

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

*На правах рукописи*

**Карасев Сергей Михайлович**

**ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО  
КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНЫМИ  
СТЕНОЗАМИ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ**

*14.01.26 – сердечно – сосудистая хирургия*

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Шугушев Заурбек Хасанович

Москва 2021г.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА I. Современные представления о лечении пациентов с патологией позвоночных артерий (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>12</b>
1.1. Атеросклеротические поражения позвоночных артерий в общей структуре сердечно – сосудистых заболеваний .....	12
1.2. Методы диагностики атеросклеротических поражений позвоночных артерий.....	14
1.3. Клинические и патофизиологические механизмы нарушения кровообращения в вертебробазилярном бассейне.....	17
1.4. Эффективность медикаментозного лечения пациентов с патологией позвоночных артерий.....	19
1.5. Эффективность и безопасность хирургических вмешательств у пациентов со стенозами позвоночных артерий.....	21
1.6. Целесообразность хирургического лечения у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий .....	27
1.7. Технические особенности процедуры стентирования позвоночных артерий .....	30
1.8. Возможные осложнения эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий .....	32
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>38</b>
2.1. Дизайн исследования .....	38
2.2. Определение и критерии оценки результатов исследования .....	43
2.3. Методы исследования и лечения .....	45
2.4. Статистическая обработка полученных результатов исследования ...	57
<b>ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ .....</b>	<b>59</b>
3.1. Пациенты, включенные на I этапе исследования .....	59

3.2. Пациенты, включенные на II этапе исследования .....	67
--	----

## **ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**

### **С БЕССИМПТОМНЫМИ СТЕНОЗАМИ ПОЗВОНОЧНЫХ**

<b>АРТЕРИЙ .....</b>	<b>74</b>
----------------------	-----------

4.1. Непосредственные и отдаленные результаты лечения на I этапе исследования .....	74
--	----

4.2. Непосредственные и отдаленные результаты лечения на II этапе исследования .....	91
---	----

4.3. Клинические примеры .....	103
--------------------------------	-----

## **ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<b>И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>111</b>
---------------------------	------------

<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>126</b>
---------------------	------------

<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>128</b>
--	------------

<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>130</b>
--------------------------------	------------

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>152</b>
---	------------

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Проблема профилактики расстройств мозгового кровообращения у больных с поражениями артерий вертебробазиллярного бассейна (ВББ), в настоящее время чрезвычайно актуальна. Это в равной степени относится, как к пациентам с симптомными, так и бессимптомными стенозами позвоночных артерий.

Согласно принятой терминологии, бессимптомными называются стенозы, которые в течение последних 6 месяцев до визита пациента к профильному специалисту, не способствовали развитию нарушений мозгового кровообращения [51,75].

В качестве основного метода профилактики нарушений мозгового кровообращения (НМК) у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, в настоящее время рекомендована медикаментозная терапия, направленная на коррекцию артериальной гипертензии, гиперлипидемии, а также профилактику тромбообразования.

Тем не менее, согласно результатам многочисленных исследований, эффективность медикаментозного лечения у данной когорты пациентов, в целом, остается достаточно низкой, что отражается на частоте возникновения инсульта в отдаленном периоде наблюдений, которая составляет 25-35%, а также транзиторных ишемических атак, которые наблюдаются у 70% пациентов [4,28,34,39,60,64,97,111,117,144,161,166]. При этом практически половина пациентов, перенесших НМК в ВББ, умирают в течение первого года после инсульта, и примерно 80% пациентов - выходят на инвалидность [52,60].

Перспективы восстановления функций головного мозга и трудоспособности больных, перенесших инсульт в ВББ, остаются весьма ограниченными. Так, если после инфаркта миокарда к трудовой деятельности возвращаются более 80% больных, то после инсульта приступают к работе не

более 20% заболевших [27]. При этом известно, что повторные НМК возникают не менее, чем у 40% пациентов [32,112].

Представленные статистические данные, многие исследователи объясняют низкой приверженностью пациентов к приему лекарственных препаратов, что способствует ухудшению течения основного заболевания, а также отсутствием достижения целевых значений показателей липидного спектра и артериального давления на фоне постоянного приема препаратов [13,54,94,113].

Согласно действующим рекомендациям, хирургические вмешательства у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, в настоящее время нецелесообразны [75].

Однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой, улучшение прогноза заболевания можно добиться только путем восстановления кровотока, в сочетании с регулярным приемом лекарственных препаратов [56,92,98,111,156,161,166].

Учитывая высокую частоту возникновения НМК в отдаленном периоде на фоне регулярного приема медикаментозной терапии, а также существующей проблемой низкой приверженности к лечению и невозможности достигнуть целевых значений артериального давления и липидных фракций, становится актуальным вопрос об усилении вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий. В этой связи, рекомендуется рассмотреть выполнение хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации головного мозга ВББ у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий [2,42,50,60,71].

Кроме того, встречаются работы, в которых говорится о целесообразности выполнения хирургических вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий при быстро прогрессирующем атеросклеротическом процессе, стенозе доминирующей

или единственной позвоночной артерии, а также сочетании с поражением сонных артерий [2].

При этом многие исследователи едины во мнении, что открытые хирургические вмешательства имеют высокий риск развития периоперационных осложнений, в сравнении с эндоваскулярными [18,30,38,66,103,124].

Таким образом, проблема лечения пациентов с атеросклеротическими поражениями позвоночных артерий до сих пор является малоизученной. Доказательная база по эффективности выполнения хирургических или эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, практически отсутствует. Все выводы относительно целесообразности выполнения хирургических или эндоваскулярных вмешательств были сделаны только для пациентов с «симптомными» стенозами. Не изучалась эффективность и безопасность эндоваскулярных вмешательств с использованием новых, усовершенствованных инструментов, а также факторы неблагоприятного прогноза заболевания, которые позволили бы дифференцированно подходить к выбору метода вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий.

**Гипотеза исследования** – эндоваскулярные вмешательства в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией, является эффективным методом вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, при правильном выборе показаний к вмешательству, основанных на выявлении факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга.

**Цель исследования** – определить целесообразность выполнения эндоваскулярных вмешательств, как метода вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий.

**Задачи исследования:**

1. Оценить непосредственные результаты стентирования позвоночных артерий у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий.
2. Провести сравнительный анализ эффективности эндоваскулярных вмешательств в сочетании с медикаментозной терапией и только медикаментозной терапии в профилактике НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий в отдаленном периоде наблюдения с учетом приверженности к лечению.
3. Оценить степень приверженности к лечению, а также достижения жестких целевых значений атерогенных липидных фракций и показать влияние данных факторов на частоту развития НМК в отдаленном периоде наблюдения.
4. Выявить факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, которым проводилась только медикаментозная профилактика НМК.
5. Сравнить эффективность эндоваскулярных вмешательств в сочетании с медикаментозной терапией и только медикаментозной терапии в профилактике НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, имеющих факторы неблагоприятного прогноза основного заболевания в отдаленном периоде наблюдения.

**Научная новизна**

Впервые, у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий:

- выявлены факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга на фоне проводимой медикаментозной терапии, направленной на профилактику НМК;

- доказана высокая эффективность комбинированного (эндоваскулярного и медикаментозного) подхода, по сравнению с медикаментозной терапией, как метода вторичной профилактики НМК, с учетом приверженности пациента к лечению;
- показана высокая безопасность процедуры стентирования позвоночных артерий без использования устройств защиты от эмболии, а также прогностическая эффективность стентов с лекарственным покрытием последних генераций;
- определена целесообразность выполнения эндоваскулярных вмешательств, как метода вторичной профилактики НМК, особенно у пациентов, имеющих факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга.

### **Практическая значимость**

- Показано, что на фоне медикаментозной терапии, частота развития НМК в ВББ, в целом, достоверно выше, чем при комбинированном (эндоваскулярном и медикаментозном) подходе к лечению, несмотря на высокую приверженность пациентов к приему лекарственных препаратов.
- Выявлены отдельные группы пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, у которых на фоне медикаментозного лечения чаще возникали НМК, что обуславливает целесообразность выполнения у них эндоваскулярных вмешательств.
- Отмечено, что использование последних генераций стентов с лекарственным покрытием для стентирования позвоночных артерий, ассоциируется с невысокой частотой рестеноза, что позволяет рекомендовать их для широкого использования во время эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, как метода вторичной профилактики НМК при наличии факторов неблагоприятного прогноза основного заболевания.



- Доказано отсутствие взаимосвязи между развитием рестеноза в стенке и нарушениями мозгового кровообращения, возникшими в отдаленном периоде после стентирования.
- Показано, что использование устройств защиты от эмболии во время выполнения стентирования позвоночных артерий, не улучшает результаты проведенных операций, а наоборот, способствует частому возникновению спазма артерии.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделений сердечно – сосудистой хирургии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в учебный процесс кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии и кафедры сердечно – сосудистой хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Показано, что стентирование позвоночных артерий у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, выполняемого в качестве вторичной профилактики НМК, является безопасной эндоваскулярной процедурой и ассоциируется с высокой частотой технического успеха вмешательства. При этом использование устройств защиты от эмболии достоверно повышает частоту возникновения интраоперационного спазма артерии, диссекций и ассоциированных с ними НМК.
- Доказано, что эндоваскулярные вмешательства в сочетании с медикаментозной терапией являются эффективными методами вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, и отличается низкой частотой возникновения расстройств мозгового кровообращения

в отдаленном периоде наблюдения, по сравнению с медикаментозной терапией.

- Установлено, что высокая приверженность пациента к приему гиполипидемических препаратов и своевременная коррекция дозы, в зависимости от данных лабораторных исследований, позволяют достичь жестких целевых значений показателей липидного спектра более чем у 80% пациентов. При этом выявлено прямое влияние приверженности пациента к приему гиполипидемических препаратов на частоту возникновения нарушений мозгового кровообращения в отдаленном периоде наблюдения.
- Выявлены факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, которым проводилась только медикаментозная профилактика НМК. К данным факторам относятся: аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, незамкнутый Виллизиев круг, артериальная гипертензия, двухстороннее поражение позвоночных артерий, уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л, сочетанное поражение позвоночных артерий и ВСА/ОСА, кальциноз, ИБС в анамнезе.
- Доказано, что при наличии факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга, комбинированный подход, включающий выполнение эндоваскулярных вмешательств в сочетании с медикаментозной терапией, отличается высокой эффективностью и прогностической значимостью, как метод вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, по сравнению с медикаментозной терапией.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международном конгрессе CIRSE-2019 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) (Лиссабон, 2019); конгрессе ICCA STROKE - 2020 (Acute Stroke Interventions and Carotid Stenting) (Франкфурт, 2020);

CIRSE-2020 (Мюнхен, 2020); Третьей Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные рентгенэндоваскулярные технологии в лечении хронических и острых нарушений мозгового кровообращения» (Москва, 2020); XXVI Всероссийском съезде сердечно – сосудистых хирургов (Москва, 2020).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 6 печатных работ, в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

### **Личный вклад автора**

Автор диссертации самостоятельно разработал дизайн исследования и его задачи, участвовал в отборе и формировании групп больных, выполнял эндоваскулярные вмешательства более чем у 50% больных, включенных в исследование, наблюдал и курировал их в послеоперационном периоде, проводил статическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методов исследования, результаты и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 183 источника, из них 74 отечественных и 109 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 34 рисунками.

## ГЛАВА I

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### 1.1. Атеросклеротические поражения позвоночных артерий в общей структуре сердечно – сосудистых заболеваний

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту числа пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Одной из причин этому является увеличение доли пожилых пациентов в общей структуре населения, имеющих сопутствующий сахарный диабет, артериальную гипертензию и другие хронические заболевания [143]. Вместе с тем, рост пациентов с цереброваскулярными заболеваниями свидетельствует о недостаточной профилактике факторов риска, отрицательно влияющих на прогноз заболевания, а также недостаточным выявлением таких пациентов [16].

Грозными осложнениями прогрессирования атеросклеротического процесса в артериях ВББ, являются НМК, которые представляют одну из медико-социальных проблем в Российской Федерации и занимают первое место по частоте остаточной инвалидности [60].

Ежегодно инсульт переносят около 450 000 человек, при этом смертность от цереброваскулярных заболеваний составляет 30-40%, уступая немного показателям смертности от заболеваний сердца и опухолей различных локализаций [32,59].

Среди всех НМК, ишемический инсульт в ВББ встречается у 25-30%, а преходящие НМК, у 70% пациентов [4,28,34]. Было установлено, что риск повторного инсульта был выше у пациентов с поражением артерий ВББ, чем каротидного бассейна [60,67]. При этом известно, что повторные нарушения мозгового кровообращения, наблюдались не менее чем у 40% пациентов [32,112].

Долгое время считалось, что риск рецидива инсульта был ниже при поражении задних отделов мозга, по сравнению с передними. Однако

многочисленные исследования подтвердили, что в целом, эти два сосудистых бассейна равнозначны в отношении рецидива инсульта [86].

В пожилом и старческом возрасте, встречаемость НМК в ВББ резко увеличивается. Так, если в молодом возрасте инсульт возникает ежегодно только у 1 из 30 000 человек, то в возрасте 75-84 лет - у 1 из 45 человек. У лиц старше 50-55 лет, частота мозговых инсультов увеличивается в 1,8-2,0 раза каждые последующие десять лет жизни [32].

Риск развития ишемического инсульта напрямую связан со степенью сужения просвета артерии. При стенозе артерии более 70% ежегодный риск развития НМК в ВББ составляет 13% [32,82].

Окклюзия позвоночных или основной артерий приводит к развитию инсульта практически у 40% пациентов уже в течение первого года после ее формирования, с последующим приростом частоты инсульта до 7% в год [44,116].

Особо интересным фактом представляется также то, что инсульты встречаются у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, когда у пациента не наблюдается никаких признаков вертебробазилярной недостаточности. При этом важная роль в развитии инсульта у таких больных отводится состоянию Виллизиев круга, а также многочисленным факторам риска, наиболее значимыми среди которых являются повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия, сниженная толерантность к глюкозе, курение, гипертрофия левого желудочка, состояние насосной функции левого [74]. Сочетание этих факторов риска у одного пациента, способствует увеличению вероятности развития инсульта в 8 раз [19].

Развитие НМК в ВББ снижает качество жизни больных и увеличивает затраты на лечение, и почти в 2 раза повышает смертность больных [50].

Перспективы восстановления функций головного мозга и трудоспособности больных, перенесших инсульт в ВББ, остаются весьма ограниченными. Так, если после инфаркта миокарда к трудовой деятельности

возвращаются более 80% больных, то после инсульта приступают к работе не более 20% заболевших [27].

Следует отметить, что скорость прогрессирования стенозов в артериях ВББ непредсказуема, заболевание может развиваться стремительно, медленно или оставаться стабильным в течение многих лет. Вместе с тем, около 80% инсультов возникают внезапно, без каких-либо предвестников, что подтверждает необходимость тщательного выявления такой категории пациентов [61].

В связи с этим, ранняя диагностика патологических изменений позвоночных артерий, как в экстра-, так и в интракраниальных отделах, оценка компенсаторных возможностей мозгового кровотока, а также применение современных методов хирургического лечения, составляют реальную возможность улучшения прогноза таких пациентов и предупреждения острых НМК в ВББ [42].

## **1.2. Методы диагностики атеросклеротических поражений позвоночных артерий**

Диагностике поражений артерий ВББ посвящено немногочисленное количество исследований, при этом следует отметить, что прямых сравнений различных методов визуализации позвоночных артерий не проводилось, в связи с чем, визуализация с помощью метода контрастной ангиографии, до настоящего времени остается «золотым стандартом» диагностики у данной когорты пациентов [75].

Благодаря различным системам цифровой обработки, появилась возможность выполнения дигитальной субтракционной и ротационной ангиографии, а также трехмерной реконструкции церебральных артерий, благодаря которым возможна не только качественная диагностика, но и выполнение предварительной навигации поражений, а также определение адекватности выполнения операции [106,120,123,126,176,181].

Тем не менее, достаточно часто поднимается вопрос о целесообразности выполнения неинвазивных методов диагностики, таких как компьютерная томография (КТ), КТ-ангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография, ультразвуковое дуплексное сканирование.

Важно отметить, если речь идет об оценке степени стеноза артерии, то рентгенконтрастная ангиография имеет больше преимуществ, по сравнению с вышеуказанными методиками, а когда ставится задача оценить гемодинамику сосуда и морфологию бляшки (состояние фиброзной покрышки, атероматозные массы и др.), то наиболее эффективным методом диагностики, следует считать КТ головного мозга [110].

Другим высокоинформативным методом диагностики является мультиспиральная компьютерная ангиография. Данный метод позволяет получить информацию о поражении сосудистой стенки, степени стеноза, морфологии атеросклеротической бляшки, наличии патологической извитости артерий [129,181]. Кроме того, возможно выполнить реконструкцию Веллизиева круга и определить состояние путей коллатеральной компенсации в ВББ [129]. Однако, несмотря на многие преимущества, метод мультиспиральной компьютерной ангиографии имеет также и недостатки. К ним относятся: большая лучевая нагрузка, плохая визуализация тандемных поражений, а также невозможность адекватной оценки истинного просвета сосуда при наличии кальциноза стенки артерии [150,171].

Метод МРТ к настоящему времени является важным методом для получения морфологической информации о ткани головного мозга, изменения скорости и объема потока крови по сосудам [31]. В последнее время данный метод позволяет получить изображение сосудов, так называемая магнитно-резонансная ангиография, которая может проводиться даже без введения контрастного вещества, а значит без риска для пациента

[62]. В то же время, следует отметить, что информативность данной методики в визуализации позвоночных артерий ещё мало изучена.

В литературе появляются систематические обзоры, в которых говорится о том, что магнитно-резонансная ангиография обладает большей чувствительностью и специфичностью, в сравнении с ультразвуковым дуплексным сканированием, а также КТ, при визуализации экстракраниальных отделов позвоночной артерии [121].

Единичные работы показали высокую информативность МР-ангиографии в диагностике стенозов >50% и окклюзий (точность метода составляла 98-100%) [76,149]. На фоне венозной супрессии и при 3D-реконструкции, МР-ангиография с высоким пространственным разрешением, позволяет идентифицировать патологию позвоночных артерий и избежать применения традиционной рентгенконтрастной ангиографии [76].

Существуют данные о высокой взаимосвязи (коэффициент корреляции в пределах 0,94-0,97) диаметров стенозированных сосудов, измеренных с помощью МР-ангиографии и результатов классической ангиографии.

Соотношение результатов МР-ангиографии и цифровой субтракционной ангиографии составляет 96%, а чувствительность МР-ангиографии достигает 92%, специфичность – 98,2%. Чувствительность и специфичность МР-ангиографии при стенозах от 70 до 99% составляет 88% и 84% соответственно, однако с помощью данного метода трудно дифференцировать умеренный стеноз (от 50% до 69%) от выраженного стеноза [18].

Однако с практической точки зрения, данный метод исследования не всегда показывает точный остаточный просвет сосуда, в особенности, при наличии выраженного острого угла отхождения, кальциноза или чрезмерной извитости позвоночной артерии, в связи с чем, контрастная ангиография остается методом выбора [121].

Согласно данным ангиографических исследований, атеросклероз является причиной НМК в ВББ лишь у 25 % пациентов [67]. Тем не менее,



распространенность атеросклероза экстракраниальных отделов позвоночных артерий в общей популяции пациентов остается неизвестной, так как это состояние часто не диагностируется, вследствие бессимптомного течения заболевания, которое наблюдается у большого количества пациентов [50].

Кроме того известно, что атеросклероз может возникать в любом участке позвоночной артерии, но наиболее «излюбленной» локализацией является ее проксимальные отделы [67].

Таким образом, несмотря на многообразие существующих методов диагностики атеросклероза позвоночных артерий, степень верификации данной патологии, остается весьма низкой. Кроме того, отсутствуют четкие алгоритмы отбора таких пациентов для оперативного лечения, что оказывает негативное влияние на прогноз основного заболевания.

### **1.3. Клинические и патофизиологические механизмы нарушения кровообращения в вертебробазилярном бассейне**

В основе патогенетического механизма вертебробазилярной недостаточности при атеросклеротическом стенозе позвоночных артерий лежит гипоперфузия ткани мозга [69].

Сочетанное атеросклеротическое поражение с вовлечением противоположной позвоночной артерии или базилярной артерии, а также внутренней сонной артерии, в большинстве наблюдений обуславливают развитие симптомов вертебробазилярной недостаточности [37,73].

Тем не менее, имеются наблюдения, когда при недостаточности перфузии и коллатерального кровоснабжения, у пациентов не возникает инфаркта головного мозга, то есть стенозирующий атеросклероз позвоночных артерий протекает бессимптомно. Так, например, односторонняя окклюзия артерии может не приводить к развитию симптомов вертебробазилярной недостаточности. Во многом, это зависит от строения Веллизиева круга, а также, вследствие хорошего коллатерального

кровоснабжению из противоположной позвоночной артерии, щитошейного ствола, сонных артерий [50,68,73].

В связи с этим, в клинической практике рекомендуется использовать такие понятия, как «симптомный» и «бессимптомный» стеноз, в основе которых лежит перенесенное НМК, то есть, способствовал ли данный стеноз развитию НМК в течение последних 6 месяцев [50,75].

Согласно действующим Европейским рекомендациям 2017 года, пациенты с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, не должны подвергаться хирургическим вмешательствам. Напротив, показаниями к хирургическим вмешательствам, являются перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в ВББ («симптомный» стеноз) [75].

Кроме того, имеются сведения о том, что выполнение хирургических (эндоваскулярных) вмешательств у данной когорты пациентов может считаться оправданным при наличии стеноза позвоночной артерии более 70%, быстро прогрессирующем атеросклеротическом процессе, стенозе доминирующей или единственной позвоночной артерии, окклюзирующем процессе других ветвей дуги аорты, а также сочетании с поражением сонной артерии, когда операция на сонной артерии невозможна [2].

Данные рекомендации вызывают многочисленные дискуссии среди практикующих врачей, в связи с чем, вопрос о целесообразности выполнения хирургических вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, остается открытым.

Однако данные рекомендации вызывают многочисленные дискуссии среди практикующих врачей, в связи с чем, вопрос о целесообразности, хирургического лечения пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, остается открытым.

С одной стороны, это связано с тем, что, результаты консервативного лечения пациентов со стенозами позвоночных артерий нельзя считать хорошими, потому что приблизительно у 35% таких пациентов регистрируются осложнения в виде НМК [24,40,50,92,133,159], а с другой

стороны, вряд ли можно рассчитывать на стойкое улучшение состояния пациента при тяжелом атеросклеротическом процессе без восстановления кровотока [56,97].

В целом, оптимальное ведение больных с атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий не настолько хорошо изучено, как ведение пациентов с поражением внутренней сонной артерии. В связи с чем, представляется актуальным изучение возможностей эндоваскулярных и хирургических методов лечения у таких пациентов, прежде всего, как методов вторичной профилактикой НМК в ВББ [2,42,50].

#### **1.4. Эффективность медикаментозного лечения пациентов с патологией позвоночных артерий**

Современные методы лечения церебрального атеросклероза имеют весомую доказательную базу, демонстрирующую способность замедлить прогрессирование болезни и защитить пациента от инсульта. Для этих целей широко применяются антигипертензивные, гиполипидемические и антиагрегантные препараты [64,117,144].

Тем не менее, несмотря на существующие схемы медикаментозного лечения больных с атеросклеротическими стенозами артерий ВББ, направленных на профилактику НМК, исходы заболевания, в целом остаются неблагоприятными [39].

Частота возникновения острых НМК у такой когорты пациентов составляет 25-35%. При этом практически половина пациентов, перенесших НМК в ВББ, умирают в течение первого года после инсульта [26,60]. Около 80% пациентов, перенесших инсульт, выходят на инвалидность, при этом большинству из них требуется посторонний уход [52].

Одной из главных причин инвалидизации больных, перенесших НМК в ВББ, является нарушение когнитивных функций, которое сопровождает каждого третьего выжившего пациента, увеличиваясь на 7% через 1 год после инсульта, на 10% через 3 года и на 48% через 25 лет [12,22].

Вместе с тем, у пациентов сохраняется низкая приверженность к лечению. Особенно остро данная проблема стоит у пациентов с высоким сердечно – сосудистым риском. При этом установлено, что только 60,4% пациентов с высоким сердечно – сосудистым риском получают антиагреганты и, всего лишь 35%, получают гиполипидемическую терапию [13].

Степень приверженности пациентов к терапии может быть абсолютно разной. Согласно многочисленным исследованиям, проведенным в разных областях медицины, ни в одном не было получено 100% приверженности пациентов к лечению. Этот факт вносит серьезные разногласия в понятие оптимальной медикаментозной терапии [5].

Мета-анализ 44 крупных эпидемиологических исследований показал, что приверженность к регулярному лечению статинами достигает 46% [93]. В целом, в России, пациенты высокого риска, у которых удалось достигнуть целевого уровня холестерина на амбулаторном этапе, составляют от 14 до 35% [54]. Нарушение приверженности к терапии может привести к ухудшению течения заболевания. Напротив, у лиц с хорошей приверженностью к лечению, на 33% реже развивался инсульт [113].

Учитывая представленные данные, в настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что приверженными к лечению можно считать пациентов, которые действительно регулярно принимают не менее 80% назначенных врачом препаратов [119].

Непонимание или незнание пациентом основ своего заболевания, осознания целей и задач лечения, а также желание справиться самостоятельно, существенно влияет на его приверженность к терапии при длительном лечении [152].

Стойкими предикторами прекращения приема препаратов, также являются улучшение самочувствия и побочные эффекты, о которых пациенты часто читают в инструкции фирмы производителя [94].

Несомненное влияние на приверженность к терапии оказывает и экономический фактор. Так, высокая стоимость препарата, особенно при необходимости длительного приема, снижает приверженность к лечению. Кроме того, самая низкая приверженность отмечена у одиноких пациентов, самая высокая у пациентов, родственники которых были в состоянии оплачивать дорогостоящие препараты.

Повышение приверженности к терапии у пациентов с бессимптомным атеросклерозом артерий ВББ представляет сложную задачу. В связи с тем, что таких пациентов практически ничего не беспокоит, доводы о необходимости активного лечения зачастую воспринимаются с недоверием и должны быть максимально обоснованными, тактичными и аргументированными [5].

Учитывая изложенное, можно утверждать, что проблема низкой приверженности к терапии сохраняет свою актуальность и продолжает оставаться на недопустимо низком уровне в течение последних десятилетий. Данный факт ставит под сомнения выводы многих исследователей в отношении данной когорты пациентов, что диктует необходимость глубокого изучения пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, особенно в аспекте усиления вторичной профилактики НМК.

### **1.5. Эффективность и безопасность хирургических методов лечения у пациентов со стенозами позвоночных артерий**

#### *Открытые хирургические вмешательства*

В настоящее время, в литературе можно встретить убедительные доказательства снижения риска развития инсульта после восстановления кровотока в стенозированном сегменте позвоночных артерий [3,59].

Открытые хирургические вмешательства на позвоночных артериях включают эндартерэктомию, реимплантацию позвоночных артерий в подключичную артерию или имплантацию в общую сонную артерию и шунтирование позвоночной артерии с подключичной артерией [21,23,157].

Имеются сведения о хороших ближайших результатах открытых реконструктивных операций на I сегменте позвоночных артерий. Так, среди 182 оперированных пациентов, выживаемость составила 100%, у 1 больного развился инсульт через 1 месяц после реконструкции, из-за тромбоза зоны анастомоза, а у 5 больных - транзиторные ишемические атаки в ВББ [157].

Berguer R. и соавт. (2000) показали, что из 252 реконструкции позвоночных артерий, проходимость анастомозов через 5 лет после вмешательства, составила 80%, а выживаемость - 70%. При этом летальные случаи были не связаны с расстройством мозгового кровообращения [83].

Kieffer E. И соавт (2002) отмечают, что среди 332 реконструкций III сегмента позвоночных артерий с симптомами вертебробазилярной недостаточности и у 20 «асимптомных» пациентов, в послеоперационном периоде отмечено 12 инсультов (7 из них с летальным исходом - 2,0%). При этом 6 инсультов (2,3%) были отмечены в подгруппе из 264 изолированных реконструкций III сегмента позвоночных артерий и 6 инсультов (6,8%) в подгруппе из 88 сочетанных каротидных и дистальных позвоночных реконструкций ( $p < 0,04$ ). Через 5 и 10 лет после операции, симптомов вертебробазилярной недостаточности не было у  $94,0 \pm 3,5$  и  $92,8 \pm 3,8\%$  пациентов соответственно. Функционирование анастомоза зафиксировано у  $89,3 \pm 3,6$  и у  $88,1\% \pm 4,0\%$  соответственно [122].

Результаты открытых реконструкций III сегмента позвоночных артерий, выполненные в течение 12 лет в Национальном медицинском исследовательском центре им. А.Н. Бакулева, показали, что функционирование анастомоза отмечалось в раннем послеоперационном периоде у 80% больных, в позднем послеоперационном периоде - у 62% пациентов [33].

Также отмечается, что ранний тромбоз анастомоза выявляется чаще при аутовенозном шунтировании (из всех аутовенозных шунтов функционировало 67%), чем при использовании затылочной ветви наружной

сонной артерии (из всех артериальных шунтов функционировало 88%) [107,131].

В одной из последних публикаций по открытым реконструкциям позвоночных артерий, на большом клиническом опыте (41 пациент) показано, что первичная проходимость шунтов через 1, 2 и 5 лет соответствовала 74, 74 и 54% соответственно. Вторичная проходимость составляла 80% через 1 год и оставалась такой же до конца наблюдения через 80 месяцев. Кроме того, было отмечено статистически значимое различие в проходимости между операциями транспозиции артерии и шунтированием в те же сроки наблюдения, что составило 100, 100 и 83% - для транспозиции и 65, 65 и 39% - для шунтирования, соответственно ( $p=0,018$ ) [96].

