

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Булгакова Елена Сергеевна

Кардиоваскулярные факторы риска развития ишемических церебральных очагов
и их влияние на отдаленные результаты после стентирования сонных артерий

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Руденко Борис Александрович

кандидат медицинских наук

Творогова Татьяна Васильевна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Острые нарушения мозгового кровообращения и атеросклероз сонных артерий	10
1.1.1. Определение и эпидемиология инсульта.....	10
1.1.2. Патогенетическая классификация ишемических инсультов	12
1.2. Реваскуляризация сонных артерий.....	21
1.3. Церебральные ишемические микроочаги после КАС.....	36
1.4. Заключение	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Дизайн исследования	49
2.2. Оценка неврологического статуса и когнитивных функций.....	52
2.3. Характеристика инструментальных и лабораторных методов исследования	53
2.3.1. МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений (DWI)....	53
2.3.2. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий	55
2.3.3. Ангиография брахиоцефальных артерий	55
2.3.4. Технические особенности проведения КАС	56
2.3.5. Лабораторные методы исследования	57
2.4. Статистический анализ результатов исследования	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1. Описательные статистические данные	59
3.1.1. Исходные клинико-анатомические характеристики пациентов	59

3.1.2. Сравнение клинико-анатомических характеристик пациентов мужского и женского пола	61
3.1.3. Частота интра- и ранних послеоперационных осложнений КАС..	62
3.1.4. Частота и локализация периоперационных ишемических микроочагов	62
3.1.5. Отдаленные результаты КАС	63
3.1.6. Изменения гемодинамических показателей.....	64
3.2. Сравнительный анализ	66
3.2.1. Проверка анализируемых данных на нормальность распределения	66
3.2.2. Сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием ишемических микроочагов	67
3.2.3. Сравнение подгрупп пациентов с единичными ишемическими очагами, множественными очагами и отсутствием микроочагов	68
3.2.4. Динамические изменения показателей неврологического статуса и когнитивных функций в подгруппах пациентов с единичными ишемическими очагами, множественными очагами и отсутствием микроочагов	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	73
ВЫВОДЫ	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. В настоящее время инсульт сохраняет место в первой пятёрке причин смерти и нетрудоспособности, и следовательно, остается актуальным совершенствование методов его профилактики, в том числе дальнейшее лечение каротидного атеросклероза [12, 73, 156, 165]. Каротидная ангиопластика и стентирование (КАС), появившаяся в клинических рекомендациях в качестве менее травматичной альтернативы каротидной эндартерэктомии (КЭА), согласно нескольким крупным исследованиям, может быть сопоставима с КЭА и достоверно не отличается по общей частоте развития осложнений [23, 70, 78, 82, 179, 226, 228]. Тем не менее, по результатам отдельных исследований, КАС имело более высокую частоту интраоперационных «малых» инсультов, и на данном этапе совершенствование метода направлено на поиск пациентов, которые получают максимальную пользу от эндоваскулярного лечения [151, 224]. Также актуальным является улучшение алгоритмов периоперационного ведения пациентов, что является общей задачей кардиологов, неврологов и эндоваскулярных хирургов.

Помимо периоперационных ишемических очагов, сопровождающихся преходящей или стойкой неврологической симптоматикой, при КАС могут появляться бессимптомные ишемические микроочаги [194]. Частота их выявления при МР-визуализации варьирует, по данным различных авторов, от 5% до 30% [42, 45, 51, 205], однако причины их появления и клиническая значимость недостаточно изучены. Имеющиеся данные не исключают влияние периоперационных очагов на прогрессирование когнитивно-мнестического снижения в отдаленном послеоперационном периоде [10, 92, 105]. Асимптомные периоперационные церебральные изменения также могут иметь дополнительную ценность в качестве суррогатного маркера риска послеоперационных острых нарушений мозгового

кровообращения (ОНМК). Согласно результатам исследования ICSS-MRI, появление периоперационных ишемических очагов при КАС ассоциировалось с повышенным риском послеоперационных ишемических инсультов (ИИ) и транзиторных ишемических атак (ТИА) в раннем послеоперационном периоде (15,1% vs. 3,2% через 1 год и 22,8% vs. 8,8% через 5 лет), а многоочаговость поражения – с дополнительным повышением риска [81].

Таким образом, представляется актуальным изучение частоты развития ишемических церебральных изменений после каротидного стентирования, выявление их вероятных предикторов и оценка влияния этих изменений на отдаленные результаты лечения.

Цель исследования. Оценить частоту развития периоперационных ишемических церебральных очагов после КАС, их влияние на отдаленные результаты лечения и выявить кардиоваскулярные факторы, ассоциированные с развитием этих изменений.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту развития и локализацию ишемических церебральных изменений после КАС при помощи клинико-инструментальных методов диагностики.

2. Определить наличие ассоциаций структурно-анатомических особенностей атеросклеротической бляшки (АСБ), клинических факторов риска, гемодинамических показателей периоперационного периода с возникновением ишемических церебральных изменений после КАС.

3. Оценить наличие ассоциаций периоперационных церебральных микроочагов с изменениями когнитивных функций и неврологического статуса через 12 месяцев.

Научная новизна. Впервые в отечественной практике выполнен научный анализ частоты периоперационных ишемических церебральных очагов после КАС с выявлением предикторов развития данных изменений. Показано, что возможными факторами риска развития ишемических микроочагов являются пожилой возраст пациента, перенесенный в течение предшествующего шестимесячного периода ипсилатеральный ишемический инсульт, наличие кальциноза атеросклеротических бляшек (требующее проведения повторных дилатаций), снижение гемоглобина в предоперационном периоде, длительное периоперационное снижение артериального давления. В работе показано, что развитие ишемических очагов может быть связано не только с особенностями атеросклеротической бляшки, но и с такими факторами, как уровень гемоглобина и интраоперационные показатели артериального давления. В проведенном исследовании впервые было продемонстрировано, что возникновение микроочагов возможно не только на стороне эндоваскулярного вмешательства, но и на контралатеральной стороне, а также в вертебро-базиллярном бассейне. Эти находки подтверждают вероятную значимость гемодинамических факторов для успешности эндоваскулярного лечения, а также необходимость их контроля и коррекции в интра- и послеоперационном периоде. Также продемонстрировано, что несмотря на бессимптомность большинства ишемических очагов по данным послеоперационного наблюдения, их развитие может обладать неблагоприятной прогностической значимостью. Так, при исходно незначимых различиях когнитивных функций, через 12 месяцев после каротидного стентирования показатели MMSE оказались выше в группе пациентов без микроочагового поражения, что свидетельствует о возможном негативном влиянии микроочагов на отдаленные результаты лечения и необходимости профилактических мер для предупреждения их возникновения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные могут быть использованы для определения направления дальнейших исследований с целью оптимизации тактики пред- и интраоперационного ведения пациентов с атеросклерозом сонных артерий при подготовке к КАС, а также определения предикторов повышенного риска периоперационных ишемических церебральных микроочагов.

Методология и методы исследования. В основу методологии легли принципы доказательной медицины. Базой для определения объекта, цели и задач исследования, составления плана диссертационной работы и выбора комплекса диагностических методик стали результаты анализа и синтеза данных о результатах более ранних научных работ, посвященных проблемам повышения эффективности и безопасности КАС в аспекте определения пациентов, у которых ожидается наибольшая польза от проведения КАС.

Для решения поставленных задач использовался комплекс эмпирических общенаучных методов (наблюдение, описание, измерение, сравнение), в сочетании со специальными научными методами, основными из которых являлись магнитно-резонансная томография и рентгеноконтрастное исследование артерий. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основании принципов медицинской статистики с использованием современного программного обеспечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Церебральные ишемические микроочаги после каротидной ангиопластики со стентированием были выявлены у 46% пациентов, из которых одиночные очаги наблюдались в 17%, множественные – в 29% случаев.

2. Факторами, ассоциированными с возникновением ишемических церебральных микроочагов, являются возраст, более низкий уровень гемоглобина, перенесенные ипсилатеральные инсульты в предшествующие 6 месяцев и послеоперационная гипотония длительностью более 6 ч.

3. У пациентов с выявленными ишемическими церебральными микроочагами после каротидной ангиопластики со стентированием с большей частотой отмечается снижение когнитивных функций.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность диссертационной работы подтверждена достаточным по количеству клиническим материалом, современными методами исследования и статистической обработкой данных. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения диссертационной работы, что установлено актом проверки соответствующей комиссии.

Личное участие автора. Вклад соискателя заключался в такой деятельности, как отбор и выполнение ретроспективного анализа историй болезни пациентов; непосредственное ведение части пациентов в период их пребывания в стационаре в качестве лечащего врача; участие в определении неврологического и когнитивно-мнестического статуса пациентов с использованием стандартных неврологических шкал; организация проведения дополнительных методов обследования и дальнейшего наблюдения пациентов после перенесенного вмешательства; обработка результатов обследований внесение их в электронную базу; проведение

статистического анализа данных; подготовка статей для публикации основных результатов диссертационного исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК РФ; устный доклад (Вторая международная неврологическая школа «Инновации в клинической неврологии», Судак, 2016 г.).

Внедрение. Описанная в диссертации методика расширенного обследования пациентов, поступивших для проведения стентирования сонной артерии, в период подготовки и послеоперационного наблюдения с применением метода магнитно-резонансной томографии применялась в работе неврологического отделения и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России в период 2013-2016 гг. Положения диссертации нашли отражение в научно-исследовательской работе отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 111 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 22 отечественных и 215 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 6 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острые нарушения мозгового кровообращения и атеросклероз сонных артерий

1.1.1. Определение и эпидемиология инсульта

С конца XX века в связи с общемировой тенденцией к увеличению продолжительности жизни населения распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе цереброваскулярных заболеваний и инсультов, приняла масштабы неинфекционной эпидемии. В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который представляет собой хроническое, полисистемное и мультифакториальное заболевание, характеризующееся воспалением внутренней оболочки артерии (интимы) с формированием очагов липидной инфильтрации, разрастанием соединительной ткани, сужением просвета сосуда, уменьшением кровотока и нарушением кровообращения органов [191]. Основным клиническим проявлением атеросклероза являются признаки острой или хронической ишемии в пределах пораженного сосудистого бассейна.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются собирательным понятием, включающим в себя инсульты и транзиторные ишемические атаки (ТИА). Инсульт – это клинический синдром, представленный очаговыми и/или общемозговыми нарушениями, развивающимися внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения и сохраняющимися более 24 часов или приводящими к смерти в более короткий промежуток времени. Данное определение охватывает все типы инсульта – как ишемический (инфаркт мозга), так и геморрагический (субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние). ТИА – это преходящие эпизоды неврологической дисфункции, ограниченные временными рамками длительностью менее 24 часов. В 2000-х гг. было предложено новое

определение ТИА как преходящего неврологического дефицита, обусловленного региональной ишемией тканей головного мозга, спинного мозга или сетчатки, но не приводящего к развитию инфаркта ишемизированного участка по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ); таким образом, фокус внимания смещался с клинических временных рамок на более объективное наличие очага некроза, однако консенсус в вопросе окончательного определения до сих пор не достигнут [13,64].

Инсульты в настоящее время являются одной из ведущих медико-социальных проблем во всех регионах мира, что обусловлено их высоким вкладом в показатели заболеваемости, смертности и инвалидности населения. В большинстве развитых стран мира инсульты лидируют среди причин стойкой нетрудоспособности населения и занимают одно из первых мест в структуре смертности [12, 73, 156, 165]. Согласно крупным эпидемиологическим исследованиям и анализам популяционных регистров, на 2010 г. глобальная частота возникновения всех форм инсульта во всех возрастных категориях составила 2,58 на 1000 (распространенность – 5,02, летальность 0,88), существенно увеличиваясь в пожилом возрасте– 1,69 и 31,13 на 1000 у лиц младше и старше 75 лет соответственно [73]. За последние годы уровень смертности от ишемического инсульта (ИИ) во многих странах снизился, что обусловлено активным выявлением и лечением факторов риска ССЗ, однако инсульт по-прежнему является одной из ведущих причин смертности, не опускаясь ниже пятого места, а каждый третий-четвертый из возникающих инсультов является повторным, что указывает на недостаточность проводимой вторичной профилактики [13, 39, 132, 216].

Заболеваемость инсультом в Российской Федерации, как и в других странах мира, существенно зависит от возраста, варьируя от 0,15 на 1000 в возрасте 30-39 лет до 27,7 на 1000 у лиц старше 70 лет. Показатель смертности от инсульта составляет

1,17-1,19 на 1000 населения в течение первых 28 суток [6, 18]. Данные цифры обуславливают высокие экономические потери, связанные с цереброваскулярными заболеваниями, включающие как прямые (затраты на лечение и медико-социальную реабилитацию), так и непрямые расходы.

ИИ является наиболее распространенной формой инсульта в большинстве стран мира (79-87% по данным крупных популяционных регистров), во многом определяя показатели заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в целом [12, 18, 39, 218]. В РФ заболеваемость ИИ составляет 1,98 на 1000 населения в год, а летальность – 21,8% в течение первого месяца [18]. Согласно данным ВОЗ, смертность от ишемического инсульта в РФ на 2015 г. в три раза превышала смертность от геморрагического. Вторым аспектом проблемы является «омоложение» инсульта – до 14-20% инсультов случаются у людей младше 50 лет, обуславливая высокий вклад ИИ в инвалидизацию [9,12].

1.1.2. Патогенетическая классификация ишемических инсультов

ИИ представляет собой клинический синдром, возникающий вследствие различных патологий сосудов, сердца или крови. Признание концепции патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения имеет большое практическое значение, поскольку только выяснение причины и ведущего патогенетического механизма развития острого ишемии мозга позволяет проводить адекватные лечебные мероприятия и рационально разработать тактику вторичной профилактики, что улучшает дальнейший прогноз [11,77,121]. В наиболее часто используемой классификации TOAST (от англ. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) выделяется пять подтипов ИИ: атеротромботический (патология крупных артерий), кардиоэмболический (эмболии фрагментами внутрисердечных тромбов),

лакунарный (патология мелких сосудов головного мозга), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии (криптогенный), в который включаются, в том числе, пациенты с двумя и более возможными причинами инсульта. Недостатком классификации была высокая частота криптогенных инсультов (до 40%), поэтому делались попытки создать более точные шкалы на основе инструментальных методов исследования: CCS, ASCO и другие. Но их использование не показало значимого преимущества и выполнялось в основном при проведении клинических исследований [30, 32, 53, 145, 195, 196].

В отечественной литературе наиболее распространенной является классификация патогенетических подтипов ИИ, разработанная сотрудниками Института неврологии. Важно, что в данной классификации в качестве самостоятельного подтипа выделен гемодинамический инсульт (в классификации TOAST включен в категорию инсульта другой установленной этиологии), связанный с такими факторами, как снижение артериального давления (АД) и сердечного выброса за счет ишемии миокарда или снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Согласно этой классификации, распределение ИИ установленной этиологии в РФ имело примерно следующий характер: атеротромботический – 34%, кардиоэмболический – 22%, лакунарный – 22%, гемодинамический – 15% и гемореологический (инсульт по типу гемореологической микроокклюзии) – 7% [11].

1.1.3. Атеротромботический инсульт

Атеросклеротическое поражение экстракраниальных артерий является одним из ведущих факторов развития ОНМК, что определяет целесообразность изучения состояния магистральных артерий головы у любого пациента с цереброваскулярной патологией или наличием факторов риска [19, 36, 95]. По данным Nan и соавт. (2007) в странах Европы наиболее частым подтипом ИИ является именно

атеротромботический [94]. Согласно другим источникам, атеротромботический инсульт составляет менее значимую долю (10-15% в общей структуре) [85], в частности частота атеротромботических инсультов меньше, чем кардиоэмболических, однако процент повторных ОНМК наиболее высок у пациентов с атеротромботическим подтипом, достигая по данным одного из регистров 19,2% в течение двухлетнего наблюдения [39, 138]. Вероятно, значение имеет не только подтип инсульта, но и выраженность исходных кардиоваскулярных факторов риска, поскольку в германском исследовании (n=583) не отмечалось значимых различий по частоте рецидива среди подтипов [126].

Согласно критериям TOAST, для верификации атеросклеротического подтипа ИИ необходимо выявление стеноза более 50% или атеросклеротической окклюзии крупной экстра- или интракраниальной артерии на стороне пораженного полушария [25], а также исключение других возможных причин. Дифференциальная диагностика с лакунарным инсультом проводится по рентгенологическим признакам, а с кардиоэмболическим – с помощью кардиологического обследования и активного выявления таких факторов риска, как фибрилляция предсердий, внутрисердечный тромбоз, недавний инфаркт миокарда (ИМ), выраженная сердечная недостаточность и другие. Предшествующие ипсилатеральные ИИ и ТИА, выраженный стеноз сонной артерии также свидетельствуют в пользу атеротромботического генеза [38].

ИИ при стенозе магистральных артерий головы может быть обусловлен как падением перфузионного давления при выраженном сужении артерии, так и отрывом фрагментов нестабильной АСБ с закупоркой дистально расположенного отдела внутренней сонной артерии или одной из интракраниальных артерий (артерио-артериальная эмболия) [7]. Изучение механизмов формирования нестабильных бляшек, прогрессирования атеротромбоза и тромбообразования на

поверхности бляшек имеет большое значение, поскольку именно эти процессы лежат в основе атеротромботических нарушений мозгового кровообращения [27]. Установлено, что формирование эмбологенной бляшки зависит от ее морфологических особенностей, а также от градиента давления (степени стеноза). Наличие тромбоза, васкуляризации, макрофагальной инфильтрации бляшки и недостаточности фиброзной покрышки коррелирует с прогностическим 5-летним риском ипсилатерального инсульта [102].

В настоящее время основным методом скрининга стенозов сонных артерий является дуплексное (триплексное) сканирование (ДС), сочетающее в себе возможности двухмерной оценки стенки сосуда и окружающих тканей и оценку кровотока в доплеровском режиме. С помощью ДС возможна оценка степени стеноза, определение морфологических особенностей и структуры бляшки, уровня поражения, механизма окклюзии (тромбоз или атеросклеротическая окклюзия), оценка давности поражения и гемодинамической значимости аномалий развития и вариантов строения артерий [15, 20, 133]. Метод ДС является неинвазивным, недорогим, не требует специальной подготовки пациента, позволяет проводить исследования в динамике, что определяет его ведущее значение в современных рекомендациях по ведению больных с цереброваскулярной патологией.

По степени стеноза принципиально важным является выделение стенозов менее 50%, как правило, считающихся гемодинамически не значимыми, и стенозов более 70%, являющихся объектом хирургической коррекции. Для оценки степени стеноза в В-режиме возможно использование нескольких методов. В соответствии с выбранным алгоритмом определяется степень сужения артерии по диаметру по формуле: $\% \text{ стеноза} = (1 - d/D) \times 100$, где d – диаметр внутренней сонной артерии (ВСА) в зоне максимального сужения, D – диаметр референтного сегмента сосуда, выбираемый согласно методу расчета: метод ESCT (European Carotid Surgery Trial) –

по отношению к луковице внутренней сонной артерии (BCA), NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) – по отношению к дистальному отделу BCA, метод CC (Common Carotid) – по отношению к проксимальному отделу общей сонной артерии (OCA).

Оценка по исходному диаметру сосуда (метод ECST) точнее отражает выраженность поражения сосуда, в то время как оценка по дистальному диаметру BCA в большей степени отражает гемодинамический перепад и является более значимой для интервенционистов. В современных рекомендациях приоритетным признается метод расчета NASCET как наиболее воспроизводимый и позволяющий сопоставлять данные ДС с результатами ангиографического исследования, что отражено в российских рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий [17, 20, 116].

Градация стеноза 50-69% и более 70% по классификации NASCET, соответствует стенозу 75-85% и более 85% по классификации ECST (рисунок 1).

