio; Gandini, Roberto; Mancino, Stefano; Fabiano, Sebastiano; Simonetti, Giovanni (2014). Virtual histology-intravascular ultrasound as a diagnostic alternative for morphological characterization of carotid plaque. *Journal of Cardiovascular Medicine*, (), 1–. doi:10.2459/jcm.0b013e328356a5d2

173. González, Alejandro; López-Rueda, Antonio; Gutiérrez, Isabel; Moniche, Francisco; Cayuela, Aurelio; Bustamante, Alejandro; Mayol, Antonio; Gonzalez-Marcos, Jose Ramón; Gil-Peralta, Alberto (2012). Carotid Plaque Characterization by Virtual Histology Intravascular Ultrasound Related to the Timing of Carotid Intervention. *Journal of Endovascular Therapy*, 19(6), 764–773. doi:10.1583/J EVT-12-3914MR2.1

174. Mariani, José; Guedes, Cristiano; Soares, Paulo; Zalc, Silvio; Campos, Carlos M.; Lopes, Augusto C.; Spadaro, André G.; Perin, Marco A.; Filho, Antonio Esteves; Takimura, Celso K.; Ribeiro, Expedito; Kalil-Filho, Roberto; Edelman, Elazer R.; Serruys, Patrick W.; Lemos, Pedro A. (2014). Intravascular Ultrasound Guidance to

Minimize the Use of Iodine Contrast in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7(11), 1287–1293. doi:10.1016/j.jcin.2014.05.024

175. Keshav R. Nayak; Hirsch S. Mehta; Matthew J. Price; Robert J. Russo; Curtiss T. Stinis; Jeffrey W. Moses; Roxana Mehran; Martin B. Leon; David E. Kandzari; Paul S. Teirstein (2010). A novel technique for ultra-low contrast administration during angiography or intervention. , 75(7), 0–0. doi:10.1002/ccd.22414

176. Alcocer F, Mujib M, Lowman B, Patterson MA, Passman MA, Matthews TC, et al. Risk scoring system to predict 3-year survival in patients treated for asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2013;57:1576–80.

177. Gates L, Botta R, Schlosser F, Goodney P, Fokkema M, Schermerhorn M, et al. Characteristics that define high risk in carotid endarterectomy from the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2015;62:929–36.

178. Wallaert JB, Newhall KA, Suckow BD, Brooke BS, Zhang M, Farber AE, et al.; Vascular Quality Initiative. Relationships between 2-Year Survival, Costs, and Outcomes following Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patients in the Vascular Quality Initiative. *Ann Vasc Surg* 2016;35:174–82.

179. Keyhani S, Madden E, Cheng EM, Bravata DM, Halm E, Austin PC, et al. Risk Prediction Tools to Improve Patient Selection for Carotid Endarterectomy Among Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. *JAMA Surg* 2019;154:336–44.

180. Peter A. Schneider; Karthikeshwar Kasirajan (2007). *Difficult Anatomy: What Characteristics Are Critical to Good Outcomes of Either CEA or CAS?*. *Semin Vasc Surg*, 20(4), 216–225. doi:10.1053/j.semvascsurg.2007.10.005