Тем не менее, в настоящее время открытые хирургические вмешательства у больных с поражением позвоночных артерий выполняются редко. Это связано с тем, что подобные операции сопряжены с большой частотой осложнений, которые встречаются более чем у 30% больных и обусловлены как особенностями самой реконструкции, так и доступа к этим сосудам [18,30].

У 10–20% пациентов открытые операции ассоциируются с такими осложнениями как синдром Горнера, повреждение лимфатических путей, пневмоторакс, тромбоз подключичной артерии, повреждение нервов (гортанного, диафрагмального, блуждающего, грудного). Частота летальных исходов в периоперационном периоде, по данным некоторых авторов, превышает 4% [38,103,124].

Тем не менее, у пациентов с сочетанным поражением сонных и позвоночных артерий, большинство авторов предпочитают выполнять изолированную операцию на сонных артериях для устранения гипоперфузии в ВББ [8-11,20,130,162]. При этом отмечается, что сочетанное поражение позвоночных и сонных артерий, увеличивает риск осложнений и смертности при выполнении операции каротидной эндартерэктомии. Происходит это из-

за уменьшения общей коллатеральной перфузии головного мозга во время пережатия сонных артерий [10,47].

Другие авторы, предлагают выполнять одновременно сочетанные операции на сонных и позвоночных артериях, демонстрируя хорошие клинические результаты [146].

При выборе хирургической тактики, рекомендуется учитывать состояние Веллизиева круга, который является важным прогностическим фактором у пациентов с поражением артерий ВББ, которым выполнялось хирургическое вмешательство. Так, например, у пациентов с замкнутым Веллизиевым кругом, клинического улучшения удалось добиться в 93% наблюдений, а с разомкнутым - в 47% [87].

Напротив, третья группа авторов считают, что комбинированные операции на сонных и позвоночных артериях, не должны производиться одновременно, в связи с большим риском осложнений [115,127,138].

Вместе с тем, из-за отсутствия крупных рандомизированных исследований по реваскуляризации головного мозга у пациентов с поражением артерий ВББ, отсутствует четкая тактика и стратегия хирургического лечения. Следует признать, что данное обстоятельство наряду с трудностями диагностики и техническими сложностями выполнения этих операций приводит к тому, что выполняются указанные операции лишь в ограниченном числе клиник [25,68].

Многие исследователи стараются придерживаться Европейских рекомендаций, где приводятся утверждения, что выполнять операции на позвоночных артериях необходимо только у «симптомных» пациентов. При этом открытые операции рекомендованы у пациентов с выраженной извитостью позвоночных артерий, а при отсутствии извитости – предпочтение отдается стентированию [75].

#### *Баллонная ангиопластика и стентирование*

Впервые, об успешно выполненной баллонной ангиопластике стеноза базилярной артерии, сообщил Т. Sundt с соавт. в 1980 году [167]. Затем в



1982 году А. Motarjeme с соавт. подробно описали методику выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики атеросклеротического стеноза позвоночной артерии, выполненной у больного с вертебробазилярной недостаточностью [147].

В СССР подобные операции в единичном количестве были выполнены И.Х. Рабкиным в 1983 году под руководством академика Б.В. Петровского, а первое успешное стентирование позвоночной артерии, было выполнено в России в 2001 году В. Е. Смирновым с коллегами [55].

Эндоваскулярные операции по восстановлению кровотока по позвоночным артериям получили в последние годы широкое распространение в клинической практике и привели к снижению объема открытых хирургических операций [1].

В литературе описано большое количество одноцентровых нерандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности баллонной ангиопластики и стентирования I сегмента позвоночной артерии в ближайшем послеоперационном периоде. В них отмечается высокая степень непосредственного технического успеха, которых достигает в некоторых исследованиях 100% и отсутствие осложнений в ближайшем послеоперационном периоде [18,65,68,84,85,90,104,125,137,173].

Другие авторы, напротив, описывают в своих работах случаи периоперационного инсульта у пациентов, которым выполнялось стентирование позвоночных артерий, частота возникновения которого составляла 3,8-5,5% [114,136,169].

Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения пациентов со стенозами позвоночных артерий, изучены недостаточно. Имеются сообщения, в которых указывается, что через 10 месяцев после стентирования, рестеноз в стенке был выявлен у 15,9% пациентов [145], при этом осложнения в виде НМК наблюдаются примерно у 6% пациентов [183].

J. Jenkins с соавт. (2010) на большом клиническом опыте лечения 105 пациентов с «симптомными» стенозами показали, что частота

периоперационных осложнений составляет 4,8%, а к первому году наблюдения - у 4,8% пациентов диагностирован инсульт в ВББ [118].

Современный мета-анализ 42 клинических нерандомизированных исследований, в котором сообщалось о стентировании 1117 позвоночных артерий, показал высокий технический успех процедуры стентирования, который составил 97% (диапазон, 36% - 100%). При этом перипроцедурные преходящие НМК возникали у 1,5% пациентов, а частота инсульта и смертности составила по 1,1%. Рестеноз наблюдался у 23% пациентов, при этом повторное вмешательство потребовалось лишь 9% пациентов [80].

По данным систематического обзора, выполненного A.N. Stayman и соавт. (2011), на основании результатов стентирования проксимального сегмента позвоночной артерии у 993 пациентов, в основном с «симптомными» стенозами, частота преходящих НМК и инсульта в ВББ была низкой и составляла 0,8 и 1,1% соответственно. Авторами был сделан вывод о том, что стентирование позвоночных артерий является эффективной и относительно безопасной процедурой [165].

Тем не менее, большинство представленных исследований являются одноцентровыми и нерандомизированными, без четких критериев оценки результатов лечения и отбора пациентов для вмешательства. В связи с чем, вопрос, касающийся целесообразности стентирования позвоночных артерий у пациентов с бессимптомными стенозами, остается открытым и практически неизученным.

Кроме того, низкая приверженность больных к медикаментозному лечению, и, соответственно, невозможность достигнуть целевых показателей липидных фракций и артериального давления, а также наличие возможных факторов риска, усугубляющих естественное течение заболевания, в свою очередь, не позволяют убедительно говорить об эффективности медикаментозного лечения.

Все указанное, говорит о целесообразности более глубокого изучения группы пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий в

новых исследованиях, с четкими критериями включения и применением современных методов оценки результатов лечения.

### **1.6. Целесообразность хирургического лечения у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий**

Выполнение хирургических операций в качестве вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, чрезвычайно актуально для Российской Федерации, где коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 3-4 раза выше, чем в большинстве европейских стран [60,71].

Для того чтобы получить убедительные данные по целесообразности такого подхода, необходима весомая доказательная база, подтвержденная в мультицентровых рандомизированных исследованиях, в которых проводились бы прямые сравнения результаты медикаментозного лечения и стентирования позвоночных артерий в однородной когорте пациентов.

Учитывая низкую приверженность пациентов к лечению и невозможность достигнуть целевых уровней по многим жизненно важным показателям, риск развития инсультов в ВББ, в том числе и повторных, не уступает частоте инсульта в каротидном бассейне [180]. В связи с этим, особую актуальность приобретает широкое внедрение методов вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения. При этом совершенно очевидно, что открытые хирургические операции имеют высокий риск развития периоперационных осложнений, в сравнении с эндоваскулярными, и не могут в настоящее время рассматриваться в качестве основной хирургической стратегии лечения [67].

Тем не менее, четких преимуществ хирургического метода реваскуляризации перед эндоваскулярным, в настоящее время не установлено. Вероятнее всего, это связано с отсутствием достаточного количества исследований, в которых бы проводились прямых сравнений двух хирургических стратегий при лечении пациентов с патологией позвоночных

артерий, в связи с чем, данные вмешательства в нашей стране выполняются в ограниченном числе клиник.

К настоящему времени в литературе можно встретить лишь три рандомизированных исследования, демонстрирующих эффективность эндоваскулярных вмешательств на позвоночных артериях.

Одним из таких исследований является CAVATAS (The Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study). В данном исследовании проводилось сравнение эндоваскулярного лечения и медикаментозной терапии у пациентов с поражением артерий ВББ. В течение проспективного наблюдения, составляющего 4,7 лет, не было выявлено случаев инсульта в ВББ у больных, которым проводилось медикаментозное или эндоваскулярное лечение. Тем самым, исследование CAVATAS не показало существенных различий между двумя видами лечения. Однако данное исследование применительно в основном к пациентам, имеющим выраженные симптомы вертебробазилярной недостаточности, а его основным недостатком являлось небольшое количество больных (16 человек), включенных в исследование [102].

Второе исследование VAST (Vertebral Artery Stenting Trial), в котором также проводилось сравнение медикаментозного лечения и стентирования позвоночных артерий, но уже у 180 пациентов, имеющих атеросклеротические стенозы и перенесшие НМК в ВББ. Однако данное исследование было приостановлено на второй фазе, в связи с тем, что у каждого 20 пациента после эндоваскулярного вмешательства, возникал ишемический инсульт в бассейне стентированной позвоночной артерии. При этом не выявлено никаких преимуществ стентирования позвоночных артерий перед медикаментозным лечением [99].

Детальный анализ осложнений позволил выявить, что НМК наблюдались в основном при стентировании интракраниальных отделов позвоночных артерий, в связи с чем, по итогам данного исследования,

эндоваскулярные вмешательства на интракраниальных отделах позвоночных артерий, категорически не рекомендуются [98,100].

Промежуточные результаты рандомизированного исследования VIST (Vertebral Artery Ischemia Trial), в котором процедура стентирования выполнена у 61 пациента, показали, что в среднеотдаленном периоде после стентирования, нет достоверных различий по частоте возникновения инсульта в группе стентирования и в группе медикаментозного лечения. При этом отмечается тенденция к большему числу НМК в группе медикаментозного лечения. Однако кумулятивный анализ осложнений в виде преходящих НМК и инсультов показал преимущества группы стентирования, где осложнения возникали достоверно реже. Данное исследование еще не окончено, продолжается 3 фаза, в ходе которой будет выявлен важный показатель – снижение риска развития инсульта в обеих группах, тем не менее, промежуточным выводом на данном этапе исследования, является подтверждение факта целесообразности выполнения эндоваскулярных вмешательств у пациентов с «симптомными» стенозами артерий ВББ [95,141].

Основным недостатком представленных исследований является то, что в них изучались только пациенты с «симптомными» стенозами, что вновь не позволяет убедительно говорить о нецелесообразности хирургических вмешательств у пациентов с «асимптомными» стенозами. Тем не менее, результаты данных исследований показывают, что в раннем послеоперационном периоде после проведения стентирования позвоночных артерий, риск развития неврологических нарушений является незначительным. Более того, возникновение инсульта в отдаленном периоде после стентирования позвоночных артерий, также достаточно редкое событие, которое чаще всего не связано с нарушением проходимости стента. Отсюда следует, что сама процедура стентирования является относительно безопасной.

Безопасность эндоваскулярного лечения является значимым аргументом при обсуждении целесообразности выполнения эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, в качестве вторичной профилактики НМК. Кроме того, если сравнить частоту возникающих осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде после стентирования и частоту возникновения НМК у данной когорты пациентов на фоне медикаментозного лечения в различные периоды наблюдения, можно наблюдать существенные различия, не в пользу медикаментозного лечения.

### **1.7. Технические особенности процедуры стентирования позвоночных артерий**

Стентирование позвоночных артерий можно выполнить трансрадиальным, либо трансфеморальным доступом. Направляющий катетер целесообразно устанавливать в подключичную артерию, чуть проксимальнее устья позвоночной артерии.

Принято использовать две эндоваскулярные методики: прямое стентирование, либо стентирование с предварительной преддилатацией места стеноза. Преддилатация требуется в случае выраженного стеноза с кальцификацией.

Для устранения стенозов в I сегменте позвоночной артерии, рекомендуется использовать баллонорасширяемые стенты [109,134]. При стенозах во II сегменте, где сосуд окружен костными образованиями, подходят самораскрывающиеся стенты, предотвращающие компрессию во время движения шеи. Кроме того, для позвоночной артерии диаметром до 4 мм вполне подходят коронарные стенты.

При устьевых поражениях стент должен выступать не более чем на 1мм в просвет подключичной артерии, с последующим выполнением постдилатации на частично оттянутом в просвет подключичной артерии баллонном катетере. Такая протрузия является необходимой, так как бляшка,

расположенная в устье позвоночной артерии, в большинстве наблюдений переходит на подключичную артерию [2,170].

При выполнении операций по восстановлению кровотока в брахиоцефальных сосудах, особое внимание уделяется профилактике эмболических осложнений. К факторам риска дистальной эмболии относятся: мягкая атеросклеротическая бляшка или свежий тромб, медикаментозное лечение (неэффективное предварительное лечение двумя антитромбоцитарными препаратами, резистентность к клопидогрелю, неадекватная гепаринотерапия в процессе операции), резкие движения стента или баллонного катетера, «силовое» проталкивание стента через кальцинированную бляшку, многократные попытки проведения инструментов в извилистую артерию [88].

С учетом гемодинамических и анатомических особенностей целевых сосудов, а также эволюции дизайна и особенностей эндоваскулярного инструментария, используются различные устройства защиты от эмболии во время эндоваскулярных вмешательств, применение которых позволило уменьшить количество осложнений, связанных с эмболией фрагментами атеросклеротической бляшки дистального церебрального русла [151].

Однако, в отличие от стентирования внутренней сонной артерии, операции на позвоночных артериях, чаще всего не предполагают использования устройств защиты от эмболии. При этом имеются сообщения, в которых указывается, что проведение устройств дистальной защиты выше зоны стеноза в позвоночных артериях, может повысить риск операции при критических стенозах и нестабильных бляшках [154].

Кроме того, в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих эффективность защитных устройств у пациентов с поражением артерий ВББ [3]. Тем не менее, в некоторых клинических ситуациях, например, при протяженных критических стенозах устья доминантной или единственной позвоночной артерии, а также при нестандартной анатомии или особенностях локализации атеросклероти-

ческой бляшки, использование устройств дистальной защиты является целесообразным и оправданным [45].

### **1.8. Возможные осложнения эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий**

Анализ представленных выше исследований показал, что риск развития осложнений при стентировании позвоночных артерий достаточно низок [89]. Основной проблемой, с которой сталкиваются специалисты в данной области медицины, является рестеноз ранее имплантированных стентов.

По данным разных авторов, частота рестеноза позвоночной артерии в течение первого года наблюдения, составляет от 1 до 48%, что значительно выше, чем при стентировании сонных артерий [66].

G.A. Antoniou с соавт. (2012) проанализировали опыт 1117 стентирований позвоночных артерий, выполненных у 1099 пациентов. Частота рестеноза в сроки до 1 года составила 23% [80]. Напротив, другие авторы указывают на минимальную частоту рестеноза, которая не превышает 10% [128].

В исследовании SSYL VIA (Stenting of Symptomatic Atherosclerosis Lesion in the Vertebral or Intracranial Arteries), где изучались отдаленные результаты стентирования 18 пациентов со стенозами позвоночных артерий, было показано, что рестенозы более 50%, чаще возникали при стентировании экстракраниальных отделов, по сравнению с интракраниальными, частота которых составила 42,9 и 32,4% соответственно [164].

В этом же исследовании были выявлены предикторы рестеноза стента, имплантированного в позвоночную артерию. К наиболее значимым из них относились, сахарный диабет, локализация стеноза в устье позвоночной артерии, остаточный стеноз в стенте 30% и более, небольшой диаметр стентированного сосуда и пожилой возраст. Кроме того, к повышенному риску развития рестеноза может приводить извитость I сегмента позвоночной артерии.



Также известно, что среди пациентов со стенозами экстракраниальных отделов позвоночных артерий, рестеноз в стенке наблюдается чаще у пациентов с устьевыми поражениями, по сравнению с другими локализациями атеросклеротической бляшки, частота которого может достигать более 65% [66].

Важную роль в развитии рестеноза также играют и гистологические особенности строения стенки позвоночной артерии в области устья. Наличие большого количества эластических и гладкомышечных волокон может приводить к сильному давлению на стентированный сегмент и провоцировать развитие рестеноза [66].

Среди ангиографических факторов риска развития рестеноза следует отдельно отметить степень стеноза в устье позвоночной артерии более 70%, а также «малый» диаметр артерии (менее 4,5мм) [105]. Однако R. Taylor с соавт. (2008) не нашли такой взаимосвязи при анализе 48% рестенозов, выявленных при ангиографии ( $p=0,756$ ) [169].

Существует мнение, что созданный прямолинейный ход артерии после выполнения стентирования, может, вероятнее всего, вызывать противодействие со стороны стенки сосуда, что способствует возвращению артерии в исходное состояние. Однако данный вопрос остается пока неясным и малоизученным [78]. При этом некоторые технические особенности самой процедуры стентирования, также могут рассматриваться в качестве факторов риска развития рестеноза стента в отдаленном периоде наблюдения.

В случае локализации атеросклеротической бляшки в устье позвоночной артерии, считается оптимальным, чтобы дистальный конец стента на 3-5 мм находился за участком повреждения, а проксимальный конец стента на 2-3мм заходил в просвет подключичной артерии. Однако чрезмерное смещение проксимального участка стента в просвет подключичной артерии может приводить к неблагоприятным гемодинамическим условиям и формированию турбулентных областей, создавая условия для рестеноза. Так, например, если стент выступает в подключичную артерию на 0,5 мм, частота

рестеноза может достигать 28%, если от 0,5 мм до 1 см – 36%, 1 см и более – 47% [67].

Предиктором развития рестеноза может быть и протяженность атеросклеротического поражения позвоночной артерии [91].

Y.Lin с соавт. (2006) установили, что длина поражения рассматривается, как источник миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, формирующих неинтиму. При этом отмечено, что при протяженности бляшки до 5 мм, частота рестеноза составляет 21%, от 5 до 10 мм – 29%, от 10 мм и более – 50% [135].

В целом, анализируя результаты проведенных исследований, начиная с 2003 года, следует отметить, что средняя частота рестеноза составляла 38% (интервал от 9,5% до 48%). При этом у большинства пациентов отсутствовали какие-либо клинические симптомы заболевания [50].

Вопрос о выборе стента идеально подходящего для любого сегмента позвоночных артерий, остается открытым. При этом хорошо известно, что периферические самораскрывающиеся и коронарные стенты без лекарственного покрытия, отличаются высокой частотой рестеноза в отдаленном периоде наблюдения.

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием способствовало снижению частоты рестеноза в 10 раз [163,174].

По данным Z. Vajda и соавт. (2009), которые доложили о 48 пациентах, которым выполнено стентирование позвоночных артерий очень короткими стентами, покрытыми паклитакселом, в отдаленном периоде ни у одного пациента не выявлено признаков вертебробазилярной недостаточности. Рестеноз более 50% был выявлен у 6 пациентов. Основным выводом исследования было то, что стентирование устьевых поражений является эффективной процедурой [174].

C.S. Ogivly и соавт. (2010) опубликовали данные о 50 пациентах, из которых 35 пациентам были имплантированы голометаллические стенты, а 15 пациентам – стенты с лекарственным покрытием. Через 21 месяц

наблюдения рестеноз был выявлен у 9 пациентов из группы голометаллических стентов и у 2 пациентов – из группы стентов с лекарственным покрытием [148].

L. Song и соавт. (2012) опубликовали большое исследование, в которое вошли 206 пациентов, которым выполнено стентирование 219 позвоночных артерий. Средний срок наблюдения составил 44,5 месяцев. Рестеноз в отдаленном периоде был выявлен у 6,3% пациентов в группе стентов с лекарственным покрытием и у 20,2% - в группе голометаллических. При этом 4 пациента в группе стентов с лекарственным покрытием перенесли НМК, тогда как в группе голометаллических стентов – 8 пациентов. Авторы сделали вывод, что в ближайшем послеоперационном периоде оба типа стентов имеют одинаковую эффективность и безопасность, однако в отдаленном периоде, стенты с лекарственным покрытием позволяют значительно снизить частоту рестеноза [163].

Напротив, D. Maciejewski и соавт. (2015) отмечают, что через 12 месяцев наблюдения, рестеноз наблюдался лишь у 1 пациента после имплантации голометаллического стента. При этом авторы делают вывод о том, что стентирование является эффективным методом лечения больных со стенозами позвоночных артерий, независимо от типа используемого стента [140].

Таким образом, представленные исследования убедительно демонстрируют эффективность стентов с лекарственным покрытием, по сравнению с голометаллическими при стентировании позвоночных артерий. Однако следует отметить, что во всех опубликованных исследованиях изучались, в основном, стенты с лекарственным покрытием I поколения, либо голометаллические стенты.

Благодаря совершенствованию конструкции коронарных стентов и техники стентирования удалось минимизировать частоту рестеноза стентов, имплантированных в позвоночные артерии. Однако вопрос о пролиферативной реакции интимы, ведущей к развитию рестеноза в

отдаленном послеоперационном периоде после стентирования, остается актуальным. При этом следует отметить отсутствие взаимосвязи между проходимость стента и развитием осложнений, требующих повторных вмешательств [78].

Очевидно, по аналогии с коронарными артериями, что применение стентов с лекарственным покрытием II и III поколения позволит еще больше улучшить результаты лечения больных с поражениями позвоночных артерий. Однако это требует проведения новых исследований.

Более того, в последние годы ведутся исследования по изучению биоабсорбируемых эндопротезов при лечении пациентов с патологией позвоночных артерий. В литературе представлены лишь единичные наблюдения, посвященные данной тематике, что диктует необходимость в проведении новых исследований и дальнейшем изучении эффективности стентов новых поколений, имплантированных в позвоночные артерии [81,168].

Резюмируя представленный литературный анализ, следует отметить, что эндоваскулярные вмешательства у пациентов со стенозами позвоночных артерий, в целом, показали высокую эффективность и безопасность. Вместе с тем, в представленных выше исследованиях, не применялись жесткие критерии оценки полученных результатов, а также современные методы визуализации мозгового кровотока, которые могли бы в большей степени объективизировать полученные результаты. Кроме того, практически во всех существующих исследованиях применялись первые генерации стентов с лекарственным покрытием, либо голометаллические стенты, тогда как результаты применения новых генераций стентов с лекарственным покрытием, а также необходимости применения устройств защиты от эмболии в литературе практически не освещены.

Другой отличительной особенностью существующей доказательной базы является то, что все выводы относительно целесообразности хирургических вмешательств были сделаны в основном для «симптомных»

пациентов, тогда как пациенты с бессимптомными стенозами позвоночных артерий в исследованиях практически не изучались. Также отсутствуют сведения о факторах неблагоприятного прогноза заболевания у больных с бессимптомными стенозами позвоночных артерий.

В связи с этим можно утверждать, что проблема лечения пациентов с патологией позвоночных артерий является достаточно актуальной и малоизученной, а проведение новых исследований, основанных на дифференцированном подходе к выбору стратегии вторичной профилактики НМК у таких пациентов, накопление доказательной базы по эффективности различных хирургических стратегий, возможно позволит улучшить прогноз основного заболевания.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре сердечно – сосудистой хирургии ФНМО Медицинского института РУДН в ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» в период с 2009 по 2020 г.

Исследование включало 2 этапа.

*I этап* проходил с 2009 по 2013 год, еще до выхода каких-либо рекомендаций по лечению заболеваний периферических артерий. На данном этапе изучались 2 группы пациентов. В I группу вошли пациенты с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, которым вторичная профилактика НМК проводилась комбинированным способом - стентирование позвоночных артерий в сочетании с медикаментозной терапией, а во II группу – такие же пациенты, которые получали только медикаментозное лечение.

В группе I была дополнительно проведена слепая рандомизация методом «конвертов», в ходе которой, сформировались 2 подгруппы – Ia и Ib.

В подгруппу Ia – вошли пациенты, которым эндоваскулярное вмешательство выполняли с использованием устройств защиты от эмболии, а в подгруппу Ib – пациенты, у которых во время вмешательства не использовались устройства защиты от эмболии.

Непосредственные результаты лечения оценивались в период госпитализации пациента в стационаре. Отдаленные сроки наблюдения планировали через 12, 24 и 36 месяцев.

*Бессимптомными* называются стенозы, которые в течение последних 6 месяцев до визита пациента к профильному специалисту, не способствовали развитию нарушений мозгового кровообращения [75].

**Критерии включения** пациентов в исследование:

- пациенты с бессимптомными стенозами позвоночных артерий (50-95%);
- диаметр позвоночных артерий не менее 3,0 и не более 5 мм;

- наличие негрубых общемозговых и очаговых симптомов, соответствующих начальной (асимптомной) стадии дисциркуляторной энцефалопатии (по Е.В. Шмидту).

**Критерии исключения:**

- стенозы интракраниальных отделов позвоночных артерий;
- наличие спонтанной диссекции артерии по данным цифровой рентгенконтрастной ангиографии;
- массивный кальциноз артерий;
- невозможность длительно наблюдать за пациентом, в связи с наличием тяжелого сопутствующего заболевания;
- наличие постоянного электрокардиостимулятора;
- фибрилляция предсердий у пациентов, которые не принимают постоянную антикоагулянтную терапию;
- декомпенсированная сердечная недостаточность.

В 2013 году, после выхода Европейских рекомендаций по лечению заболеваний периферических артерий, исследование было временно приостановлено, тем не менее, продолжалась оценка отдаленных результатов лечения в намеченные ранее сроки. На основании полученных данных, был проведен сравнительный анализ результатов лечения в обеих группах. Во II группе, среди пациентов, которым проводилась медикаментозная профилактика НМК, дополнительно выполнен факторный анализ клинических, анамнестических и инструментальных параметров и признаков, способных негативно влиять на прогноз заболевания.

Основываясь на результатах проведенного анализа, с 2014 года был возобновлен *II этап исследования*, в ходе которого была сформирована новая группа пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, у которых присутствовал хотя бы один из факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга.

Методом «конвертов», все пациенты на данном этапе исследования, были рандомизированы в 2 группы – А и В.

В группу А - вошли пациенты, которым вторичная профилактика НМК проводилась комбинированным способом - стентирование позвоночных артерий стентами с лекарственным покрытием последних генераций в сочетании с медикаментозной терапией, а в группу В – такие же пациенты, которые получали только медикаментозное лечение.

Схема предоперационного обследования пациентов, а также сроки и алгоритм оценки отдаленных результатов лечения, не отличались на обоих этапах исследования.

### *Периоды исследования*

#### **Отбор пациентов**

На данном этапе всем пациентам выполнялись лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ в 12 отведениях, мониторинг ЭКГ по Холтеру, трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, церебральная рентгенконтрастная ангиография.

Пациент был осмотрен неврологом, кардиологом, сердечно – сосудистым хирургом и врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, которые в ходе всех проведенных исследований, принимали совместное решение либо о медикаментозном лечении пациентов, либо о целесообразности комбинированной вторичной профилактики НМК, включая выполнение эндоваскулярного вмешательства [53].

Оценка неврологического статуса включала детальную оценку функций черепно-мозговых нервов (ЧМН), двигательной, чувствительной систем, системы статики и координации, высших корковых функций, функционального состояния психоэмоциональной и вегетативной систем.



Уровень тревожно-депрессивных расстройств оценивался с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS. Состояние когнитивной функции пациентов оценивали при помощи нейропсихологического обследования с использованием краткой шкалы оценки психического статуса – MMSE.

При выявлении кохлеарного, кохлео-вестибулярного, вестибуло-атактического, дискоординаторного синдромов, для консультации привлекали ЛОР - врача, который выполнял аудиометрическое обследование, исследование вызванных слуховых потенциалов, отоневрологического обследования, стабилотрии (в том числе с пробами на зрительную стимуляцию). Задачей исследований в подобных ситуациях являлось исключение патологии ЛОР - органов.

Консультация офтальмолога проводилась пациентам с синдромом зрительных нарушений (как стойких, так и преходящих), проводилась. Исследовались острота зрения, внутриглазное давление, проводили осмотр глазного дна, выполнялась офтальмометрия, по показаниям - исследование вызванных зрительных потенциалов.

Пациенты с сахарным диабетом и патологией щитовидной железы были консультированы эндокринологом, с последующим подбором соответствующей терапии.

При наличии сопутствующей кардиальной патологии, по назначению кардиолога, выполнялись пробы с физической нагрузкой (велоэргометрия, стресс-эхокардиография с добутамином). В случае наличия доказанной ишемии миокарда, пациентам проводилась коронарография с последующим решением вопроса о выполнении реваскуляризации миокарда.

### **Распределение пациентов в исследуемые группы**

На I этапе исследования, согласно критериям включения пациенты распределялись в группу комбинированного либо медикаментозного лечения. Во время эндоваскулярного вмешательства, как составляющей комбинированного подхода к вторичной профилактике НМК, пациентам

были имплантированы как голометаллические стенты, так и стенты с лекарственным покрытием.

В группе I была проведена дополнительная рандомизация в подгруппы, в зависимости от использования устройств защиты от эмболии.

На II этапе исследования, рандомизация методом «конвертов» производилась изначально. При этом в группе комбинированного подхода, эндоваскулярное вмешательство выполнялось с использованием лекарственным покрытием последних генераций. Обязательным условием включения в исследование было наличие хотя бы одного из факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга.

Пациентам, которым планировалось выполнить стентирование позвоночных артерий, обязательно назначалась двойная антиагрегантная терапия, которая включала в себя препараты ацетилсалициловой кислоты (75-100мг/сутки) и ингибиторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (клопидогрел - 75 мг/сутки), как минимум, за 5 дней до вмешательства. Для фармакологической поддержки эндоваскулярного вмешательства был использован антикоагулянт гепарин в дозе 75-100 ЕД/кг. Продолжительность приема двойной антиагрегантной терапии после процедуры стентирования составляла минимум 6 месяцев.