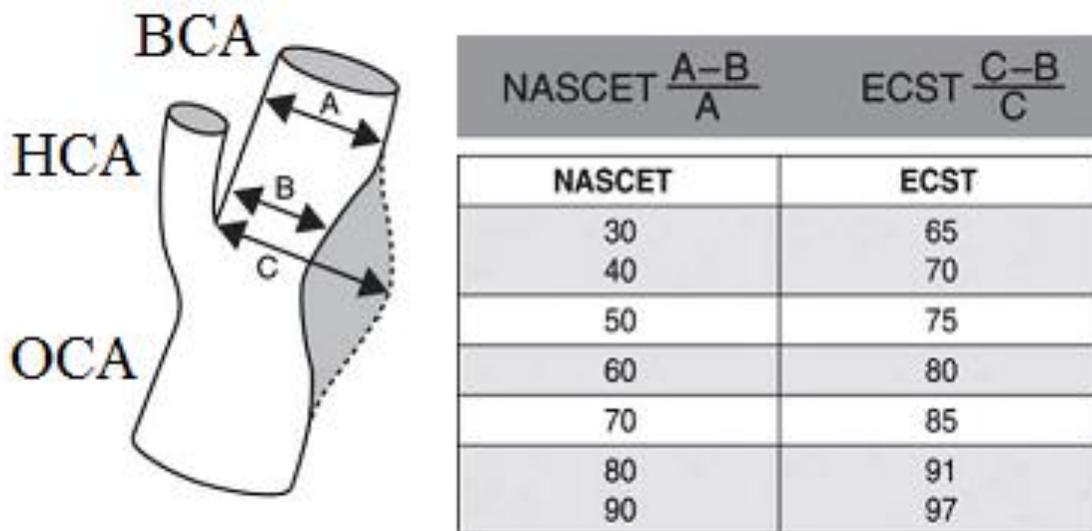


Рисунок 1. Приблизительные эквиваленты степеней стеноза, рассчитанных согласно методам ECST и NASCET (иллюстрация и формулы расчеты приведены из рекомендаций ЕОК [211]). А – диаметр нормальной BCA дистальнее стеноза, В –

диаметр остаточного просвета на уровне стеноза ВСА, С – диаметр исходной ВСА на уровне стеноза

Стенозы сонных артерий также классифицируются как симптомные (наличие ТИА или ИИ в бассейне стенозированной сонной артерии) и асимптомные. В большинстве рекомендаций группа симптомных стенозов предполагает наличие симптоматики в течение последних шести месяцев [23].

1.1.4. Факторы риска ишемического инсульта и методы их коррекции

Основой консервативного лечения атеросклеротического поражения каротидных артерий является антиагрегантная и гиполипидемическая терапия, а также коррекция других факторов риска цереброваскулярной патологии (курение, избыточный вес, гиподинамия) [174, 204]. Наибольший уровень доказательности в рекомендациях по ведению пациентов с атеротромботическим ИИ (2014 г.) принадлежит аспирину 50-300 мг/сут, клопидогрелю 75 мг/сут и комбинации ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола пролонгированного действия 25/200 мг 2 раза в сутки [75]. Мета-анализ большого количества исследований продемонстрировал, что назначение аспирина уменьшает комбинированный риск инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти на 10,5% в рамках первичной профилактики и на 18,3% при вторичной профилактике [33]. Назначение антиагрегантной терапии показано также пациентам с бессимптомным каротидным атеросклерозом в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [52].

В большом количестве эпидемиологических исследований показано, что дислипидемия – увеличение концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов и снижение концентрации холестерина липидов высокой плотности (ЛВП) – является независимым фактором

риска кардиоваскулярных осложнений [34, 87, 199]. Поэтому гиполипидемическая терапия занимает центральное место в современных рекомендациях по ведению пациентов с ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, сахарным диабетом и цереброваскулярной патологией [8]. Среди гиполипидемических препаратов наибольшей эффективностью обладают статины – ингибиторы фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Доказательная база статинов основана на большом количестве крупных международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, убедительно продемонстрировавших эффективность статинотерапии в первичной и вторичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний. По данным мета-анализа 27 рандомизированных клинических исследований, включивших в совокупности более 170 тыс. пациентов, снижение ЛНП на каждые 1 ммоль/л в результате терапии статинами приводит к снижению смерти от всех причин на 9%, смерти от кардиоваскулярных осложнений – на 22% и снижению риска инсульта на 15% [76]. В исследовании SPARKL, включившем 4731 пациентов с недавно перенесенным ОНМК и без ишемической болезни сердца (ИБС), было показано, что проведение высокоинтенсивной гиполипидемической терапии (аторвастатин 80 мг/сут) приводит к статистически значимому снижению 5-летнего риска повторного ИИ на 16% и кардиоваскулярных событий в целом на 35-42%, [74,121], причем риск снижается независимо от патогенетического подтипа исходного инсульта [29]. У пациентов с доказанным каротидным атеросклерозом риск повторного инсульта в группе аторвастатина снижался на 33% [199].

Важную роль в профилактике ОНМК также играет контроль АД у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Уменьшение общей смертности от ССЗ при достижении нормотонии было показано в крупном метаанализе, включившем результаты 61 исследования [135]. Среднее снижение диастолического АД на 5-6 мм рт.ст. коррелирует с 35-40%-ным снижением риска развития инсульта, а при среднем

снижении показателей АД на 10 мм рт.ст. риск развития инсульта снижается на 31% [12]. Прекращение приема антигипертензивных препаратов при последующем двухлетнем наблюдении связывается с 28%-ным увеличением риска развития инсульта [47]. Однако следует отметить, что эти исследования были сосредоточены на сравнении повышенного и нормального АД; исследований, изучавших исходы в диапазоне сниженного АД, не проводилось. Так, в вышеупомянутом мета-анализе S.Lewington и соавт. (2002) улучшение прослеживалось до значений систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) 115 мм рт.ст. и 75 мм рт.ст. соответственно [135].

Некоторые исследователи предполагают, что приверженность к интенсивному снижению АД дает меньше преимуществ, нежели снижение АД до средних значений (гипотеза J-образной связи). Существующие мета-анализы и рандомизированные исследования не дают однозначного подтверждения или опровержения этой теории, однако с патофизиологической точки зрения кажется оправданным существование «нижнего» порога АД, необходимого для поддержания нормального функционирования органов, в том числе головного мозга [143]. Регионарный мозговой кровоток в норме находится в пределах 45-110 мл/100 г/мин. Уровень мозгового кровотока коррелирует с уровнем системного АД, а его изменчивость относительно базового уровня регулируется приспособительными сосудистыми реакциями. С возрастом хроническая ишемия головного мозга приводит к постепенному нарушению ауторегуляции, ухудшению приспособительных реакций и большей зависимости церебральной перфузии от системного АД [12,231].

На практике рекомендуется постепенное снижение АД в острый период ИИ в связи с повышенным риском усугубления неврологического дефицита, а также тщательный контроль АД у пожилых в связи с возможными неблагоприятными

последствиями «избыточного» снижения АД: ортостатическая гипотония, обмороки, травмы), а также ухудшение когнитивных функций [100].

Сахарный диабет (СД) повышает риск развития инсульта среди всех возрастов. Наиболее значимое повышение риска наблюдается у трудоспособных пациентов до 65 лет и у женщин [39]. Риск развития ОНМК увеличивается при сочетании СД с другими факторами риска (АГ, дислипидемия, избыточная масса тела), что часто наблюдается у данной когорты пациентов. Кроме того, СД отводится важная роль в формировании хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения. Патогенетической основой развития цереброваскулярных заболеваний при СД является генерализованное поражение сосудов: изменения микроциркулярного русла носят специфический для СД характер, а в крупных артериях расцениваются как ранний и распространенный атеросклероз [21,207]; соответственно, СД увеличивает риск преимущественно лакунарных и атеротромботических инсультов [131, 184].

Курение также является давно известным фактором риска ССЗ, в том числе инсульта. Риск ССЗ и прогрессирования атеросклероза у курящих однозначно выше, чем у некурящих [103], однако относительно группы бросивших курить литературные данные противоречивы [101]. Согласно недавнему исследованию 3876 пациентов без анамнеза СД, включенных в исследование после перенесенного ОНМК (ИИ или ТИА), отказ от курения снижал комбинированный 5-летний риск инсульта, ИМ и смерти с 22,6% до 15,7% (ОР 0,66, ДИ 95% 0,48-0,90) [69]. Однако скорость и выраженность снижения рисков ССЗ при отказе от курения оценивается по-разному, в частности в исследовании A. Рап и соавт. отмечено, что у бросивших курить в первые годы наблюдения повышался риск СД и метаболического синдрома [176]. Кроме того, отказ от курения сложно оценить в отрыве от других факторов: он часто провоцируется перенесенными сердечно-сосудистыми событиями (инфаркты,

инсульты) и обычно связан с другими изменениями образа жизни, в том числе с изменением веса. В последних рекомендациях по профилактике ССЗ Европейского кардиологического общества (2016) отмечено, что у бросивших курить снижение частоты ОИМ отмечалось уже в первые 6 месяцев, однако общий риск ССЗ приближается к уровню риска у исходно некурящих по истечению 10-15 лет [181].

Исследования, на основании которых оценивалось влияние отказа от курения на риск инсульта, проводились в конце XX века. По данным крупного мета-анализа 32 исследований, совокупный риск ишемического и геморрагического инсульта у бывших курильщиков в первые годы после отказа от курения был в 1,17 раза выше, чем у некурящих [197]. В течение 26-летнего периода наблюдения в Framingham Heart Study при прекращении курения риск ишемического инсульта снизился уже через 2 года и сравнялся с исходно некурящими после пяти лет воздержания от курения [232]. В 12-летнем наблюдательном исследовании Kawachi, включавшем 117006 женщин, риск ишемического инсульта снизился до риска некурящих через 2-4 года [119]. В данные исследования не были включены люди старше 70 лет. Таким образом, риск инсульта у бывших курильщиков можно условно считать приравненным к некурящим после 5 лет отказа от курения [12].

1.2. Реваскуляризация сонных артерий

1.2.1. Каротидная эндартерэктомия и каротидная ангиопластика со стентированием

В течение последних 50 лет проведено большое количество исследований, посвященных изучению эффективности реконструктивных вмешательств на брахиоцефальных артериях в первичной и вторичной профилактике инсульта у пациентов с атеросклеротическим поражением. Интерес к применению хирургических методов профилактики у пациентов с гемодинамически значимыми

стенозами сонных артерий обусловлен высоким риском инсульта у этой категории пациентов, составляющим от 2% до 5% в течение года при бессимптомном течении и повышающимся до 12-37% после первого ОНМК [12, 125, 154, 168, 210].

Каротидная эндартерэктомия (КЭА), впервые проведенная М. DeBakey в 1953 году, является наиболее часто выполняемым вмешательством у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА [63, 123]. Крупные исследования, сравнивающие эффективность хирургического лечения с медикаментозной терапией, продемонстрировали преимущество активных вмешательств в отношении снижения риска инсульта: в ESCT, NASCET и VACS (Veterans Affairs Cooperative Study) изучались симптомные стенозы ВСА, в ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) – асимптомные. Наиболее высокие уровни доказательности для КЭА были получены в международных контролируемых исследованиях для пациентов с симптомным стенозом ВСА $\geq 70\%$ (абсолютное снижение 5-летнего риска на 16,0%). Пациенты с симптомным стенозом ВСА 50-69% также рекомендовались для хирургического лечения, однако у них преимущества операции были менее выражены. Так, по данным исследования NASCET, у пациентов с указанной степенью стеноза проведение КЭА уменьшает 5-летний риск ипсилатерального ОНМК с 22,2% до 15,7%, и чтобы предотвратить один инсульт, необходимо прооперировать 15 пациентов. Для асимптомного стеноза $\geq 60\%$ 5-летний риск инсульта составил 5,1% против 11,0% на медикаментозной терапии [121, 168].

В течение последних нескольких десятилетий в качестве альтернативы КЭА активно развивалась методика каротидной ангиопластики и стентирования (КАС). Впервые КАС начало выполняться в 1980-х гг. и на заре своего развития рассматривалось преимущественно как альтернатива КЭА у пациентов с высоким хирургическим риском открытой операции (возраст старше 80 лет, хроническая

сердечная недостаточность или стенокардия напряжения высокого функционального класса, недавний инфаркт миокарда, тяжелые хронические заболевания легких) или при наличии анатомических особенностей, препятствующих выполнению КЭА (локализация стеноза, окклюзия контралатеральной ВСА, предшествующая операция на области шеи, лучевая терапия, повреждение контралатерального ларингеального нерва и другие, рестеноз после КЭА) [24]. К настоящему времени в серии исследований показано, что эндоваскулярные вмешательства по эффективности и безопасности не уступают открытым операциям и могут использоваться в качестве метода лечения симптомных или асимптомных стенозов сонных артерий при достаточной квалификации эндоваскулярных хирургов и применении устройств защиты от эмболии [23, 70, 78, 82, 179, 226, 228].

Доказательная база стентирования сонных артерий основана на результатах ряда контролируемых исследований и нескольких мета-анализах. В исследовании CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study, 1992-1997 гг.) 504 пациента с симптомным стенозом сонных артерий были рандомизированы в группы выполнения эндоваскулярного или открытого вмешательства в период между 1992 и 1997 годами. Особенностью данного исследования являлось преобладание временных критериев симптомного стеноза (90% пациентов перенесли ОНМК в бассейне оперируемой артерии в течение 6 месяцев до вмешательства). Результат продемонстрировал, что 30-дневные уровни инсульта с развитием стойкого неврологического дефицита и смерти были сопоставимы после проведения эндоваскулярного лечения и КЭА (10,0% в обеих группах). При дальнейшем наблюдении 8-летний риск любого инсульта и периоперационной смерти не имел существенных отличий, составив 29,7% в группе КАС и 23,5% в группе КЭА. После эндоваскулярного лечения отмечалось больше случаев рестеноза, вероятно связанного с тем, что 74% пациентов выполнялась только баллонная ангиопластика

без имплантации стента, однако на 8-летней частоте не-перипроцедурных ипсилатеральных ОНМК эта разница не отразилась (19,3% для эндоваскулярного лечения и 17,2% для КЭА). Совокупная 8-летняя частота инсульта и смерти после рандомизации, включая периоперационные события, тем не менее была довольно высокой и составила 52,9% в группе эндоваскулярного лечения и 54,4% в группе КЭА [44, 67].

Значительный интерес представляют результаты исследования SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, 334 пациента с наличием сопутствующих заболеваний, определяющих высокий хирургический риск КЭА). В данное исследование были включены пациенты с симптомным стенозом $\geq 50\%$ и асимптомным стенозом $\geq 80\%$ одной из ВСА, рандомизированные в группу выполнения КЭА или КАС. Первичной конечной точкой данного исследования стала совокупная частота инфаркта миокарда, инсульта или смерти в течение месяца и частота ипсилатерального инсульта в течение первого года после выполнения вмешательства, частота ее достижения составила 12,2% в группе КЭА и 20,1% в группе стентирования ($p=0,05$). В то же время в течение первого года наблюдения реже возникала необходимость повторного выполнения операций реваскуляризации в группе стентирования ($p=0,04$). Кроме того, в подгруппе пациентов с симптомным стенозом сонной артерии различий в годовых исходах после выполнения КЭА и стентирования выявлено не было (16,5% и 16,8% соответственно, $p=0,95$), в то время как в подгруппе пациентов с асимптомным поражением преимущества КЭА были очевидными (9,9% против 21,5%, $p=0,02$) [234]. Отсутствие значимых различий безопасности и эффективности КЭА и КАС у пациентов с симптомным поражением сонных артерий было подтверждено и в исследовании SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients). В данное

испытание были включены пациенты со симптомным стенозом $\geq 70\%$ (ОНМК или ТИА в бассейне пораженной артерии в течение 180 дней до вмешательства). Пациенты были рандомизированы в группы выполнения КЭА (n=595) или стентирования (n=605). Первичная конечная точка (смерть или ипсилатеральный инсульт в течение месяца после вмешательства) была достигнута в 6,84% случаев после стентирования и в 6,34% случаев после КЭА (p=0,09) [201]. В течение последующего двухлетнего наблюдения частота ипсилатерального инсульта совокупно с частотой периоперационных инсультов и смертей в обеих группах оставалась сравнимой (9,4% против 7,8%, p=0,31) [66]. Результаты этого исследования, а также данные группового анализа результатов исследования SAPHIRE, позволяют считать сопоставимой эффективность и безопасность КЭА и стентирования у пациентов с симптомным поражением сонных артерий.

Другое исследование, EVA-S3 (Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis), результаты которого были представлены в 2006 году, было остановлено досрочно после включения 527 пациентов в связи со значительным увеличением частоты инсульта и смерти в течение месяца после проведения вмешательства в группе КАС по сравнению с группой КЭА (9,6% против 3,9%, p=0,01) [147,148]. Результаты дальнейшего 7-летнего наблюдения, опубликованные в 2014 году, также демонстрировали преимущество КЭА [146].

Согласно исследованию ICSS (International Carotid Stenting Study, n=1713), частота ранних периоперационных осложнений статистически значимо не отличалась в группах пациентов с эндоваскулярным вмешательством и открытой операцией. Опубликованные в 2010 году промежуточные результаты исследования ICSS продемонстрировали, что в течение 120 дней после выполнения вмешательства частота первичной конечной точки (инфаркт, инсульт, смерть) в группе пациентов с

эндоваскулярным вмешательством составляет 8,5%, а в группе пациентов, которым выполнялась КЭА, – 5,2 % [45].

Недостатком имеющейся доказательной базы КАС является различный дизайн проведенных исследований и различное техническое выполнение вмешательств, что существенно затрудняет их стандартизацию, интерпретацию и анализ [43, 70]. Например, в качестве показания к выполнению КАС для симптомных пациентов использовался стеноз $\geq 50\%$ в SAPHIRE, CREST, ICCS и SPACE в EVA-3S $\geq 60\%$; для асимптомных – $\geq 70\%$ в CREST и $\geq 80\%$ в SAPHIRE.

Важные данные относительно частоты осложнений были получены в североамериканском исследовании CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial). Особенности данного исследования были обязательное использование у всех пациентов устройств для предотвращения церебральной эмболии, в то время как в исследовании ICSS частота их использования составляла только 72%. В исследование CREST было включено 2502 пациента с симптомным стенозом ВСА $\geq 50\%$ или асимптомным $\geq 70\%$, которые проходили лечение в 108 центрах США и 8 центрах Канады. За первичную конечную точку были взяты любая смерть, инфаркт или инсульт в течение 30 дней после вмешательства и ипсилатеральный инсульт в течение четырех лет. Частота осложнений в течение 30 дней после вмешательства в группах стентирования и КЭА составила 5,2% и 4,5% соответственно ($p=0,38$). Отсутствие различий безопасности и эффективности КЭА и стентирования были подтверждены и при последующем длительном наблюдении за пациентами. За 4 года частота первичной конечной точки составила 7,2% в группе стентирования и 6,8% в группе КЭА, а частота общей смертности – 11,3% и 12,6% соответственно ($p=0,45$). Важно отметить, что в данном исследовании не было выявлено различий безопасности вмешательств у пациентов с симптомным и асимптомным стенозом, а также у мужчин и женщин [48,78]. 10-летний риск по

первичной конечной точке также существенно не отличался (11,8% и 9,9%, $p = 0,51$), а частота ипсилатерального инсульта составила 6,9% и 5,6% ($OR=0,99$, 95% ДИ=0,64-1,52) [49].

Сравнивая эффективность и безопасность стентирования и КЭА была также подтверждена результатами нескольких мета-анализов. В 2005 г. Qureshi и соавт. опубликовали результаты мета-анализа, включившего данные 5 исследований и 1154 пациентов, где было показано отсутствие различий в частоте первичной конечной точки (инсульт или смерть от любой причины в течение месяца после выполнения вмешательства) в группах пациентов после КЭА и стентирования. Частота инсульта не различалась и спустя год после выполнения вмешательства ($p=0,2$). В то же время после выполнения КЭА статистически значимо чаще регистрировались инфаркт миокарда и повреждение черепных нервов [186]. Схожие данные были получены и в мета-анализе 8 исследований ($n=2122$), выполненном H.S. Gurm и соавт. (2008): частота смертности, суммарная частота инфаркта миокарда, инсульта и смертности от любых причин в течение 30 дней статистически значимо не различались в группах пациентов после выполнения КЭА и стентирования [90]. Результаты мета-анализа 7 исследований с суммарным включением 2973 пациентов показали, что после КАС статистически значимо чаще встречаются инсульт или смерть в течение месяца (8,2% против 6,2%, $p=0,04$), однако данные различия были нивелированы после исключения случаев «малого» инсульта, не приводящего к развитию стойкого неврологического дефицита. Кроме того, по результатам данного мета-анализа после КЭА статистически значимо чаще встречаются повреждения черепных нервов (4,7% vs. 0,2%, $p<0,0001$) и ИМ (2,3% vs. 0,9%, $p=0,03$) [229]. В мета-анализе 10 исследований с суммарным включением 3182 пациентов M.H. Murad и соавт. продемонстрировали, что КАС ассоциировано со статистически незначимым уменьшением 30-дневного риска смерти ($OR=0,61$, 95% ДИ=0,27-1,37), нефатального

ИМ (ОР=0,43, 95% ДИ=0,17-1,11), а также статистически незначимым увеличением риска любого инсульта (ОР=1,29, 95% ДИ=0,73-2,26) и инсульта, приводящего к инвалидизации (ОР=1,06, 95% ДИ=0,73-2,26) [157]. По данным других крупных мета-анализов отмечалось статически значимое преимущество КЭА перед КАС в отношении риска перипроцедурного инсульта и смерти [139, 140, 177, 215, 221]. В мета-анализе 11 исследований (n=4796) Meier и соавт. показали, что стентирование ассоциировано со статистически значимым повышением риска периоперационного инсульта и смерти, преимущественно за счет повышения частоты неинвалидизирующих инсультов, однако в более длительном периоде наблюдения различия в частоте конечных точек нивелируются. В данном мета-анализе также была подтверждена более высокая частота инфаркта миокарда и повреждения черепных нервов после выполнения КЭА [151]. Опубликованный в 2013 году мета-анализ 8 исследований, включивших пациентов с симптомным стенозом каротидных артерий (n = 3873), показал, что стентирование ассоциировано с более высоким риском инсульта в течение 30 дней после вмешательства, тогда как в уровне смертности статистически значимых различий не наблюдалось. Частота инсульта или смерти в течение 1 года была выше после КАС [224].