### **Повторные визиты**

Повторные визиты пациентов для оценки отдаленных результатов лечения планировались – через 12, 24 и 36 месяцев от начала исследования.

Во время повторных визитов проводилось физикальное обследование пациентов, обязательные консультации неврологом и кардиологом, оценивалась приверженность к медикаментозному лечению.

В случае необходимости, проводилась коррекция медикаментозной терапии, в зависимости от уровня артериального давления, показателей холестерина, ЛПНП. Кроме того, с учетом сопутствующей патологии, дополнительно назначалась антиангинальная и гипогликемическая терапия,

коррекция которой осуществлялась согласно соответствующим рекомендациям [35,41,179].

Также, при повторных визитах выполнялись лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, мониторинг ЭКГ по Холтеру, трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов.

Пациентам, которым выполнялось стентирование позвоночных артерий, выполнялась контрольная церебральная ангиография.

## **2.2. Определения и критерии оценки результатов исследования**

В основу исследования вошла известная классификация стадий дисциркуляторной энцефалопатии, предложенной Е.В. Шмидт (1985) [72]:

I – начальная стадия: **асимптомная** (эпизодические головные боли, ощущение тяжести в голове, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, снижение памяти и внимания, нарушения сна) или с очаговой рассеянной неврологической симптоматикой (головокружение, неустойчивость при ходьбе с легкими и нестойкими анизорефлексией, глазодвигательной недостаточностью, симптомами орального автоматизма, астенией, снижением памяти).

II – **умеренно выраженная**: наличие явного неврологического синдрома (оживление рефлексов орального автоматизма, недостаточность VII и XII пар ЧМН по центральному типу, координаторные и глазодвигательные расстройства, пирамидная недостаточность, амиостатический синдром), нейропсихологических изменений, включая снижение критики к своему состоянию и эмоционально-личностные нарушения (когнитивные нарушения, слабодушие).

III – **выраженная**: сочетание нескольких неврологических и нейропсихологических синдромов, свидетельствующих о многоочаговом поражении головного мозга. У большинства больных имеются когнитивные

нарушения. При этом вследствие нарушения самокритики отмечается уменьшение жалоб.

**Госпитальный период** - время от поступления пациента в стационар и до момента его выписки из стационара.

**Ангиографический успех вмешательства** - остаточный стеноз в стенте менее 20%, кровоток TIMI 3, отсутствие видимых признаков диссекций и мальпозиции страт стента.

**Клинический успех вмешательства** – ангиографический успех в совокупности с отсутствием осложнений таких, как смерть, ТИА или инсульт в течение всего периода госпитализации.

Любые нарушения мозгового кровообращения или смерть, развившиеся в течение первых 48 часов, считались осложнениями, связанные с вмешательством.

**Критерии оценки непосредственных результатов:** осложнения во время эндоваскулярного вмешательства – спазм артерии, диссекция, разрыв, НМК, смерть на фоне возникших осложнений.

**Критерии оценки отдаленных результатов (первичная конечная точка):** суммарная частота расстройств мозгового кровообращения (ТИА или инсульт), смерть от сердечно – сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда).

**Вторичная конечная точка:** частота рестеноза по данным цифровой ангиографии, приверженность пациентов к приему лекарственных препаратов, достижение целевого уровня общего холестерина (4,5 ммоль/л и менее, липопротеинов низкой плотности менее 2,7 ммоль/л, триглицеридов – менее 1,7 ммоль/л).

**Приверженность к лечению** – регулярный (ежедневный) прием назначенных лекарственных препаратов, в течение всего периода наблюдения. В зависимости от указанных критериев, приверженность к лечению разделяли на **высокую** – прием не менее 80% назначенных

препаратов; **среднюю** – прием 60-80% назначенных препаратов; **низкую** – менее 60% назначенных препаратов.

**Рестеноз стента** - уменьшение просвета стента на 50% и более по данным цифровой ангиографии.

### 2.3. Методы исследования и лечения

Все пациенты были госпитализированы в отделение сердечно – сосудистой хирургии, где им проводилось клинично-инструментальное обследование. Среди инструментальных методов выполнялось ЭКГ в 12 отведениях, мониторинг ЭКГ по Холтеру, трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, церебральная рентгенконтрастная ангиография.

При осмотре обращалось внимание на цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек, области сердца, выполнялось измерение артериального давления и ЧСС, определение индекса массы тела (ИМТ).

ИМТ – отношение массы тела в кг к росту, выраженному в м<sup>2</sup>. Масса тела считалась избыточной при ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>, при ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> фиксировалось ожирение.

#### *Лабораторные методы исследования*

Включали качественную и количественную оценку состава крови и мочи. В биохимическом анализе крови особое внимание уделялось исследованию углеводного и липидного спектра, включающего определение уровня общего холестерина, а также липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, глюкозы крови натощак и гликозилированного гемоглобина. Кроме того, всем пациентам выполнялась коагулограмма и определялись электролиты плазмы крови.

Лабораторные исследования проводили при поступлении пациента в стационар, а также при повторных визитах, для контроля отдаленных результатов лечения и приверженности к медикаментозной терапии.

Гиперлипидемию регистрировали при повышении уровня общего холестерина более 4,5 ммоль/л, ЛПНП более 2,7 ммоль/л, уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л [139].

Нарушение углеводного обмена диагностировалось в соответствие с критериями ВОЗ: гликозилированный гемоглобин (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ , уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л или капиллярной крови  $\geq 6,1$  ммоль/л, уровень глюкозы через 2 часа  $\geq 11,1$  ммоль/л, при приеме внутрь 75,0 г глюкозы [101].

#### *Инструментальные методы диагностики и шкалы*

#### **Электрокардиография (ЭКГ)**

Выполнялось по общепринятой стандартной методике регистрации в 12 грудных отведениях (три стандартных, три усиленных и шесть грудных отведений I, II, III, aVL, aVR, aVF, V1-V6). ЭКГ регистрировалась в положении пациента лежа на спине, натощак, после 10-15 минутного отдыха. В каждом отведении регистрировалось не менее 4 сердечных циклов, при скорости движения бумаги 50 мм/сек. ЭКГ проводилась при поступлении и перед выпиской пациента из стационара, а также во время эндоваскулярного вмешательства у пациентов, которым выполнялось стентирование позвоночной артерии. Также регистрация ЭКГ проводилась на каждом повторном визите пациента при оценке отдаленных результатов исследования.

У пациентов с нарушениями ритма сердца, а также для выявления эпизодов безболевого ишемии, проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

### **Велоэргометрия**

Проба проводилась в несколько ступеней по методике непрерывно возрастающих нагрузок до достижения субмаксимальной ЧСС или других общепринятых критериев прекращения пробы. Исследование начинали с предварительной регистрации ЭКГ покоя в 12 отведения в горизонтальном положении и в положении сидя. Пробу начинали с минимальной нагрузки мощностью 25 Вт, которую увеличивали каждые 3 минуты на величину 25 Вт до момента прекращения пробы.

Поводом для завершения исследования было появление клинических или электрокардиографических признаков ишемии, либо при достижении субмаксимальной ЧСС (75% от максимальной ЧСС для данного возраста).

Проба считалась положительной в случае появления объективных признаков ишемии: депрессия или подъем сегмента ST более 1 мм. Проба считалась отрицательной при достижении пациентом субмаксимальной ЧСС без клинических симптомов и ЭКГ-признаков ишемии. Пробу расценивали как сомнительную при условии возникновения приступа стенокардии без ЭКГ-признаков ишемии, одышки, снижения артериального давления, нарушения ритма или проводимости у лиц без установленной ранее ишемической болезни сердца, а также депрессии сегмента ST менее 1 мм или в случае, когда тест не был доведен до диагностических критериев.

В ходе выполнения исследования, обращали внимание на длительность ишемических изменений в восстановительном периоде. Толерантность к физической нагрузке расценивалась как низкая при достижении пороговой мощности нагрузки 50 Вт, средняя – от 75 до 100 Вт и высокая –125 Вт и выше [36].

### **Трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ)**

Для развернутой оценки морфофункциональных параметров сердца всем пациентам проводили трансторакальное эхокардиографическое исследование с использованием фазированного секторного датчика 1,5-3,6 МГц. Функция

миокарда оценивалась с помощью двухмерной ЭХОКГ и доплер-ЭХОКГ на основе анализа скоростных, временных и объемных показателей внутрисердечной гемодинамики [132].

Оценка локальной сократительной функции, для которой использовали традиционную интерпретацию нарушений сокращения миокарда: равномерное утолщение эндокарда в фазу систолы – **нормокинез**, уменьшение утолщения эндокарда в одной из зон в систолу по сравнению с остальными участками – **гипокинез**, отсутствие утолщения эндокарда в систолу в одном из участков – **акинез**, парадоксальное движение сердечной мышцы в систолу – **дискинез** [14,49].

Оценка глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) проводилась по величине общей фракции выброса (ФВ ЛЖ), которая определялась по формуле:  $ФВ\ ЛЖ = КДО - КСО / КДО \times 100\%$ .

Исследование выполнялось при поступлении больного в стационар, а также на повторных визитах пациента, по назначению кардиолога, с целью исключения кардиальной патологии.

### **Фармакологическая стресс-эхокардиография с добутамином**

Метод выполнялся для верификации ишемии миокарда, по назначению врача кардиолога, у пациентов с клинической картиной ишемической болезни сердца, а также в целях определения жизнеспособности дисфункционального миокарда левого желудочка, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

*Внутривенное введение добутамина в периферическую вену.* Под контролем ЭКГ, при отсутствии каких-либо изменений, вводился добутамин с начальной скоростью 10 мкг/кг в минуту. При отсутствии нарушений локальной сократимости левого желудочка, доза добутамина увеличивалась до 20, 30 и 40 мкг/кг в минуту каждые 3 минуты.

У больных с исходными изменениями на ЭКГ начальная скорость инфузии добутамина составляла 5 мкг/кг в минуту. При отсутствии



нарушений локальной сократимости левого желудочка, доза увеличивалась до 10, 15 и 20 мкг/кг в минуту каждые 5 минут. При отрицательном результате, производилось увеличение дозы до 30 и 40 мкг/кг в минуту с интервалом в 3 минуты.

Если при введении добутамина в дозе 40 мкг/кг в минуту не удавалось индуцировать ишемию миокарда, выполнялось дополнительное внутривенное введение атропина болюсами по 0,3 мг вплоть до 1,2 мг.

Эхокардиографическое изображение фиксировали исходно в покое и в конце каждой ступени. Исследование выполнялось в четырех основных проекциях: парастернальной левожелудочковой по длинной и короткой оси, апикальной четырехкамерной и апикальной двухкамерной.

На протяжении всего исследования выполнялась непрерывная запись ЭКГ и измерение артериального давления.

#### *Критерии прекращения пробы*

- достижение ЧСС, составляющей более 85% от максимальной для данного возраста;
- возникновение признаков ишемии миокарда (стенокардия, изменение сегмента ST на ЭКГ или выраженные нарушения локальной сократимости левого желудочка);
- введение максимально возможной дозы фармакологического препарата;
- развитие приступа стенокардии или ее эквивалентов;
- появление угрожающих нарушений проводимости и ритма в виде частых политопных, групповых, ранних желудочковых экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма;
- повышение систолического артериального давления более 230 мм рт.ст., диастолического артериального давления более 130 мм рт.ст.

Расчет индекса движения стенки левого желудочка в покое и на последней ступени стресс-теста с использованием модели 17-сегментов: сумма баллов (1 – нормальная сократимость данного сегмента, 2 – гипокинезия, 3 – акинезия, 4 – дискинезия).

*Оценка результатов пробы.* **Нормальным** считали результат при отсутствии нарушений локальной сократимости в покое и во время стресс-теста. **Ишемия миокарда** – нарушения сократимости более двух сегментов на пике стресс – теста или двухфазный ответ на низкие и высокие дозы добутамина у больных с нарушенной локальной сократимостью миокарда до начала теста. **Патологический неишемический результат** – нарушение сократимости как минимум одного сегмента до начала пробы, не меняющееся во время стресс - теста. **Неинформативный** – преждевременное прерывание стресс – теста или не интерпретируемые результаты визуализации [48].

Существенные изменения ЭКГ без возникновения нарушений локальной сократимости не считались критериями положительного теста.

### **Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий**

Исследование выполнялось в качестве скринингового метода диагностики атеросклеротического процесса в позвоночных артериях, а также оценки морфологических и функциональных характеристик кровотока в сосудах ВББ с помощью цветного дуплексного сканирования на ультразвуковой системе экспертного класса VIVID 7 (фирмы «General Electric», США).

Методика исследования экстракраниальный сегментов артерий в В-режиме заключалась в двустороннем последовательном изучении особенностей их анатомического расположения, визуализации просвета и стенки сосуда, а также оценке характера и показателей скорости кровотока с помощью линейного датчика с частотой излучения 5,0-7,0 МГц, а также конвексного датчика с частотой излучения 2,0-9,0 МГц.

Локация проксимального сегмента позвоночной артерии выполнялась на уровне VII шейного позвонка. Датчик устанавливается по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Дистальные сегменты артерии лоцировались по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы под

сосцевидным отростком. Для исключения экстравазальной компрессии пациенту рекомендовалось плавно повернуть голову в противоположную сторону (при этом учитывалась динамика шума, компрессии, турбулентности кровотока). При извитостях, компрессиях и стенозах определялся характерный шум компрессии, увеличивалась линейная скорость кровотока с изменением спектра в виде турбулентности или расщепления пиков. Дистальнее препятствия эти изменения уменьшались.

При наличии стеноза позвоночной артерии до 50% компрессия гомолатеральной общей сонной артерии вызывала появление или усиление шума компрессии. Иногда (при гипоплазии, стенозах) позвоночную артерию удавалось лоцировать только при компрессии общей сонной артерии.

Величина линейной скорости кровотока по позвоночным артериям зависела от диаметра артерии. Низкая скорость кровотока без признаков турбулентности (четкая спектрограмма) являлась признаком гипоплазии позвоночной артерии. При окклюзии - позвоночная артерия не лоцировалась. Кроме того, затруднения визуализация позвоночной артерии наблюдались при анатомических особенностях шейного отдела позвоночника [14,57].

Исследование выполнялось при поступлении пациента в стационар, при выписке из стационара и на каждом из повторных визитов для оценки отдаленных результатов.

### **Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)**

Метод выполнялся с целью более четкой визуализации сосудистого русла, причем как в двух, так и в трехмерной проекции, а также оценки анатомических взаимоотношений с костными структурами. Контрастное усиление, выполняемое во время проведения МСКТ, позволяло оценить состояние цереброваскулярного кровообращения. К преимуществам метода высокое пространственное разрешение, а также визуализация не только просвета, но и стенки сосуда и окружающих его мягких тканей, возможность реконструкции в 3D-проекциях, значительное сокращение лучевой нагрузки

по сравнению с классической цифровой субтракционной ангиографией [70].

### **Магнитно-резонансная томография головного мозга**

Исследование выполнялось на этапе предоперационного отбора пациентов в исследование, с целью исключения объективных признаков органического поражения головного мозга. К признакам органического поражения мозга относили: наличие диффузного поражения белого вещества (лейкоареоз) в перивентрикулярной зоне, лакунарных (3-5 мм) и более крупных очагов в базальных ганглиях, таламусе, мосте, мозжечке, белом веществе лобных долей и других структурах головного мозга, а также признаки церебральной атрофии в виде расширения желудочковой системы и корковых борозд [175].

При обнаружении признаков органического поражения головного мозга, пациенты не включались в исследование.

### **Церебральная рентгенконтрастная ангиография**

На дооперационном этапе исследование проводилась всем пациентам, с целью анатомической идентификации поражения. Кроме того, ангиография выполнялась при каждом из повторных визитов пациентов, которым было выполнено стентирование позвоночных артерий, для оценки отдаленных результатов.

Ангиографическое исследование у большинства пациентов выполнялось под местной анестезией, трансфеморальным доступ по методике Сельдингера. С меньшей частотой исследование выполнялось трансрадиальным и трансбрахиальным доступом, в особенности у пациентов с патологией аорто - подвздошного сегмента, либо на фоне приема антикоагулянтных препаратов.

Первым этапом выполнялась обзорная грудная аортография в левой кривой проекции, благодаря которой, удавалось достаточно четко

дифференцировать анатомию всех брахиоцефальных артерий от устья до места вхождения в череп. В последующем, выполнялась селективная катетеризация брахиоцефальных артерий с помощью диагностических катетеров Judkins Right 4.0 (6F), либо катетеров SIM 1 (2) (6F) или Heard Hunter (при особенностях анатомического отхождения устьев артерий от аорты или брахиоцефального ствола).

Исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий выполнялось в передне-задней и боковой, либо в косых проекциях использовались неионные низко-, или изоосмолярные контрастные вещества (омнипак, визипак). Дозу контрастного вещества определяли из расчета 1 мл на 1 кг массы тела, но, как правило, она не превышала 50-60 мл при проведении аортографии, 10-15 мл - при проведении селективной ангиографии подключичных артерий и брахиоцефального ствола, а также 5-8 мл - при селективной ангиографии сонных артерий. После визуализации экстракраниальных отделов позвоночных артерий, выполнялась визуализация интракраниальных отделов.

### **Коронарография**

Показания к проведению исследования определялись врачом кардиологом, на основании ранее выполненных неизвазивных ЭКГ-нагрузочных тестов, в ходе которых, у пациентов было доказано наличие ишемии миокарда.

Исследование выполнялось под местной анестезией трансфеморальным или трансрадиальным доступом по методике Сельдингера. Использовались диагностические катетеры диаметром 6F типа Judkins или катетер Amplatz I-III, в случае нестандартного анатомического отхождения устья левой коронарной артерии. В некоторых случаях, при нестандартном отхождении устья ПКА, катетеризация выполнялась катетером 3DRC. Величина кривизны катетера зависела от размера восходящей аорты.

Катетеризация ЛКА осуществлялась в передне-задней проекции. Катетер проводился до левого синуса аорты, а далее располагали коаксиально на 2-3мм вглубь ствола левой коронарной артерии, без упора в стенку артерии. После первого пробного контрастирования левой коронарной артерии, медленно, вводили 250-1000 мкг нитроглицерина в зависимости от исходного уровня артериального давления.

При выполнении исследования использовались рентгенконтрастные водорастворимые, йодсодержащие, неионные, изо – и низкоосмолярные контрастные вещества - «Омнипак 350» и «Визипак 320» (фирмы «GE»), которые вводили вручную, 20мл шприцом в количестве 7-8 мл со скоростью 2-3 мл/сек.

Коронарография левой коронарной артерии выполнялась в следующих проекциях: AP; RAO 0-15° CAU 30-35°; LAO 0-15° CRA 30 35°; RAO 15-30° CRA 20-30°; LAO 40-50° CAU 25-30°; LAO 90°.

Ангиография правой коронарной артерии проводилась в следующих проекциях: LAO 30-40°; RAO 35-45°; LAO 0-15° CRA 20-30°; AP.

Оценка результатов коронарографии осуществлялась количественным способом с помощью специально интегрированных в компьютерную систему ангиографической установки программ. Расчеты выполнялись в фазу конечной диастолы (при отсутствии наложения ветвей друг на друга), в ортогональной проекции с наилучшей визуализацией стеноза. После выполнения калибровки системы с использованием известного диаметра концевой части коронарного катетера проводилось измерение длины поражения и референсного диаметра артерии [3,14].

### **Шкала MMSE (Mini-mental State Examination)**

Краткая шкала оценки психического статуса. Является наиболее эффективной методикой для оценки состояния когнитивных функций (кратковременной и оперативной памяти, способности к концентрации внимания, понимания обращенной речи, восприятия речи на слух и в

письменном виде, праксиса). Она состоит из шести блоков: «ориентация во времени», «ориентация в месте», «восприятие», «концентрация внимания», «память» и «речевые функции».

Результат дает общее представление о функции внимания и состоянии оперативной памяти к отсроченному воспроизведению, функции перевода информации из краткосрочного сохранения в долговременное. Оценивается способность понимать обращенную речь, функция активной речи, восприятие речи на слух и в письменном виде, узнавание предметов и способность к их правильному наименованию, праксис.

Максимальный результат 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Количество баллов от 24 до 27 – преддеменция; 20-23 – деменция легкой степени; 11-19 – деменция средней выраженности; 0-10 – тяжелая деменция.

### **Шкала тревоги и депрессии HADS**

Шкала составлена из 14 утверждений, и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть). Каждому утверждению соответствовало 4 варианта ответа, отражающего градации выраженности признака и кодирующегося по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность).

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой части в отдельности:

- 0-7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8- 10 баллов субклинически выраженная тревога /депрессия;
- 11 баллов и выше клинически выраженная тревога / депрессия.

## **Методика эндоваскулярного вмешательства на позвоночных артериях**

Вмешательство выполнялось под местной анестезией. В большинстве клинических наблюдений был использован трансфеморальный доступ. Однако в некоторых ситуациях, при патологии аорто-подвздошного сегмента, операция выполнялась трансрадиальным, либо трансбрахиальным доступом.

После пункции правой или левой общей бедренной артерии проводился проводник диаметром 0,035" или 0,038" дюйма до нисходящей аорты. По проводнику проводили и устанавливали интродьюсер. Внутривенно вводили гепарин из расчета 100 ед./кг массы тела. Далее в подключичную артерию или брахиоцефальный ствол, чуть проксимальнее устья позвоночной артерии, устанавливался направляющий катетер Judkins Right 4.0 (6F), либо длинный интродьюсер (Multipurpose).

Манипуляции в области пораженного сегмента артерии, выполнялись с помощью функции «road map». Выполнение вмешательства осуществлялось на фоне постоянного мониторинга ЭКГ, пульсоксиметрии и непрямого измерения АД с интервалом измерения 5-10мин.

В просвет артерии проводился коронарный проводник диаметром 0,014" дюймов. Использовались следующие проводники: ATW, HT Whisper ES («AbbottVascular», США), Pilot 50 («AbbottVascular», США), Fielder («Asahi», Япония).

На первом этапе исследования, когда изучалась целесообразность использования устройств, для защиты от эмболии, в одной из изучаемых подгрупп (Ia), операции выполнялись с использованием устройств, для защиты от эмболии. Использовались устройства Filter Wire (фирмы «Boston Scientific»).

На втором этапе исследования, все вмешательства выполнялись без применения устройств, для защиты от эмболии.



Вмешательства выполнялись в основном без предилатации стенозировавшего участка.

В исследовании были использованы только баллонорасширяемые коронарные стенты. Диаметр стента подбирался на основании данных цифровой количественной ангиографии таким образом, чтобы он соответствовал дистальному сегменту артерии. Протрузия стента в подключичную артерию при стентировании I сегмента позвоночной артерии, составляла 2-3 мм [14].

На различных этапах исследования были использованы следующие виды коронарных стентов: стенты с лекарственным покрытием - «Taxus», «Promus», «Synergy» (фирмы «Boston Scientific»), «Nobori» (фирмы «Terumo»), Xience V, Prime, Expedition (фирмы «Abbott Vascular»); голометаллические стенты – «Multi Link» (фирмы «Abbott Vascular»).

После окончания вмешательства выполнялась контрольная ангиография с обязательной визуализацией интракраниальных отделов, минимум в двух перпендикулярных проекциях, оценка неврологического статуса.

Гемостаз выполнялся мануальным способом с последующим наложением на область пункции давящей повязки, либо с использованием механических ушивающих устройств – ExoSeal, PerClose.

#### **2.4. Статистическая обработка полученных результатов исследования**

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 для MS Windows. Полученные результаты клинического исследования анализировали с помощью методов вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\delta$ ), средней ошибки средней арифметической ( $m$ ). Качественные признаки описывали простым указанием количества и доли в процентах для каждой категории.

Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае, когда закон

распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован t-критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни (U-тест). Значения по группам в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Сопоставление групп по изучаемым параметрам проводили, используя критерии: U-критерий Манна—Уитни, точный Фишера, критерий Вальда—Вольфовица. Для анализа сопряженности применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами –t-критерий, а для множественного сравнения использовались F-критерий и критерий Ньюмена-Кейлса. Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с помощью теста Гехана-Вилкоксона.

Оценку эффективности проводимого лечения проводили согласно принципам доказательной медицины по показателям снижения относительного и абсолютного риска осложнений, отношения шансов (ОШ). Для оценки времени до наступления неблагоприятного исхода (инсульт, преходящие НМК), строили кривые дожития Каплана-Мейера. Оценку значимости предполагаемых факторов риска осуществляли с помощью многофакторного анализа, а также методов логистической регрессии, корреляционного анализа. Сравнение факторов друг с другом осуществляли с помощью log-рангового теста. Применяли также модель пропорциональных рисков Кокса для оценки силы влияния различных факторов на исход. Статистически достоверными считали различия при величине  $p < 0,05$  [43,63].

## ГЛАВА III

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, УЧАСТВОВАВШИХ В ИССЛЕДОВАНИИ

#### 3.1. Пациенты, включенные в исследование на I этапе

На I этапе, в исследование вошли 100 пациентов, которые были распределены в 2 группы. Группу I (n=44) – составляли пациенты, которым вторичная профилактика НМК проводилось комбинированным методом – стентирование позвоночных артерий в сочетании с медикаментозной терапией, а группу II (n=56) – пациенты, которым проводилось только медикаментозное лечение.

Группа I была дополнительно рандомизирована в 2 подгруппы – Ia и Ib, в зависимости от использования устройства для защиты от эмболии.

Подгруппу Ia (n=22) составили пациенты, у которых во время стентирования позвоночных артерий были использованы устройства для защиты от эмболии, а подгруппу Ib (n=22) – пациенты, у которых стентирование проводилось без использования устройств, для защиты от эмболии.

Среди всех пациентов преобладали мужчины, которых было 79,5 и 91,1% соответственно обеим группам (p=0,1743). Средний возраст пациентов составил  $61,25 \pm 9,89$  лет в I группе и  $61,38 \pm 8,91$  лет – во II группе (p>0,05).

Данные анамнеза пациентов и демографические характеристики представлены в *табл.1*.

В целом, изучаемые группы были сопоставимы по клинико–демографическим характеристикам. Достоверные различия между группами наблюдались по частоте встречаемости артериальной гипертензии и сопутствующего атеросклероза артерий нижних конечностей, которая была выше во II группе. Кроме того, более 60% пациентов были курильщики, примерно у 40% пациентов их каждой группы встречалось ожирение, у 25% пациентов – сопутствующая ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, а у половины пациентов – гиперхолестеринемия.

Сахарный диабет II типа и нарушение ритма сердца встречались в равных соотношениях в обеих группах, частота которых составила примерно 20%.

**Таблица 1**

**Клинико-демографическая характеристика пациентов основных групп**

Показатель	I группа n=44	II группа n=56	P
Пол: мужской, абс., % женский, абс., %	35 (79,5) 9 (20,5)	51 (91,1) 5 (8,9)	0,1743
Средний возраст, лет	61,25±9,89	61,38±8,91	0,9472
Средний показатель ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,89±6,33	27,93±4,88	0,9700
Ожирение, абс., %	17 (38,6)	20 (35,7)	0,9269
Табакокурение, абс., %	29 (65,9)	33 (66,1)	0,8449
Гиперхолестеринемия, абс., %	20 (45,5)	31 (55,4)	0,4343
Отягощенный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям, абс., %	12 (27,3)	16 (28,6)	0,9356
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс., %	4 (9,1)	10 (17,9)	0,3352
Ишемическая болезнь сердца с доказанной ишемией миокарда, абс, %	10 (22,7)	14 (25,0)	0,9774
ХСН (NYHA), абс., %	9 (20,5)	14 (25,0)	0,7666
Сахарный диабет II типа, абс., %	6 (13,6)	12 (21,4)	0,4565
Фибрилляция/трепетание предсердий, абс., %	8 (18,2)	12 (21,4)	0,8799
Артериальная гипертензия, абс., %	23 (52,3)	41 (73,3)	<b>0,0398</b>
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс., %	4 (9,1)	14 (25,0)	<b>0,0303</b>

*при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено*

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдались симптомы, которые соответствовали начальной (асимптомной) стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Все симптомы были условно разделены на 3 группы: общемозговые, очаговые и дисфункцию черепно-мозговых нервов (табл. 2).