Представленные выше данные позволили ASA сформулировать следующие положения относительно стентирования симптомных стенозов сонных артерий: проведение стентирования может рассматриваться при наличии стеноза сонной артерии более 50% (по данным ангиографии) у пациентов с низким риском осложнений эндоваскулярного вмешательства, а также при наличии высокого риска выполнения КЭА в центрах с частотой периоперационного инсульта и смерти менее 6% [77,121].

Недавно были получены результаты регистра REAL-1 (2005-2016 гг.), сравнивавшего исходы КАС у пациентов разных категорий хирургического риска (n

= 125); в качестве устройства защиты от церебральной эмболии использовалась проксимальная защита MoMa. Частота 30-дневной конечной точки (инсульт, ИМ и смерть) и последующего 4-летнего ипсилатерального инсульта у пациентов стандартного и «высокого» хирургического риска была сходна (1,4% vs. 1,9%, $p = 0,77$; 1,3% vs. 1,8%, $p = 0,9$) [59].

Если относительно лечения симптомных стенозов эксперты в целом сходятся во мнениях, то вопрос с тактикой ведения асимптомных стенозов еще не прояснен до конца. Следует помнить, что значение в выборе тактики будет иметь не только степень сужения сонной артерии, но и стабильность АСБ [89,162]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2012 года, у пациентов с асимптомным стенозом сонных артерий не менее 60% КАС может быть альтернативой КЭА в центрах с частотой перипроцедурной смерти и инсульта менее 3%. Российские национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (2013 г.) предлагают стентирование при степени стенозирования 70-99% [17]. В новые рекомендации ЕОК, выпущенные в 2017 г., внесено дополнение, что реваскуляризация предлагается только асимптомным пациентам с высоким риском ипсилатерального инсульта (выраженном и быстро прогрессирующем стенозе ВСА, осложненной АСБ, анамнезу ранее перенесенных ОНМК), однако у пациентов высокого хирургического риска класс доказательности КАС был повышен с IIb до IIa [24]. Эти изменения объясняются тем, что в последние годы в США улучшилась ситуация с назначением адекватной медикаментозной терапии и немедикаментозной коррекцией факторов риска, что отразилось в снижении частоты инсульта. В частности, медикаментозная терапия в ESCT и NASCET, послужившими основной базой для КЭА, не включала в себя прием статинов, поэтому их результаты следует считать несколько устаревшими [153].

В 2016 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования АСТ-I (Asymptomatic Carotid Trial). В исследование было включено 1453 пациента младше 80 лет, с асимптомным стенозом ВСА и без высокого риска периоперационных осложнений. В течение 5-летнего наблюдения значимой разницы по первичной конечной точке (смерть, инсульт или инфаркт миокарда в течение 30 дней после КАС или ипсилатеральный инсульт в течение 1 года после процедуры) не отмечалось (3,8% и 3,4% для КАС и КЭА соответственно, $p = 0,01$). Частота 30-дневного инсульта или смерти составила 2,9% в группе КАС и 1,7% в группе КЭА ($p = 0,33$), а суммарная частота инсульта среди пациентов за время проведения исследования – 6,9% и 5,3% ($p = 0,44$) [187]. В 2009 г. был также начат набор пациентов в исследование ACST-2, сравнивающее КАС и КЭА.

Недостатком дизайна данных АСТ-I и ACST-2 является отсутствие группы пациентов на оптимальной медикаментозной терапии без проведения реваскуляризации, которая дала бы возможность сравнить перипроцедурные риски с исходным риском инсульта [204]. Подобный дизайн планировался для CREST-2 и SPACE-2, однако SPACE-2 было остановлено на 513 пациентах из-за низкой скорости набора. Согласно его первичным результатам, перипроцедурная 30-дневная частота смерти и инсульта составила 1,97% для КЭА ($n = 203$) и 2,54% для КАС ($n = 197$). У пациентов на терапии ($n = 113$) за этот период смертей и инсультов не отмечалось [65]. Регистр CREST-2 запущен в 2015 г., и в настоящее время продолжается набор пациентов.

1.2.2. Технические осложнения КАС

За время, прошедшее после публикации результатов исследований ICSS и CREST, частота выполнения КАС не претерпела существенных изменений [80,198], однако методика отбора пациентов для вмешательства до сих пор требует

совершенствования. Изучение частоты, патогенетических механизмов, факторов риска и предикторов развития осложнений, возникающих во время процедуры и в ранний послеоперационный период, может способствовать разработке профилактических мероприятий, более тщательному отбору больных и снижению послеоперационной заболеваемости и летальности, что может значительно улучшить безопасность и эффективность эндоваскулярных вмешательств [58, 88, 92, 228].

Общепринятая классификация осложнений стентирования сонных артерий не разработана. А. Nicosia и соавт. (2010) предлагали разделять осложнения на шейные (возникают в экстракраниальной части внутренней сонной и в общей сонной артерии, дополнительно делятся на осложнения внутри стента, проксимальные и дистальные) и интракраниальные (эмболия, контрастная энцефалопатия, гиперперфузионный синдром), отдельно выделяя системные (гемодинамическую нестабильность) и местные (кровотечения и тромбозы в месте пункции).

К осложнениям внутри стента относится острый тромбоз стента – редкое, но потенциально фатальное осложнение (частота возникновения < 2%). Ведущее значение в профилактике развития данного осложнения принадлежит адекватной предоперационной двойной антиагрегантной терапии. Тем не менее, несмотря на ее рутинное назначение, в литературе периодически появляются сообщения о клинических случаях тромбоза стента с необходимостью экстренной тромбэкстракции или тромболизиса [108, 163, 217].

Диссекция общей сонной или внутренней сонной артерии является проксимальным осложнением стентирования, истинная частота развития неизвестна. Тактика ведения таких пациентов зависит от сохранности кровотока по пораженному сосуду и размеров интрамуральной гематомы. При перекрытии кровотока по артерии показана имплантация стента, в ином случае возможна

выжидательная тактика с дополнительным назначением антикоагулянтной терапии [62, 96].

Дистальные осложнения стентирования включают окклюзию фильтра, дистальную диссекцию артерии, сложности извлечения устройства защиты от эмболии, спазм и ангуляцию сосуда [57, 173].

Отдаленным местным осложнением КАС является рестеноз стента. Как было показано в недавнем наблюдательном исследовании, среди 1165 пациентов за последние 19 лет примерный трехлетний риск значимого рестеноза (>70%) составил 3,4%, и рестеноз не был связан с повторными ОНМК. Проведение постдилатации стента во время КАС значительно уменьшало частоту рестеноза [114]. В то же время каждая дилатация является воздействием на синокаротидную зону и фактором риска развития гемодинамической депрессии, во-первых, и церебральной микроэмболии фрагментами «раздавленной» бляшки, во-вторых, поэтому предпринимались попытки уменьшить ее травмирующее воздействие. В технике проведения КАС, изложенной в российских рекомендациях по стентированию брахиоцефальных артерий, для сокращения числа дилатаций рекомендовали ограничиться проведением постдилатации, а преддилатацию выполнять только в случае субтотального стеноза [17]. По результатам двух зарубежных исследований, также показавших связь сочетания пре- и постдилатации с увеличенным риском гемодинамической нестабильности (причем во втором, более крупном наблюдении также отмечалось повышение риска периоперационного инсульта), авторы рекомендовали выполнять постдилатацию только пациентам с выраженным остаточным стенозом [167, 185]. В еще одном небольшом исследовании, где интервенционисты выполняли только преддилатацию без постдилатации, 30-дневный процент рестеноза также остался невысоким и составил 3,4% (6 пациентов) [170]. В одном из зарубежных центров была опробована методика «неполной» пост-

дилатации с раздуванием баллона до 70-80% от диаметра ВСА, и по предварительным данным эта техника не сопровождалась увеличением частоты рестенозов. Всего в исследовании трехлетний риск рестеноза составил 4,3% [158]. Следует помнить, что все исследования, посвященные улучшениям техники КАС, как правило являются наблюдательными исследованиями, проведенными в рамках одного или нескольких центров, что накладывает на них существенные ограничения, а низкая частота технических осложнений КАС затрудняет верную их оценку. Однако рестеноз не всегда сопровождался неврологической симптоматикой и легко выявляется неинвазивным методом дуплексного сканирования), что делает его относительно «доброкачественным» осложнением. В противовес этим исследованиям у Hung и соавт. рестеноз ассоциировался с повышенной частотой инсульта, однако у данных исследователей наблюдался довольно высокий риск осложнений, а в исследование были включены тяжелые пациенты с анамнезом лучевой терапии [107].

Одним из важных факторов проведения успешной операции реваскуляризации является уровень подготовки членов операционной бригады [128]. Так, по мнению Theiss W. (2008), частота развития периоперационных инсультов напрямую зависит от квалификации интервенциониста [212]. Совершенствование моделей стентов и технологии выполнения стентирования с накоплением опыта эндоваскулярных хирургов и появлением виртуальных обучающих систем привело к снижению риска развития «технических осложнений» [159], в связи с чем фокус внимания вернулся на изучение первичных конечных точек в виде неврологических и кардиоваскулярных осложнений КАС [149, 164].

1.2.3. Синдром гемодинамической депрессии

Развитие сердечно-сосудистых осложнений КАС (ИМ, внезапная сердечная смерть, аритмии, гипотония и брадикардия) обусловлено высокой частотой сочетанного поражения коронарных и сонных артерий, а также воздействием на синокаротидную зону. Частота развития ИМ является одним из компонентов первичной конечной точки для оценки эффективности и безопасности вмешательства во всех крупных клинических исследованиях эндоваскулярного лечения стенозов сонных артерий. По данным М. Kosowski и соавт. (2014), частота послеоперационного инфаркта миокарда в 30-дневный период наблюдения составляла около 0,5%. В других крупных исследованиях и мета-анализах доказано, что КАС реже осложняется инфарктом миокарда, чем КЭА [127].

Развитие гемодинамической депрессии (синдром персистирующей гемодинамической депрессии) является одним из специфических системных осложнений КАС, которое обусловлено раздражением рецепторов в области бифуркации сонной артерии во время вмешательства. Клинически данный синдром проявляется артериальной гипотензией и брадикардией в ранний послеоперационный период, что требует проведения инфузионной терапии, инотропной поддержки и увеличения сроков пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. По данным Х. Lian и соавт. (2013), синокаротидный синдром отмечался у 43 из 204 пациентов (21,1%) после стентирования, длился в среднем около 17 часов и ассоциировался с анамнезом СД, кальцинированной бляшкой и давлением при дилатации более 8 атм. [136]; у Gökçal E., напротив, было зарегистрировано связь гипотонии длительностью более 60 минут с отсутствием СД и стенозом контралатеральной ВСА [86]. Согласно данным другого исследования, предикторами развития синокаротидного синдрома являлись возраст и локализация бляшки рядом с бифуркацией сонной артерии [160]. По данным J. Cirbian и соавт.

(2014), синокаротидный синдром развивается у 34% пациентов, однако только у 1% он продолжается более суток после операции. Важно отметить, что в большинстве исследований не было показано увеличение частоты развития послеоперационных осложнений у пациентов с транзиторной гипотонией, однако длительное снижение артериального давления может быть ассоциировано с появлением транзиторной или стойкой неврологической симптоматики [55, 93, 112, 124, 160, 220, 233].

1.2.4. Гиперперфузионный синдром и перфузия головного мозга

Развитие доплеровских и перфузионных методов исследования в последние годы позволяет изучать изменения мозгового кровотока и уровня перфузии головного мозга, связанные как с исходным стенозом артерии, так и с его повышением после проведенной реваскуляризации.

Синдром послеоперационной гиперперфузии диагностируется по клиническим критериям (сильная головная боль, эпи-приступ, гемипарез), томографическим данным (признаки отека мозга или кровоизлияния), непосредственно перфузионным показателям, а также наличию недавней реканализации ВСА и отсутствию данных за ИИ или окклюзию ВСА. На ранних сроках после проведенной реваскуляризации резкое повышение ипсилатерального кровотока имитирует резкое повышение АД, а нарушение вазоконстрикторных реакций приводит к повреждению вещества мозга и повышению риска геморрагического инсульта. В связи с опасностью данного осложнения и возможностью его отсроченного развития рекомендовался тщательный контроль АД в течение первых недель после вмешательства [72].

Церебральная гиперперфузия является достаточно редким осложнением КАС (1,16%), чаще возникая после КЭА [72]. Его низкая частота затрудняет изучение исходов. В крупном ретроспективном анализе, включившем 4494 пациента после КЭА или КАС, у 61 был диагностирован синдром гиперперфузии. Гиперперфузия

после КАС развивалась быстрее, и в отличие от пациентов после КЭА, тщательный контроль АД после КАС не уменьшал частоту послеоперационных внутримозговых кровоизлияний [169]. В другом небольшом исследовании в качестве возможных предикторов гиперперфузии после КАС указывался исходный градиент давления в ВСА и наличие сахарного диабета (СД) [225].

Регионарная гипоперфузия головного мозга, в зависимости от выраженности снижения мозгового кровотока и длительности ишемии, может приводить к некрозу тканей или формированию пенумбры (области ишемизированной ткани с потенциально обратимым нарушением функции нейронов) [16]. Кратковременная гипоперфузия возникает при любом интервенционном лечении стеноза ВСА в связи с временным прекращением кровотока по артерии. Предполагается, что усугубление ее выраженности или длительности, обусловленное незамкнутым виллизиевым кругом или развитием синокаротидного синдрома, может вносить свой вклад в развитие периоперационных неврологических нарушений [202]. Последние десятилетия также обсуждается роль хронической церебральной гипоперфузии (обусловленной хронической ишемией в зоне кровоснабжения стенозированной артерии при недостаточном развитии коллатерального кровотока) в ухудшении когнитивных функций [35, 193]. Подтверждение или опровержение этой гипотезы могло изменить подход к лечению асимптомных стенозов ВСА, однако ее изучение осложнено субъективностью оценки когнитивных функций.

1.3. Церебральные ишемические микроочаги после КАС

1.3.1. Симптомные и асимптомные периоперационные ишемические церебральные очаги

Возникновение инфарктов вещества головного мозга является одним из частых осложнений операций стентирования сонных артерий и может как

сопровождаться появлением неврологической симптоматики, так и протекать бессимптомно [122, 179, 188, 223]. Частота периоперационного ипсилатерального инсульта в качестве одной из первичных конечных точек учитывалась во всех крупных рандомизированных исследованиях по изучению эффективности и безопасности стентирования каротидных артерий. По данным немецкого регистра Pro-CAS, частота смерти и инсульта составляла 2,7% у больных с бессимптомным стенозом и 4,3% у пациентов с симптомным стенозом сонной артерии уже в первые два дня после вмешательства; исследователи не имели возможности пролонгировать наблюдение до стандартного 30-дневного периода, в котором происходит 15-25% послеоперационных инсультов [212]. При 30-дневном периоде наблюдения в исследованиях EVA-S3 и SPACE показатели частоты достижения первичной конечной точки составили 9,6% и 6,84% соответственно [147].

В течение последних нескольких лет внимание исследователей привлекает проблема возникновения бессимптомных ишемических микроочагов после проведения КАС. Интерес к ней обусловлен недостаточной изученностью данного осложнения, возможной схожестью его этиологии с периоперационными инсультами и противоречивыми данными о его влиянии на отдаленные результаты оперативного лечения, прежде всего, на дальнейшее прогрессирование явлений сосудистой энцефалопатии и состояние когнитивных функций [122, 130, 178, 179, 194, 200]. В исследовании ICSS-MRI было показано, что наличие периоперационных ишемических очагов при КАС ассоциировано с повышенной частотой послеоперационных ОНМК, а многоочаговость поражения – с ипсилатеральными ишемическими событиями в течение 6 месяцев после процедуры [81]. Таким образом, выдвигалась гипотеза, что церебральные микроочаги могут рассматриваться как маркер повышенного риска постпроцедурных осложнений.

Основным способом выявления микроочагов является МРТ в режиме DWI (diffusion-weighted imaging, диффузионно-взвешенное изображение) в течение первых 48-72 часов после вмешательства, позволяющая визуализировать даже небольшие (менее 1 см) участки ишемического повреждения мозга в виде очагов повышенной интенсивности МР-сигнала и сниженной интенсивности сигнала на картах измеряемого коэффициента диффузии [68]; дополнительно используется интраоперационная транскраниальная доплерография с эмболодетекцией, позволяющая выявлять микроэмболические сигналы в сонных артериях [203]. DWI-МРТ является наиболее чувствительным методом диагностики ранних ишемических изменений в веществе мозга, что особенно актуально при диагностике инсультов в вертебрально-базилярном бассейне, лакунарных и небольших корковых очагов, а также дифференцировке острой ишемии и давних изменений. Участки цитотоксического отека, соответствующие развивающемуся острому инфаркту мозга, выявляются на DWI как гиперинтенсивные изменения, что связано с ухудшением возможности диффузии молекул воды внутри клеток и уменьшением объема внеклеточного пространства, в котором условия для диффузии молекул воды более благоприятные [12].

Систематический обзор исследований с использованием МРТ в режиме DWI до и после операции показал, что частота ишемических микроочагов после стентирования сонных артерий составляет около 37%, после КЭА – 10% [194]. По данным анализа результатов исследования ICSS, микроочаги после стентирования встречаются несколько чаще – в 50% случаев [45], по данным S. Cassese и соавт. (2015) – в 48,3% случаев [51], K. Vujklic и соавт. (2013) – в 32,8% случаев [42], Speziale F. и соавт. (2017) – 19,6% случаев [205]. Крупный мета-анализ 20 исследований с суммарным включением 2104 пациентов продемонстрировал, что частота микроочагов после стентирования составляет 40,3% (12,2% после

проведения КЭА) [80]. По данным Т.П. Евдокимовой (2014), частота возникновения асимптомных ишемических микроочагов в российских центрах сравнима с зарубежными показателями [10]. Таким образом, по данным литературы, бессимптомные ишемические микроочаги после проведения КАС встречаются в 32-50% случаев. Характерными особенностями таких очагов является их локализация в корковом и нижележащем белом веществе и небольшой размер [82].

1.3.2. Средства защиты мозга от эмболии

В течение последних нескольких лет активно изучается эффективность использования средств защиты мозга от эмболии в профилактике инсультов. Несмотря на то, что в настоящее время использование таких устройств является общепринятой практикой, их доказательная база достаточно ограничена. В двух небольших рандомизированных исследованиях не выявлено преимуществ защищенного стентирования [37,141]. В то же время в исследовании А. Kastrup и соавт. было показано уменьшение числа пациентов с новыми ишемическими очагами на МРТ при использовании систем защиты мозга (49% против 67%, $p < 0,05$). Важно отметить, что по данным цитируемого исследования, использование средств защиты от эмболии приводит к уменьшению числа бессимптомных очагов, но существенно не влияет на риск послеоперационного инсульта и смерти (7,5% против 4,3%, $p = 0,3$) [118]. Систематический обзор литературы, выполненный N. Garg и соавт. (2009), также продемонстрировал улучшение исходов при использовании систем защиты от церебральной эмболии [79].

В то же время существуют данные, указывающие на ухудшение исходов при использовании защитных устройств. Так, по данным исследования ICSS, новые очаги в режиме диффузионно-взвешенного изображения (diffusion-weighted imaging – DWI) при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) регистрировались

в 68% случаев после проведения защищенного стентирования и в 35% случаев при проведении стентирования без использования систем защиты мозга ($p=0,003$) [45], однако исследователи не делают на этой основе каких-либо выводов, не исключая недостаточную квалификацию интервенционистов. По данным исследований SPACE и EVA-S3, суммарная частота госпитальной смертности и инсульта была недостоверно выше в группе пациентов с защищенным стентированием (8,3% против 6,5%, $p=0,9$) [111].

В настоящее время используется два технических подхода для предотвращения церебральной эмболизации во время КАС: дистальный фильтр и проксимальная окклюзия [31, 71, 120, 122]. Их сравнительное изучение проводилось в различных исследованиях. В исследовании P. Montorsi и соавт. (2011) при сравнении проксимальной защиты MoMa и дистального фильтра в группе MoMa регистрировалось меньше микроэмболических сигналов, в то же время статистически значимого различия в уровне микроочагового поражения по MPT DWI не было обнаружено [152]. По данным J. Giri и соавт. (2015), а также S. Cassese и соавт. (2015), значимые различия в эффективности различных систем защиты мозга от эмболии отсутствуют как по уровню микроочагов, так и по клиническим исходам [51, 83]. Однако проксимальная защита может дополнительно компрометировать кровоток, в частности высокое окклюзионное давление баллона, наличие окклюзии контралатеральной артерии могут повышать вероятность развития неврологических осложнений [84].

1.3.3. Факторы риска развития периоперационных церебральных микроочагов

Факторы риска развития ишемических микроочагов после проведения стентирования сонных артерий изучались в нескольких исследованиях. В

исследование К. Vijuklic и соавт. (2013) было включено 837 пациентов с КАС, 728 (86,9%) из которых в течение первых суток после операции выполнялось МРТ в режиме DWI. Частота ишемических микроочагов составила 32,8%, ипсилатеральное поражение было ассоциировано с характеристиками бляшки, а контралатеральные очаги преимущественно ассоциировались с возрастом, наличием контралатерального стеноза, а также типом дуги аорты. Следует напомнить, что анатомически дуга аорты делится на три типа, в зависимости от соотношения диаметра левой общей сонной артерии и вертикального перпендикуляра между точкой начала брахиоцефального ствола и наивысшей точкой дуги аорты (рис. 2), и II-III типы дуги аорты связаны с большей сложностью катетеризации. Авторы предположили, что контралатеральные микроочаги могли быть спровоцированы микроэмболией при проведении катетера [42].

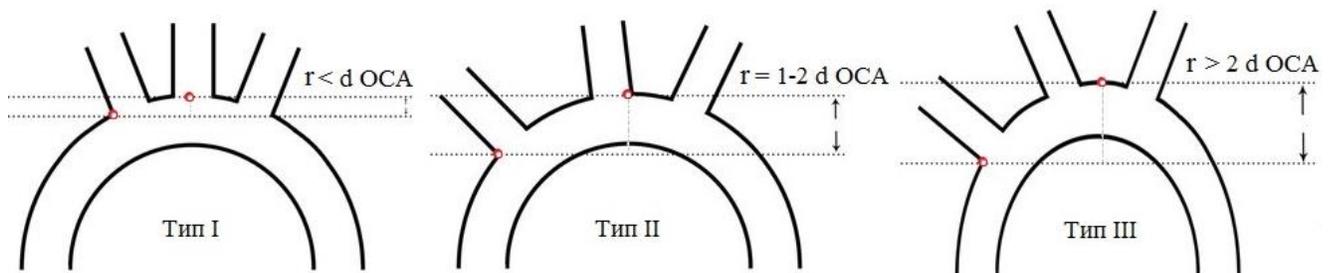


Рисунок 2. Схематическое изображение типов дуги аорты [236]

По данным А. Rostamzadeh и соавт. (2014), развитие послеоперационных микроочаговых осложнений было ассоциировано с возрастом, мужским полом, ранее перенесенным инсультом и наличием очагов повреждения белого вещества головного мозга. Последнее, наиболее вероятно, связано с тем, что нестабильные бляшки ассоциированы с увеличением количества очагов белого вещества [189]. По данным S. Staubach и соавт. (2014), предикторами развития микроочаговых осложнений являлись возраст, наличие сахарного диабета и длительность

вмешательства, а симптомность стеноза также ассоциировалась с развитием инсультов [206].

Риск периоперационных осложнений (инсульта и смерти), а также ишемических микроповреждений (ICSS-MRI) наблюдался выше при левостороннем стенозе ВСА, что объясняли техническими сложностями ее катетеризации [46, 60, 61, 235]. Интересна публикация Kammler и соавт., в котором частота развития церебральной ишемии после КАС при левостороннем стенозе ВСА была выше ($n=1124$, 10,1% vs. 6,7%, $p = 0,042$), однако для подгрупп с использованием дистального фильтра разница нивелировалась (7,1% vs. 6,0%, $p = 0,174$) [115]. Исследование Wimmer и соавт., единственное, где в качестве предиктора осложнений фигурировал правосторонний стеноз ВСА, отличалось 100% использованием дистальных фильтров [230].

В рандомизированном многоцентровом исследовании CARESS ($n = 95$) было показано, что у пациентов с симптомным стенозом (ревазуляризация этим пациентам не проводилась) комбинация клопидогреля с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином снижала риск асимптомного микроочагового поражения на 37-40% к седьмому дню наблюдения [144]. В двух небольших исследованиях авторы обращали внимание, что изъязвленная и кальцинированная бляшка связаны с повышенным риском ишемических микроочагов после КАС, во втором исследовании также демонстрировалась связь с уровнем ЛНП [109, 117]. В 2013 году R. Pini и соавт. продемонстрировали, что важным фактором риска развития ишемических микроочагов при проведении КАС является содержание в плазме крови маркеров системного воспаления, что может объясняться более частым выявлением у таких пациентов осложненных атеросклеротических бляшек с участками микрокровоизлияний и некроза и высоким эмболическим потенциалом. Было показано, что статистически значимыми предикторами эмболических

осложнений, кроме женского пола и наличия осложненных бляшек аорты, является увеличение содержания высокочувствительного С-реактивного белка более или равно 5 мг/л и плазменного амилоидного протеина А более или равно 10 мг/л. Кроме того, их содержание также статистически значимо коррелировало с объемом эмболического материала на поверхности дистального защитного устройства [183]. По данным Н. Matsukawa и соавт. (2015), у пациентов с ишемическими очагами в режиме DWI при микроскопическом исследовании материала на поверхности дистального фильтра статистически значимо встречаются воспалительные клетки [150]. У В. Cortese и соавт. (2014) статистически значимыми предикторами церебральных микроочагов являются не только содержание маркеров воспаления, но и холестерина ЛНП [56]. Эти данные позволяют предполагать важное влияние структуры бляшки и ее эмбологенности на риск микроочагов и могут являться основанием для изучения влияния предоперационной терапии гиполипидемическими препаратами и антиагрегантами, способствующими стабилизации бляшки, на исходы стентирования. Они косвенно подтверждаются возможностью снижения риска микроочагового поражения при использовании более высокой нагрузочной дозы клопидогреля и аторвастатина в предоперационный период (600 мг вместо 300 мг за 6-8 часов до процедуры и 80+40 мг аторвастатина до процедуры), что обеспечивает стабилизацию бляшки [180], а также при назначении тройной антиагрегантной терапии (аспирин, клопидогрель, цилостазол) [161]. В небольшом исследовании с использованием доплеровского мониторинга во время КАС также отмечалось влияние преднагрузки статинами на возникновение и количество микроэмболических сигналов [190].

Исследование К.Л. Huang и соавт. (2014) включило 126 пациентов, которым выполнялось КАС; всем пациентам в течение 6 месяцев до операции была выполнена ангиография коронарных артерий. Новые ишемические изменения на

МРТ чаще встречались у пациентов с сочетанным коронарным поражением (13% у пациентов без ишемии, 41% у пациентов с асимптомными стенозами коронарных артерий более 50% и 30% у пациентов с наличием ангинозных приступов; $p=0,0048$) [104]. Риск развития ишемических микроочагов также увеличивается при развитии перипроцедурной гипотензии, что позволяет обсуждать как роль гипоперфузии в увеличении восприимчивости мозга к эмболии, так и гемодинамическое происхождение ишемических очагов, особенно при их локализации в зонах смежного кровообращения [28,166]. По данным Y. Ito и соавт. (2013) ишемические изменения на МРТ в режиме DWI после стентирования выявляются у 15,5% пациентов со стабильной гемодинамикой и 32,2% больных с нестабильной, что подтверждает большое значение гемодинамических изменений и требует рассмотрение вопроса о тактике гипотензивной и инфузионной терапии в периоперационный период [110].

1.3.4. Прогностическое значение периоперационных церебральных микроочагов

Прогностическое значение ишемических микроочагов после стентирования сонных артерий также остается окончательно не изученным. По данным большинства авторов, ишемические очаги после стентирования имеют маленький размер, в большинстве случаев протекают бессимптомно, регрессируют в течение нескольких недель после вмешательства и не имеют значимого клинического значения [97, 113, 175, 237]. По данным K. Vijuklic и соавт. (2013), наличие новых ишемических очагов не ассоциировано с частотой развития неблагоприятных исходов (совокупность летальности, инфаркта миокарда и инсульта) при наблюдении за пациентами в течение месяца. В то же время более длительное наблюдение позволяет выявить их неблагоприятное прогностическое значение [41,

213, 214]. В ветви исследования ICSS проводилось изучение связи микроочагов с долгосрочным кардиоваскулярным риском у 231 пациента после стентирования и КЭА. В этом исследовании было впервые убедительно показано, что наличие новых ишемических очагов после проведения реконструктивных вмешательств обладает собственным неблагоприятным прогностическим значением. В группе пациентов с очагами ишемии в режиме DWI частота ТИА или инсульта при длительном наблюдении (медиана 4,1 года) составила 22,8%, в то время как у пациентов без новых очагов – 8,8% (ОР=2,85; 95% ДИ=1,05-7,72; p=0,04). Большинство случаев ОНМК у пациентов с ишемическими микроизменениями после стентирования произошло в течение 6 месяцев после вмешательства, а количество очагов в режиме DWI статистически значимо коррелировало с риском нового инсульта. Авторы исследования предполагают, что одним из объяснений результатов их исследования может быть более высокая частота встречаемости нестабильных и осложненных бляшек у пациентов с микроочагами. Важно отметить, что в этом исследовании не было выявлено прогностической значимости очагов ишемии у пациентов после КЭА [81].

В нескольких исследованиях проводилось изучение связи ишемических микроочагов и состояния когнитивных функций пациентов в отдаленный период после проведения реваскуляризации. У пациентов после КАС отмечается улучшение мнестических функций, ассоциированное с улучшением церебральной перфузии [54, 98]. В 2005 г. F. Hammer и соавт. выявили церебральные ишемические микроочаги у 40% пациентов после КАС, и несмотря на то, что 90% очагов оставались клинически бессимптомными, сделали вывод, что периоперационное микроочаговое поражение может влиять на когнитивные функции [92]. При ретроспективном анализе результатов стентирования сонных артерий (n=131) показано, что наличие микроочагов ишемии ассоциировано с ухудшением когнитивных функций после

операции, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, в то время как у пациентов без новых ишемических очагов когнитивные функции после вмешательства не меняются или улучшаются в течение 1 года [105]. В небольшом исследовании, выполненном L. Сароссиа и соавт. (2012), также была подтверждена статистически значимая связь между интраоперационными ишемическими церебральными микроочагами и снижением когнитивных функций в послеоперационный период в течение года [50]. В то же время, по данным K. Wasser и соавт. (2011), наличие микроочагов не влияет на долгосрочный прогноз в отношении когнитивных функций [227]. В исследовании E. Аккауа и соавт. (2014) отмечены трудности прогнозирования изменений когнитивных функций пациента после КАС и подтверждено отсутствие влияния микроочагов на риск развития когнитивного дефицита после вмешательства [26].

По данным Т.П. Евдокимовой (2014), после проведения реконструктивных вмешательств на сонных артериях регистрируется разнонаправленное изменение когнитивных функций при обследовании пациентов через 3 и 6 месяцев после вмешательства: у половины больных наблюдается отчетливое улучшение когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования, у 13% – ухудшение, у остальных больных когнитивные функции статистически значимо не меняются; через 9 месяцев когнитивные функции преимущественно возвращаются к исходному уровню. Обращено внимание на преимущественное изменение нейродинамических показателей, таких как внимание, беглость речи, кратковременная память, и высказано предположение, что в более отдаленные сроки на когнитивные функции влияют не столько гемодинамические изменения, связанные с вмешательством на сосудах, сколько другие факторы сердечно-сосудистого риска и адекватность вторичной профилактики. Появление новых

ишемических бессимптомных очагов после операции коррелировало с ухудшением когнитивных функций [10].

1.4. Заключение

ОНМК являются важнейшей медико-социальной проблемой во всех странах мира, что обусловлено их лидирующим положением в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения. В последние годы реконструктивные вмешательства на магистральных артериях головы – каротидная эндартерэктомия и транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием – стали одним из приоритетных направлений первичной и вторичной профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения, связанных со стенозирующим атеросклеротическим поражением сонных артерий. В большом количестве крупных международных рандомизированных исследований показана их эффективность и относительная безопасность при условии тщательного соблюдения протокола включения больных с оценкой риска развития осложнений. В то же время клиническая оценка исходов оперативного вмешательства зависит не только от технического успеха операции, но и от частоты развития послеоперационных осложнений. Показано, что у 30-50% больных после стентирования сонных артерий могут быть выявлены клинически бессимптомные ишемические микроповреждения ткани головного мозга. До настоящего времени факторы риска (клинические, морфологические) развития таких осложнений, предикторы их развития, а также влияние на краткосрочный и долгосрочный прогноз остаются недостаточно изученными. В связи с этим не разработаны и стратегии профилактики ишемических церебральных микроочагов. Дальнейшее изучение данной проблемы может позволить оптимизировать тактику ведения пациентов с атеросклерозом сонных артерий, улучшить критерии отбора пациентов для проведения оперативного

вмешательства на основании более корректного анализа возможных преимуществ и рисков оперативного лечения, а также уточнить тактику медикаментозной терапии в периоперационный период.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на основе наблюдательного исследования, в которое было включено 84 пациента, госпитализированных для проведения КАС в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в течение 2013-2016 гг.

Критерием включения являлось планирующееся по показаниям выполнение пациенту КАС в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Критериями исключения были приняты:

- невыполнение КАС: выявление анатомических характеристик брахиоцефальных артерий, препятствующих проведению катетера;
- невозможность проведения МР-контроля: противопоказания к проведению МРТ (электронные импланты, импланты из ферромагнитных материалов);
- отказ пациента от участия в исследовании.

На первом этапе исследования, в период госпитализации в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с целью выполнения КАС, оценивалась частота выявления острых ишемических очагов после КАС и регистрировались значения анализируемых пред- и интраоперационных показателей.

Для выявления впервые возникших острых ишемических очагов после проведения КАС использовалась МРТ в DWI-режиме ($b=1000$) до и после КАС.

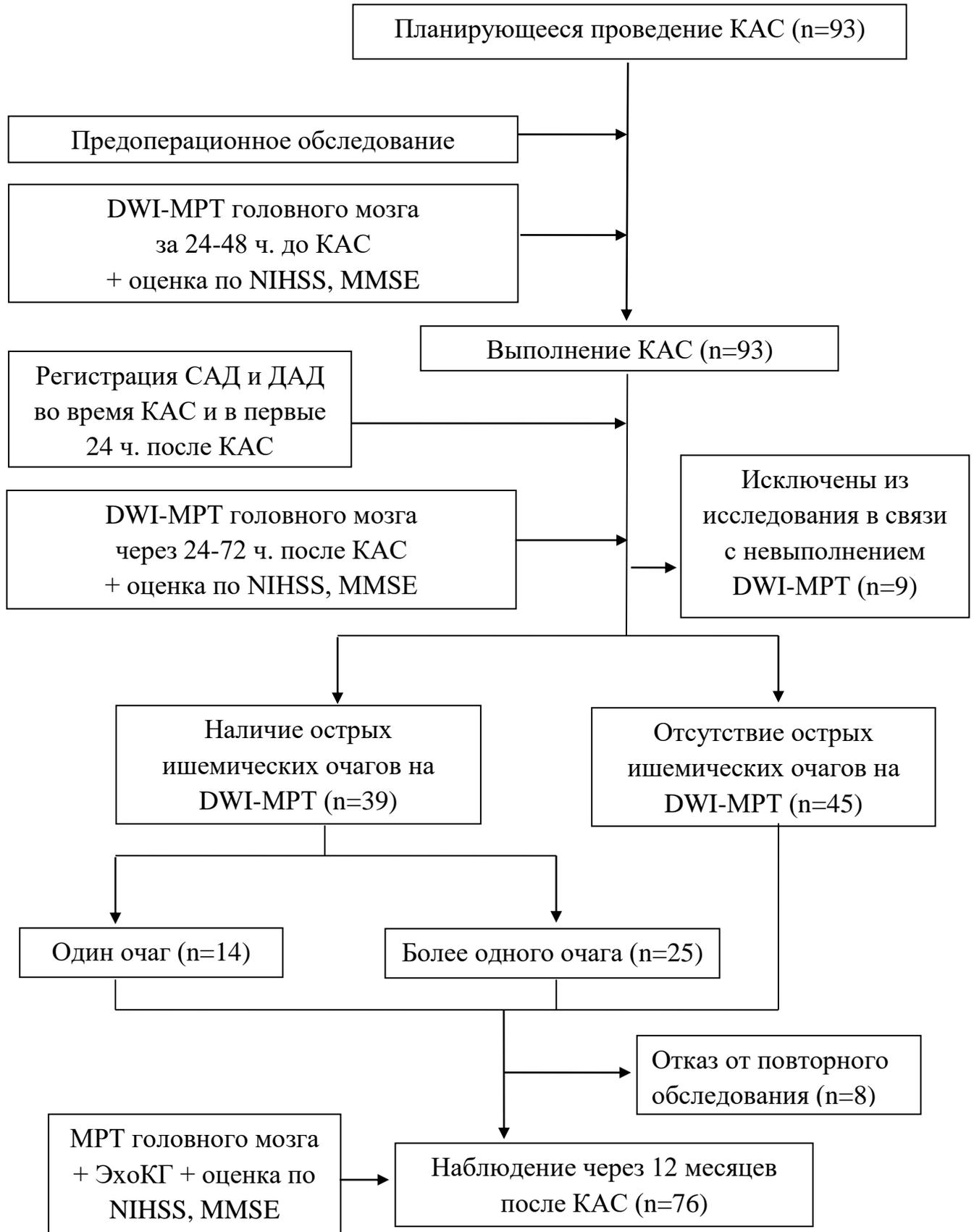


Рисунок 3. Схема дизайна исследования

Для каждого пациента фиксировались данные общеклинического исследования и предоперационных обследований: пол, возраст, индекс массы тела¹, статус курения, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (перенесенный инсульт и/или ТИА с уточнением срока давности последнего эпизода, АГ, ГЛП, клинически значимый атеросклероз коронарных артерий, перенесенный ИМ, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса) и сахарного диабета, пред-и послеоперационный уровень гемоглобина, показатели ОХС и ЛНП.

Согласно результатам визуализирующих УЗ- и рентгеноконтрастных методов оценивались структурные особенности стентированной АСБ (признаки нестабильной АСБ, наличие кальциноза, степень стенозирования и сторона стентированной ВСА) и наличие стенозов других брахиоцефальных артерий $\geq 50\%$.

После проведения КАС регистрировались технические аспекты процедуры (тип устройства защиты от церебральной эмболии, число дилатаций баллона, выраженные атеросклеротические изменения артериальных стенок по ходу проведения катетера) и случаи возникновения интра- и ранних послеоперационных осложнений (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, смерть).

Оценка показателей неврологического статуса с использованием шкалы NIHSS и когнитивных функций по шкале MMSE на первом этапе проводилась дважды, за 24-48 часов до и после КАС.

Для сравнения показателей АД регистрировались значения САД и ДАД перед КАС, в интраоперационном периоде и в течение 24 часов после КАС. В качестве референсных точек фиксировались значения САД и ДАД исходные (за 30 минут до КАС), в первую минуту после имплантации стента, через 15 минут после имплантации, через 60 минут после имплантации и через 24 часа после КАС.

¹ Формула расчета: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$

Второй этап включал в себя обследование 76 пациентов через 12 месяцев после КАС (сбор анамнеза, ДС БЦА, МРТ головного мозга, ЭхоКГ) с целью оценки частоты отсроченных осложнений КАС и динамики показателей неврологического статуса и когнитивных функций. 8 человек были исключены из исследования в связи с отказом от явки на обследование.

2.2. Оценка неврологического статуса и когнитивных функций

Для объективизации параметров неврологического статуса пациентов использовались неврологические шкалы. Тестирование выполнялось за 24-48 часов до КАС, через сутки после проведенного КАС и через 12 месяцев после процедуры.

Для выявления когнитивных нарушений проводилось тестирование по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE). Уровень баллов по шкале MMSE варьируется от 0 до 30, причем максимально количество баллов соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Набранные баллы интерпретируются следующим образом: 28-30 баллов – сохраненные когнитивные функции, 24-27 – преддементные нарушения, 20-23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности, 0-10 баллов – тяжелая деменция.

Выраженность неврологического дефицита оценивалась при помощи шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), обычно используемой у пациентов в остром периоде инсульта, в том числе для планирования тромболитической терапии, и имеющей диапазон значений от 0 до 42 баллов. Отсутствие неврологического дефицита по данной шкале оценивается как 0 баллов; 1-6 баллов – неврологический дефицит легкой степени тяжести; 7-13 баллов – средней степени тяжести; 14-42 балла – значительно выраженный неврологический дефицит, соответствующий тяжелому инульту.