**Таблица 2**

**Клинические симптомы дисциркуляторной энцефалопатии**

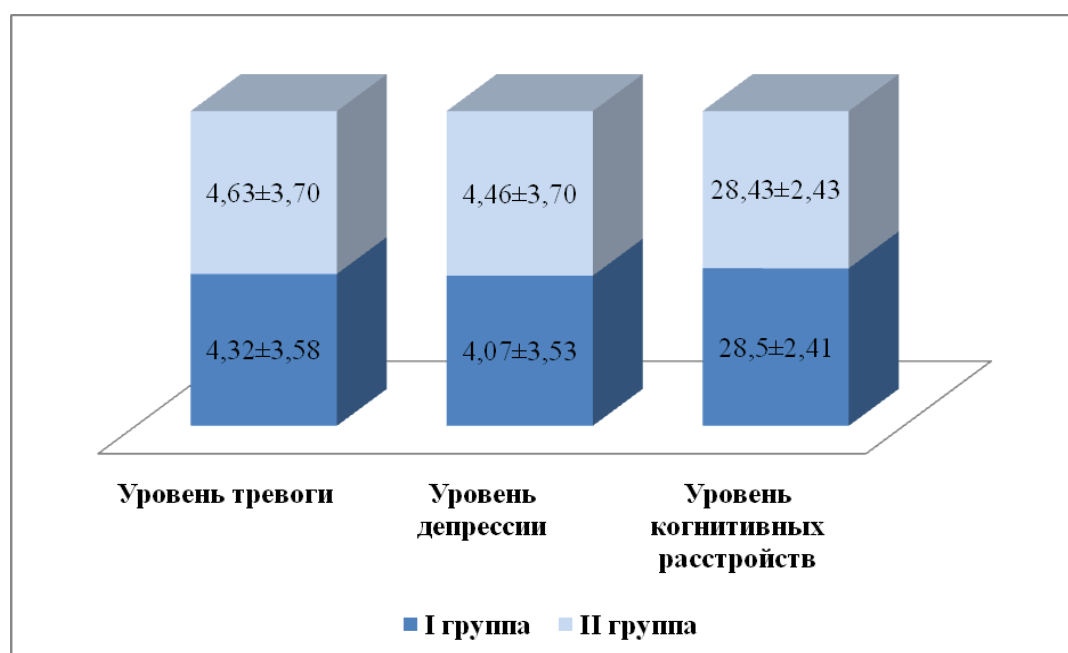
Показатель	I группа n=44	II группа n=56	p
Общемозговые симптомы, абс., %	45 (80,4)	34 (77,3)	0,8977
Дисфункция ЧМН, абс., %	12 (21,4)	12 (27,3)	0,6575
Очаговые симптомы, абс., %	17 (30,4)	14 (31,8)	0,9514

*при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено*

Удельный вес общемозговых симптомов в группах составлял 80,4 и 77,3% соответственно ( $p=0,8977$ ). Наиболее часто отмечалось головокружение несистемного характера, провоцируемая эмоциональными и интеллектуальными нагрузками, иногда сопровождающаяся тошнотой, ухудшение памяти и шум в голове. Около половины пациентов предъявляли жалобы на общую слабость.

Дисфункция ЧМН наблюдалась у 21,4 и 27,3% пациентов ( $p=0,6575$ ) и проявлялась в виде легких глазодвигательных расстройств (ограничения объема движения глазных яблок, снижения конвергенции). Негрубая очаговая симптоматика была представлена в виде незначительного вестибуло-атакического, пирамидного и паркинсонического синдромов.

Уровень исходного эмоционального уровня пациентов, включенных в исследование, представлен на *рис. 1*.



$p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено

**Рисунок 1 – сравнительный анализ исходного эмоционального фона и когнитивного статуса пациентов в группах**

Анализируя средние показатели уровня тревоги, депрессии, а также когнитивных расстройств, можно отметить, что у пациентов, включенных в исследование, состояние исходного эмоционального фона было

удовлетворительным. Все показатели находились на уровне нормальных значений и не различались между группами ( $p>0,05$ ).

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в *табл.3*.

Таблица 3

## Ангиографическая характеристика пациентов основных групп

Показатель	I группа n=44	II группа n=56	P
Количество пораженных артерий			
- одностороннее поражение, абс.,%	38 (86,4)	47 (83,9)	
- двухстороннее поражение, абс.,%	6 (13,6)	9 (16,1)	0,9550
Сочетанное поражение позвоночной артерии и ВСА/ОСА, абс.,%	6 (13,6)	12 (21,4)	0,4565
Односторонняя окклюзия позвоночной артерии, абс.,%	3 (6,8)	4 (7,1)	0,7402
Диаметр позвоночной артерии, мм	3,97±0,65	3,87±0,63	0,4089
Протяженность поражения, мм	15,95±4,1	14,43±3,45	<b>0,0332</b>
Средняя степень стенозирования просвета артерии, %	78,14±10,68	78,61±9,69	0,8182
Кальциноз, абс.,%	5 (11,4)	9 (16,1)	0,7016
Замкнутый Виллизиев круг, абс.,%	38 (86,4)	49 (87,5)	0,8952
Незамкнутый Виллизиев круг, абс.,%	6 (13,6)	7 (12,5)	
Извитость позвоночной артерии, абс.,%	4 (9,1)	8 (14,3)	0,6287

*при  $p>0,05$  – достоверных различий не выявлено*

В таблице показано, что по ангиографическим характеристикам, изучаемые группы были сопоставимы. Различия наблюдались по показателю протяженности атеросклеротического поражения, которое составило в I и II группах 15,95±4,1 и 14,43±3,45 мм соответственно ( $p=0,0332$ ).

У пациентов обеих групп наблюдалось, преимущественно, одностороннее поражение позвоночной артерии. Тем не менее, встречалось и двухстороннее поражение, которое диагностировано у 13,6 и 16,1% пациентов соответственно в I и II группах ( $p=0,9550$ ). Кроме того, у 13,6 и 21,4% пациентов соответственно, наблюдалось сочетанное поражение позвоночной артерии и сонных артерий ( $p=0,4565$ ), а у 6,8 и 7,1% соответственно ( $p=0,7402$ ), встречались односторонние окклюзии позвоночной артерии.

Поражения позвоночных артерий, осложненные кальцинозом, наблюдались у 11,4% пациентов из I группы и у 16,1% пациентов – из II

группы ( $p=0,7016$ ). Незамкнутый Виллизиев круг встречался у 13,6 и 12,5% пациентов соответственно I и II группам ( $p=0,8952$ ).

Распределение пациентов, в зависимости от локализации атеросклеротической бляшки в позвоночной артерии, представлено в *табл.4*.

**Таблица 4**

**Локализация атеросклеротической бляшки в позвоночной артерии  
среди пациентов основных групп**

Показатель	I группа n=44	II группа n=56	P
I сегмент, абс.,%	37 (84,1)	48 (85,7)	0,9421
II сегмент, абс.,%	5 (11,4)	6 (10,7)	0,9663
III сегмент, абс.,%	2 (4,5)	2 (3,6)	0,8257

*при  $p>0,05$  – достоверных различий не выявлено*

В основном, у пациентов основных групп, наблюдалось поражение I сегмента позвоночной артерии. При этом следует отметить, что по локализации атеросклеротического поражения, группы достоверно не различались.

Изучаемые подгруппы - Ia Ib, были также проанализированы по основным ангиографическим характеристикам (*табл.5*).

**Таблица 5**

**Ангиографическая характеристика пациентов изучаемых подгрупп**

Показатель	Ia n=22	Ib n=22	P
Количество пораженных артерий - одностороннее поражение, абс.,%	19 (86,4)	19 (86,4)	0,6604
- двухстороннее поражение, абс.,%	3 (13,6)	3 (13,6)	
Сочетанное поражение позвоночной артерии и ВСА/ОСА, абс.,%	3 (13,6)	3 (13,6)	0,6604
Односторонняя окклюзия позвоночной артерии, абс.,%	0	3 (13,6)	0,2316
Диаметр позвоночной артерии, мм	4,05±0,56	3,9±0,73	0,4573
Протяженность поражения, мм	15,0±3,74	16,91±4,31	0,1241
Средняя степень стенозирования просвета артерии, %	80,68±11,05	75,59±9,89	0,1149
Кальциноз, абс.,%	4 (18,2)	1 (4,5)	0,3421
Замкнутый Виллизиев круг, абс.,%	17 (77,3)	21 (95,5)	0,1875
Незамкнутый Виллизиев круг, абс.,%	5 (22,7)	1 (4,5)	
Извитость позвоночной артерии, абс.,%	3 (13,6)	1 (4,5)	0,6000

*при  $p>0,05$  – достоверных различий не выявлено*

Следует отметить, что оперированные пациенты, которые были рандомизированы в подгруппы, в зависимости от использования устройств защиты от эмболии, были полностью сопоставимы между собой.

Распределение пациентов, в зависимости от локализации атеросклеротической бляшки в позвоночной артерии в изучаемых подгруппах, представлено в *табл. 6*.

**Таблица 6**

**Локализация атеросклеротической бляшки в позвоночной артерии в изучаемых подгруппах**

Показатель	Ia n=22	Ib n=22	P
I сегмент, абс., %	19 (86,4)	18 (81,8)	0,2346
II сегмент, абс., %	2 (9,1)	3 (13,6)	0,2033
III сегмент, абс., %	1 (4,5)	1 (4,5)	0,6959

*при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено*

В таблице показано, что изучаемы подгруппы по локализации атеросклеротического поражения не различались. Поражение I сегмента позвоночной артерии наблюдалось у 86,4% пациентов из подгруппы Ia и у 81,8% пациентов – из подгруппы Ib ( $p=0,2346$ ).

На I этапе исследования пациентам из I группы были имплантированы как стенты с лекарственным покрытием I поколения, так и голометаллические стенты (*табл. 7*).

В таблице представлена сравнительная характеристика имплантируемых стентов в рандомизированных подгруппах Ia и Ib. Изучаемые подгруппы были полностью сопоставимы, как по поколениям имплантированных стентов, так и по их размерным параметрам. При этом следует отметить, что у 50% пациентов из подгруппы Ia и у 40,9% пациентов – из подгруппы Ib, были имплантированы голометаллические стенты ( $p=0,7621$ ).



Таблица 7

**Характеристика имплантированных стентов среди пациентов  
изучаемых подгрупп**

Показатель	Ia n=22	Ib n=22	P
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	3,9±0,45	3,82±0,68	0,6498
Средняя длина имплантированных стентов, мм	18,09±3,93	18,91±4,26	0,5116
Количество имплантированных стентов с лекарственным покрытием (сиролимус), абс.,%	7 (31,8)	8 (36,4)	0,7621
Количество имплантированных стентов с лекарственным покрытием (паклитаксел), абс.,%	4 (18,2)	5 (22,6)	
Количество имплантированных голOMETаллических стентов, абс.,%	11 (50,0)	9 (40,9)	

Анализ исходных показателей липидного и углеводного спектра крови представлен в табл.8 и 9.

Таблица 8

**Результаты лабораторных исследований липидного и гликемического  
профиля в основных группах**

Показатель	I группа n=44 95% ДИ	II группа n=56 95% ДИ	P
Общий холестерин, ммоль/л; M[Q1;Q2]	5,2 [4,5;6,0]	5,25 [4,5;6,0]	0,8484
ЛПВП, □ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,25 [1,0;1,5]	1,1 [0,9;1,7]	0,6610
ЛПНП, □ммоль/л; M[Q1;Q2]	2,7 [2,5;3,5]	3,2 [2,5;3,8]	0,2567
Триглицериды, □ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,4 [1,2;1,8]	1,5 [1,1;1,8]	0,9168
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; M[Q1;Q2]	4,8 [4,3;5,4]	5,15 [4,5;6,0]	0,2467
Уровень гликозилированного гемоглобина, %; M[Q1;Q2]	5,15 [4,4;5,8]	5,4 [4,5;6,0]	0,5009

*при p>0,05 – достоверных различий не выявлено*

По представленным исходным лабораторным показателям, основные группы достоверно не различались и были полностью сопоставимы. Следует отметить, что средние показатели уровня глюкозы натощак, а также гликозилированного гемоглобина, находились в пределах рекомендуемых норм, согласно действующим рекомендациям [101].

Таблица 9

**Результаты лабораторных исследований липидного и гликемического профиля в изучаемых подгруппах**

Показатель	Ia n=22 95% ДИ	Ib n=22 95% ДИ	P
Общий холестерин, ммоль/л; M[Q1;Q2]	5,25 [4,5;6,0]	4,9 [4,4;6,0]	0,9203
ЛПВП, ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,15 [1,0;1,5]	1,4 [1,0;1,6]	0,3788
ЛПНП, ммоль/л; M[Q1;Q2]	2,95 [2,5;3,4]	2,7 [2,4;3,7]	0,8857
Триглицериды, ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,4 [1,3;1,8]	1,4 [1,2;1,9]	0,7661
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; M[Q1;Q2]	4,8 [4,3;5,5]	4,9 [4,1;5,2]	0,4265
Уровень гликозилированного гемоглобина, %; M[Q1;Q2]	5,25 [4,4;6,2]	5,05 [4,2;5,6]	0,3233

*при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено*

Учитывая, что пациенты, вошедшие в исследование, имели высокий риск развития сердечно – сосудистых осложнений, средние показатели ЛПНП во II группе, были выше рекомендуемых значений согласно действующим рекомендациям [139].

Средние показатели уровня общего холестерина, находились, казалось бы, в пределах допустимых референсных значений, однако, учитывая высокий сердечно – сосудистый риск всех пациентов, важно отметить, что данные показатели превышали рекомендуемые значения для данной группы пациентов [139].

Изучаемые подгруппы Ia и Ib, также были полностью сопоставимы между собой по показателям исходного липидного и углеводного профиля групп сравнения ( $p > 0,05$ ). При этом показатели углеводного профиля находились в пределах допустимых норм, а показатели общего холестерина и ЛПНП, несмотря на допустимые референсные значения, также были выше рекомендуемых значений для пациентов с высоким сердечно – сосудистым риском [139].

### 3.2. Пациенты, включенные в исследование на II этапе

Изначально на II этапе исследования было отобрано 72 пациента, которые были рандомизированы в 2 группы – А и В. Однако до начала основного этапа, 2 пациента из группы А, несмотря на подписанное добровольное согласие, отказались от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, в группу А – вошли 34 пациента, которым вторичная профилактика НМК проводилась комбинированным методом – стентирование позвоночных артерий с использованием стентов с лекарственным покрытием последних генераций в сочетании с медикаментозной терапией, а в группу В – 36 пациентов, которым проводилось только медикаментозное лечение.

У всех пациентов из группы А, стентирование позвоночных артерий выполнялось без использования устройств защиты от эмболии.

Среди всех пациентов преобладали мужчины, которых было 82,4 и 83,3% соответственно обеим группам ( $p=0,4236$ ). Средний возраст пациентов составил  $60,79 \pm 9,76$  лет в группе А и  $60,03 \pm 9,0$  лет – в группе В ( $p=0,7335$ ).

Данные анамнеза пациентов и демографические характеристики представлены в *табл. 10*.

Изучаемые группы были полностью сопоставимы по клинико–демографическим характеристикам. Достоверных различий по каким-либо признакам между группами не наблюдались. Следует отметить, что на II этапе исследования, по сравнению с I этапом, отмечается более отягощенный коморбидный фон пациентов. Так, например, у 40% наблюдалось ожирение, при этом средние показатели индекса массы тела всех пациентов находились на уровне избыточной массы тела.

Кроме того, более 60% пациентов были курильщики, более 80% страдали артериальной гипертензией, примерно 50% - различного рода нарушениями ритма сердца, примерно 70% пациентов – ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью на фоне гиперхолестеринемии, среди которых, практически у 40% - в анамнезе

перенесенный инфаркт миокарда. Сахарный диабет II типа наблюдался примерно у трети пациентов, а половина пациентов, включенных в исследование, имели отягощенный наследственный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям.

Таблица 10

**Клинико-демографическая характеристика пациентов**

Показатель	Группа А n=34	Группа В n=36	P
Пол: мужской, абс., % женский, абс., %	28 (82,4) 6 (17,6)	30 (83,3) 6 (16,7)	0,423
Средний возраст, лет	60,79±9,76	60,03±9,0	0,733
Средний показатель ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,44±6,67	28,11±5,6	0,823
Ожирение, абс., %	15 (44,1)	15 (41,7)	0,836
Табакокурение, абс., %	21 (61,8)	24 (66,7)	0,669
Гиперхолестеринемия, абс., %	24 (70,6)	30 (83,3)	0,204
Отягощенный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям, абс., %	12 (35,3)	19 (58,3)	0,141
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс., %	11 (32,4)	14 (38,9)	0,568
Ишемическая болезнь сердца с доказанной ишемией миокарда, абс, %	25 (73,5)	24 (66,7)	0,531
ХСН (NYHA), абс., %	19 (55,9)	24 (66,7)	0,354
Сахарный диабет II типа, абс., %	9 (26,5)	11 (30,6)	0,705
Фибрилляция/трепетание предсердий, абс., %	15 (44,1)	19 (52,8)	0,468
Артериальная гипертензия, абс., %	30 (88,2)	33 (91,7)	0,632
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс., %	7 (20,6)	11 (30,6)	0,340

*при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено*

У всех пациентов, включенных в исследование, также наблюдались симптомы, которые соответствовали начальной (асимптомной) стадии дисциркуляторной энцефалопатии (табл. 11).

Таблица 11

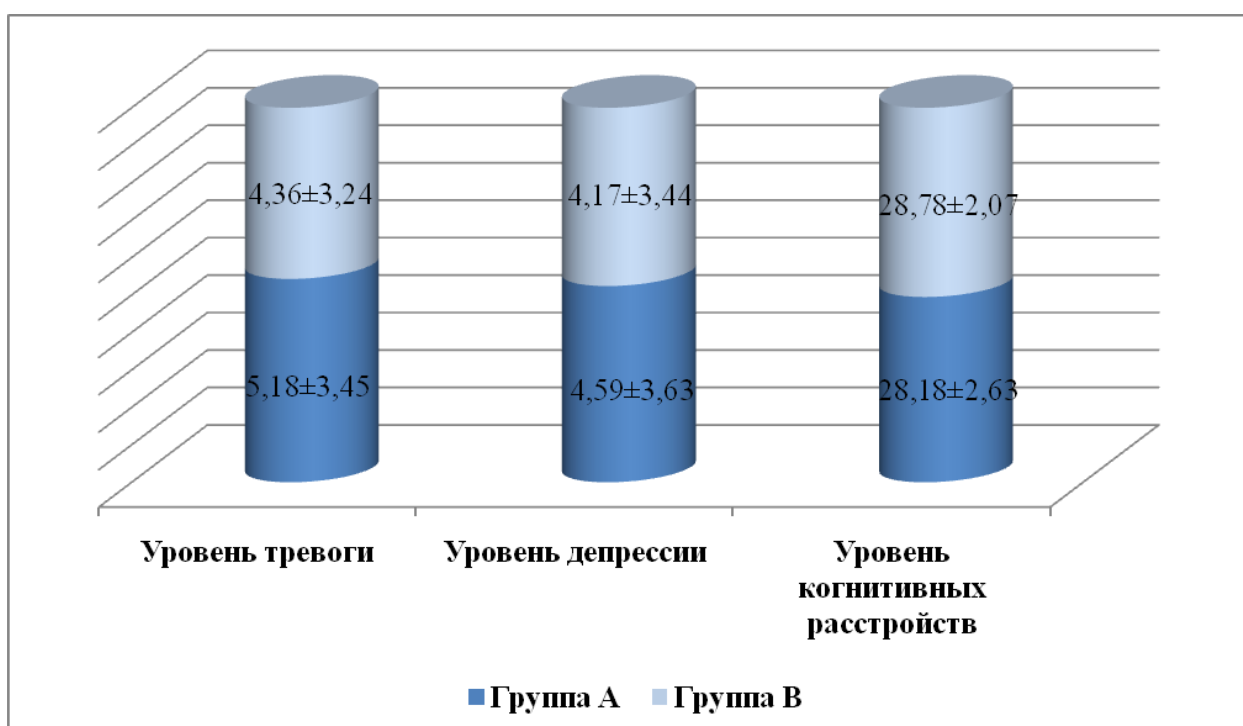
**Клинические симптомы дисциркуляторной энцефалопатии**

Показатель	Группа А n=34	Группа В n=36	P
Общемозговые симптомы, абс., %	29 (85,3)	29 (80,6)	0,754
Дисфункция ЧМН, абс., %	10 (29,4)	7 (19,4)	0,408
Очаговые симптомы, абс., %	13 (38,2)	18 (50,0)	0,347

*при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено*

Удельный вес общемозговых симптомов составил 82,9% и наблюдался у 58 человек, участвовавших в исследовании; дисфункции черепно-мозговых нервов - 24,3% и наблюдалась у 17 пациентов; негрубой очаговой симптоматики – 44,3%, была представлена в виде незначительного вестибуло-атакического, пирамидного и паркинсонического синдромов и наблюдалась у 31 пациента.

Уровень исходного эмоционального уровня пациентов, включенных в исследование, представлен на *рис. 2*.



$p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено

**Рисунок 2 – сравнительный анализ исходного эмоционального фона и когнитивного статуса пациентов в группах**

Анализируя средние показатели уровня тревоги, депрессии, а также когнитивных расстройств, можно отметить, что у пациентов, включенных в исследование, состояние исходного эмоционального фона было удовлетворительным. Все показатели находились на уровне нормальных значений и не различались между группами ( $p > 0,05$ ).

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в *табл. 12*.

Таблица 12

## Ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа А n=34	Группа В n=36	P
Количество пораженных артерий - одностороннее поражение, абс., % - двухстороннее поражение, абс., %	27 (79,4) 7 (20,6)	27 (75) 9 (25)	0,665
Сочетанное поражение позвоночной артерии и ВСА/ОСА, абс., %	10 (29,4)	11 (30,6)	0,917
Односторонняя окклюзия позвоночной артерии, абс., %	4 (11,8)	5 (13,9)	0,791
Диаметр позвоночной артерии, мм	3,8±0,48	4,1±0,67	<b>0,039</b>
Протяженность поражения, мм	15,65±4,04	14,89±3,84	0,423
Средняя степень стенозирования просвета артерии, %	77,12±11,22	80,83±9,89	0,145
Кальциноз, абс., %	7 (20,6)	8 (22,2)	0,868
Замкнутый Виллизиев круг, абс., %	27 (79,4)	28 (77,8)	0,868
Незамкнутый Виллизиев круг, абс., %	7 (20,6)	8 (22,2)	
Извитость позвоночной артерии, абс., %	6 (17,6)	10 (27,8)	0,398

*при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено*

В таблице показано, что по ангиографическим характеристикам, изучаемые группы, в целом, были сопоставимы. Достоверные различия между группами наблюдались по среднему показателю исходного диаметра позвоночной артерии, который составил в группах А и В - 3,8±0,48 и 4,1±0,67 мм соответственно ( $p=0,039$ ).

Наблюдалось, преимущественно, одностороннее поражение позвоночной артерии. Тем не менее, двухстороннее поражение более чем у 20%. Кроме того, по сравнению с I этапом исследования, следует отметить, что сочетанное поражение позвоночной и сонной артерии, кальциноз артерий, чрезмерная извитость, а также незамкнутый Виллизиев круг, встречались чаще и наблюдались у 20-30% пациентов. При этом частота встречаемости односторонних окклюзий позвоночных артерий, была также немного выше, по сравнению с I этапом и наблюдалась у 11,8 и 13,9% пациентов соответственно группам А и В.

Распределение пациентов, в зависимости от локализации атеросклеротической бляшки в позвоночной артерии, представлено в табл.13.

Таблица 13

**Локализация атеросклеротической бляшки в позвоночной артерии**

Показатель	Группа А n=34	Группа В n=36	P
I сегмент, абс.,%	29 (85,3)	30 (83,3)	>0,05
II сегмент, абс., %	4 (11,8)	4 (11,1)	
III сегмент, абс.,%	1 (2,9)	2 (5,6)	

при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено

В основном, у пациентов наблюдалось поражение I сегмента позвоночной артерии. При этом следует отметить, что по локализации атеросклеротического поражения, группы достоверно не различались.

На данном этапе исследования, всем пациентам из группы А, были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Так, стенты II поколения были имплантированы 13 пациентам (38,2%), III поколения – 14 пациентам (41,2%), а IV поколения – 7 пациентам (20,6%).

Средняя длина стентов составила  $18,41 \pm 3,81$  мм, а средний диаметр стентов –  $3,78 \pm 0,46$  мм.

Анализ исходных показателей липидного и углеводного спектра крови представлен в *табл.14*.

Таблица 14

**Результаты лабораторных исследований липидного и гликемического профиля**

Показатель	Группа А n=34 95% ДИ	Группа В n=36 95% ДИ	P
Общий холестерин, ммоль/л; M[Q1;Q2]	5,95 [5,3;6,4]	5,95 [5,8;6,5]	0,5884
ЛПВП, □ ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,15 [1,0;1,5]	1,0 [0,9;1,4]	0,2125
ЛПНП, □ ммоль/л; M[Q1;Q2]	3,35 [2,6;3,5]	3,35 [3,2;3,5]	0,1342
Триглицериды, □ ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,8 [1,4;1,9]	1,8 [1,4;2,0]	0,6363
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; M[Q1;Q2]	4,9 [4,4;5,5]	4,9 [4,1;5,7]	0,5248
Уровень гликозилированного гемоглобина, %; M[Q1;Q2]	5,0 [4,3;6,0]	5,0 [4,4;5,7]	0,8107

при  $p > 0,05$  – достоверных различий не выявлено

По представленным исходным лабораторным показателям, группы достоверно не различались и были полностью сопоставимы. Следует отметить, что средние показатели уровня глюкозы натощак, а также

гликозилированного гемоглобина, находились в пределах рекомендуемых норм, согласно действующим рекомендациям [101]. Однако средние показатели атерогенных фракций липидного спектра, с учетом категории риска пациентов по развитию сердечно – сосудистых осложнений, существенно превышали рекомендуемые значения, а также были выше, чем у пациентов на I этапе исследования [139].

Следует особо подчеркнуть, что на II этапе исследования, пристальное внимание уделялось приему пациентом назначенных ранее лекарственных препаратов, и при включении в исследование, приоритеты отдавались пациентам, которые регулярно принимали рекомендованную медикаментозную терапию и отличались высокой приверженностью к лечению (суммарный прием не менее 80% назначенных препаратов) (рис.3).



*p > 0,05 – достоверных различий не выявлено*

**Рисунок 3 – приверженность пациентов к лечению на первом визите исследования**

Как показано на рисунке, основное количество пациентов, участвовавших в исследовании, имели высокую приверженность к лечению (76,5 и 77,8% соответственно группам А и В).



Учитывая представленные данные, в целом, регулярность приема препаратов к моменту первого визита пациентов, составила 85,3% в группе А и 80,6% - в группе В ( $p=0,419$ ).

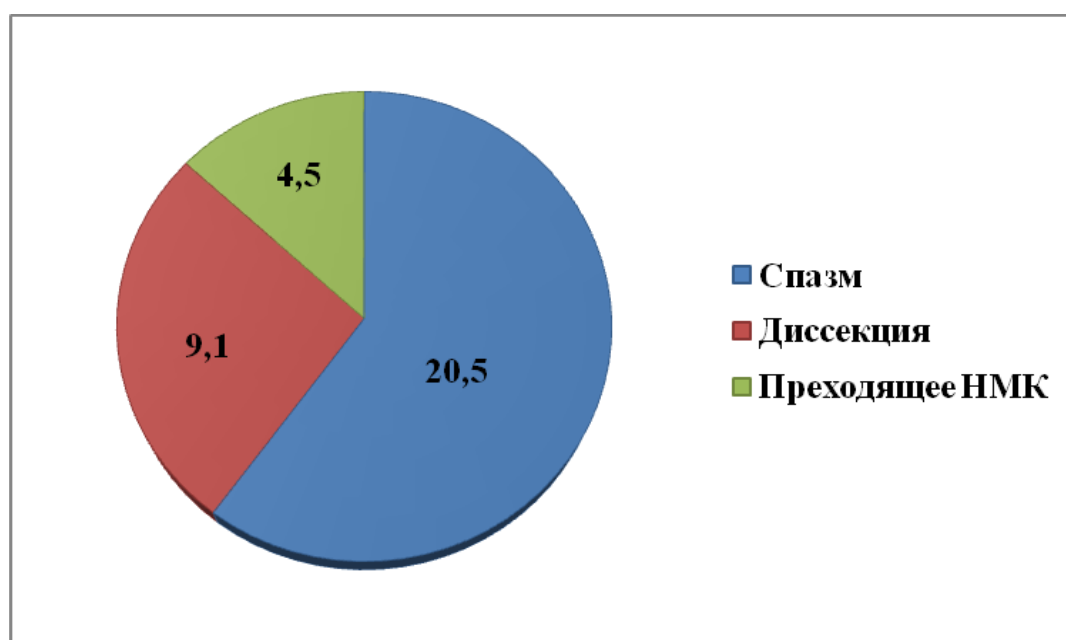
Наилучшие показатели были продемонстрированы в отношении приема гипотензивных и антиагрегантных препаратов, которые принимали 94% пациентов из обеих групп, тогда как показатель приема статинов, был несколько ниже и составлял 79,4 и 80,6% пациентов, соответственно группам А и В ( $p=0,570$ ).

## ГЛАВА IV

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНЫМИ СТЕНОЗАМИ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ

#### 4.1. Непосредственные и отдаленные результаты лечения на I этапе исследования

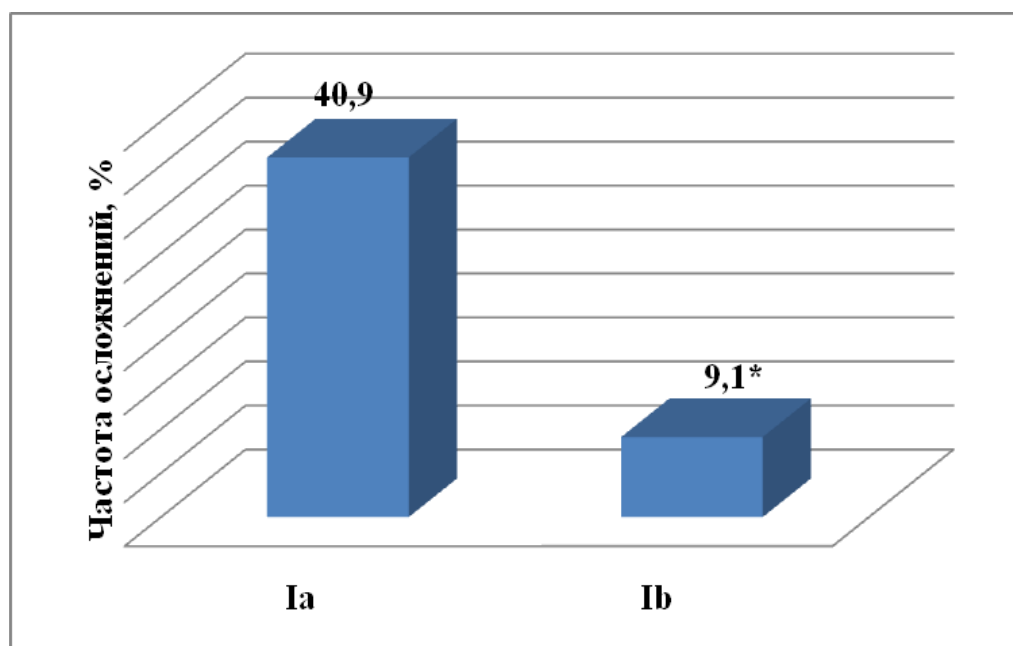
На I этапе исследования стентирование позвоночных артерий было выполнено у 44 пациентов, которые входили в I группу. Летальных исходов во время вмешательства не было. Суммарная частота всех осложнений в группе составила 25%. Возникшие осложнения были нами классифицированы в 2 группы: большие, которые включали инсульт и переходящие НМК, и малые - спазм и диссекция артерии (рис.4).



**Рисунок 4 - структура интраоперационных осложнений**

Малые осложнения встречались чаще, по сравнению с большими, наблюдались у 20 и 4,5% соответственно ( $p=0,0367$ ). Инсульт во время вмешательства не был зарегистрирован ни у одного пациента в обеих подгруппах.

При дополнительном анализе соответствующих подгрупп было выявлено, что в подгруппе Ia, при использовании устройств защиты от эмболии во время эндоваскулярного вмешательства, частота осложнений была достоверно выше и составила 40,9%, по сравнению с подгруппой Ib, где осложнения наблюдались у 9,1% пациентов (рис.5).



\* $p=0,0367$ - показатели достоверно различались

**Рисунок 5 – частота осложнения во время стентирования в изучаемых подгруппах**

Структура и частота возникших осложнений в изучаемых подгруппах, представлена в табл. 15.

**Таблица 15**

**Частота интраоперационных осложнений в подгруппах**

Осложнение	Ia (n=22)	Ib (n=22)	P
Спазм, абс., %	7 (31,8)	2 (9,1)	0,0482
Диссекция, абс.,%	4 (18,2)	0	0,0359
Преходящее НМК, абс.,%	2 (4,5)	0	0,4692
Инсульт, абс.,%	0	0	-

Изучаемые подгруппы достоверно различались по частоте возникновения спазма и диссекции артерий, которые чаще наблюдались в подгруппе Ia, где использовались устройства защиты от эмболии. При этом в

данной подгруппе у 2 (4,5%) пациентов наблюдались преходящие НМК. В подгруппе Ib, периоперационных НМК не наблюдалось.

Все пациенты в удовлетворительном состоянии были выписаны из стационара. В дальнейшем продолжено динамическое наблюдение.

Отдаленные результаты были прослежены у всех пациентов. Частота достижения жесткой первичной конечной точки представлена в *табл.16*.

**Таблица 16**

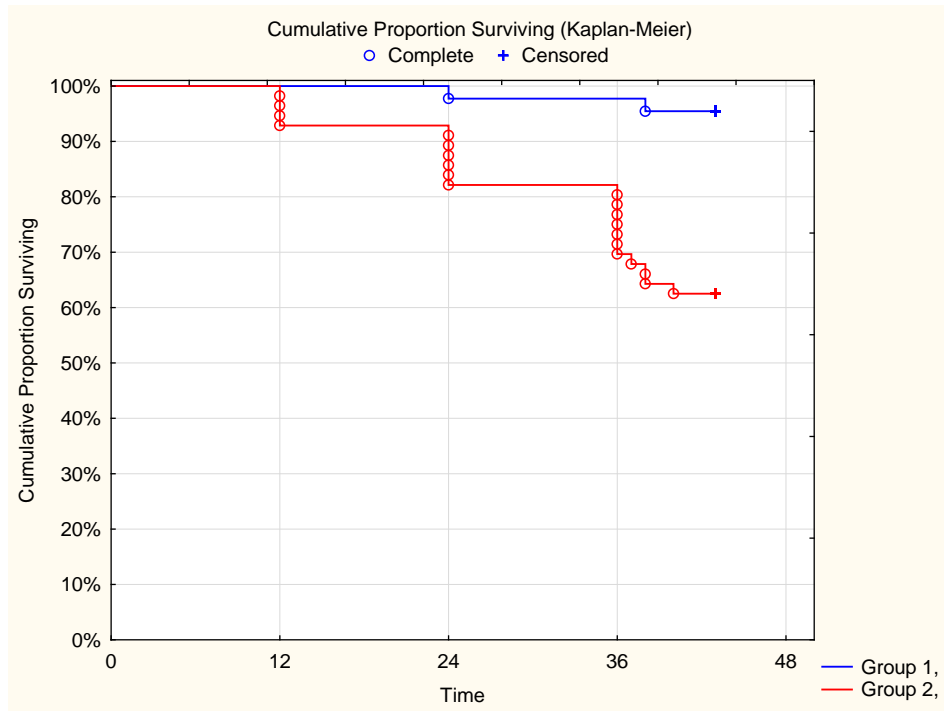
**Частота больших сердечно – сосудистых осложнений в отдаленные периоды наблюдения**

Вид осложнения	I группа (n=44)	II группа (n=56)	$\chi^2$ - Пирсона	P
<b>Через 12 месяцев</b>				
Инсульт/ ТИА, абс.,%	0	4 (7,1)	3,274	0,1952
Кардиальные осложнения, абс.,%	2 (4,5)	4 (7,1)	0,295	0,9055
<b>Через 24 месяца</b>				
Инсульт / ТИА, абс.,%	1 (2,3)	6 (10,7)	2,697	0,2122
Кардиальные осложнения, абс.,%	1 (2,3)	6 (10,7)	2,697	0,2122
<b>Через 36 месяцев</b>				
Инсульт / ТИА, абс.,%	1 (2,3)	11 (19,6)	6,785	<b>0,0191</b>
Кардиальные осложнения, абс.,%	1 (2,3)	9 (16,1)	5,324	<b>0,0515</b>

Показано, что с увеличением периода наблюдения, прослеживается отчетливый рост количества мозговых (инсульт, ТИА) и кардиальных (инфаркт миокарда) осложнений у пациентов из II группы, по сравнению с пациентами из I группы.

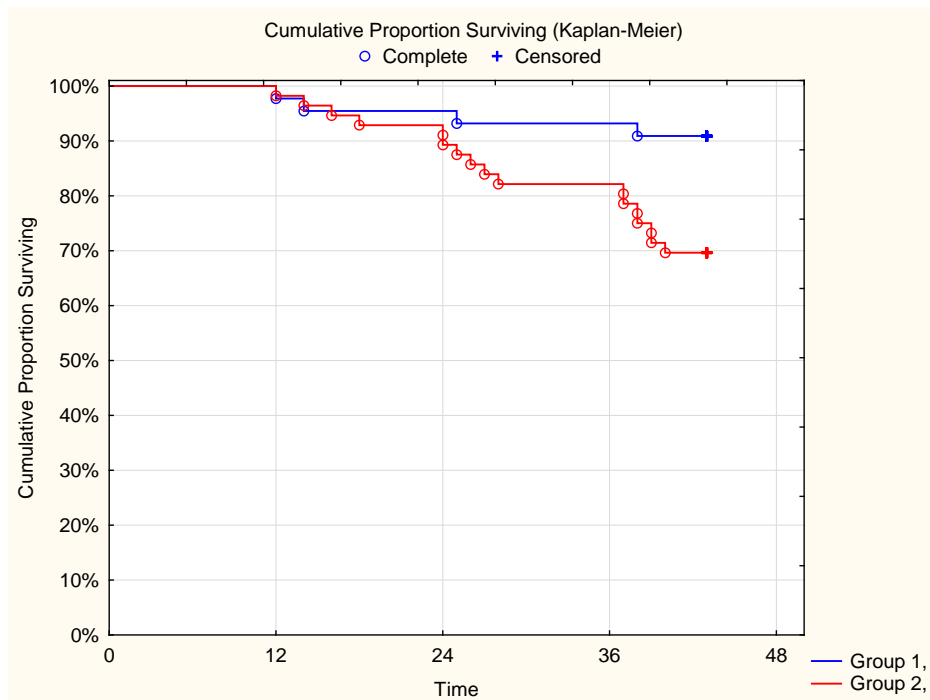
Так, если к 24 месяцу наблюдения частота больших мозговых и кардиальных осложнений у пациентов II группы составляла по 10,7% соответственно, то к 36 месяцу, она достигла 19,6 и 16,1% соответственно. При этом в I группе, частота подобных осложнений находилась на неизменном уровне и составляла 2,3%. Тем не менее, достоверные различия по частоте осложнений между группами наблюдалось лишь к 36-му месяцу.

Динамика выживаемости, в зависимости от развития осложнений, представлена на *рис 6 и 7*.



Log-Rank Test  $WW = -9,006$  Sum = 21,643 Var = 5,3867 Test statistic = -3,88027  $p = 0,00010$

**Рисунок 6 - сравнительный анализ выживаемости, свободной от больших мозговых осложнений (группы I и II)**

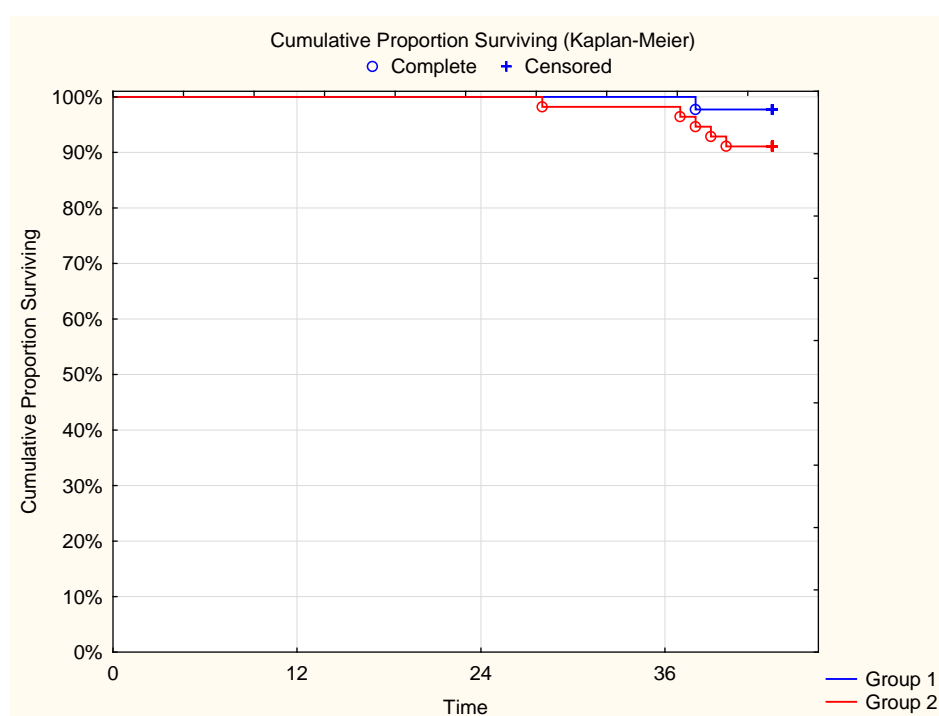


Log-Rank Test  $WW = -5,691$  Sum = 20,565 Var = 5,1185 Test statistic = -2,51553  $p = 0,01189$

**Рисунок 7 - сравнительный анализ выживаемости, свободной от больших кардиальных осложнений (группы I и II)**

Несмотря на то, что по суммарной частоте кардиальных и мозговых осложнений, достоверные различия наблюдаются лишь к 36 месяцу, по показателю выживаемости, свободной от больших мозговых осложнений, а также кардиальных осложнений (анализ Каплана-Майера), группы достоверно различались, что говорит о лучшем прогнозе пациентов, которым вторичная профилактика НМК выполнялось комбинированным методом.

Напротив, по показателю общей выживаемости, вне зависимости от развития осложнений, группы достоверно не различались (рис.8).



Log-Rank Test WW = -1,683 Sum = 5,9181 Var = 1,4730 Test statistic = -1,38668 p = 0,16554

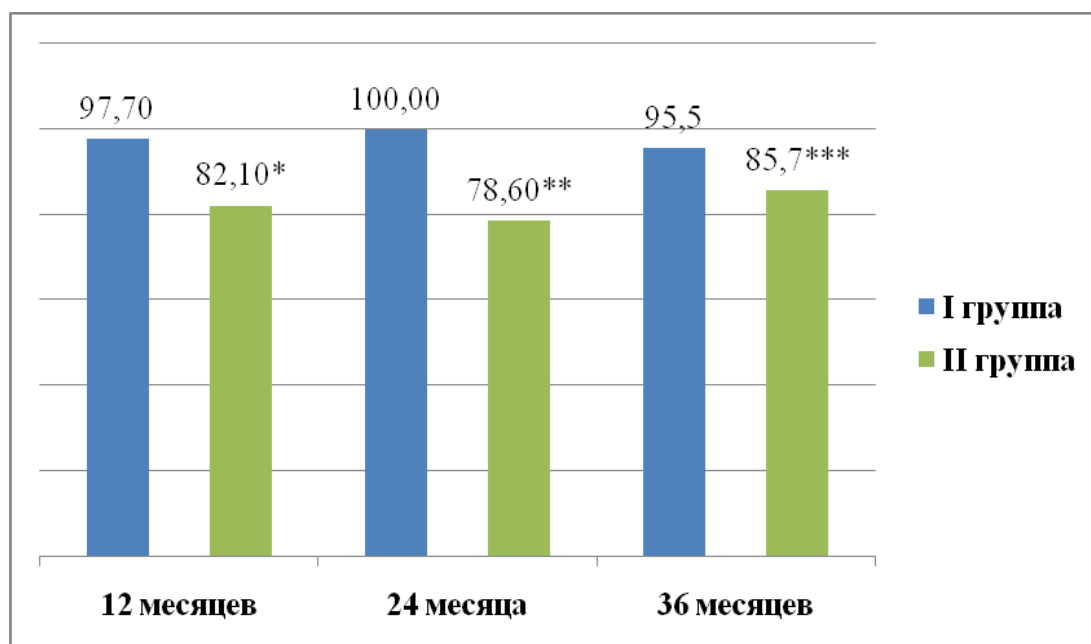
**Рисунок 8 - сравнительный анализ общей выживаемости (группы I и II)**

Общая частота больших мозговых осложнений за 36 месяцев наблюдения, составила 4,5% в I группе и 37,5% во II группе ( $\chi^2 = 15,101$ ;  $p < 0,0001$ ). Частота кардиальных событий при этом составила 9,1 и 19,6% соответственно I и II группам ( $\chi^2 = 14,784$ ;  $p < 0,0001$ ).

Анализ результатов исследования по вторичным конечным точкам включал оценку частоты рестеноза, а также приверженности пациентов к

приему лекарственных препаратов и достижение на этом фоне жестких целевых уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

Сравнительный анализ пациентов с высокой приверженностью к приему лекарственных препаратов на различных сроках наблюдения, представлен на *рис.9*.



\* $p=0,0315$  – при сравнении обеих групп через 12 месяцев; \*\* $p=0,0030$  – при сравнении обеих групп через 24 месяца; \*\*\* $p=0,02020$  – при сравнении обеих групп через 36 месяцев

**Рисунок 9 – количество пациентов с высокой приверженностью к медикаментозному лечению в различные сроки наблюдения**

Критерием высокой приверженности к медикаментозному лечению считали регулярный прием лекарственных препаратов, не менее 80% от назначенных исходно.

На рисунке показано, что в целом, количество пациентов с высокой приверженностью к лечению сохранялось на довольно высоких значениях, особенно в I группе. При этом во II группе, количество пациентов с высокой приверженностью, была достоверно ниже, в сравнении с I группой.

Изменение показателей липидного спектра на фоне проводимой медикаментозной терапии, представлено на *рис. 10 и 11*.

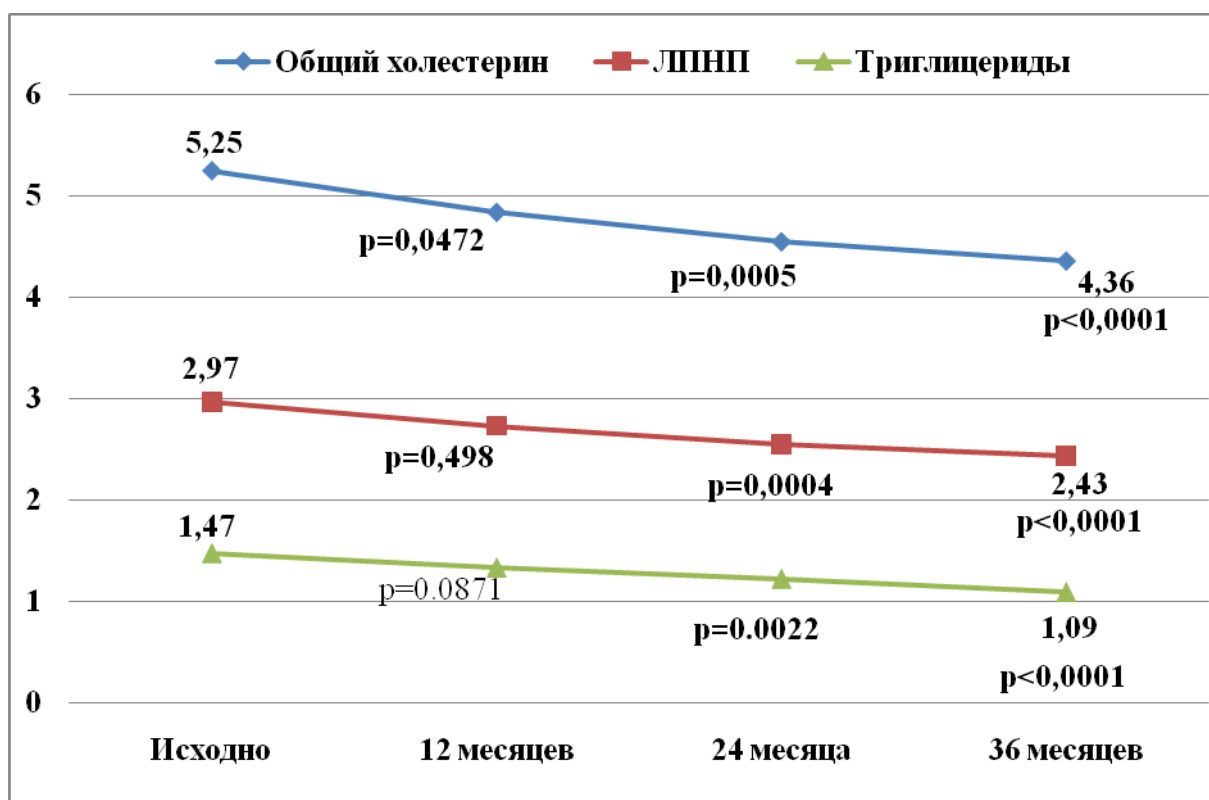


Рисунок 10 - динамика липидного спектра пациентов на различных этапах наблюдения во I группе

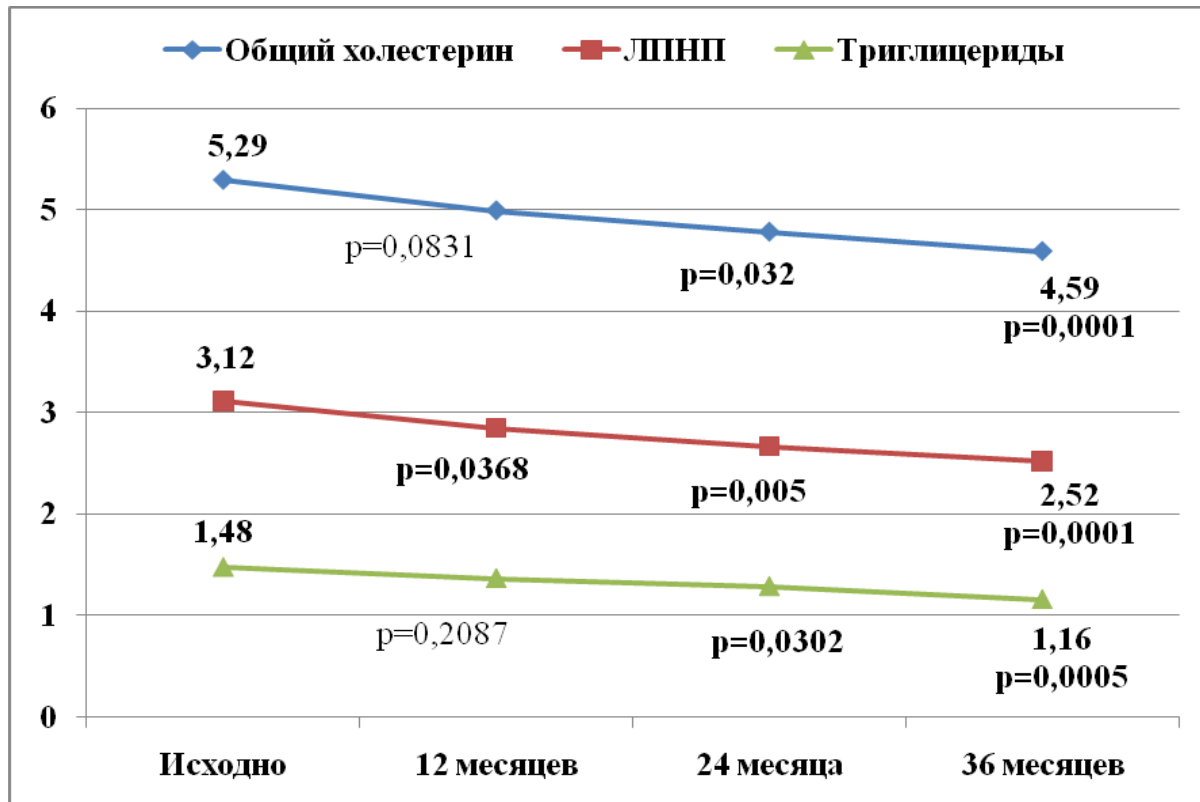


Рисунок 11 - динамика липидного спектра пациентов на различных этапах наблюдения во II группе



Рассматривая каждую группу в отдельности, можно отметить, что снижение показателей липидного спектра, по сравнению с исходными данными, произошло в обеих группах, на фоне регулярного приема гиполипидемических препаратов и подбора оптимальной дозы (табл. 17).

Таблица 17

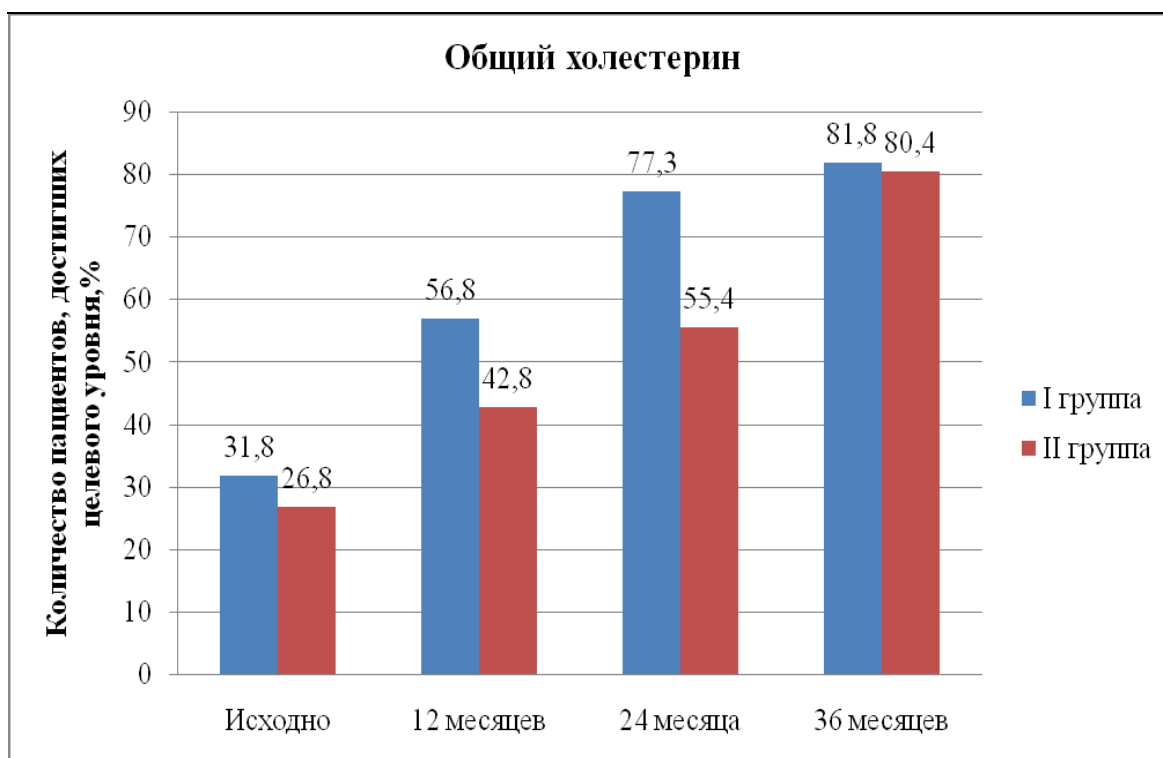
**Сравнительный анализ показателей липидного спектра в обеих группах на разных этапах наблюдения**

Срок наблюдения	1 группа	2 группа	P
<b>Общий холестерин, ммоль/л</b>			
через 12	4,84±0,88	4,99±0,84	0,3871
через 24	4,55±0,75	4,78±0,80	0,1510
через 36	4,36±0,81	4,59±0,86	0,1739
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>			
через 12	2,73±0,51	2,85±0,68	0,3338
через 24	2,55±0,43	2,67±0,67	0,3233
через 36	2,43±0,44	2,52±0,65	0,4652
<b>Триглицериды, ммоль/л</b>			
через 12	1,33±0,36	1,37±0,46	0,6568
через 24	1,22±0,35	1,29±0,44	0,3857
через 36	1,09±0,35	1,16±0,46	0,3778

При этом у пациентов из I группы, достоверное снижение атерогенных фракций липидов наблюдалось уже к 12 месяцу наблюдения, тогда как во II группе, динамика снижения проявилась лишь к 24 месяцу. Тем не менее, в целом, наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина и его атерогенных фракций, по сравнению с исходными показателями в обеих группах.

Несмотря на представленную положительную динамику снижения общего холестерина и его атерогенных фракций, достижение жестких целевых уровней было возможным не у всех пациентов, участвовавших в исследовании.

Результаты снижения общего холестерина до целевых значений представлены на рис. 12.

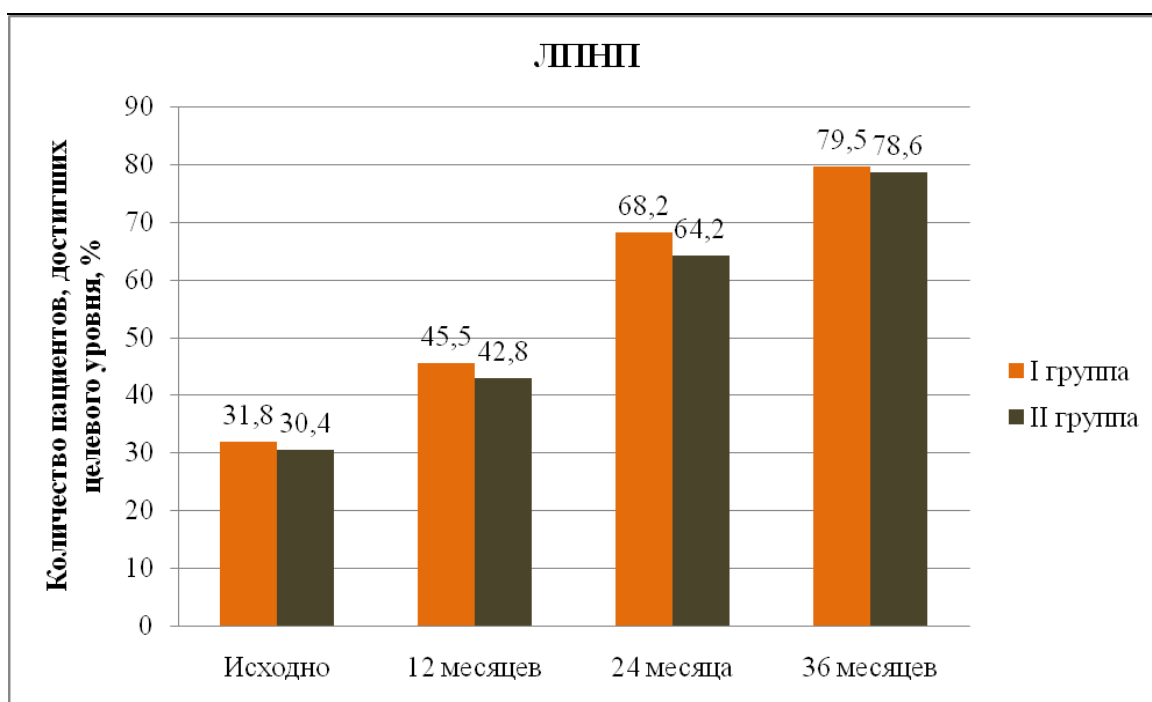


**Рисунок 12 – динамика достижения целевых уровней общего холестерина**

Отмечается достоверное увеличение количества пациентов, достигших жестких целевых значений общего холестерина на различных этапах наблюдения, по сравнению с исходными значениями. При этом показатели достоверно не различались при сравнении их между группами.

В I группе отмечалась равномерная динамика по увеличению количества пациентов, достигших целевого уровня, по сравнению со II группой. Так, к 24 месяцу, во II группе количество пациентов, достигших целевого уровня общего холестерина составило лишь 55,4%, что требовало дополнительной коррекции дозы препаратов и мероприятий по повышению регулярности приема. Тем не менее, к 36 месяцу, жестких целевых значений общего холестерина удалось достичь более чем у 80% пациентов.