2.3. Характеристика инструментальных и лабораторных методов исследования

2.3.1. МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений (DWI)

Ключевым методом исследования являлась МРТ в режиме DWI ($b=1000$), используемая для выявления острых ишемических изменений, в частности для раннего определения инфаркта мозга [14] (рис. 4). Метод обладает 100% специфичностью и 94% чувствительностью в первые шесть часов развития ИИ, в отличие от стандартных режимов МРТ – T2, T1 и FLAIR, на которых признаки инфаркта мозга начинают выявляться не раньше чем через 3-6 часов [137]. Помимо ранних сроков верификации острого инсульта, режим DWI эффективно дифференцирует острые ишемические повреждения от давних изменений и визуализирует очаги малых размеров [12].

Метод DWI основан на оценке диффузии молекул воды в тканях. Первые сообщения об экспериментальных исследованиях на животных МРТ в режиме DWI датированы 1990 г. [155]. Основой появления измененного сигнала от зоны острой ишемии является развитие цитотоксического отека клеток вследствие гипоксического нарушения работы Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, что приводит к ограничению скорости диффузии молекул воды с одновременным повышением содержания воды в пораженном участке мозга [12]. Наиболее распространенным вариантом построения является модификация T2-взвешенного изображения (T2-ВИ) с подавлением сигнала от жировой ткани и наличием двух дополнительных диффузионных градиентов. Сила, продолжительность и амплитуда диффузионного градиента определяются значением b -фактора (b value), который задается исследователем и чаще всего находится в диапазоне от 0 $\text{с}/\text{мм}^2$ до 1500 $\text{с}/\text{мм}^2$. При значении b -фактора, принятом за нулевое, вклад диффузионного

компонента игнорируется, и построенное изображение не будет отличаться от исходного T2-ВИ [4].

Применительно к исследованию использовался МРТ сканер Toshiba Vantage Titan 1,5T (TOSHIBA, Япония) в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR и DWI. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили МРТ в режиме DWI ($b=1000$) перед проведением КАС и в течение 24-72 часов после КАС. Отсроченное проведение послеоперационного МРТ использовалось для повышения чувствительности метода, так как ложноотрицательные результаты DWI у пациентов с инсультом отмечались преимущественно в первые сутки [172, 208]. Предоперационный МР-контроль выполнялся для исключения острых ишемических очагов, не связанных непосредственно с процедурой КАС.

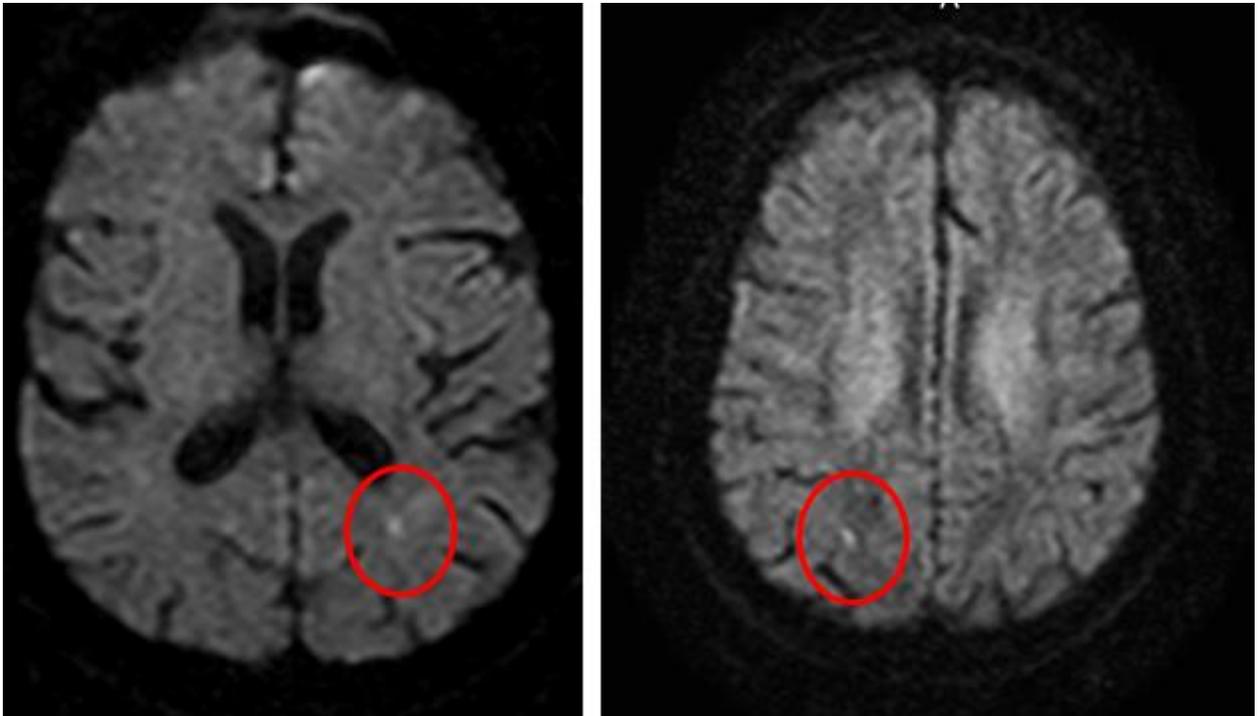


Рисунок 4. Визуализация острых ишемических микроочагов на МР-томограммах головного мозга (DWI-режим, $b=1000$)

2.3.2. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий

ДС БЦА выполнялось для оценки параметров бляшки. Исследование проводилось УЗ-специалистами высокой квалификации с применением ультразвуковых сканеров Philips iU22 и Aloka (Philips, Нидерланды) в В-режиме с применением линейного датчика 8 МГц. АСБ оценивалась как нестабильная при наличии ее гетерогенности, неровности поверхности или осложнений (изъязвления, тромбоза, кровоизлияния). Кальциноз АСБ определялся при ее гиперэхогенности с наличием акустической «тени» [1].

2.3.3. Ангиография брахиоцефальных артерий

С целью уточнения степени стеноза и состояния экстра- и интракраниальных артерий всем пациентам выполнялась предоперационная ангиография брахиоцефальных артерий.

Ангиография проводилась по стандартной методике трансфеморальным доступом. После установки гемостатического интродьюсера в периферическую артерию выполнялась последовательная селективная катетеризация брахиоцефального ствола, левой общей сонной артерии, левой подключичной артерии. Исследование выполнялось на рентгеноангиографическом аппарате BICOR (SIEMENS, Германия) с цифровой обработкой рентгеновского изображения и регистрации на жесткий диск NICOR (SIEMENS, Германия). При наличии анатомических особенностей строения каротидного русла использовались дополнительные проекции для качественной визуализации области поражения, выбираемые исследователем индивидуально для каждого пациента. В качестве контрастного вещества использовался неионный контрастный препарат йогексол.

Все ангиограммы анализировались двумя независимыми специалистами с решающим заключением третьего специалиста в случае разногласия первых двух. Степень стеноза рассчитывалась по критериям NASCET.

2.3.4. Технические особенности проведения КАС

Показаниями к проведению КАС, согласно российским рекомендациям, принимались стеноз ВСА $\geq 50\%$ при наличии у пациента ипсилатерального ИИ и/или ТИА в течение предыдущих 6 месяцев или стеноз ВСА $\geq 60\%$ в отсутствие предшествующей неврологической симптоматики. Степень стеноза оценивалась по результатам каротидной ангиографии (критерии NASCET). Противопоказаниями к процедуре считались противопоказания к эндоваскулярному вмешательству или двойной антиагрегантной терапии, непереносимость контрастного вещества, анатомические характеристики отхождения брахиоцефальных артерий от дуги аорты, препятствующие выполнению КАС.

Процедуры КАС проводились эндоваскулярным хирургом высокой квалификации. У всех пациентов КАС включала имплантацию стента и проводилась с использованием защитных устройств – систем дистальной защиты от эмболии (фильтров) (Emboshield, Spider) или систем проксимальной окклюзии кровотока (MoMa) (рис. 5).

В рамках предоперационной подготовки каждому пациенту была назначена двойная антиагрегантная терапия аспирином 75-100 мг/сут и клопидогрелом 75 мг/сут, терапия статинами (аторвастатин 40-80 мг/сут), а также препараты для лечения сопутствующих заболеваний. Длительность двойной антиагрегантной терапии после КАС составляла не менее 1 месяца [211].

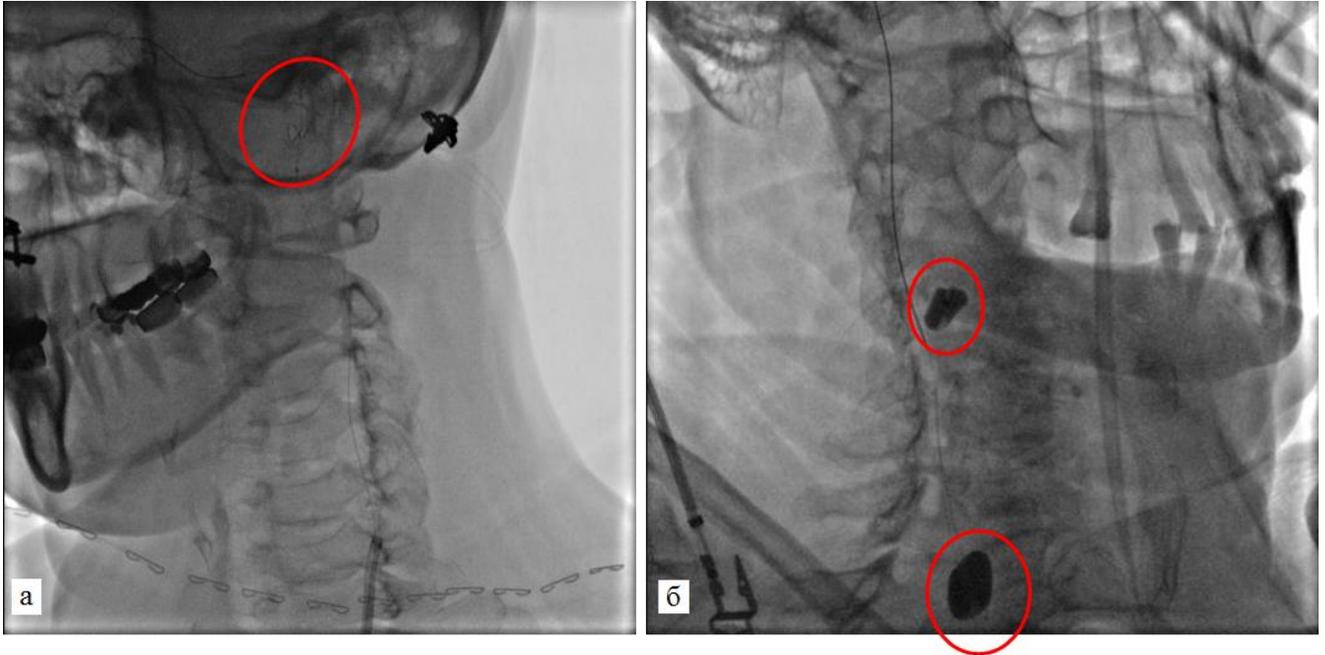


Рисунок 5. Устройства церебральной защиты на ангиограммах:

а – дистальный фильтр, б – проксимальная окклюзия

С целью профилактики периоперационной гипотонии всем пациентам за 24 часа до КАС проводилась отмена пролонгированных антигипертензивных препаратов с ситуационным назначением короткодействующих ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Возобновление гипотензивной терапии в полном объеме проводилось через 24 часа после КАС за исключением случаев стойкой послеоперационной гипотонии, требовавшей более длительной отмены препаратов.

2.3.5. Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови выполняли на анализаторе Sysmex XS-1000i (Sysmex, Япония). Биохимический анализ крови и исследование липидного профиля проводили с помощью анализаторов Architect c8000 (Abbott, США) и Konelab 20 (ThermoLabsystem, Финляндия).

2.4. Статистический анализ результатов исследования

Расчеты проводились с помощью программы Statistika. Проверка распределения числовых показателей на соответствие гауссовскому распределению выполнялась с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат, критерий согласия распределений).

При попарном сравнении выделенных групп по всем показателям численные показатели сравнивались по ранговому U-критерию Манна-Уитни. Дихотомические категориальные показатели сравнивались по ϕ -критерию Фишера (угловое преобразование). Номинальные показатели с наличием трех и более категорий сравнивались по критерию χ^2 .

Корреляционный анализ проводился с использованием метода расчета гамма-коэффициента, применяемый при наличии повторяющихся значений.

Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Описательные статистические данные

В исследование включено 84 пациента в возрасте от 40 до 83 лет, которым было проведено КАС с пред- и постпроцедурным МР-контролем в ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» за период с февраля 2013 г. по апрель 2016 г.

3.1.1. Исходные клинико-анатомические характеристики пациентов

Основные характеристики и данные анамнеза пациентов, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-анамнестические характеристики пациентов (n=84)

Характеристики	Доля, %
Мужской пол	81% (n=68)
Возраст, лет (Ме [25; 75])	65 [61; 74]
Курильщики	48% (n=40)
ИМТ, кг/м ² (Ме [25; 75])	26 [24; 29]
АГ	98% (n=82)
ГЛП	100% (n=84)
ИБС	43% (n=36)
Перенесенные ИМ	18% (n=15)
ХСН с ФВ ЛЖ < 40%	6% (n=5)
Фибрилляция предсердий	14% (n=12)
Перенесенные ИИ	45% (n=38)
Перенесенные геморрагические инсульты	1% (n=1)
СД 2 типа	31% (n=26)

Уровень предоперационного гемоглобина составлял 135 [127; 145] г/л. Наименьший уровень предоперационного гемоглобина составил 103 г/л.

Регулярную гиполипидемическую терапию получали 67% пациентов, целевые значения ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л были достигнуты у 4-х человек (5%). Показатель ОХС составлял 4,6 [3,9; 5,8] ммоль/л, ЛНП – 3,1 [2,5; 4,0] ммоль/л.

У пациентов с АГ, находящихся на антигипертензивной терапии, адекватный контроль АД был достигнут в 36% случаев. 23% поддерживали уровни АД в рамках АГ 1-й степени, 27% – 2-й степени, 14% имели плохо контролируемую АГ.

Особенности процедуры КАС и анатомических характеристик стентированной ВСА приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Анатомические характеристики БЦА и особенности процедуры КАС (n=84)

Особенности КАС	Доля, %
Ипсилатеральный ИИ любой давности	21% (n=18)
- из них давностью менее 6 месяцев	17% (n=14)
Степень стеноза, % по NASCET (Ме [25; 75])	80 [75; 90]
Стеноз правой ВСА	46% (n=39)
Нестабильная АСБ	56% (n=47)
Кальцинированная АСБ	36% (n=30)
Наличие стеноза контралатеральной ВСА $\geq 50\%$	30% (n=25)
Наличие стеноза позвоночной артерии $\geq 50\%$	10% (n=8)
Наличие особенностей анатомии БЦА, сопряженных с технической сложностью КАС (выраженная извитость сонных артерий, II или III тип дуги аорты)	11% (n=9)

Продолжение таблицы 2

Особенности КАС	Доля, %
Тип и число интраоперационных дилатаций:	
- отсутствие постдилатации	29% (n=24)
- одна постдилатация	49% (n=41)
- две постдилатации	23% (n=19)
Использование устройства:	
- дистальной церебральной защиты	94% (n=79)
- проксимальной церебральной защиты	6% (n=5)

3.1.2. Сравнение клинико-анатомических характеристик пациентов мужского и женского пола

Сравнение мужской и женской выборки было выполнено с целью определения распространенности исходных кардиоваскулярных факторов по половой принадлежности. Для послеоперационных показателей статистически значимые различия отсутствовали. Значимые различия предоперационных показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение клинико-анамнестических характеристик у женщин и мужчин

Параметр	Женщины (n=16)	Мужчины (n=68)	p
Курение	13% (n=2)	56% (n=38)	p < 0,01
ИМТ, кг/м ²	28±5	26±3	p < 0,05
Уровень гемоглобина перед КАС, г/л	127±9	139±15	p < 0,01
Наличие особенностей анатомии БЦА	25% (n=4)	7% (n=5)	p < 0,05

3.1.3. Частота интра- и ранних послеоперационных осложнений КАС

В интраоперационном периоде у 2 пациентов (2%) отмечалось развитие ИИ с неврологическим дефицитом легкой степени тяжести (2 балла по NIHSS). Диагностика инсульта основывалась на возникновении острого ишемического очага на контрольной послеоперационной МРТ и стойкой клинической симптоматики, совпадающей с локализацией очага. Патогенез одного из инсультов, развившегося в вертебробазиллярной системе (контралатеральной по отношению к каротидному вмешательству), с учетом анатомии брахиоцефальных артерий был расценен как гемодинамический. Инсульт у второго пациента имел ипсилатеральный характер и был, наиболее вероятно, обусловлен эмболией из изъязвленной атеросклеротической бляшки. У 7 пациентов (8%) отмечалось возникновение ТИА – транзиторной очаговой неврологической симптоматики, полностью купировавшейся в течение менее чем 24 часов (при отсутствии новых ишемических очагов или несовпадении их локализации с развившейся очаговой симптоматикой). Инфаркта миокарда, геморрагического инсульта, смерти не отмечалось. Выраженных постпункционных гематом, кровотечений из места пункции у пациентов зарегистрировано не было.

3.1.4. Частота и локализация периоперационных ишемических микроочагов

У 39 пациентов (46%) из 84 было зарегистрировано появление новых ишемических очагов во время КАС размерами преимущественно 2-8 мм. Количество очагов варьировалось от одного до семи, преобладали 1-2 очага (n=14 для единичного очага и n=15 для двух). У двоих пациентов возникшие очаги сопровождались стойкой неврологической симптоматикой (легкий неврологический дефицит по NIHSS) и были расценены как периоперационные инсульты. У пятерых пациентов возникший очаговый неврологический дефицит не соответствовал

локализации очагов, полностью купировался в течение нескольких часов и был расценен как ТИА.

Очаги регистрировались как в ипсилатеральной, так и в контралатеральной и вертебробазилярной областях кровоснабжения, но чаще были сгруппированы в бассейне кровоснабжения одной артерии, нежели в двух или трех (n=30, 8 и 1 соответственно). Распределение по локализации (согласно дизайну исследования ICSS-MRI) представлено в табл. 4.

Таблица 4 – Локализация периоперационных ишемических микроочагов относительно стентированной ВСА

Локализация микроочагов	Число пациентов (n=39)
Ипсилатеральные	17
Не ипсилатеральные (контралатеральные и/или в вертебробазилярной системе)	14
Сочетанной локализации	8

На предпроцедурной МРТ-DWI при отсутствии предшествующих катетерных вмешательств единичные микроочаги ипси- и контралатеральной локализации были выявлены у одного пациента, имевшего тяжелое сочетанное поражение брахиоцефальных артерий (симптомный стеноз ВСА, стенозы подключичных артерий со steal-синдромом).

3.1.5. Отдаленные результаты КАС

При повторном обследовании 76 пациентов через 12 месяцев было зарегистрировано два перенесенных лакунарных ишемических инсульта (3%), 3 инфаркта миокарда (4%), 1 рестеноз в стенте (1%), 1 окклюзия в стенте. Летальных исходов не отмечалось.

Длительность двойной антиагрегантной терапии после КАС составляла не менее 1 месяца; последующее проведение эндоваскулярного лечения стенозов другой локализации было сопряжено с необходимостью продления терапии. Практически все пациенты, исключая троих, принимали антитромботические препараты ежедневно в течение указанного периода, как на двойной, так и на монотерапии. Уровень гемоглобина через 12 месяцев составил 133 [124; 149] г/л, умеренное снижение (не ниже 100 г/л) было выявлено у 21 пациента (27,6%), у 2 пациентов был отмечен уровень гемоглобина 77-90 г/л, связанный с обострением сопутствующих заболеваний ЖКТ.

Улучшились результаты антигипертензивной терапии: в течение послеоперационного периода неконтролируемая АГ сохранялась только у 2-х пациентов, 20 человек имели АД в рамках АГ 2-1 степени, 26 – в рамках 1-й степени, и 28 удерживали целевые значения АД большую часть времени.

Ситуация с приемом статинов сохранилась на прежнем уровне (регулярный прием у 56 пациентов – 73,7%). Снизились уровни липидов, связанные с назначением больших доз статинов (ОХС 4,40 [3,70; 4,95] ммоль/л, ЛНП 2,50 [2,11; 3,24] ммоль/л), однако при этом по-прежнему не были достигнуты целевые значения ЛНП.

3.1.6. Изменения гемодинамических показателей

Мониторинг АД у пациентов проводился с момента перевода в операционную и продолжался в течение суток после КАС с измерением АД каждые несколько минут во время КАС и каждые несколько часов в раннем послеоперационном периоде. В качестве референсных точек фиксировались значения САД и ДАД исходные (за 30 минут до КАС), в первую минуту после имплантации стента, через

15 минут после имплантации, через 60 минут после имплантации и через 24 часа после КАС (табл. 5, рис. 6).

Таблица 5 – Показатели АД в течение периоперационного периода и первых суток после КАС

Время	САД, мм рт.ст. (Ме [25; 75])	ДАД, мм рт.ст. (Ме [25; 75])
За 30 минут до имплантации	157 [144; 169]	80 [71; 84]
Имплантация стента	124 [104; 143]	71 [60; 79]
Через 15 минут после имплантации	120 [109; 137]	69 [60; 78]
Через 60 минут после имплантации	119 [104; 131]	65 [59; 72]
Через 24 часа после имплантации	114 [104; 121]	60 [54; 70]

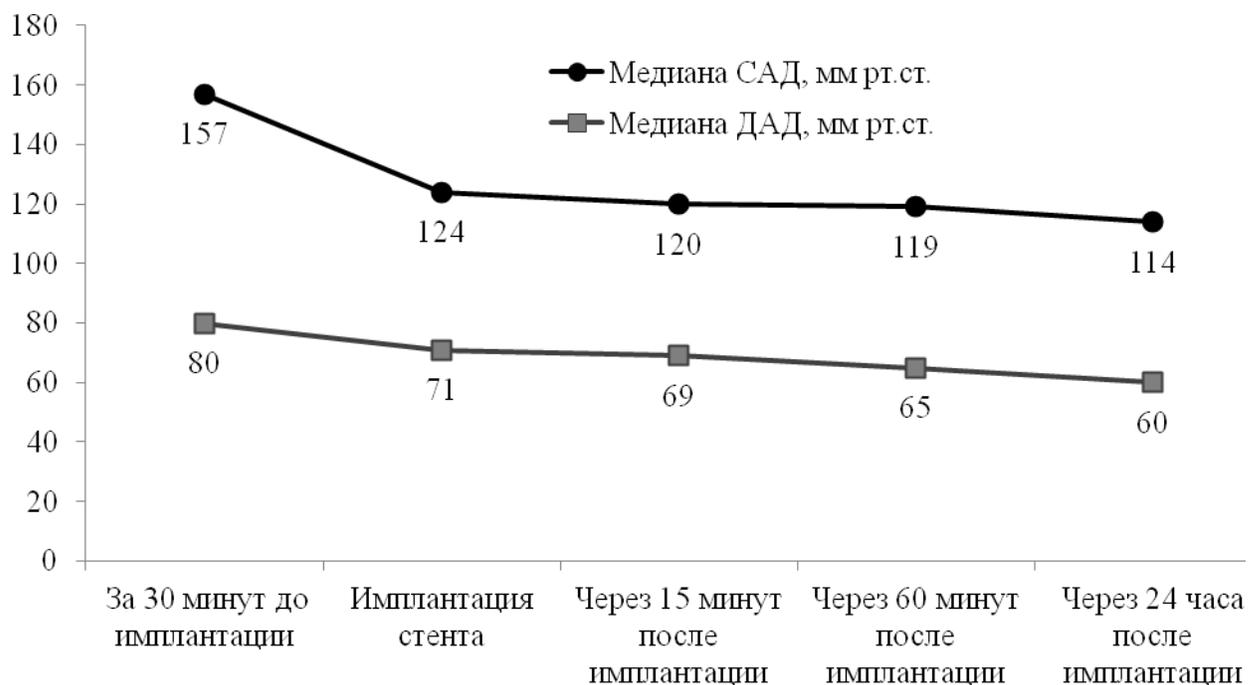


Рисунок 6. Динамика показателей АД в течение периоперационного периода и первых суток после КАС

За возникновение артериальной гипотонии было взято снижение АД менее 90/60 мм рт.ст. согласно любым измеренным показаниям в выбранном временном промежутке (как входящим в отрезные точки, так и нет), за возникновение синусовой брадикардии – снижение ЧСС менее 60/мин при исходной ЧСС более 60/мин.

В интра- и раннем послеоперационном периоде у 24 пациентов (28,57%) отмечалось транзиторное снижение АД менее 90/60 мм рт.ст. Из них у 25% отмечалось только транзиторное снижение АД во время раздувания баллона, у 75% гипотония продолжалась или возникала в течение послеоперационного периода. Снижение АД длительностью более 6 часов было зарегистрировано у 6 пациентов, и лишь у одного из них потребовалась инотропная поддержка с введением допамина. Медиана максимального снижения АД непосредственно во время КАС составила для САД 37,0 [20,5; 56,5] мм рт.ст., а для ДАД 12,0 [4,0; 20,5] мм рт.ст. (в процентном соотношении от максимального предоперационного АД – 24,2 [14,2; 35,7]% и 14,8 [4,8; 26,6]% соответственно).

У 12 (14,29%) пациентов отмечалось урежение ЧСС при исходном отсутствии брадикардии: 3 эпизода асистолии с паузой более 3-х секунд во время раздувания баллона в сонной артерии, купированной после откашливания и введения атропина; 9 эпизодов транзиторной брадикардии. У двоих пациентов клинически незначимая брадикардия сохранилась в течение первых суток после операции, и ни один случай не потребовал временной и постоянной кардиостимуляции.

3.2. Сравнительный анализ

3.2.1. Проверка анализируемых данных на нормальность распределения

Согласно критериям, используемым для малых выборок, в общей группе распределение численных показателей преимущественно отличалось от

нормального. Распределение, приближенное к нормальному, имели показатели предоперационного гемоглобина и показатели интраоперационного систолического АД.

Поскольку выборка пациентов характеризуется малым размером и преимущественным распределением анализируемых показателей, отличным от нормального, для дальнейшего статистического анализа использовались непараметрические методы.

3.2.2. Сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием ишемических микроочагов

С целью поиска возможных предикторов возникновения периоперационных микроочагов было проведено сравнение пациентов с наличием и отсутствием ишемических микроочагов (табл. 6). Приведены только статистически значимые различия.

Таблица 6 – Сравнение пациентов с наличием и отсутствием микроочагов

Параметр	Пациенты с микроочагами (n=39)	Пациенты без микроочагов (n=45)	Значение p
Возраст, лет	68±8	65±8	p < 0,05
Предоперационный гемоглобин, г/л	133±15	140±14	p < 0,05
Перенесенный ипсилатеральный ИИ давностью менее 6 месяцев	28% (n=11)	7% (n=3)	p < 0,01
Курильщики	36% (n=14)	58% (n=26)	p < 0,05
Длительная гипотония после КАС	13% (n=5)	2% (n=1)	p < 0,05

3.2.3. Сравнение подгрупп пациентов с единичными ишемическими очагами, множественными очагами и отсутствием микроочагов

С учетом вероятного полиэтиологического характера церебральных микроочагов, вся совокупность обследованных больных была разделена на три сопоставимых по объему группы (табл. 7). Результаты межгрупповых сравнений представлены в таблицах 8-10.

Таблица 7 – Распределение пациентов по группам соответственно числу ишемических микроочагов, выявленных после КАС

Число церебральных микроочагов	Число пациентов (n=39)
Группа 0 – пациенты с отсутствием новых микроочагов	45
Группа I – пациенты с наличием единичного микроочага	14
Группа II – пациенты с множественным поражением (≥ 2 очагов)	25

Таблица 8 – Сравнение пациентов с отсутствием микроочагов и множественными очагами (приведены статистически значимые различия)

Параметр	Группа 0 (n=45)	Группа II (n=25)	p
Возраст, лет	65±8	69±9	p < 0,05
Предоперационный гемоглобин, г/л	140±14	131±15	p < 0,01
Перенесенный ипсилатеральный ИИ давностью менее 6 месяцев	7% (n=3)	36% (n=9)	p < 0,01
Курящие	58% (n=26)	32% (n=8)	p < 0,05
Длительная гипотония после КАС	2% (n=1)	12% (n=3)	p < 0,05

Таким образом, к факторам риска развития множественных микроочагов после каротидного стентирования можно отнести: более пожилой возраст пациента, снижение предоперационного гемоглобина, перенесенный ипсилатеральный инсульт давностью менее 6 месяцев, длительная гипотония после каротидного стентирования. Среди курящих пациентов развитие множественных микроочагов после стентирования наблюдалось реже.

Таблица 9 – Сравнение пациентов с отсутствием поражения и единичным микроочагом (приведены статистически значимые различия)

Параметр	Группа 0 (n=45)	Группа I (n=14)	P
Кальцинированная АСБ	31% (n=14)	64% (n=9)	p<0,05
Две постдилатации	18% (n=8)	69% (n=11)	p < 0,05
САД через 15 минут после КАС, мм рт.ст.	120±18	137±31	p < 0,05
САД через 1 час после КАС, мм рт.ст.	116±15	128,64±25	p< 0,05
САД через 24 часа после КАС, мм рт.ст.	112±14	122±18	p< 0,05

К факторам риска развития единичного микроочага после каротидного стентирования можно отнести кальциноз АСБ и большее число постдилатаций. Тенденция к снижению АД не играет значимой роли.

Таблица 10 – Сравнение пациентов с единичными и множественными микроочагами (приведены статистически значимые различия)

Параметр	Группа I (n=14)	Группа II (n =25)	P
Нестабильная АСБ	71,4% (n=10)	40,0% (n=10)	p < 0,05
Кальцинированная АСБ	64,3% (n=9)	28,0% (n=7)	p < 0,05
Максимальное интраоперационное снижение ДАД, мм рт.ст.	8,9±10,3	17,8±12,2	p < 0,05

Разница в возможных предикторах единичных и множественных очагов подтверждается сравнением групп пациентов с единичными и множественными микроочагами.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с наличием микроочагов (n=39) число очагов ассоциировалось с более выраженным снижением АД. Результаты представлены в табл. 11.

Таблица 11 – Анализ корреляций для пациентов с микроочагами (n=39)

Характеристика, коррелирующая с количеством микроочагов (1-7 очагов)	Коэффициент γ-корреляции	P
Интраоперационное снижение САД, мм рт.ст.	0,38	p < 0,01
Интраоперационное снижение ДАД, мм рт.ст.	0,46	p < 0,001

3.2.4. Динамические изменения показателей неврологического статуса и когнитивных функций в подгруппах пациентов с единичными ишемическими очагами, множественными очагами и отсутствием микроочагов

При оценке пациентов по неврологическим шкалам (абсолютные баллы до КАС, после КАС и через 12 месяцев) показатели NIHNS практически не варьировали, что было сопряжено с малой частотой перенесенных инсультов.

При оценке когнитивных функций разница при оценке до КАС и в раннем после операционном периоде была незначимой, за исключением пациентов с наличием осложнений. Сдвиг значений шкалы MMSE (25-28 баллов у большинства пациентов) характеризовались вариабельностью.

При оценке пациентов по неврологическим шкалам (абсолютные баллы до КАС, после КАС и через 12 месяцев) показатели NIHNS практически не варьировали, что было сопряжено с малой частотой перенесенных инсультов. При оценке когнитивных функций разница при оценке до КАС и в раннем послеоперационном периоде была незначимой, за исключением пациентов с наличием инсульта.

При сравнении групп пациентов с отсутствием и наличием микроочагов разница исходных показателей по шкале MMSE была статистически не значима: 27 ± 2 vs 27 ± 1 соответственно, $p = 0,13$. При сравнении баллов по MMSE через 12 месяцев отличие показателей было статистически значимым: 24 ± 2 vs 27 ± 1 , $p < 0,05$.

При сравнении пациентов с отсутствием микроочагового поражения и единичным микроочагом баллы по MMSE в группе с единичным очагом исходно составляли 27 ± 1 , $p = 0,09$, через 12 месяцев 26 ± 1 , $p < 0,05$.

При сравнении пациентов с отсутствием микроочагового поражения и единичным микроочагом баллы по MMSE в группе с единичным очагом исходно составляли 26 ± 1 , $p = 0,06$, через 12 месяцев 24 ± 2 , $p < 0,05$.

Таким образом, периоперационное развитие ишемических микроочагов (как одиночных, так и множественных) было ассоциировано с ухудшением когнитивных функций через 12 месяцев после КАС.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При анализе различий мужской и женской выборок полученные результаты повторяют тенденции распространенности курения и ожирения в общей популяции согласно данным ВОЗ. Более высокий средний уровень гемоглобина у мужчин также представляется закономерным обстоятельством, а высокая распространенность атеросклероза нижних конечностей среди мужчин связана с большим процентом курящих ($p < 0,01$) [219].

Целью первого этапа исследования являлось выявление ассоциаций предоперационных и интраоперационных показателей с наличием ишемических церебральных микроочагов и их локализацией. При сравнении групп с наличием и отсутствием микроочагов на предмет статистически значимых различий среди пациентов с наличием микроочагов преобладал более пожилой возраст (68 ± 8 vs. 65 ± 8 , $p < 0,05$), более низкий уровень гемоглобина (133 ± 15 vs. 140 ± 14 , $p < 0,05$), а также наблюдалась большая частота перенесенных ипсилатеральных ишемических инсультов (28% vs. 7% , $p < 0,01$), курения (36% vs. 58% , $p < 0,05$) и длительной гипотонии в первые сутки после КАС (13% vs. 2% , $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа для общей выборки было выявлено, что число микроочагов имеет слабые, но статистически значимые ассоциации с изменениями АД во время КАС. Максимально сильная и статистически значимая связь прямая количества микроочагов отмечалась с выраженностью интраоперационного снижения ДАД ($\gamma = 0,46$, $p < 0,001$).

При попарном сравнении групп пациенты с микроочагами и без поражения статистически значимо различались по возрасту и частоте ипсилатеральных ИИ ($p < 0,05$ для ИИ любой давности, $p < 0,01$ для ИИ давностью менее 6 месяцев), что соответствует литературным данным, а также по уровню гемоглобина, статусу

курения и частоте сохранения послеоперационной гипотонии в течение более 6 часов.

Анемия является частым осложнением и спутником хронических заболеваний. У пациентов, включенных в исследование, корреляции возраста с уровнем гемоглобина не было выявлено, однако при сравнении групп старше и моложе 70 лет у пожилых уровень гемоглобина был значимо ниже; таким образом, выявленная корреляция может отражать имеющееся влияние возраста. Однако в исследованиях по стентированию коронарных артерий сообщалось, что как тяжелая, так легко выраженная анемия является независимым предиктором общей смертности и периоперационных осложнений [134, 182, 222]. В литературе не было обнаружено данных о влиянии гемоглобина на безопасность КАС. С клинической позиции логичной представляется гипотеза, что даже легкое снижение гемоглобина является дополнительным фактором, усугубляющим периоперационную гипоперфузию и повышающим риск образования церебральных микроочагов. Следует еще раз отметить, что у пациентов не было анемии более значимой степени выраженности, нежели легкая (диапазон значений предоперационного гемоглобина 103-169 г/л) и ни в одном случае не отмечалось клинически значимого послеоперационного кровотечения [40].

Отдельного рассмотрения также заслуживает парадокс, связанный с большим процентом курящих в группе без периоперационных микроочагов. Уже на этапе набора данных отмечалось, что в группе курильщиков (как продолжающих, так и бросивших курить) ишемические микроочаги встречались реже. Эти данные были первично расценены как артефакт, связанный с малым количеством пациентов, однако при конечном сравнении тенденция осталась прежней.

Поскольку курение является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и отказ от курения входит в обязательные рекомендации

для уменьшения сердечно-сосудистого риска, прямая клиническая связь между курением и отсутствием ишемического повреждения весьма сомнительна. Одним из неблагоприятных эффектов курения является снижение реактивности сосудов, в частности доказано, что курение снижает эффективность антигипертензивной терапии [142]. У пациентов с АГ табакокурение приводит к повышению АД за счет прессорного эффекта, увеличивает влияние симпатической нервной системы [99, 143] и уменьшает парасимпатические влияния [171]. Также курение снижает функцию барорецепторов [209], и у курящих реже отмечалась перипроцедурная асистолия во время КАС [192]. Таким образом, курение может косвенно способствовать стабилизации периоперационных гемодинамических показателей, а колебания АД, согласно предыдущим результатам, увеличивают риск возникновения ишемических микроочагов и многоочагового характера поражения. В пользу этой гипотезы косвенно свидетельствует тот факт, что при проведении дополнительного сравнительного анализа между группами курящих и некурящих были прослежены связи между статусом курения и выраженностью периоперационных колебаний АД, преимущественно ДАД. При проверке наличия корреляций между уровнем АД и другими имеющимися параметрами статистически значимых корреляционных связей не выявлено. Вторым возможным объяснением может служить то, что курящие пациенты имели более молодой возраст (в связи с более быстрым прогрессированием атеросклероза у курильщиков), что могло привести к образованию парадокса обратной причинности. Однако при сравнении пациентов среднего возраста (60-69 лет), где доли курящих и некурящих были сопоставимы, процент пациентов без микроочагов оставался выше у курильщиков (65,38% против 35,71%, $p < 0,05$).

Группы курящих и некурящих пациентов имели статистически значимые различия по ряду параметров. Курящая группа отличалась более молодым

возрастом, мужским полом, что свидетельствует о развитии более раннего атеросклеротического поражения сонной артерии у данной категории больных; вместе с тем у курильщиков отмечена меньшая степень стенозирования пораженной сонной артерии. Также у курящих наблюдаются более высокие уровни ДАД как во время, так и после КАС, что, как было указано выше, может быть связано с менее частым развитием ишемических микроочагов. В группе некурящих пациентов, напротив, отмечается большая нестабильность периперационных гемодинамических показателей, а также чаще наблюдались эпизоды гипотонии.

Поскольку деление по критерию наличия ишемических микроочагов дало меньше статистически значимых различий, чем ожидалось при исходных параметрах, при проведении последующего анализа было предположено, что церебральные микроочаги имеют полиэтиологический характер. Ранее причиной возникновения ишемических церебральных осложнений КАС считали преимущественно микроэмболию фрагментами «раздавленной» АСБ, а поражение не ипсилатерального характера связывали с микроэмболией из аорты во время проведения катетера. Более поздние наблюдения предположили значимость таких факторов, как гемодинамическая нестабильность и устойчивость мозгового вещества к гипоперфузии, аналогично патогенезу инсультов [106].

Поскольку увеличение числа микроочагов ассоциировалось с большей выраженностью колебаний АД, множественное микроочаговое поражение с большей вероятностью имело отличный от микроэмболического характер, что было подтверждено результатами сравнений. Сравнение пациентов с отсутствием ишемических микроочагов и множественными очагами дало практически те же результаты, что в группах с отсутствием и наличием ишемических микроочагов, за исключением нивелирования разницы по частоте периперационной неврологической симптоматики. При сравнении внутри группы ишемических

микроочагов у пациентов с единичными микроочагами преобладали потенциально эмбологенные бляшки, а у пациентов с множественным поражением – выраженное периоперационное снижение ДАД. Среди пациентов с отсутствием ишемических микроочагов и единичным очагом по сравнению с пациентами с наличием единичного очага статически значимо преобладали кальциноз бляшки, проведение повторной постдилатации, использование проксимальной защиты, а также отмечалась большая частота появления клинической симптоматики и более высокий уровень САД на протяжении всего послеоперационного периода.

Прогностическое значение ишемических церебральных микроочагов после стентирования сонных артерий к настоящему времени остается недостаточно изученным. В нескольких исследованиях проводилось изучение связи ишемических микроочагов и состояния когнитивных функций пациентов в отдаленном периоде после проведения реваскуляризации с получением различных результатов. В проведенном исследовании ухудшение когнитивных функций в отдаленном периоде (12 месяцев) регистрировалось у пациентов с развитием периоперационных ишемических микроочагов. Статистически значимое ухудшение когнитивных функций наблюдалось как в группе с одиночным микроочагом, так и в группе с множественными микроочагами по сравнению с группой пациентов без возникновения микроочагов. Таким образом, несмотря на бессимптомность большинства микроочагов и отсутствие неврологического дефицита в периоперационном периоде, их возникновение, вероятно, имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Проведенное исследование ограничено несколькими важными факторами: наблюдательным характером, малой выборкой, ограничениями примененных методов исследования, а также когортой пациентов и наличием взаимосвязей между исходными факторами, могущими затруднять оценку вклада самостоятельного

вклада изучаемых показателей. Последние ограничения являются общими в связи с гетерогенностью патологии и затрудняют подготовку дизайна крупных исследований. Выявленные предполагаемые предикторы микроочагов, развивающихся после КАС, нуждаются в дальнейшем изучении на выборках большего объема, что в будущем позволит с большей долей достоверности прогнозировать подобные послеоперационные осложнения.

ВЫВОДЫ

1. Церебральные ишемические микроочаги после каротидного стентирования (n=84) были выявлены у 46% пациентов, из которых одиночные очаги наблюдались в 17%, множественные – в 29% случаев; ипсилатеральные очаги составили 20%, контралатеральные и в вертебробазилярном бассейне –17%, смешанной локализации – 9%.

2. При возникновении периоперационных ишемических очагов развитие стойкой неврологической симптоматики (инсульт) наблюдалось у 2,4% пациентов, преходящей неврологической симптоматики (транзиторная ишемическая атака) – у 6% пациентов.