Результаты снижения уровня ЛПНП до целевых значений представлены на *рис. 13*.



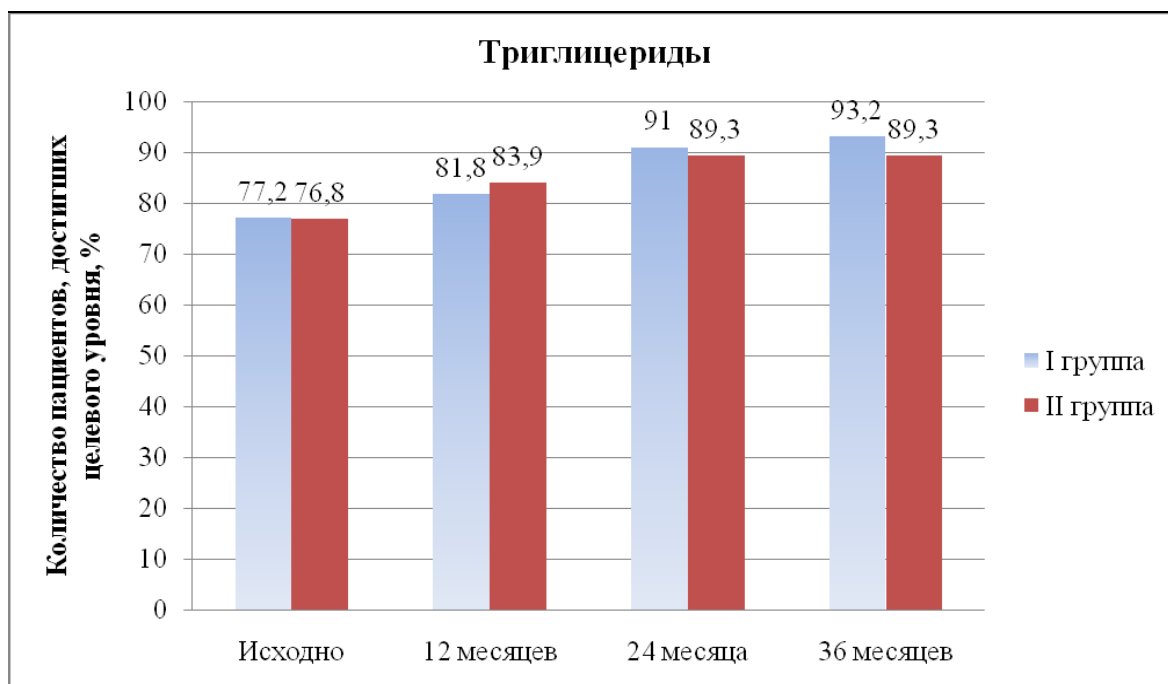
**Рисунок 13 – динамика достижения целевых уровней ЛПНП**

Также отмечается достоверное увеличение количества пациентов, достигших жестких целевых значений ЛПНП на различных этапах наблюдения, по сравнению с исходными значениями. При этом увеличение было относительно равномерным в обеих группах, а при сравнении показателей между группами, достоверных различий по темпам снижения данного показателя, не выявлено.

К 36 месяцу наблюдения, жесткого целевого уровня ЛПНП удалось достичь у 79,5% пациентов из I группы и у 78,6% пациентов – из II группы.

Результаты снижения триглицеридов до целевых значений представлены на *рис.14*.

Следует отметить, что показатели уровня триглицеридов еще на дооперационном этапе у большинства пациентов, входящих в исследование, находились в пределах рекомендуемых значений (77,2 и 76,8% соответственно I и II группе). При этом жесткие целевые значения по данному показателю сохранялись на всех этапах исследования, а к 36 месяцу, удалось достичь целевых значений у 93,2 и 89,3% пациентов, соответственно обеим группам.



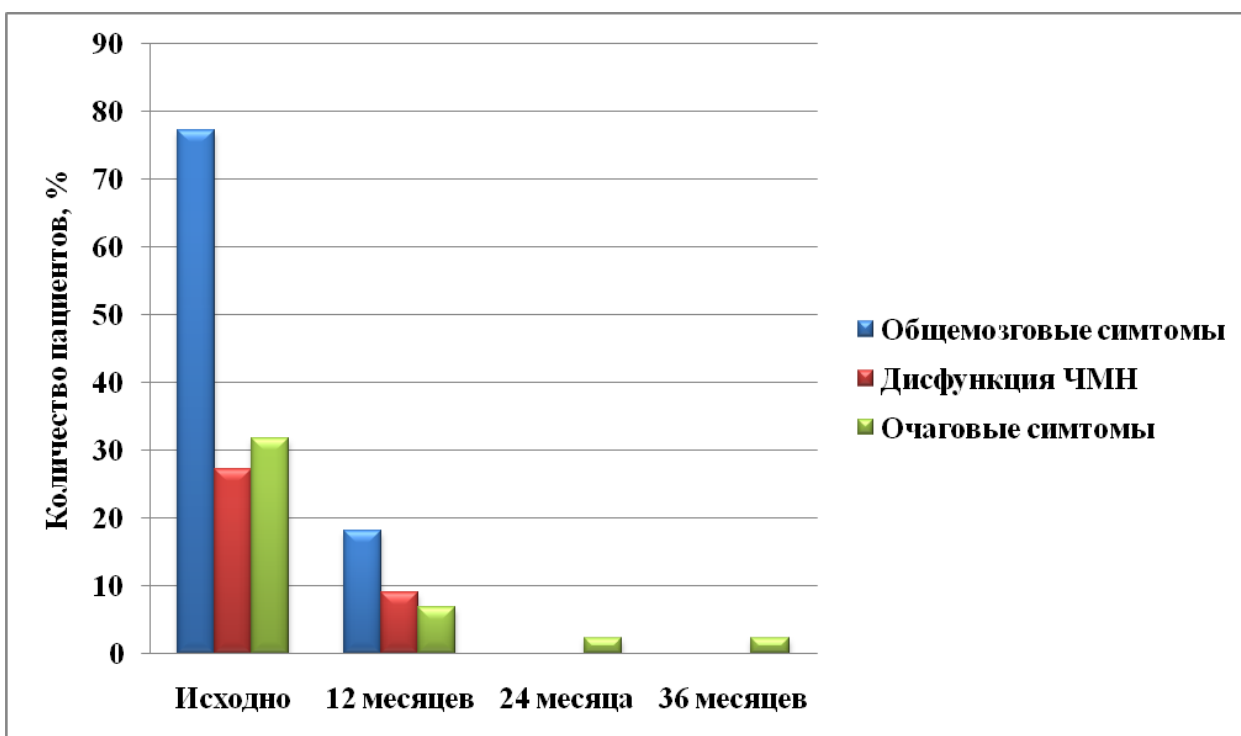
**Рисунок 14 – динамика достижения целевых уровней триглицеридов**

Таким образом, достижение жестких целевых значений показателей липидного спектра было достигнуто, в среднем, у 80% пациентов, что соответствует уровню высокой эффективности проводимой медикаментозной терапии.

Тем не менее, несмотря на высокую эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня атерогенных липидных фракций до жестких целевых значений, частота мозговых осложнений в группе только лишь медикаментозного лечения к моменту окончания данного этапа исследования была достаточно высокой и составила 37,5%.

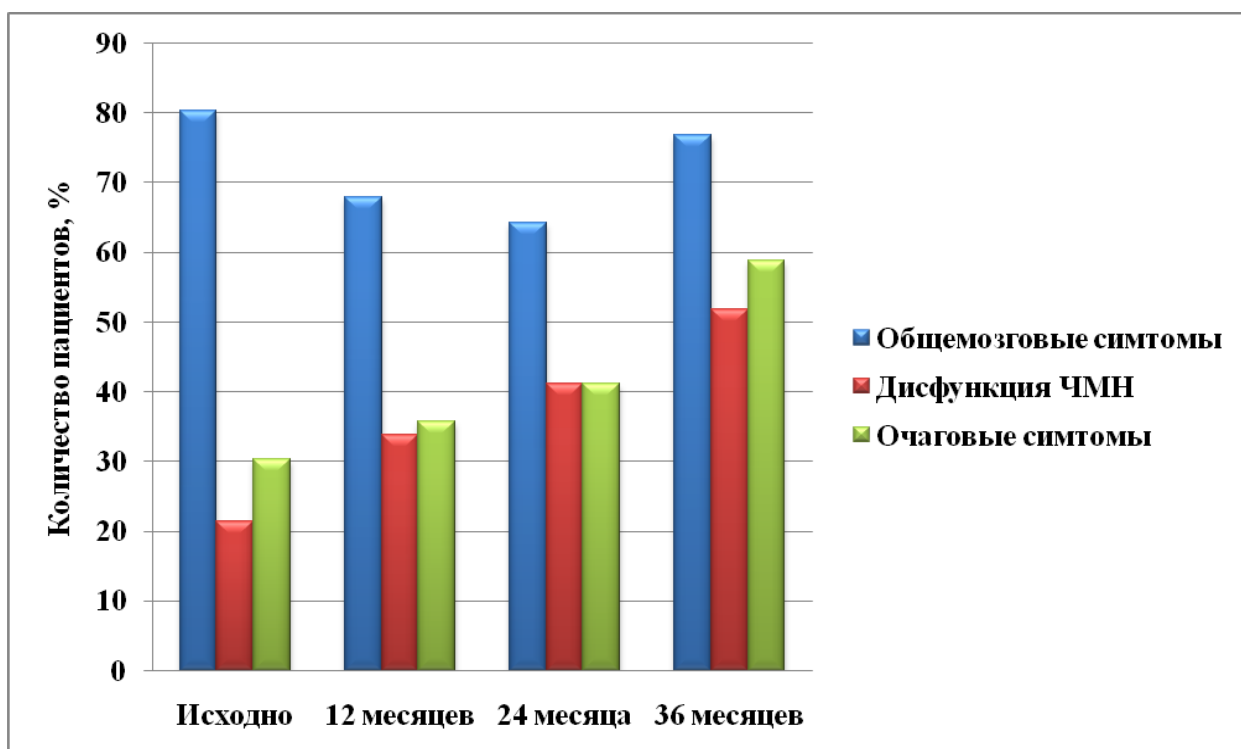
В связи с этим можно полагать, что вторичную профилактику НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими поражениями позвоночных артерий, целесообразно проводить комбинированным способом, включая эндоваскулярное вмешательство.

Динамика клинических симптомов, которые были выявлены при первичном осмотре пациента, представлена на (рис.15 и 16).



$p < 0,0001$  – показатели достоверно различались

**Рисунок 15 – динамика клинических симптомов в группе I**



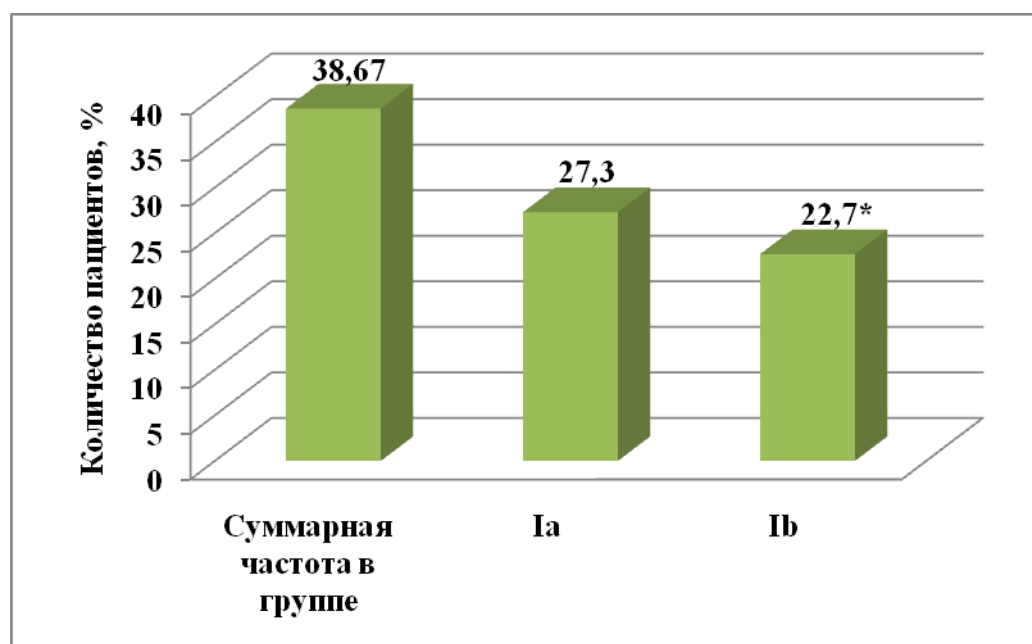
$p < 0,0001$  – показатели достоверно различались

**Рисунок 16 – динамика клинических симптомов в группе II**

На рисунках отчетливо прослеживается положительная динамика в виде уменьшения клинических симптомов у пациентов из I группы на фоне проводимого комбинированного лечения. При этом полного регресса общемозговых симптомов и дисфункции ЧМН удалось достигнуть к 24 месяцу. Аналогичные показатели сохранялись к 36 месяцу наблюдения.

Во II группе, напротив, отчетливо наблюдается отрицательная динамика, в виду увеличения количества пациентов с дисфункцией ЧМН и негрубой очаговой симптоматикой. При этом практически не наблюдалось какой-либо динамики в отношении общемозговых симптомов.

Рестеноз имплантированных стентов на I этапе исследования наблюдался в целом, у 38,67% пациентов из I группы, которым выполнялось стентирование позвоночных артерий различными генерациями стентов (рис.17).

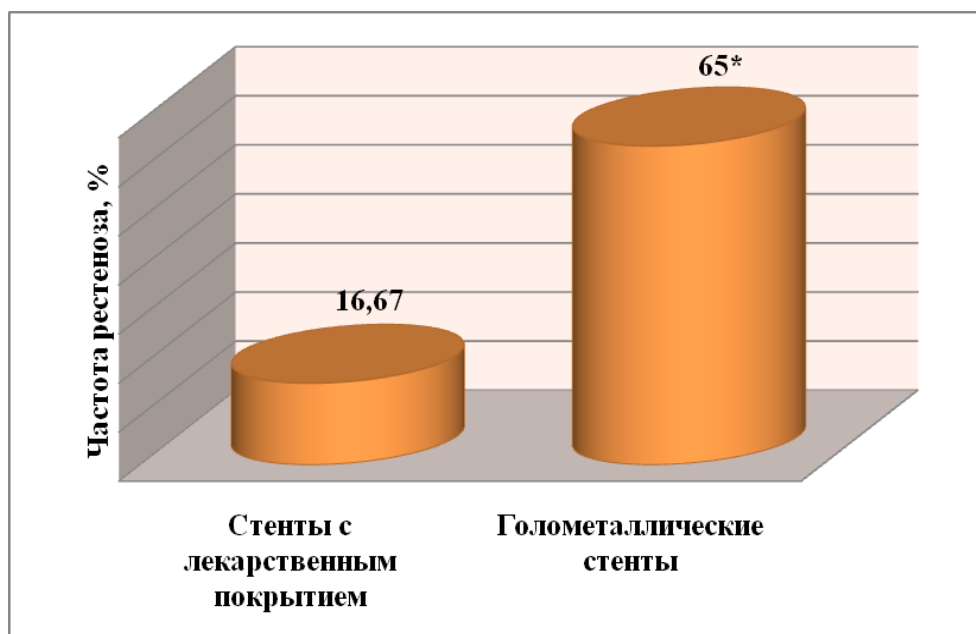


\* $p=0,7277$

**Рисунок 17 – частота рестеноза стентов в отдаленном периоде после стентирования (подгруппа Ia и Ib)**

Следует отметить, что по показателю рестеноза стентов, изучаемые подгруппы достоверно не различались. Однако очевидно, что высокая

частота рестеноза на данном этапе исследования была обусловлена тем, что у 50% пациентов были имплантированы голометаллические стенты (рис.18).



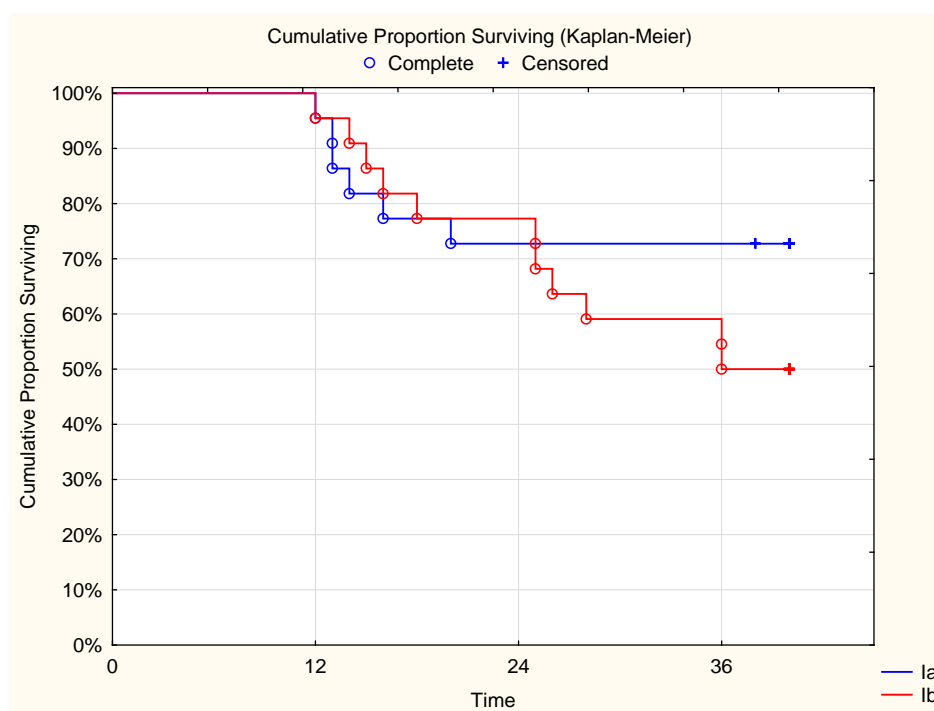
**Рисунок 18 - частота рестеноза стентов различных генераций**

Повторные вмешательства, в связи с развитием рестеноза стента, пациентам не выполнялись. Расстройства мозгового кровообращения не было диагностировано ни у одного пациента с рестенозом.

Детальный анализ клинических наблюдений пациентов с рестенозом стента, имплантированного в позвоночные артерии, показал, что, несмотря на достаточно высокую частоту рестеноза стентов, сам по себе рестеноз не влиял на частоту возникновения больших мозговых осложнений в отдаленном периоде ( $\chi^2=0,1643$ ;  $p=0,735$ ). Кроме того, на возникновение больших мозговых осложнений не оказывала влияние и генерация стента ( $\chi^2=0,8347$ ;  $p=0,3609$  - для стентов с лекарственным покрытием и  $\chi^2=0,1041$ ;  $p=0,7469$  - для голометаллических стентов соответственно).

Подтверждением этому также является отсутствие достоверных различий по частоте выживаемости, свободной от рестеноза, между изучаемыми подгруппами, независимо от имплантируемого стента (рис.19).

Таким образом, полученные результаты показали, что, несмотря на развитие рестеноза, именно эндоваскулярное вмешательство у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, помогает избежать дестабилизации атеросклеротической бляшки и развития больших мозговых осложнений, и является в сочетании с медикаментозной терапией, эффективным методом вторичной профилактики НМК.



Log-Rank Test  $WW = -2,505$  Sum = 16,197 Var = 4,1433 Test statistic = -1,23063  $p = 0,21846$

**Рисунок 19 - сравнительный анализ выживаемости свободной от рестеноза в подгруппах (в зависимости от имплантированного стента)**

По окончании I этапа исследования, был проведен анализ 24 качественных и количественных факторов, по влиянию их на прогноз хронической ишемии головного мозга, с учетом выживаемости, а так же возникновения расстройств мозгового кровообращения и кардиальных осложнений (регрессионный анализ Кокса) (табл.18).

Согласно проведенного анализа, наиболее значимыми факторами, которые могут неблагоприятно влиять на прогноз хронической ишемии головного мозга у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, которым проводилась только медикаментозная терапия, являются:



аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, незамкнутый Виллизиев круг, артериальная гипертензия, двухстороннее поражение позвоночных артерий, уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л, сочетанное поражение позвоночных и сонных артерий, кальциноз артерии, ИБС в анамнезе.

Таблица 18

**Регрессионный анализ Кокса по выявлению факторов, влияющих на развитие расстройств мозгового кровообращения**  
 $\chi^2 = 11,82480$ ;  $p = 0,01218$

Фактор	Beta	Standard error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald – Statist.	P	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper
Аритмия	-0,636	0,654	-1,917	0,646	-0,97	0,944	0,031	0,529	0,146	1,908
Уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л	0,501	0,284	-0,056	1,058	1,76	3,101	0,048	1,650	0,944	2,883
Незамкнутый Виллизиев круг	0,105	0,074	-0,040	0,251	1,41	1,993	0,158	1,111	0,959	1,286
Артериальная гипертензия	0,380	0,603	-0,802	1,562	0,62	0,396	0,529	1,462	0,448	4,769
Двухстороннее поражение позвоночных артерий	0,757	0,579	-0,378	1,892	1,30	1,906	0,021	2,131	0,684	6,63873
Уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л	1,061	0,748	0,405	2,527	1,41	2,0103	0,056	2,888	0,866	12,513
Сочетанное поражение позвоночных и сонных артерий	-1,843	1,425	-4,636	0,951	-1,29	1,671	0,196	0,158	0,010	2,588
Кальциноз	0,714	0,567	-0,397	1,826	1,25	1,583	0,208	2,042	0,671	6,209
ИБС в анамнезе	1,738	0,920	-0,065	3,5417	1,88	3,5662	0,049	5,686	0,936	34,528

Однако детальное изучение каждого из факторов показало, что наибольший вклад в развитие мозговых осложнений вносят следующие факторы: двухстороннее поражение позвоночных артерий (риск составляет 2,131;  $p=0,02$ ), уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л (риск составляет 2,88;  $p=0,05$ ), ИБС в анамнезе (риск составляет 5,68;  $p=0,04$ ).

Результаты регрессионного анализа Кокса по выявлению факторов, влияющих на развитие кардиальных осложнений у пациентов с поражением позвоночных артерий, представлены в *табл. 19*.

Наиболее значимыми факторами, которые могут способствовать возникновению кардиальных осложнений у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, являются: аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л, возраст старше 60 лет, ожирение, сахарный диабет II типа в анамнезе.

**Таблица 19**

**Регрессионный анализ Кокса по выявлению факторов, влияющий на развитие расстройств мозгового кровообращения**  
 $\chi^2 = 26,7800$ ;  $p = 0,00037$

Фактор	Beta	Standard error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald - Statist.	P	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper
Аритмия	-1,225	0,74	-2,68	0,229	-1,65	2,72	0,028	0,293	0,068	1,257
Уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л	1,008	0,425	0,175	1,841	2,37	5,62	0,017	2,741	1,191	6,305
Артериальная гипертензия	0,212	0,10	0,015	0,409	2,11	4,49	0,034	1,236	1,016	1,505
Уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л	3,356	1,17	1,056	5,656	2,86	8,18	0,004	28,69	2,876	286,162
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,885	0,53	-0,158	1,928	1,66	2,76	0,043	2,42	0,853	6,881
ХСН	-0,047	0,028	-0,102	0,008	-1,66	2,75	0,095	0,95	0,902	1,008
Возраст, старше 60 лет	-0,563	0,76	-2,06	0,942	-0,73	0,53	0,463	0,56	0,126	2,565
СД II типа	1,288	0,677	0,040	0,616	1,99	3,61	0,049	3,62	1,061	13,678
Ожирение	-1,225	0,74	-2,68	0,229	-1,65	2,72	0,098	0,293	0,068	1,257

Несмотря на то, что в представленных таблицах показатель p-value для каждого из факторов в некоторых случаях оказывается недостоверным, данный факт можно объяснить малой выборкой пациентов и не принимать его во внимание, так как он является второстепенным, в отличие от общего показателя p-value для всех указанных факторов, а также показателя  $\chi^2$ -

Пирсона и коэффициента регрессии – бета, которые показали достоверный вклад каждого из представленных факторов риска в развитие осложнений.

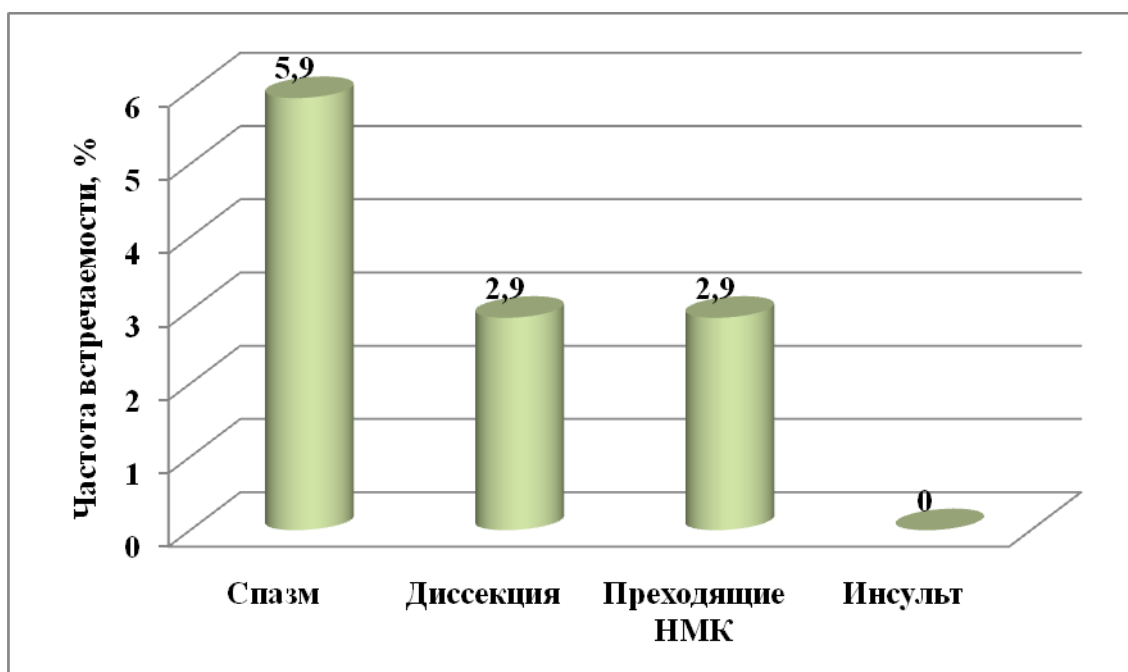
#### 4.2. Непосредственные и отдаленные результаты лечения на II этапе исследования

На II этапе, в исследование вошли 70 пациентов, которые были рандомизированы в 2 группы – А и В.

В группу А (n=34) – вошли пациенты, которым вторичная профилактика НМК проводилась комбинированным методом (стентирование позвоночных артерий с использованием стентов с лекарственным покрытием последних поколений в сочетании с медикаментозной терапией), а в группу В (n=36) – пациенты, которым проводилось только медикаментозное лечение.

У всех пациентов из группы А, эндоваскулярные вмешательства выполнялись без использования устройств для защиты от эмболии.

Непосредственные результаты стентирования представлены на *рис. 20*.



**Рисунок 20 - частота интраоперационных осложнений на II этапе исследования**

У 1 (2,9%) пациента во время вмешательства возникло преходящее НМК на фоне диссекции и выраженного спазма артерии. Клинические симптомы регрессировали в течение 8 часов после эндоваскулярного вмешательства.

Суммарная частота интраоперационных осложнений составила 8,8%, тогда как на I этапе исследования, она составляла 25%. При этом интраоперационного инсульта мы также не наблюдали ни одного пациента, а количество малых осложнений (спазм, диссекция), было существенно ниже, чем на I этапе исследования.

Таким образом, следует отметить, что выполнение операций без использования устройств защиты от эмболии способствовало значительному снижению интраоперационных осложнений.

Все пациенты в удовлетворительном состоянии были выписаны из стационара. В дальнейшем продолжено динамическое наблюдение.

Отдаленные результаты были прослежены у всех пациентов из обеих групп. Частота достижения первичной жесткой конечной точки представлена в *табл. 20*.