3. Среди пациентов с наличием ишемических церебральных микроочагов по сравнению с пациентами без микроочагов преобладали более пожилой возраст (68 ± 8 vs. 65 ± 8 , $p < 0,05$), более низкий уровень гемоглобина (133 ± 15 vs. 140 ± 14 , $p < 0,05$), перенесенные ипсилатеральные инсульты в предшествующие 6 месяцев (28% vs. 7%, $p < 0,01$), а также чаще отмечалось послеоперационное снижение артериального давления менее 90/60 мм рт.ст. длительностью более 6 часов (13% vs. 2%, $p < 0,05$).

4. В группе с наличием микроочагового поражения у пациентов с единичными очагами преобладали кальцинированные атеросклеротические бляшки (64% vs. 31%, $p < 0,05$), чаще выполнялись повторные дилатации (69% vs. 18%, $p < 0,05$), у пациентов с множественным поражением наблюдалось более выраженное снижение диастолического артериального давления от исходного (17 ± 8 vs. 9 ± 10 мм рт.ст., $p < 0,05$), коррелировавшее с числом микроочагов.

5. При исходно незначимых различиях когнитивных функций, через 12 месяцев после каротидного стентирования показатели MMSE были выше в группе

пациентов без микроочагового поражения по сравнению с пациентами с наличием микроочагов (27 ± 1 vs. 24 ± 2 , $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с возможным снижением когнитивных функций у пациентов после каротидной ангиопластики и стентирования рекомендуется при наблюдении пациента в динамике врачом-неврологом в течение 12 месяцев после вмешательства проводить оценку когнитивных функций по шкале Mini Mental State Examination с целью своевременного выявления когнитивного дефицита.

2. Целесообразно уделять особое внимание необходимости коррекции сниженного уровня гемоглобина у пациентов в период подготовки к плановой каротидной ангиопластике со стентированием, а также на профилактику избыточного снижения артериального давления в интра- и послеоперационном периоде с целью снижения риска возникновения ишемических церебральных микроочагов, связанных с проведенным вмешательством.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ВСА – внутренняя сонная артерия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДС – дуплексное сканирование
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИИ – ишемический инсульт
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- КАС – каротидная ангиопластика и стентирование
- КЭА – каротидная эндартерэктомия
- ЛВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛНП – липопротеиды низкой плотности
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НСА – наружная сонная артерия
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОСА – общая сонная артерия
- ОХС – общий холестерин
- САД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТИА – транзиторная ишемическая атака

- ФВ – фракция выброса
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ACAS – Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
- CAVATAS – Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
- CREST – Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial
- DWI – diffusion-weighted imaging (диффузионно-взвешенное изображение)
- ESCT – European Carotid Surgery Trial
- EVA-S3 – Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis
- ICSS – International Carotid Stenting Study
- MMSE – Mini-Mental State Examination
- NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
- NIHHS – National Institutes of Health Stroke Scale
- SAPPHIRE – Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
- SPACE – Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients
- SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial
- VACS – Veterans Affairs Cooperative Study

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова Л.П. Ультразвуковая диагностика заболеваний ветвей дуги аорты и периферических сосудов. Атлас, 2-е изд. // Видар-М, 2004. – 176 с.
2. Боровиков В.П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. – СПб.: Питер. – 2003. – 344 с.
3. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных Statistica. – М.: Горячая линия – Телеком, 2013. – 288 с.
4. Гележе П.Б., Трофименко И.А., Морозов С.П. Основы интерпретации диффузионно-взвешенной томографии всего тела // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Т. 5(3). – С. 65-73.
5. Герасимов А.Н., Морозова Н.И. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – Т. 5(84). – С. 6-12. (Gerasimov A.N., Morozova N.I. Parametric and nonparametric methods in medical statistics // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika – Vol. 5(84). – P. 6-12.).
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Инсульт. Прил. к журн. неврол. и психиатр. – 2003. – Т. 8. – С. 4-9.
7. Джибладзе Д.Н., Красников А.В., Лагода О.В. и соавт. Асимптомные стенозы артерий каротидного бассейна // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – Т. 2. – С. 26-31.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. – Москва, 2012. – 50 с.
9. Добрынина Л.А., Калашникова Л.,А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Журнал неврол и психиатр. – 2011. – Т. 111(3). – С. 4-8.

10. Евдокимова Т.П., Лобова Н.М., Гераскина Л.А. и др. Когнитивные функции в отдаленные сроки реконструктивных операций на каротидных артериях // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2011. – Т. 3. – С. 38-46.
11. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика // Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
12. Инсульт: руководство для врачей // Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 400 с.
13. Инсульт: современные подходы диагностики, лечения и профилактики. Методические рекомендации // Под ред. В.И. Данилова, Д.Р. Хасановой. – М.: Гэотар, 2014. – 238 с.
14. Китаев С.В., Попова Т.А. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – № 1. – Т.6. – С.48-54.
15. Лагода О.В., Чечеткин А.О. Дуплексное сканирование в диагностике патологии сосудов головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – Т. 3. – С. 19-24.
16. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы визуализации пенумбры при ишемическом инсульте // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – Т. 6.-С.57-66.
17. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // Москва, 2013. – 72 с.
18. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д. и соавт. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 5. – С.4-10.

19. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2007. – Т. 1(2). – С. 22–28.
20. Суслина З.А., Чечеткин А.О., Кунцевич Г.И. и соавт. Алгоритм применения методов ангиовизуализации сонных артерий // *Атмосфера. Нервные болезни.* – 2013. – Т. 1. – С. 6-9.
21. Товажнянская Е.Л., Дубинская О.И., Безуглая И.О., Наврузов М.Б. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока как фактор развития мозговых дисциркуляций при сахарном диабете 2-го типа // *Международный неврологический журнал.* – 2012. – Т. 4(50). – С. 43-7.
22. Явелов И.С., Жаткина М.В., Драпкина О.М. и соавт. Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению? // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(4):532-540
23. Abbott A.L., Paraskevas K.I., Kakkos S.K. et al. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46(11). – P. 3288-301.
24. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2017. – pii: S1078-5884(17)30454-9.
25. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke – Definitions for Use in a Multicenter Clinical-Trial // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24. – P. 35-41.
26. Akkaya E., Vuruskan E., Gul Z.B. et al. Cerebral microemboli and neurocognitive change after carotid artery stenting with different embolic protection devices // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 176(2). – P. 478-83.

27. Altaf N., Daniels L., Morgan P.S. et al. Cerebral white matter hyperintense lesions are associated with unstable carotid plaques // *Eur J VascEndovasc Surg.* – 2006. – Vol. 31(1). – P. 8-13.
28. Altinbas A., Algra A., Bonati L.H. et al. Periprocedural hemodynamic depression is associated with a higher number of new ischemic brain lesions after stenting in the International Carotid Stenting Study-MRI Substudy // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45(1). – P. 146-51.
29. Amarenco P., Benavente O., Goldstein L.B. et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40(4). – P. 1405-9
30. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke // *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):502-8
31. Ansel G.M., Jaff M.R. Carotid stenting with embolic protection: evolutionary advances // *Expert Rev Med Devices.* – 2008. – Vol. 5(4). – P. 427-36.
32. Ay H., Benner T., Arsava E.M. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System // *Stroke.* 2007 Nov;38(11):2979-84
33. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1849-60.
34. Baigent, C., Landray, M. J., Reith, C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebocontrolled trial // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 2181-92.

35. Balestrini S., Perozzi C., Altamura C. et al. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration // *Neurology*. 2013. – Vol. 80(23). – P. 2145-50
36. Bang O.Y. Intracranial Atherosclerosis: Current Understanding and Perspectives // *J Stroke*. – 2014. – Vol. 16(1). – P.27-35.
37. Barbato J.E., Dillavou E., Horowitz M.B. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection // *J Vasc Surg*. – 2008. – Vol. 47. – P.760-5.
38. Barnett H.J., Gunton R.W., Eliasziw M. et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis // *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1429-36
39. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135(10). – e146-603
40. Bertrand O.F., Larose E., Rodés-Cabau J., et al. Incidence, range, and clinical effect of hemoglobin changes within 24 hours after transradial coronary stenting // *Am J Cardiol*. 2010 Jul 15;106(2):155-61
41. Bijuklic K., Wandler A., Tübler T. et al. Impact of asymptomatic cerebral lesions in diffusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid artery stenting // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2013. – Vol. 6(4). – P. 394-8.
42. Bijuklic K., Wandler A., Varnakov Y. et al. Risk factors for cerebral embolization after carotid artery stenting with embolic protection: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study in 837 consecutive patients // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2013. – Vol. 6(3). – P. 311-6.
43. Bonati L.H., Dobson J., Featherstone R.L. et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the

International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385(9967). – P. 529-38.

44. Bonati L.H., Ederle J., McCabe D.J. et al. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or end-arterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8(10). – P.908-17.

45. Bonati L.H., Jongen L.M., Haller S. et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS) // *Lancet Neurol*. – 2010. – Vol. 9. – P.353-62.

46. Borhani H.A., Yousefi S., Bahramali E. et al. Demographic and Technical Risk Factors of 30-Day Stroke, Myocardial Infarction, and/or Death in Standard- and High-Risk Patients Who Underwent Carotid Angioplasty and Stenting // *Interv Neurol*. 2015 Jul;3(3-4):165-73

47. Breekveldt-Postma N.S., Penning-van Beest F.J., Siiskonen S.J., et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke // *Curr Med Res Opin*. – 2008. – Vol. 24(1). – P. 121-7.

48. Brott T.G., Hobson R.W. 2nd, Howard G. et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 363(1). – P. 11–23.

49. Brott T.G., Howard G., Roubin G.S. et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 374(11). – P. 1021-3

50. Capoccia L., Sbarigia E., Rizzo A. et al. Silent stroke and cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis revascularization // *Vascular*. – 2012. – Vol. 20(4). – P. 181-7.

51. Cassese S., Ndrepepa G., King L.A. et al. Proximal occlusion versus distal filter for cerebral protection during carotid stenting: updated meta-analysis of randomised and observational MRI studies // *EuroIntervention*. – 2015. – Vol. 11(2). – P. 238-46.
52. Chaturvedi S., Sacco R.L. How recent data have impacted the treatment of internal carotid artery stenosis // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65(11). – P.1134-43.
53. Chen P.H., Gao S., Wang Y.J. et al. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS // *CNS NeurosciTher*. 2012 Jun;18(6):452-6
54. Cheng Y., Wang Y.J., Yan J.C. et al. Effects of carotid artery stenting on cognitive function in patients with mild cognitive impairment and carotid stenosis // *Exp Ther Med*. – 2013. – Vol. 5(4). – P. 1019-24.
55. Cirbian J., Echaniz G., Gené A. et al. Incidence and timing of hypotension after transcervical carotid artery stenting: correlation with postoperative complications // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2014. – Vol. 84(6). – P.1013-8.
56. Cortese B., De Carlo M., De Matteis S. et al. Distal embolisation during carotid stenting is predicted by circulating levels of LDL cholesterol and C-reactive protein // *EuroIntervention*. – 2014. – Vol. 10(4). – P. 513-7.
57. Cremonesi A., Manetti R., Setacci F. et al. Protected carotid stenting: clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 1936-41.
58. Cremonesi A., Setacci C., Manetti R. et al. Carotid angioplasty and stenting: lesion related treatment strategies // *Eurointervention*. – 2005. – Vol. 1. – P.289-95.
59. De Haro J., Michel I., Bleda S. et al. Carotid Stenting in Patients With High Risk Versus Standard Risk for Open Carotid Endarterectomy (REAL-1 Trial) // *Am J Cardiol*. 2017 Jul 15;120(2):322-326
60. Doig D., Hobson B.M., Müller M. et al. Carotid anatomy does not predict the risk of new ischaemic brain lesions on diffusion-weighted imaging after carotid artery

stenting in the ICSS-MRI substudy // *Eur J VascEndovasc Surg.* – 2016. – Vol. 51(1). – P. 14-20.

61. Doig D., Turner E.L., Dobson J. et al. Predictors of Stroke, Myocardial Infarction or Death within 30 Days of Carotid Artery Stenting: Results from the International Carotid Stenting Study // *Eur J VascEndovasc Surg.* 2016 Mar;51(3):327-344

62. Doig D., Turner E.L., Dobson J. et al.. Incidence, impact, and predictors of cranial nerve palsy and haematoma following carotid endarterectomy in the international carotid stenting study // *Eur J VascEndovasc Surg.* - 2014. – Vol. 48(5). – P. 498-504.

63. Easton J.D. History of carotid endarterectomy then and now: personal perspective // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45(6). – P. 101-3.

64. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40(6). – P. 2276-93

65. Eckstein H.H., Reiff T., Ringleb P. et al. SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses // *Eur J VascEndovasc Surg.* 2016 Jun;51(6):761-5

66. Eckstein H.H., Ringleb P., Alленberg J.R. et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7(10). – P. 893-902.

67. Ederle J., Bonati L.H., Dobson J. et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8(10). – P. 898-907.

68. Engelter S.T., Wetzel S.G., Bonati L.H. et al. The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in stroke and TIA patients // *Swiss Med Wkly.* – 2008. – Vol. 138(49-50). – P. 729-40.
69. Epstein K.A., Viscoli C.M., Spence J.D. et al. Smoking cessation and outcome after ischemic stroke or TIA // *Neurology.* 2017 Sep [Abstract]
70. Erickson K.M., Cole D.J. Carotid artery disease: stenting vs endarterectomy // *Br J Anaesth.* – 2010. – Vol. 105. – P. 34-49.
71. Eskandari M.K. Cerebral embolic protection // *SeminVasc Surg.* – 2005. – Vol. 18(2). – P. 95-100.
72. Farooq M.U., Goshgarian C., Min J., Gorelick P.B. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting // *Exp Transl Stroke Med.* 2016 Sep 6;8(1):7
73. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010// *Lancet.* – 2014. – Vol. 383(9913). – P. 245-54.
74. Fitchett D.H., Goodman S.G., Langer A. Ischemic stroke: a cardiovascular risk equivalent? Lessons learned from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial // *Can J Cardiol.* – 2008. – Vol. 24(9). – P. 705-84
75. Fuentes B., Gállego J., Gil-Nuñez A. et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological subtype // *Neurologia.* – 2014. – Vol. 29(3). – P. 168-83.
76. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385(9976). – P. 1397-405.
77. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare

professionals from the american heart association/american stroke association // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42(1). – P. 227-76.

78. Gahremanpour A., Perin E.C., Silva G. Carotid artery stenting versus endarterectomy: a systematic review // *Tex Heart Inst J*. – 2012. – Vol. 39(4). – P. 474-87.

79. Garg N., Karagiorgos N., Pisimisis G.T. et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature // *J Endovasc Ther*. – 2009. – Vol. 16. – P. 412-27.

80. Gargiulo G., Sannino A., Stabile E. et al. New cerebral lesions at magnetic resonance imaging after carotid artery stenting versus endarterectomy: an updated meta-analysis // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(5). – e0129209.

81. Gensicke H., van der Worp H.B., Nederkoorn P.J. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65(6). – P. 521-9.

82. Gensicke H., Zunft T., Jongen L.M. et al. Characteristics of ischemic brain lesions after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis: results from the international carotid stenting study-magnetic resonance imaging substudy // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44(1). – P. 80-6.

83. Giri J., Parikh S.A., Kennedy K.F. et al. Proximal versus distal embolic protection for carotid artery stenting: a national cardiovascular data registry analysis // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2015. – Vol. 8(4). – P. 609-15.

84. Giugliano G., Stabile E., Biamino G. et al. Predictors of carotid occlusion intolerance during proximal protected carotid artery stenting // *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Nov;7(11):1237-44

85. Gökçal E., Niftaliyev E., Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO // *Acta Neurol Belg*. 2017 Jul 8 [Abstract]

86. Gökçal E., Niftaliyev E., Deniz Ç. et al. Prolonged hypotension after carotid artery stenting: incidence, predictors and consequences // *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Aug 17. doi: 10.1007/s00701-017-3295-9. [Abstract]
87. Goldstein L.B., Amarenco P., Zivin J. et al. Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40(11). – P. 3526-31.
88. Gray W.A., Hopkins L.N., Yadav S. et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: theARChER results // *J Vasc Surg*. – 2006. – Vol. 44(2). – P. 258-68.
89. Gupta A., Kesavabhotla K., Baradaran H. et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46(1). – P. 91-7.
90. Gurm H.S., Nallamothu B.K., Yadav J. Safety of carotid artery stenting for symptomatic carotid artery disease: a meta-analysis // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29(1). – P. 113-9.
91. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116(6). – P. 991-1006
92. Hammer F.D., Lacroix V., Duprez T. et al. Cerebral microembolization after protected carotid artery stenting in surgical high-risk patients: results of a 2-year prospective study // *J Vasc Surg*. – 2005. – Vol. 42(5). – P. 847-53.
93. Han J.T., Zhao H.Y., Li X. et al. Related factors of hemodynamic damage after carotid artery stenting // *Beijing Da Xue Xue Bao*. – 2015. – Vol. 47(5). – P. 804-8.
94. Han S.W., Kim S.H., Lee J.Y. et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism // *Eur Neurol*. – 2007. – Vol. 57(2). – P. 96-102.

95. Hand P.J., Davis S.M. Extracranial and intracranial atheroma, and artery-to-artery embolism // *Handb Clin Neurol.* – 2009. – Vol. 93. – P.705-18.
96. Hassan A.E., Zacharatos H., Souslian F. et al. Long-term clinical and angiographic outcomes in patients with cervico-cranial dissections treated with stent placement: a meta-analysis of case series // *J Neurotrauma.* – 2012. – Vol. 29(7). – P.1342-53.
97. Hauth E.A., Jansen C., Drescher R. MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenting // *Am J Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2336-41.
98. He Z.J., Qin B., Cui Z. et al. Improvement of working memory after stenting for cervicocerebral artery stenosis // *J Neurointerv Surg.* – 2014. – Vol. 6(5). – P. 384-8.
99. Hering D., Kucharska W., Kara T. et al. Smoking is associated with chronic sympathetic activation in hypertension // *Blood Press.* – 2010. – Vol. 19(3). – P. 152-5. [Abstract]
100. Hong K.S. Blood Pressure Management for Stroke Prevention and in Acute Stroke // *J Stroke.* – 2017. – Vol. 19(2). – P. 152-65
101. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). - 2010.
102. Howard D., van Lammeren G., Rothwell P. et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46 (1). – P. 182-9.
103. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L. et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279(2). – P. 119-24.

104. Huang K.L., Chang Y.J., Chang C.H. et al. Impact of coexisting coronary artery disease on the occurrence of cerebral ischemic lesions after carotid stenting // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(4). – e94280.
105. Huang K.L., Ho M.Y., Chang C.H. et al. Impact of silent ischemic lesions on cognition following carotid artery stenting // *Eur Neurol*. – 2011. – Vol. 66(6). – P.351-8.
106. Huibers A., Calvet D., Kennedy F. et al. Mechanism of procedural stroke following carotid endarterectomy or carotid artery stenting within the international carotid stenting study (ICSS) randomised trial // *Eur J VascEndovasc Surg*. – 2015. – Vol. 50(3). – P. 281-8.
107. Hung C.S., Lin M.S., Chen Y.H. et al. Prognostic factors for neurologic outcome in patients with carotid artery stenting // *Acta Cardiol Sin*. 2016 Mar;32(2):205-14
108. Iancu A., Grosz C., Lazar A. Acute carotid stent thrombosis: review of the literature and long-term follow-up // *Cardiovasc Revasc Med*. 2010 Apr-Jun;11(2):110-3 [Abstract]
109. Ichinose N., Hama S., Tsuji T., et al. Predicting ischemic stroke after carotid artery stenting based on proximal calcification and the jellyfish sign // *J Neurosurg*. – 2017. – 7. – P. 1-9.
110. Ito Y., Kato N., Matsumura A. et al. Hemodynamic instability increases new ischemic brain lesions on diffusion-weighted imaging after carotid artery stenting // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2013. – Vol. 53(6). – P. 375-80.
111. Jansen O., Fiehler J., Hartmann M. et al. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P.841-6.

112. Jeon J.S., Sheen S.H., Hwang G. et al. Hemodynamic instability during carotid angioplasty and stenting-relationship of calcified plaque and its characteristics // *Yonsei Med J.* – 2013. – Vol. 54(2). – P.295-300.
113. Kallmayer M., Tsantilas P., Zieger C. et al. Ultrasound surveillance after CAS and CEA: what's the evidence? // *J Cardiovasc Surg (Torino).* – 2014. – Vol. 55(2 Suppl 1). – P. 33-41.
114. Kammler J., Blessberger H., Lambert T. et al. In-stent restenosis after interventional treatment of carotid artery stenoses: a long-term follow-up of a single center cohort // *Clin Res Cardiol.* 2017 Jul;106(7):493-500.
115. Kammler J., Blessberger H., Lichtenauer M. et al. Peri-interventional neurological complication rates in patients undergoing carotid artery stenting depend on the side of the stenosis treated // *Heart Vessels.* 2017;10:1169-74.
116. Kaproth-Joslin K.A., Bhatt S. The essentials of extracranial carotid ultrasonographic imaging // *Radiol Clin North Am.* – 2014. – Vol. 52(6). – P.1325-42.
117. Kastrup A., Gröschel K., Schnaudigel S. et al. Target lesion ulceration and arch calcification are associated with increased incidence of carotid stenting-associated ischemic lesions in octogenarians // *J Vasc Surg.* – 2008. – Vol. 47(1). – P. 88-95
118. Kastrup A., Nagele T., Groschel K. et al. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P.2312-6.
119. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women // *JAMA.* – 1993. – Vol. 269(2). – P. 232-6.
120. Keldahl M.L., Phade S.V., Eskandari M.K. Carotid artery stenting using proximal balloon occlusion embolic protection // *PerspectVasc Surg EndovascTher.* – 2010. – Vol. 22(3). – P.187-93.

121. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45(7). – P. 2160-236.
122. Knur R. Technique and clinical evidence of neuroprotection in carotid artery stenting // *Vasa*. – 2014. – Vol. 43(2). – P.100-12.
123. Koennecke H.C. Revascularization of carotid artery stenosis – a brief update on current evidence // *Vasa*. – 2012. – Vol. 41(1). – P. 5-10.
124. Kojuri J., Ostovan M.A., Zamiri N. et al. Hemodynamic instability following carotid artery stenting // *Neurosurg Focus*. – 2011. – Vol. 30(6). – E12.
125. Kolkert J.L., Meerwaldt R., Geelkerken R.H. et al. Endarterectomy or carotid artery stenting: the quest continues part two // *Am J Surg*. – 2015. – Vol. 209(2). – P.403-12.
126. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study // *Stroke*. 2001;32:2735-2740
127. Kosowski M., Zimoch W., Gwizdek T. et al. Safety and efficacy assessment of carotid artery stenting in a high-risk population in a single-centre registry // *PostepyKardiologiiInterwencyjnej*. – 2014. – Vol. 10(4). – P.258-63.
128. Kouvelos G., Koutsoumpelis A., Arnaoutoglou E. et al. The effect of increasing operator experience on procedure-related characteristics in patients undergoing carotid artery stenting // *Vascular*. – 2017. – Vol. 25(5). – P. 488-96.
129. Kuklina E.V., Tong X., George M.G. et al. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective // *Expert Rev Neurother*. – 2012. – Vol. 12(2). – P. 199-208.

130. Lacroix V., Hammer F., Astarci P. et al. Ischemic cerebral lesions after carotid surgery and carotid stenting // *Eur J VascEndovasc Surg.* – 2007. – Vol. 33(4). – P. 430-5.
131. Larsson S.C., Scott R.A., Traylor M. et al. Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes: Mendelian randomization study // *Neurology.* – 2017. – Vol. 89(5). – P. 454-60
132. Lecoffre C., de Peretti C., Gabet A. et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014 // *Stroke.* – 2017
133. Lee C.J., Park S. The role of carotid ultrasound for cardiovascular risk stratification beyond traditional risk factors // *Yonsei Med J.* – 2014. – Vol. 55(3). – P. 551-7.
134. Lee P.C., Kini A.S., Ahsan C. et al. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention // *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 4;44(3):541-6
135. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-13.
136. Lian X., Lin M., Liu M. et al. Complications and predictors associated with persistent hemodynamic depression after carotid artery stenting // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2014. – Vol. 124. – P.81-4.
137. Lövblad K.O., Laubach H.J., Baird A.E. et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 1998. – Vol. 19(6). – P. 1061-6
138. Lovett J.K., Coull A.J., Rothwell P.M. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology.* 2004 Feb 24;62(4):569-73

139. Luebke T., Aleksic M., Brunkwall J. Meta-analysis of randomized trials comparing carotid endarterectomy and endovascular treatment // *Eur J VascEndovasc Surg.* – 2007. – Vol. 34(4). – P. 470-9.
140. Luebke T., Brunkwall J. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: updated meta-analysis, metaregression and trial sequential analysis of short-term and intermediate-to long-term outcomes of randomized trials // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2016 Aug;57(4):519-39.
141. Macdonald S., Evans D.H., Griffiths P.D. et al. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial // *Cerebrovasc Dis.* – 2010. – Vol. 29. – P.282-9.
142. Mahmud A., Wadi H., Feely J., Silke B. Cigarette smoking reduces blood pressure response to antihypertensive treatment in newly deiagnosed hypertensive patients // *J Hypertens.* – 2015. – Suppl. 1. – e94.
143. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(28):2159-219.
144. Markus H.S., Droste D.W., Kaps M. et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial // *Circulation.* 2005 May 3;111(17):2233-40
145. Marnane M., Duggan C.A., Sheehan O.C. et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41(8). – P.1579-86.
146. Mas J.L., Arquizan C., Calvet D. et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial // *Stroke.* 2014. – Vol. 45(9). – P. 2750-6.

147. Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355(16). – P.1660-71.
148. Mas J.L., Trinquart L., Leys D. et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7(10). – P.885-92.
149. Mathias K. Carotid artery stenting with filters // *J Cardiovasc Surg (Torino).* – 2013. – Vol. 54(1). – P. 33-9.
150. Matsukawa H., Fujii M., Uemura A. et al. Pathology of embolic debris in carotid artery stenting // *Acta Neurol Scand.* – 2015. – Vol. 131(4). – P.197-202.
151. Meier P., Knapp G., Tamhane U. et al. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 467.
152. Montorsi P., Caputi L., Galli S. et al. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58(16). – P. 1656-63.
153. Morales-Valero S.F., Lanzino G. Asymptomatic carotid artery stenosis: time to rethink our therapeutic options? // *Neurosurg Focus.* – 2014. – Vol. 36(1). – E2.
154. Morr S., Lin N., Siddiqui A.H. Carotid artery stenting: current and emerging options // *Med Devices (Auckl).* – 2014. – Vol. 7. – P.343-55.
155. Moseley M.E., Kucharczyk J., Mintorovitch J. et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 1990. – Vol. 11(3). – P. 423-9.
156. Mukherjee D., Patil C.G. Epidemiology and the global burden of stroke // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76(6 Suppl). – P. 85-90.

157. Murad M.H., Flynn D.N., Elamin M.B. et al. Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis // *J Vasc Surg.* – 2008. – Vol. 48(2). – P.487-93.

158. Murakami M., Hatano T., Miyakoshi A. et al. Follow-up after undersized dilatation of targeted lesions in carotid artery stenting // *Br J Neurosurg.* 2015;29(5):661-7. [Abstract]

159. Musiałek P., Hopkins L.N., Siddiqui A.H. One swallow does not a summer make but many swallows do: accumulating clinical evidence for nearly-eliminated peri-procedural and 30-day complications with mesh-covered stents transforms the carotid revascularisation field // *PostepyKardiologiiInterwencyjnej.* 2017;13(2):95-106

160. Mylonas S.N., Moulakakis K.G., Antonopoulos C.N. et al. Carotid artery stenting-induced hemodynamic instability // *J EndovascTher.* – 2013. – Vol. 20(1). – P.48-60.

161. Nakagawa I., Wada T., Park H.S. et al. Platelet inhibition by adjunctive cilostazol suppresses the frequency of cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis // *J Vasc Surg.* – 2014. – Vol. 59(3). – P. 761-7.

162. Naylor A.R. Identifying the high-risk carotid plaque // *J Cardiovasc Surg (Torino).* – 2014. – Vol. 55(2 Suppl 1). – P. 11-20.

163. Nicosia A., Nikas D., Castriota F. et al. Classification for carotid artery stenting complications: manifestation, management, and prevention // *J EndovascTher.* – 2010. – Vol. 17(3). – P. 275-94.

164. Nikas D.N., Kompara G., Reimers B. Carotid stents: which is the best option? // *J Cardiovasc Surg (Torino).* – 2011. – Vol. 52(6). – P. 779-93.

165. Norrving B., Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80 (3 Suppl 2). – P. 5-12.

166. Obeid T., Arhuidese I., Gaidry A. et al. Beta-blocker use is associated with lower stroke and death after carotid artery stenting // *J Vasc Surg.* – 2016. – Vol. 63(2). – P. 363-9.
167. Obeid T., Arnaoutakis D.J., Arhuidese I. et al. Poststent ballooning is associated with increased periprocedural stroke and death rate in carotid artery stenting // *J Vasc Surg.* 2015 Sep;62(3):616-23.e1
168. O'Brien M., Chandra A. Carotid revascularization: risks and benefits // *Vasc Health Risk Manag.* – 2014. – Vol. 10. – P. 403-16.
169. Ogasawara K., Sakai N., Kuroiwa T. et al. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients // *J Neurosurg.* 2007 Dec;107(6):1130-6.
170. Ogata A., Sonobe M., Kato N. et al. Carotid artery stenting without post-stenting balloon dilatation // *J Neurointerv Surg.* – 2014. – Vol. 6(7). – P. 517-20
171. Ohta Y., Kawano Y., Hayashi S. et al. Effects of cigarette smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertensive patients. // *Clin Exp Hypertens.* – 2016. – Vol. 38(6). – P. 510-3
172. Oppenheim C., Stanescu R., Dormont D. et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke // *Am J Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21(8). – P. 1434-40
173. Owens E.L., Kumins N.H., Bergan J.J. et al. Surgical management of acute complications and critical restenosis following carotid artery stenting // *Ann Vasc Surg.* – 2002. – Vol. 16. – P. 168-75.
174. Paciaroni M., Bogousslavsky J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke // *Eur. Neurol.* – 2010. – Vol. 63. – № 5. – P.267-78.

175. Palombo G., Faraglia V., Stella N. et al. Late evaluation of silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MR imaging after filter-protected carotid artery stenting // *Am J Neuroradiol.* – 2008. – Vol. 29. – P.1340-3.

176. Pan A., Wang Y., Talaei M. et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3(12). – P. 958-67.

177. Paraskevas K.I., Kalmykov E.L., Naylor A.R. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review // *Eur J VascEndovasc Surg.* – 2015.

178. Parodi F.E., Schonholz C., Parodi J.C. Minimizing complications of carotid stenting // *PerspectVasc Surg EndovascTher.* – 2010. – Vol. 22(2). – P.117-22.

179. Patel R.A. State of the art in carotid artery stenting: trial data, technical aspects, and limitations // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2014. – Vol. 7(4). – P.446-57.

180. Patti G., Tomai F., Melfi R. Strategies of clopidogrel load and atorvastatin reload to prevent ischemic cerebral events in patients undergoing protected carotid stenting. Results of the randomized ARMYDA-9 CAROTID (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) study // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P.1379-87.

181. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37(29). – P. 2315-81.

182. Pilgrim T., Vetterli F., Kalesan B. et al. The impact of anemia on long-term clinical outcome in patients undergoing revascularization with the unrestricted use of drug-eluting stents // *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Apr;5(2):202-10

183. Pini R., Faggioli G., Fittipaldi S. et al. Inflammatory mediators and cerebral embolism in carotid stenting: new markers of risk // *J Endovasc Ther.* – 2013. – Vol. 20(5). – P.684-94.
184. Pinto A., Tuttolomondo A., Di Raimondo D. et al. Cerebrovascular risk factors and clinical classification of strokes // *Semin Vasc Med.* 2004 Aug;4(3):287-303.
185. Qazi U., Obeid T.E., Enwerem N. et al. The effect of ballooning following carotid stent deployment on hemodynamic stability // 2014 Mar;59(3):756-60
186. Qureshi A.I., Kirmani J.F., Divani A.A. et al. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis // *Neurosurgery.* – 2005. – Vol. 56(6). – P.1171-81.
187. Rosenfield K., Matsumura J.S., Chaturvedi S. et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis // *N Engl J Med.* 2016 Mar 17;374(11):1011-20
188. Rosenkranz M., Gerloff C. New ischemic brain lesions after carotid artery stenting // *J Cardiovasc Surg (Torino).* – 2013. – Vol. 54(1). – P.93-9.
189. Rostamzadeh A., Zunft T., Jongen L.M. et al. Predictors of acute and persisting ischemic brain lesions in patients randomized to carotid stenting or endarterectomy // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45(2). – P.591-4.
190. Safouris A., Krogias C., Sharma V.K. et al. Statin pretreatment and microembolic signals in large artery atherosclerosis // *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2017 Jul;37(7):1415-1422.
191. Sakakura K., Nakano M., Otsuka F. et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression // *Heart Lung Circ.* – 2013. – Vol. 22(6). – P.399-411.
192. Satya K., Dougherty K., Lee V.V. et al. Determinants and outcomes of asystole during carotid artery stenting // *J Endovasc Ther.* 2011 Aug;18(4):513-7 [Abstract].

193. Scherr M., Trinkka E., McCoy M. et al. Cerebral hypoperfusion during carotid artery stenosis can lead to cognitive deficits that may be independent of white matter lesion load // *CurrNeurovasc Res.* – 2012. – Vol. 9(3). – P. 193-94
194. Schnaudigel S., Groschel K., Pilgram S.M. et al. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39(6). – P.1911-9.
195. Shamalov N.A., Kustova M.A. Cryptogenic stroke // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2S):42-49 (Шамалов Н.А., Кустова М.А. Криптогенный инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(спецвыпуск 2):42-49)
196. Shang W., Liu J. Stroke subtype classification: a comparative study of ASCO and modified TOAST // *J Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 314(1-2). – P. 66-70.
197. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke // *BMJ.* – 1989. – Vol. 298(6676). – P. 789-94.
198. Siddiq F., Adil M.M., Malik A.A. et al. Effect of carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial results on the performance of carotid artery stent placement and carotid endarterectomy in the United States // *Neurosurgery.* –2015. – Vol. 77(5). – P. 726-32.
199. Sillesen H., Amarenco P., Hennerici M.G. et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39(12). – P. 3297-302.
200. Skjelland M., Krohg-Sørensen K., Tennøe B. et al. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40(1). – P.230-4.

201. SPACE Collaborative Group, Ringleb P.A., Allenberg J. et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368(9543). – P.1239-47.
202. Spacek M., Stechovsky C., Horvath M. et al. Predicting Hemodynamic Changes of Cerebral Blood Flow during Temporal Carotid Occlusion: A Review of Current Knowledge with Implication for Carotid Artery Stenting // *Int J Angiol*. – 2015. – Vol. 24(3). – P. 210-4
203. Spence J.D. Transcranial Doppler monitoring for microemboli: a marker of a high-risk carotid plaque. *Semin Vasc Surg*. 2017 Mar;30(1):62-66.
204. Spence J.D., Song H., Cheng G. Appropriate management of asymptomatic carotid stenosis // *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Jun 24;1(2):64-71
205. Speziale F., Capoccia L., Sirignano P. et al. 30-day results from prospective multi-specialty evaluation of carotid artery stenting using the CGuardmicronet-covered embolic prevention stent system in real world multicenter clinical practice: the IRON-GUARD study // *EuroIntervention*. 2017
206. Staubach S., Hein-Rothweiler R., Hochadel M. et al. Predictors of minor versus major stroke during carotid artery stenting: results from the carotid artery stenting (CAS) registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK) // *Clin Res Cardiol*. – 2014. – Vol. 103(5). – P.345-51.
207. Sun B., Li X., Liu X. et al. Association between carotid plaque characteristics and acute cerebral infarction determined by MRI in patients with type 2 diabetes mellitus // *Cardiovasc Diabetol*. – 2017. – Vol. 16(1). – P. 111.
208. Sylaja P.N., Coutts S.B., Krol A. et al. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39(6). – P. 1898-900

209. Szczech R., Hering D., Narkiewicz K. Smoking and cardiovascular risk: new mechanisms and further evidence for a 'guilty' verdict // *J Hypertens.* – 2004. – Vol. 22(1). – P. 31-4
210. Tallarita T., Gerbino M., Gurrieri C. et al. History of carotid surgery: from ancient greeks to the modern era // *PerspectVasc Surg EndovascTher.* – 2013. – Vol. 25(3-4). – P.57-64.
211. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases // *European Heart Journal.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2851-906.
212. Theiss W., Hermanek P., Mathias K. et al. Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39(8). – P. 2325-30.
213. Timaran C.H., Rosero E.B., Martinez A.E. et al. Atherosclerotic plaque composition assessed by virtual histology intravascular ultrasound and cerebral embolization after carotid stenting // *J Vasc Surg.* – 2010. – Vol. 52(5). – P. 1188-94.
214. Touzé E., Trinquart L., Chatellier G., Mas J.L. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40(12). – e683-93.
215. Touzé E., Trinquart L., Felgueiras R. et al. A clinical rule (sex, contralateral occlusion, age, and restenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy: systematic review of observational studies with validation in randomized trials // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44(12). – P. 3394-400.
216. Towfighi A., Saver J.L. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42(8). – P. 2351-5

217. Trocciola S.M., Chaer R.A., Lin S.C. et al. Analysis of parameters associated with hypotension requiring vasopressor support after carotid angioplasty and stenting // *J Vasc Surg*. 2006 Apr;43(4):714-20 [Abstract]
218. Truelsen T., Bonita R. The worldwide burden of stroke: current status and future projections // *Handb Clin Neurol*. – 2009. – Vol. 92. – P.327-36.
219. Tunstall-Pedoe H., Peters S.A.E., Woodward M. et al. Twenty-Year Predictors of Peripheral Arterial Disease Compared With Coronary Heart Disease in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC) // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6(9). – e005967
220. Ullery B.W., Nathan D.P., Shang E.K. et al. Incidence, predictors, and outcomes of hemodynamic instability following carotid angioplasty and stenting // *J Vasc Surg*. – 2013. – Vol. 58(4). – P.917-25.
221. Vincent S., Eberg M., Eisenberg M.J., Filion K.B. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Long-Term Outcomes of Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2015. – Vol. 8(6 Suppl 3). – S99-S108.
222. Wang H., Yang Y., Ma L. et al. Impact of anemia and dual antiplatelet therapy on mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Sci Rep*. 2015 Nov 25;5:17213. doi: 10.1038
223. Wang J., Si Y., Li S. et al. Incidence and risk factors for medical complications and 30-day end points after carotid artery stenting // *Vasc Endovascular Surg*. – 2014. – Vol. 48(1). – P. 38-44.
224. Wang L., Liu X.Z., Liu Z.L. et al. A meta-analysis of carotid endarterectomy versus stenting in the treatment of symptomatic carotid stenosis // *Chin Med J (Engl)*. – 2013. – Vol. 126(3). – P.532-5.

225. Wang S., Han J., Cheng L. et al. Risk factors and preventive measures of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery interventional therapy // *Exp Ther Med*. 2017 Sep;14(3):2517-2520

226. Wang T., Sun D., Liu Y. et al. The impact of carotid artery stenting on cerebral perfusion, functional connectivity, and cognition in severe asymptomatic carotid stenosis patients // *Front Neurol*. – 2017 – Vol. 9(8). – P. 403.

227. Wasser K., Pilgram-Pastor S.M., Schnaudigel S. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance // *J Vasc Surg*. – 2011. – Vol. 53. – P.61-70.

228. White C.J. Carotid artery stenting // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 64(7). – P.722-31.

229. Wiesmann M., Schopf V., Jansen O. et al. Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: meta-analysis of randomized trial data // *Eur Radiol*. – 2008. – Vol. 18(12). – P.2956-66.

230. Wimmer N.J., Yeh R.W., Cutlip D.E., Mauri L. Risk prediction for adverse events after carotid artery stenting in higher surgical risk patients // *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3218-24.

231. Witter T., Tzeng Y.C., O'Donnell T., et al. Inter-individual Relationships between Sympathetic Arterial Baroreflex Function and Cerebral Perfusion Control in Healthy Males // *Front Neurosci*. – 2017. – Vol. 15(11). – P. 457

232. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study // *JAMA*. – 1988. – Vol. 259(7). – P. 1025-9.

233. Wu T.Y., Ham S.W., Katz S.G. et al. Predictors and consequences of hemodynamic instability after carotid artery stenting // *Ann Vasc Surg*. – 2015. – Vol. 29(6). – P. 1281-5.

234. Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E. et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351(15). – P.1493-501.

235. Zahn R., Ischinger T., Hochadel M. et al. Carotid artery stenting: do procedural complications relate to the side intervened upon?: results from the Carotid Artery Stent (CAS)-Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK) // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Jul 1;74(1):1-8

236. Zhang Q., Ma X., Zhang W. et al. Surgical repair and reconstruction of aortic arch in debakey type I aortic dissection: recent advances and single-center experience in the application of branched stent graft // *J Cardiothorac Surg.* 2017 Oct 3;12(1):86

237. Zhou W., Dinishak D., Lane B. et al. Long-term radiographic outcomes of microemboli following carotid interventions // *J Vasc Surg.* – 2009. – Vol. 50. – P.1314-9.