**Таблица 20**

**Частота больших сердечно – сосудистых осложнений в отдаленные периоды наблюдения**

Вид осложнения	Группа А (n=34)	Группа В (n=36)	$\chi^2$ - Пирсона	P
<b>Через 12 месяцев</b>				
Инсульт/ ТИА, абс.,%	1 (2,9)	2 (5,6)	0,291	0,585
Кардиальные осложнения, абс.,%	1 (2,9)	4 (11,1)	1,760	0,170
<b>Через 24 месяца</b>				
Инсульт / ТИА, абс.,%	1 (2,9)	4 (11,1)	1,960	0,303
Кардиальные осложнения, абс.,%	1 (2,9)	4 (11,1)	1,960	0,303
<b>Через 36 месяцев</b>				
Инсульт / ТИА, абс.,%	1 (2,9)	8 (22,2)	6,358	<b>0,016</b>
Кардиальные осложнения, абс.,%	2 (5,8)	8 (22,2)	3,879	0,124

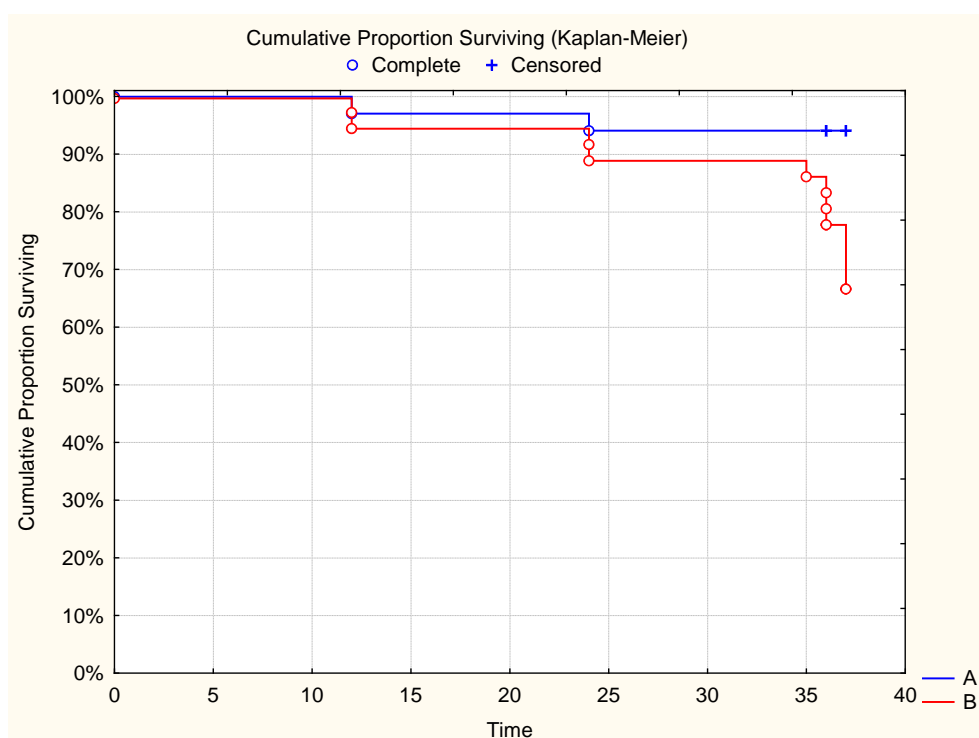
Прослеживается отчетливая динамика роста частоты больших мозговых (инсульт, преходящие НМК) осложнений у пациентов из группы В, по сравнению с пациентами из группы А, при этом достоверные различия были

достигнуты только к 36 месяцу наблюдения. Суммарная частота больших церебральных осложнений к моменту окончания исследования, составила 5,9% в группе А и 25,0% - в группе В ( $\chi^2 = 4,825$ ;  $p=0,023$ ).

Достоверные различия были получены также по частоте встречаемости определенных видов церебральных осложнений. Так, если в группе А к моменту окончания исследования, суммарная частота инсульта составила 2,9%, то в группе В – она достигала 30,5%, а суммарная частота переходящих НМК составила 5,8 и 8,3% соответственно ( $\chi^2 = 4,135$ ;  $p=0,042$ ).

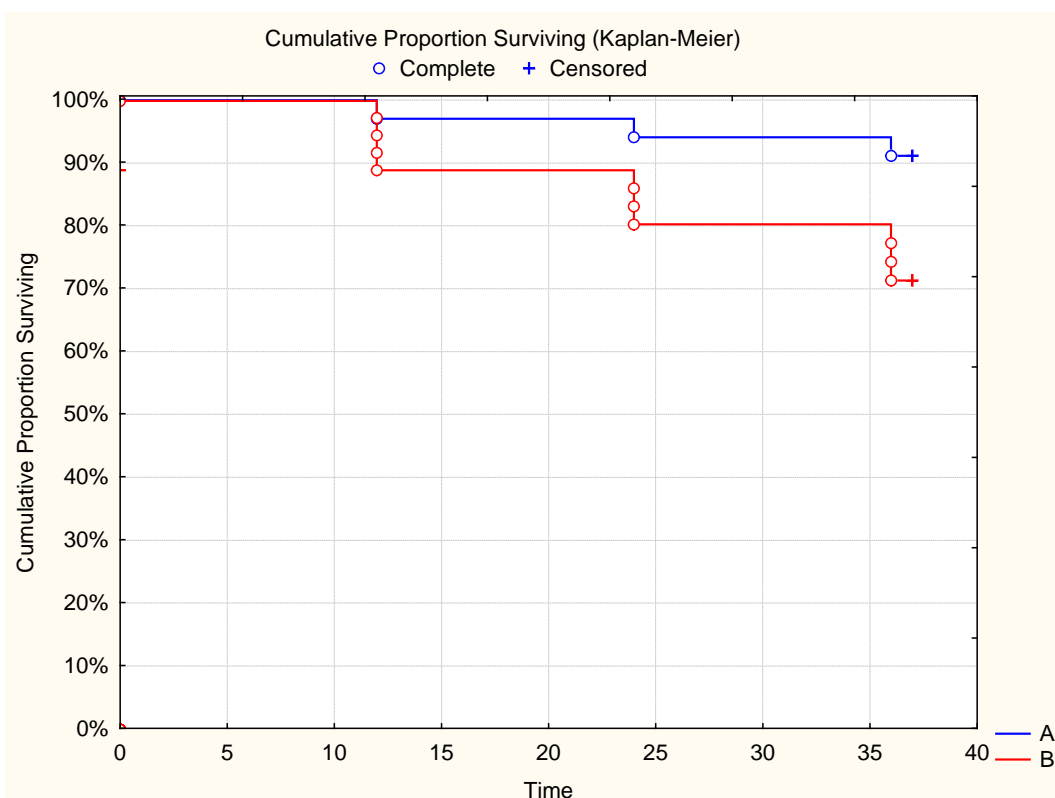
В отношении кардиальных осложнений (инфаркт миокарда), достоверных различий между группами не получено ни на одном из этапов наблюдения. Тем не менее, по суммарной частоте кардиальных осложнений, которая составила 8,8 и 27,8% соответственно группам А и В, к моменту окончания исследования, наблюдались достоверные различия ( $\chi^2 = 4,154$ ;  $p=0,042$ ).

Динамика выживаемости, в зависимости от развития осложнений, представлена на *рис 21 и 22*.



Log-Rank Test  $WW = -2,959$   $Sum = 9,5786$   $Var = 2,4274$   $Test\ statistic = -1,89895$ ;  $p = 0,05757$

**Рисунок 21 - сравнительный анализ выживаемости, свободной от больших мозговых осложнений (группы А и В)**

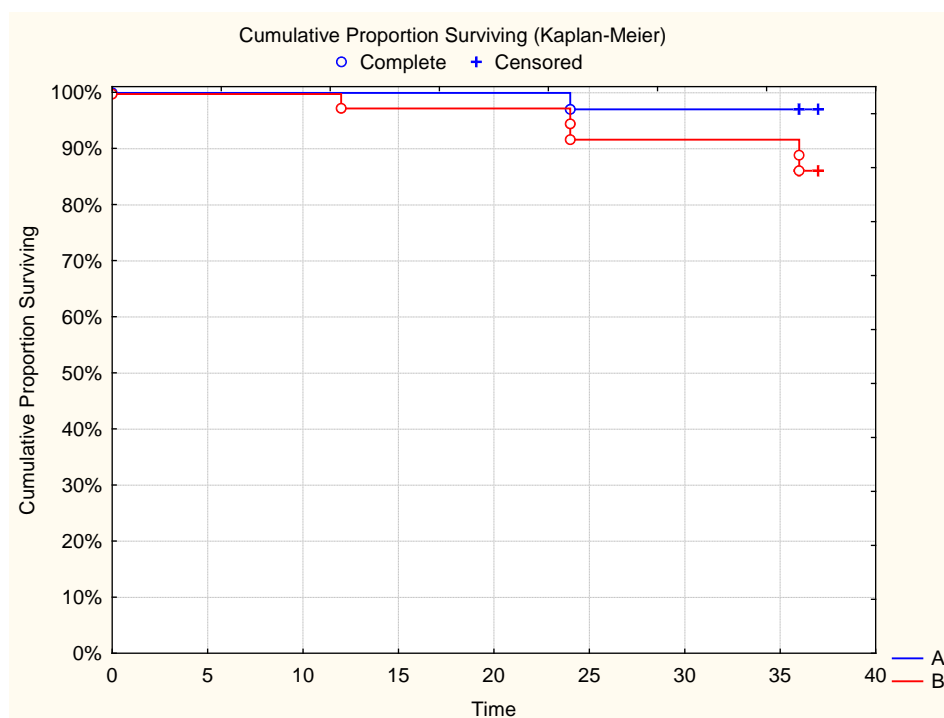


Log-Rank Test  $WW = -3,661$  Sum = 12,122 Var = 3,0718 Test statistic = -2,08857;  $p = 0,03675$

**Рисунок 22 - сравнительный анализ выживаемости, свободной от больших кардиальных осложнений (группы А и В)**

Согласно представленным на рисунках данным, показатель выживаемости, свободной от больших мозговых осложнений, а также кардиальных осложнений, которые наиболее объективно отражают прогноз пациентов, достоверно различается между группами. При этом лучший прогноз вновь отмечается у пациентов, которым вторичная профилактика НМК проводилось комбинированным способом (стентирование позвоночной артерии в сочетании с медикаментозной терапией).

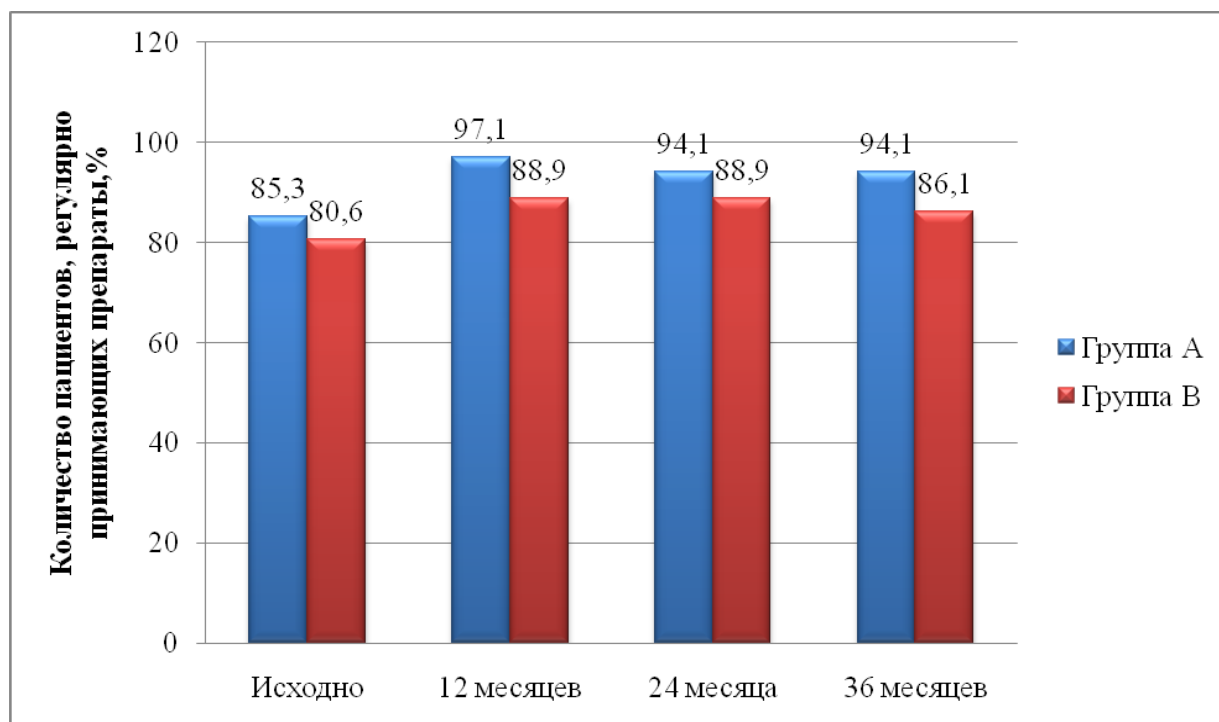
По показателю общей выживаемости, вне зависимости от развития осложнений, группы также как и на I этапе исследования, достоверно не различались (рис. 23).



Log-Rank Test  $WW = -1,964$  Sum = 5,7947 Var = 1,4685 Test statistic = -1,62071;  $p = 0,10508$

### Рисунок 23 -сравнительный анализ общей выживаемости (группы А и В)

Количество пациентов, регулярно принимающих лекарственные препараты на разных этапах исследования, представлены на *рис.24*.

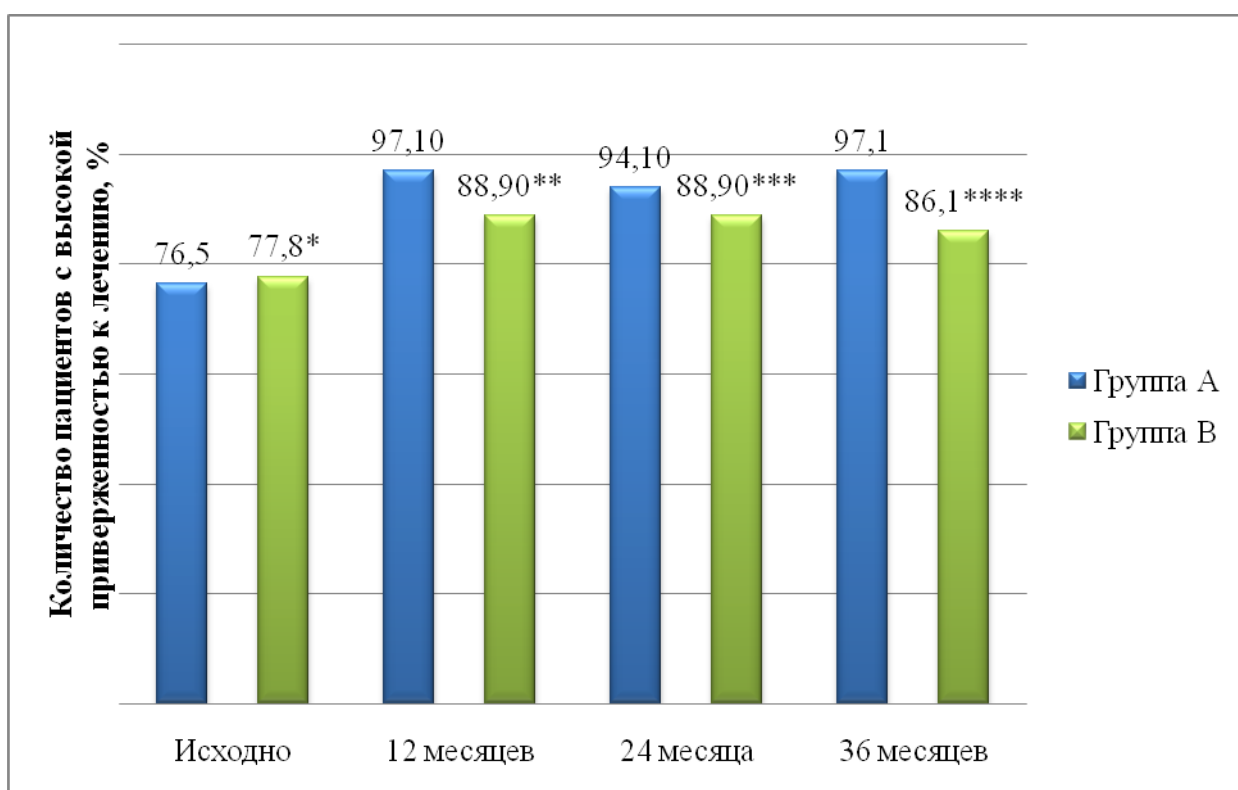


$p > 0,05$  – при сравнении показателей между группами на каждом этапе

### Рисунок 24 – динамика показателя регулярности приема лекарственных препаратов

Оценивая данные по регулярности приема препаратов, можно отметить, что, в целом, данный показатель находился в пределах высоких значений. Тем не менее, отчетливо показано, что группе В, количество пациентов, регулярно принимающих препараты, было несколько ниже, чем в группе А, однако при сравнении данного показателя между группами, достоверных различий не выявлено ни на одном из этапов исследования.

Количество пациентов, обладающих высокой приверженностью к лечению, в зависимости от этапов наблюдения, представлены на *рис. 25*.



\* $p=0,307$  – при сравнении обеих групп исходно; \*\* $p=0,249$  – через 12 месяцев; \*\*\* $p=0,611$  – через 24 месяца; \*\*\*\* $p=0,088$  – через 36 месяцев

**Рисунок 25 – показатели достижения высокой приверженности пациентов основных групп к медикаментозному лечению в различные сроки наблюдения**

На рисунке показано, что по сравнению с исходными показателями, количество пациентов с высокой приверженностью к лечению, увеличивалось на разных этапах наблюдения. При этом показатели

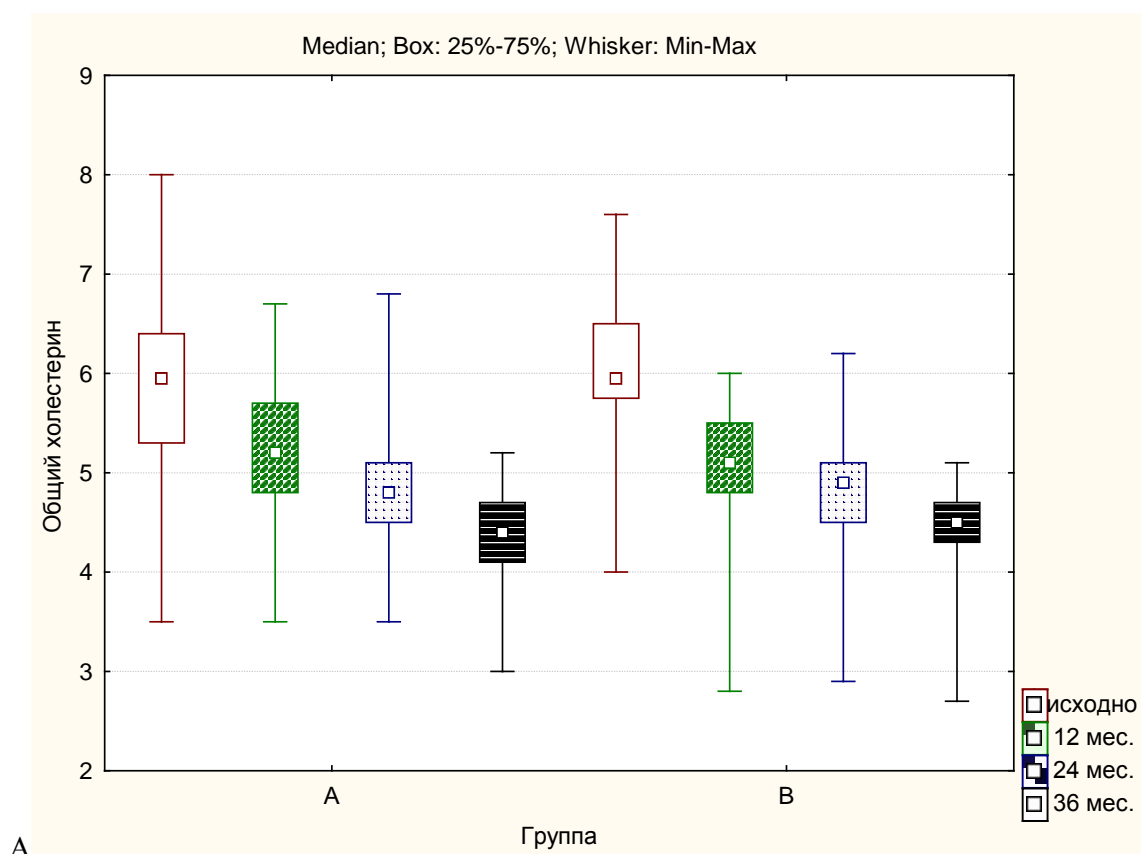


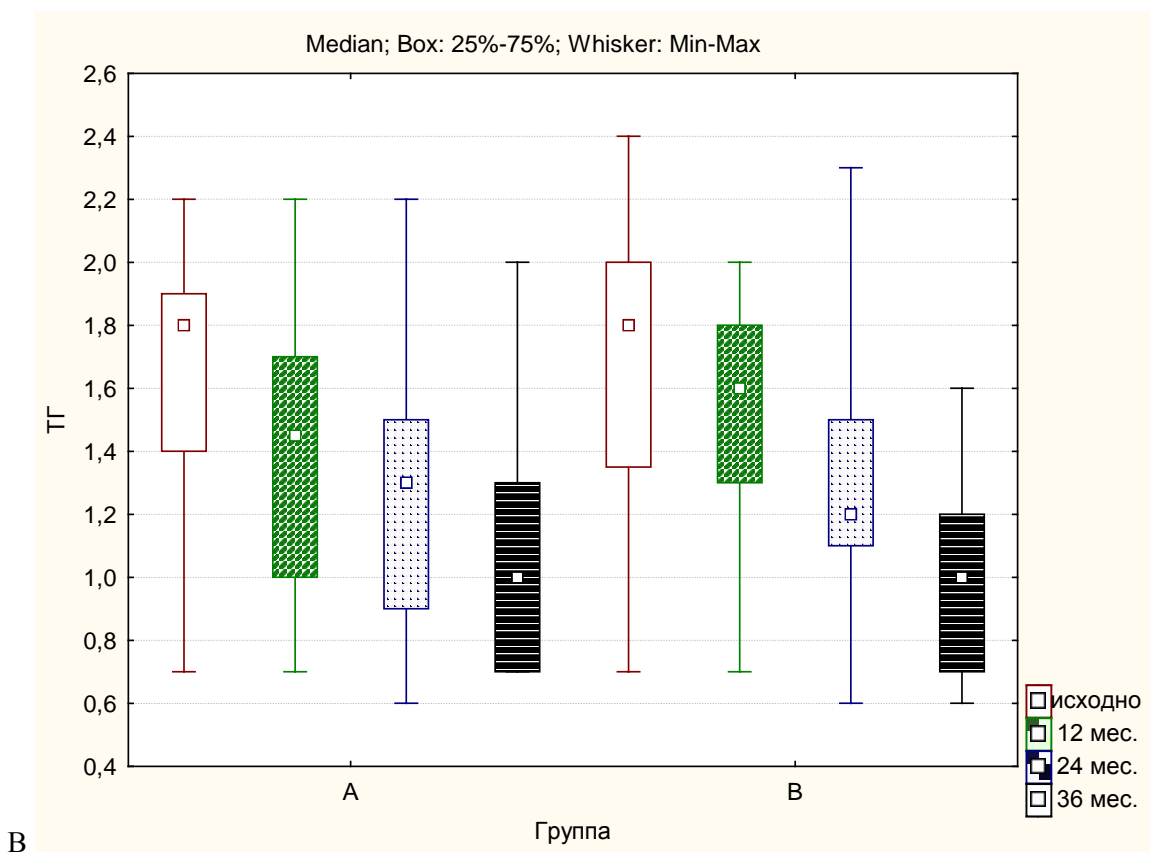
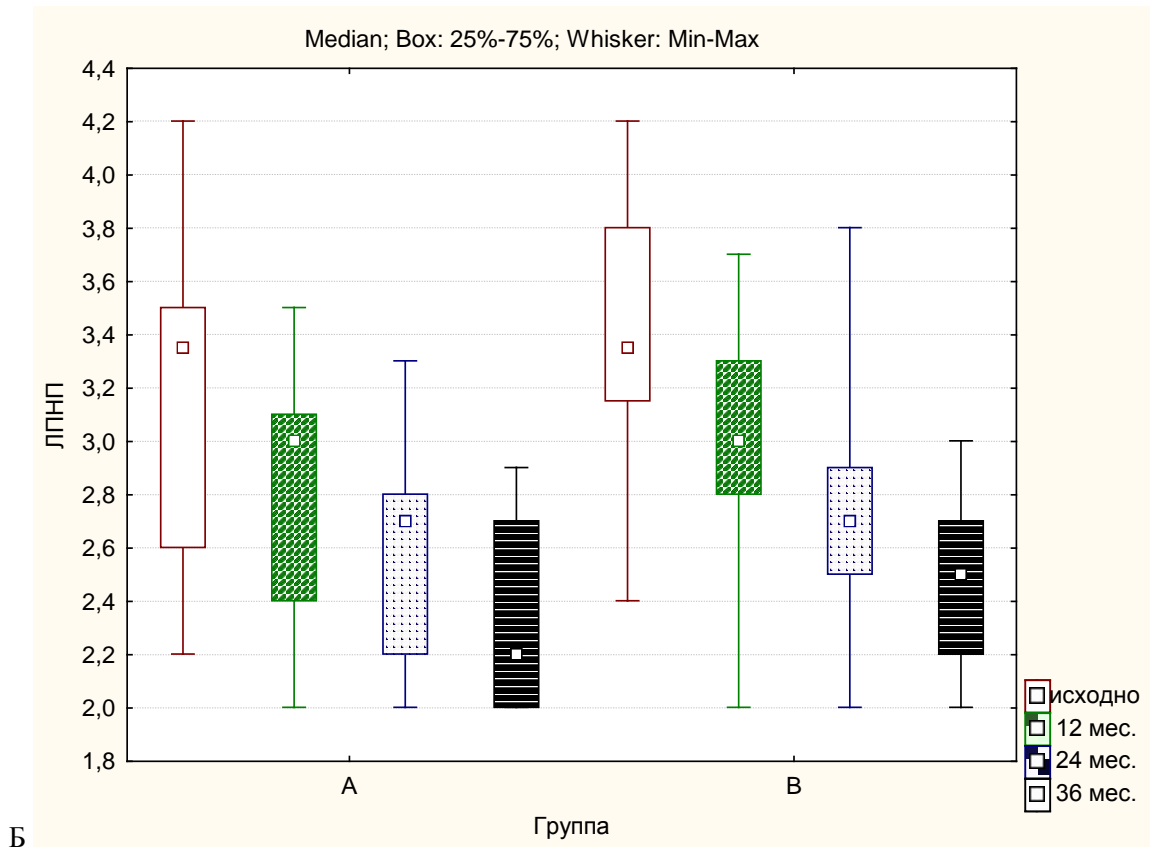
достоверно не различались при сравнении обеих групп, несмотря на то, что в группе В, количество пациентов с высокой приверженностью, заметно ниже.

В исследовании была выявлена зависимость между приверженностью к медикаментозному лечению и развитием осложнений. Так, при регулярном приеме не менее 80% назначенных лекарственных препаратов, в которые должны обязательно входить статины, частота возникновения расстройств мозгового кровообращения, достоверно ниже ( $\chi^2 = 12,134$ ;  $p < 0,00001$ ). Аналогичная взаимосвязь прослеживается и в отношении развития кардиальных осложнений ( $\chi^2 = 15,141$ ;  $p < 0,00001$ ).

Изменение показателей липидного спектра на фоне проводимой медикаментозной терапии, представлено на *рис. 26*.

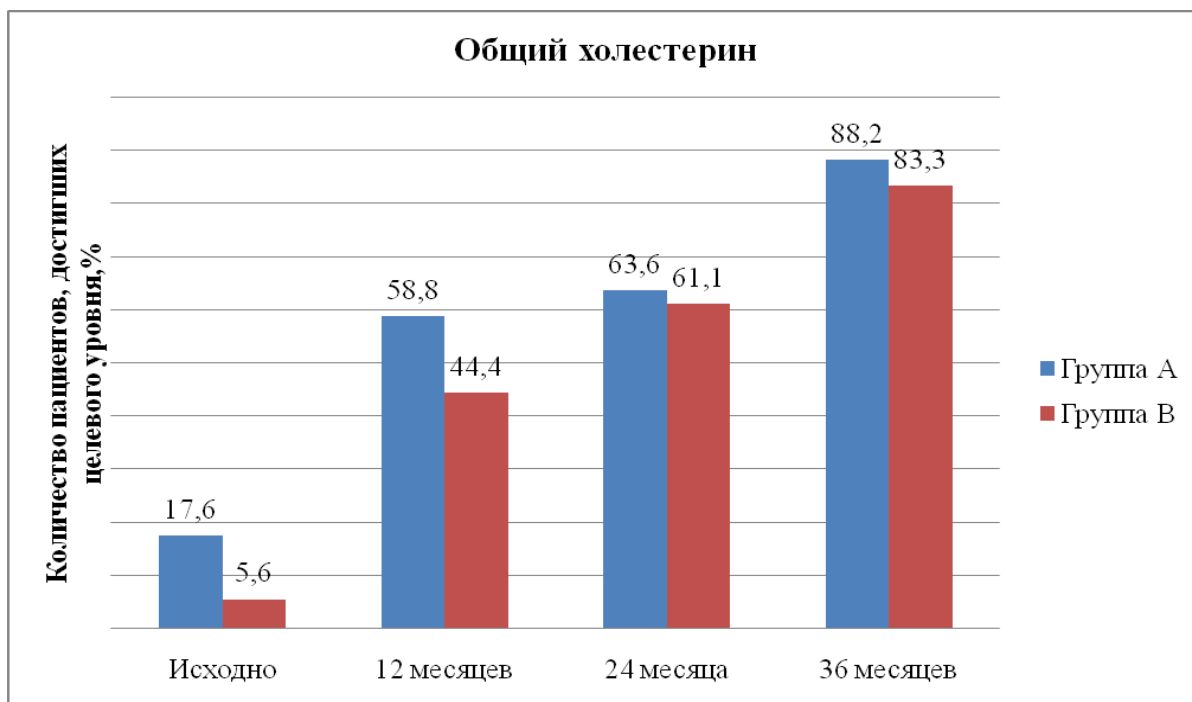
На каждом из этапов исследования наблюдается достоверное снижение показателей липидного спектра, по сравнению с исходными значениями. При этом более отчетливая динамика по снижению наблюдалось уже к 24 и 36 месяцам наблюдения. Достоверных различий по темпам снижения показателей липидного спектра между группами, не наблюдалось.





**Рисунок 26 – сравнительный анализ динамики липидного спектра пациентов на различных этапах наблюдения в группах (А – для общего холестерина, Б – для ЛПНП, В – для триглицеридов)**

Уровень достижения жестких целевых значений общего холестерина, представлен на *рис. 27*.



**Рисунок 27 – динамика достижения целевых уровней общего холестерина**

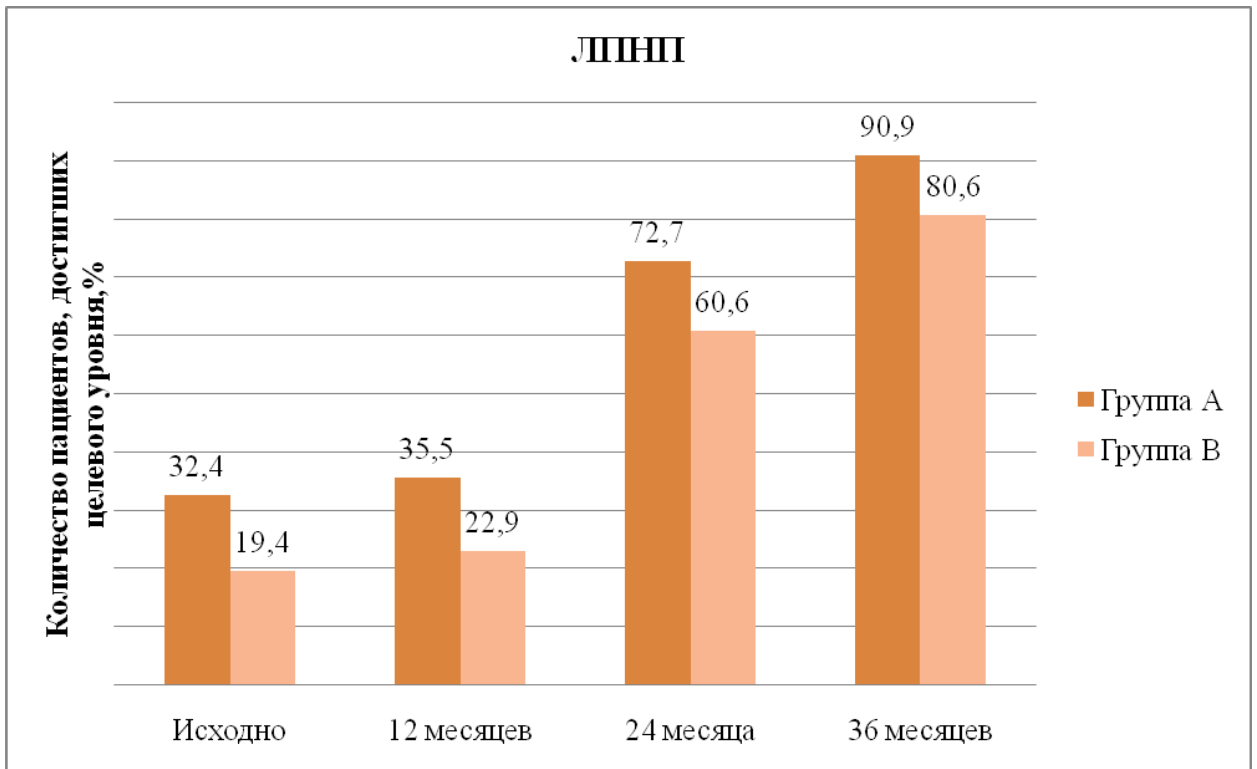
Отмечается достоверное увеличение количества пациентов, достигших жестких целевых значений общего холестерина на различных этапах наблюдения, по сравнению с исходными значениями. При этом показатели достоверно не различались при сравнении их между группами.

В целом, отмечается равномерный прирост количества пациентов, достигших жестких целевых значений общего холестерина в обеих группах, при этом максимальное количество таких пациентов к 36 месяцу составило 88,2% в группе А и 83,3% - в группе В ( $p > 0,05$ ).

Результаты снижения ЛПНП до целевых значений представлены на *рис.28*.

Также отмечается достоверное увеличение количества пациентов, достигших жестких целевых значений ЛПНП на различных этапах наблюдения, по сравнению с исходными значениями. При этом в группе А, наблюдается относительно равномерный прирост по числу таких пациентов

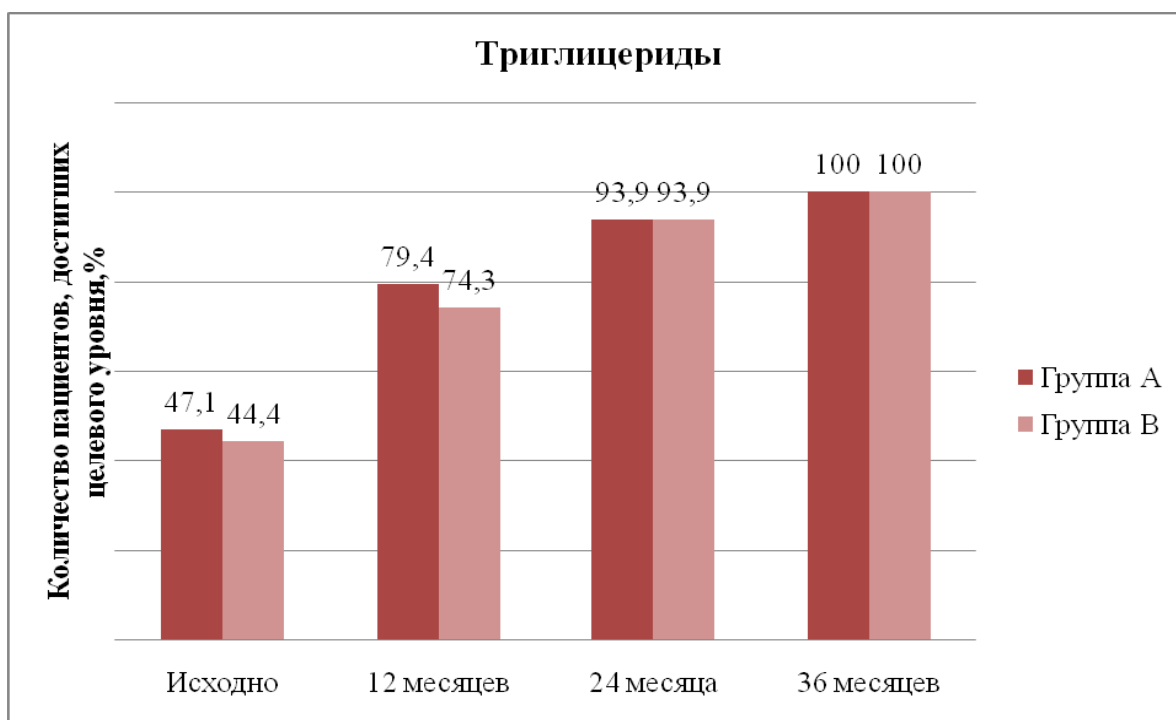
на каждом этапе наблюдения, тогда как в группе В, основной прирост наблюдается к 24 месяцу наблюдения. Максимальное количество пациентов, достигших жестких целевых значений ЛПНП к 36 месяцу наблюдения, составило 90,9 и 80,6% соответственно группам А и В ( $p>0,05$ ).



**Рисунок 28 – динамика достижения целевых уровней ЛПНП**

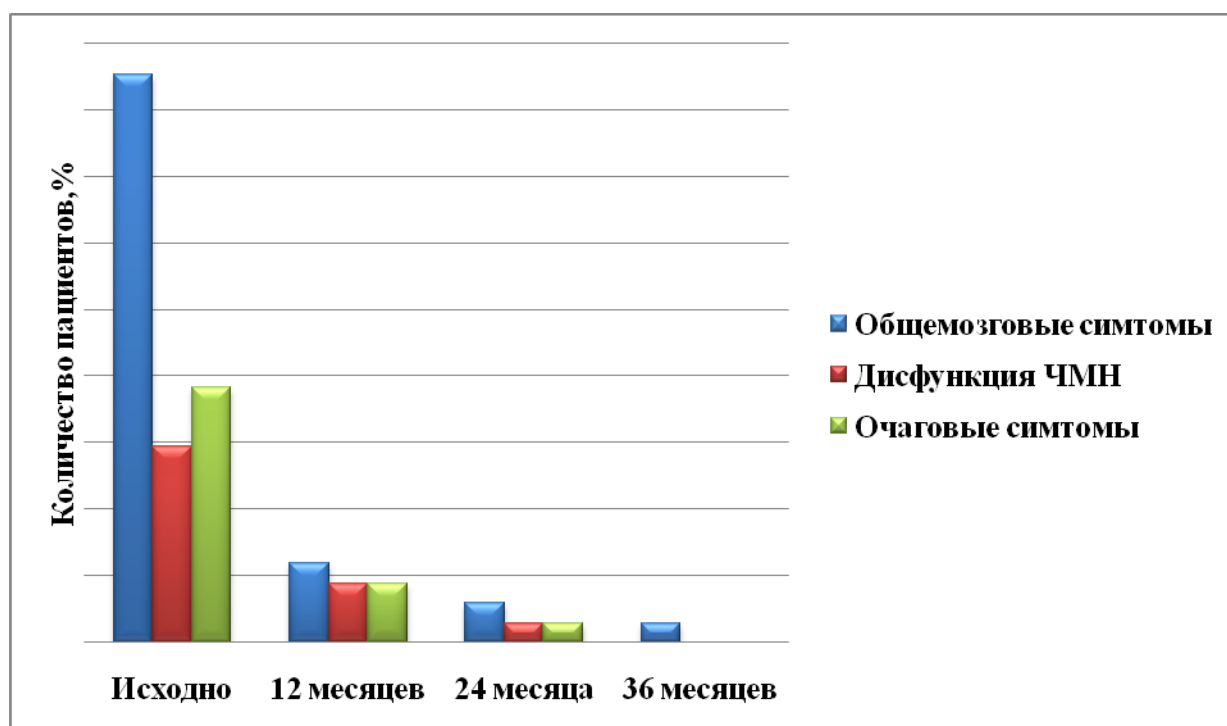
Результаты снижения уровня триглицеридов до целевых значений представлены на *рис. 29*.

Следует отметить, что достижение целевых показателей уровня триглицеридов, было наилучшим. Так, если к 24 месяцу наблюдения, количество пациентов, достигших жестких целевых значений триглицеридов составило по 93,9% в обеих группах, то уже к 36 месяцу наблюдения, этот показатель был абсолютным в обеих группах.



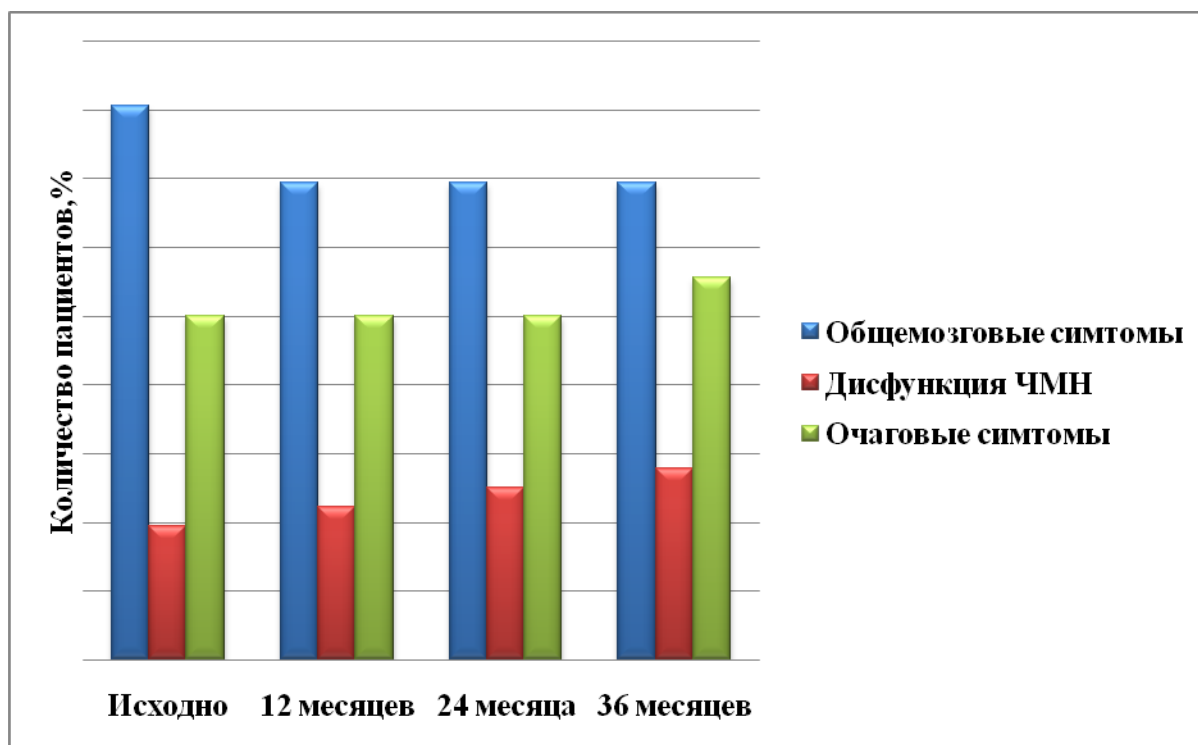
**Рисунок 29 – динамика достижения целевых уровней триглицеридов**

Проводимое лечение отразилось и на динамике клинических симптомов, которые были выявлены при первичном осмотре пациента (рис. 30 и 31).



*p < 0,0001 – показатели достоверно различались*

**Рисунок 30 – динамика клинических симптомов в группе А**



**Рисунок 31 – динамика клинических симптомов в группе В**

На рисунках отчетливо прослеживается достоверное уменьшение клинических симптомов у пациентов из группы А. При этом максимальная положительная динамика в виде полного регресса негрубой очаговой симптоматики и дисфункции ЧМН, была достигнута к 36 месяцу. При этом в группе В, напротив, отсутствует какая-либо положительная динамика по каждому из указанных симптомов. Более того, к 36 месяцу наблюдения, отмечается отрицательная динамика, в виду увеличения количества пациентов с дисфункцией ЧМН и негрубой очаговой симптоматикой.

Выживаемость пациентов из группы А, свободная от рестеноза, составила  $94.12 \pm 4.03\%$ .

В целом, рестеноз имплантированных стентов на II этапе исследования наблюдался, у 2 пациентов из группы комбинированного лечения, что составило 6,45%. Также было выявлено, что сам по себе рестеноз не влиял на частоту возникновения больших мозговых осложнений в отдаленном периоде ( $\chi^2 = 0,6911$ ;  $p = 0,4057$ ).

Следует отметить, что достижению низкой частоты рестеноза стентов, способствовало использование стентов с лекарственным покрытием последних генераций.

Таким образом, резюмируя полученные результаты исследования, следует отметить, что выявленные на I этапе факторы неблагоприятного прогноза, продемонстрировали свою высокую прогностическую значимость, и могут выступать в качестве своего рода показаний к выполнению эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий. Тем не менее, окончательное решение по вопросу выбора метода вторичной профилактики у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, должно приниматься мультидисциплинарной командой, с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В свою очередь, комбинированный подход, включающий выполнение эндоваскулярных вмешательств в сочетании с медикаментозной терапией, подтвердил свою высокую эффективность в качестве метода вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий и наличием факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга, вследствие низкой частоты возникновения больших мозговых и кардиальных осложнений. Все это обуславливает целесообразность внедрения указанного подхода у таких пациентов, с целью улучшения прогноза.

### **4.3. Клинические примеры**

#### *Клинический пример №1*

Пациент В., 52 лет

Поступил на обследование и лечение в Центральную клиническую больницу №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в 2011 году, в связи с шаткостью походки, периодически возникающей головной болью, эпизодами повышения артериального давления.

**Анамнез заболевания:** указанные жалобы пациент отмечает в течение последних 3-4 лет. В 2010 году перенес острый инфаркт миокарда, по поводу чего был оперирован – выполнена имплантация стента с лекарственным покрытием в переднюю нисходящую артерию. Повышение артериального давления в течение 7 лет, максимально АД достигает 190/100 мм рт.ст. Постоянно принимает гипотензивную (метопролол 50мг, эналаприл 5мг, гипотиазид 25 мг), гиполипидемическую (аторвастатин 20мг) и двойную антиагрегантную терапию (препарат аспирина+клопидогрел 75мг).

Сопутствующие заболевания: атеросклероз артерий нижних конечностей, ишемия нижних конечностей I ст. (по Покровскому-Фонтейну)

Факторы риска: курение (1 пачка в день), гиперлипидемия

**При обследовании:**

Лабораторные показатели: уровень глюкозы натощак – 4,2 ммоль/л, общий холестерин – 5,8 ммоль/л, ЛПНП – 3,0 ммоль /л, триглицериды – 1,9 ммоль/л, Hb – 142 г/л.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС 62 уд./мин. ЭОС отклонена влево. Рубцовые изменения по передней стенке ЛЖ. Гипертрофия миокарда ЛЖ.

Ультразвуковое исследование артерий шеи: левая и правая внутренние сонные артерии и подключичные артерии без гемодинамически значимых изменений кровотока. Визуализируется субтотальный стеноз правой позвоночной артерии в I сегменте, с признаками умеренного кальциноза. Левая позвоночная артерия без особенностей.

Консультация невролога: рефлексы D=S, зрачки D=S, мышечная сила в норме, патологических знаков нет. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза I стадии (по Е.В. Шмидту), проявляющаяся снижением памяти, эмоциональной лабильностью. Пальце-носовая проба с дисметрией и интенцией слева. В позе Ромберга неустойчив, легкая атаксия походки.

Консультация кардиолога: на момент осмотра жалоб не предъявляет. С целью верификации ишемии миокарда (с учетом анамнеза), целесообразно



выполнение ЭХОКГ, стресс-ЭХОКГ с добутамином, коронарографию. Произведена коррекция гипотензивной терапии.

ЭХОКГ: Диаметр восходящей аорты 36мм, стенки утолщены. Раскрытие створок аортального клапана 1,9 см<sup>2</sup>. Клапанный аппарат без особенностей. КДР 5,0 см, КСР 2,8см, КДО 119мл, КСО 40мл, ФВ – 50%, толщина межжелудочковой перегородки 1,2см (диастола); 1,4см (систола). Правое предсердие -3,4 см. Задняя стенка левого желудочка - 0,9 см. Митральный и трикуспидальный клапан без особенностей. Нарушение сократительной функции миокарда левого желудочка – гипокинез переднего и переднеперегородочного сегментов. Диастолическая функция не нарушена.

Фармакологическая стресс-ЭХОКГ с добутамином: проба на коронарную недостаточность отрицательная, толерантность к физической нагрузке высокая.

Коронарография: правый тип кровоснабжения миокарда. Ствол левой коронарной артерии – типичное отхождение от аорты, проходим, контуры ровные. ПНА – проходима, стент в среднем сегменте также проходим без видимых признаков гиперплазии интимы. ОА – проходима, контуры ровные. ПКА — проходима, диффузно изменена, неровности контуров на всем протяжении.

МРТ головного мозга с контрастированием: визуализируется субтотальный стеноз правой позвоночной артерии. Очаговых изменений и признаков органического поражения головного мозга нет.

При выполнении церебральной ангиографии, патологии интракраниальных артерий не визуализируется. Виллизиев круг – замкнутый.

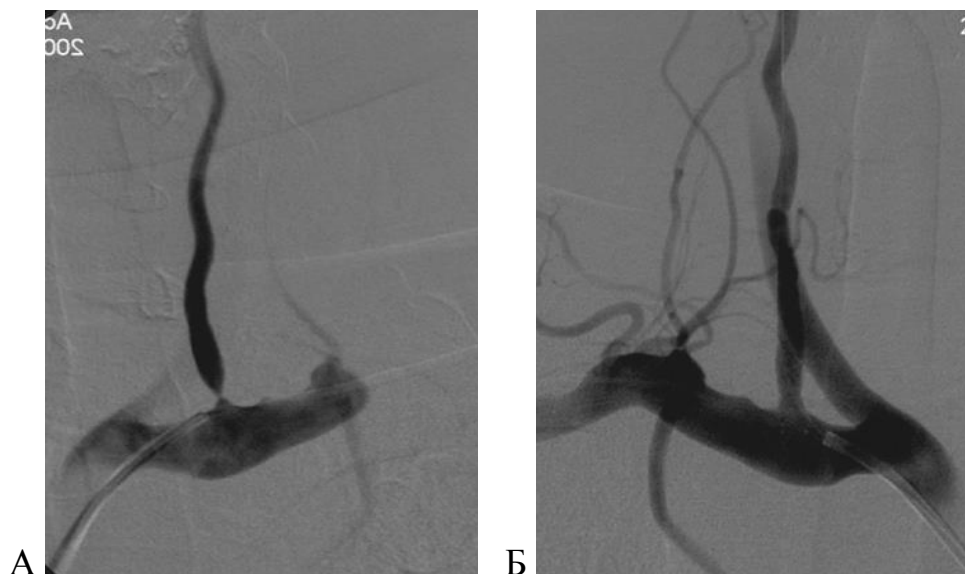
Ангиографическая картина поражения правой позвоночной артерии представлена на *рис.32*.



**Рисунок 32 – ангиография позвоночной артерии (визуализируется субтотальный стеноз устье)**

*Консилиум:* принято решение о выполнении стентирования позвоночной артерии.

Пациенту выполнено стентирование позвоночной артерии стентом, покрытым паклитакселом (4,0x16мм), с использованием устройства для защиты от эмболии (AngioGard) (рис.33).



**Рисунок 33 – результат выполненной операции (А – до вмешательства; Б – после стентирования I сегмента позвоночной артерии)**

Осложнения операции: выраженный спазм позвоночной артерии, преходящие нарушения мозгового кровообращения в виде дизартрии, диплопии, регрессировавших в течение 3 часов после операции.

При контрольном МРТ головного мозга, выполненной на следующие сутки после вмешательства – очаговых изменений не выявлено.

В дальнейшем, госпитальный послеоперационный период протекал без особенностей, пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 10 сутки после вмешательства.

В отдаленном периоде, через 12,24 и 36 месяцев наблюдения – острых нарушений мозгового кровообращения и кардиальных событий нет. Стент по данным рентгенконтрастной ангиографии полностью проходим, без видимых признаков гиперплазии интимы. Медикаментозную терапию принимает регулярно. Проводилась коррекция гиполипидемической терапии.

Данный клинический пример демонстрирует интраоперационное осложнение в виде выраженного спазма позвоночной артерии на фоне использования устройства для защиты от эмболии, что привело к развитию преходящего НМК.

#### *Клинический пример № 2*

Пациент К., 59 лет.

Поступил на обследование и лечение в Центральную клиническую больницу №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в 2017 году, в период проведения II этапа исследования, в связи с шаткостью походки, эпизодами повышения артериального давления, шума в ушах.

**Анамнез заболевания:** указанные жалобы пациент отмечает в течение последних 10 лет. Максимальные цифры АД – 180/100 мм рт.ст. Постоянно принимает гипотензивную (конкор 5мг, престариум 5мг), гиполипидемическую (розувастатин 5мг), препараты аспирина.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа (принимает сахароснижающий препарат глюкофаж), артериальная гипертензия III ст., риск 3.

Факторы риска: курение (1 пачка в день), гиперлипидемия

**При обследовании:**

Лабораторные показатели: уровень глюкозы натощак – 6,8 ммоль/л, общий холестерин – 6,2 ммоль/л, ЛПНП – 3,5 ммоль /л, триглицериды – 2,0 ммоль/л, Hb – 132 г/л.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС 76 уд./мин. ЭОС отклонена влево. Гипертрофия миокарда ЛЖ.

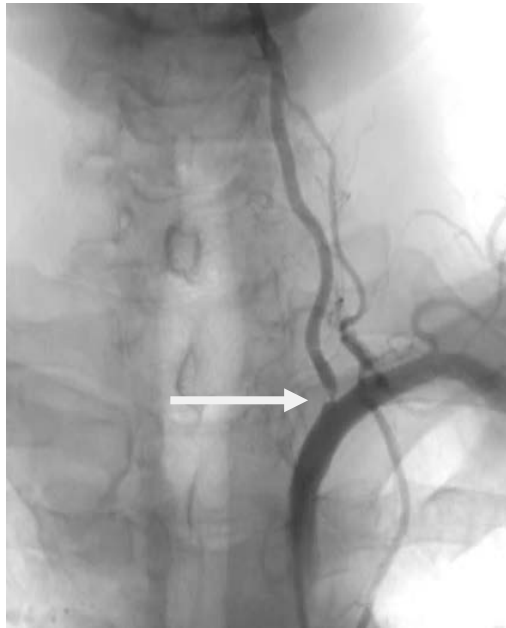
Ультразвуковое исследование артерий шеи: левая внутренняя сонная артерия – стеноз 30%, правая внутренняя сонная артерия и подключичные артерии без гемодинамически значимых изменений кровотока. Визуализируется субтотальный стеноз левой позвоночной артерии в I сегменте, с признаками умеренного кальциноза. Правая позвоночная артерия без особенностей.

Консультация невролога: рефлексы D=S, зрачки D=S, мышечная сила в норме, патологических знаков нет. Снижение памяти, эмоциональная лабильность. Пальце-носовая проба с дисметрией и интенцией слева. В позе Ромберга неустойчив, легкая атаксия походки. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза I стадии (по Е.В. Шмидту), проявляющаяся неглубоким вестибуло-атаксическим синдромом.

ЭХОКГ: Диаметр восходящей аорты 38мм, стенки утолщены. Раскрытие створок аортального клапана 1,7 см<sup>2</sup>. Клапанный аппарат без особенностей. КДР 5,2 см, КСР 2,4см, КДО 117мл, КСО 44мл, ФВ – 53%, толщина межжелудочковой перегородки 1,2см (диастола); 1,4см (систола). Правое предсердие -3,6 см. Задняя стенка левого желудочка - 1,1 см. Митральная регургитация – 0-1ст., трикуспидальный клапан без особенностей. Нарушение сократительной функции миокарда левого желудочка не выявлено. Диастолическая функция не нарушена.

MPT головного мозга с контрастированием: визуализируется субтотальный стеноз левой позвоночной артерии, начальные признаки атеросклероза левой ВСА. Очаговых изменений и признаков органического поражения головного мозга нет.

Ангиографическая картина поражения левой позвоночной артерии представлена на *рис.34*.



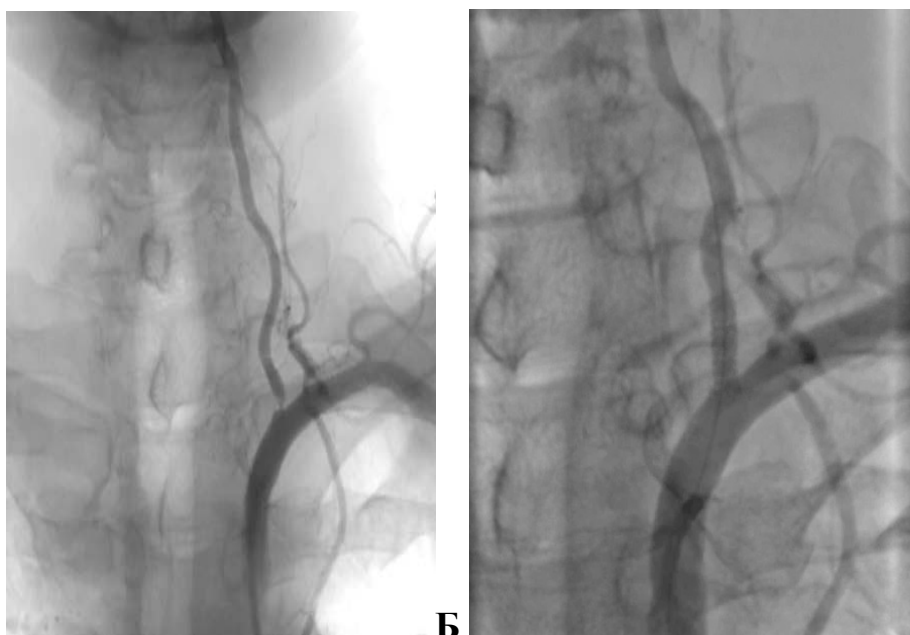
**Рисунок 34 – ангиография левой позвоночной артерии (визуализируется субтотальный стеноз I сегмента)**

При выполнении церебральной ангиографии, патологии интракраниальных артерий не визуализируется. Виллизиев круг – незамкнутый.

Консилиум: учитывая наличие таких факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга, как гиперхолестеринемия, незамкнутый Виллизиев круг, артериальная гипертензия, начальный атеросклероз внутренней сонной артерии, пациент был одобрен для включения в исследование.

Согласно проведенной рандомизации, был отобран в группу комбинированной вторичной профилактики.

Выполнено стентирование позвоночной артерии стентом, покрытым эверолимусом (4,0x12мм), без использования устройства для защиты от эмболии (рис.34).



**Рисунок 34 – результат выполненной операции (А – до вмешательства; Б – после стентирования I сегмента позвоночной артерии)**

В отдаленном периоде, через 12,24 и 36 месяцев наблюдения – острых нарушений мозгового кровообращения и кардиальных событий нет. Стент по данным рентгенконтрастной ангиографии полностью проходим, без видимых признаков гиперплазии интимы. Медикаментозную терапию принимает регулярно. Проводилась коррекция гиполипидемической терапии. Достигнуты планируемые целевые значения липидных фракций.

Данный клинический пример демонстрирует высокую эффективность комбинированной стратегии (стентирование позвоночных артерий в сочетании с медикаментозной терапией) у пациента с имеющимися факторами неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга, а также непосредственный успех процедуры стентирования позвоночной артерии, выполненной без использования устройств защиты от эмболии.

## ГЛАВА V

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема своевременной диагностики бессимптомных атеросклеротических стенозов артерий ВББ и последующее применение современных методов лечения, с целью замедления прогрессирования процесса, а также профилактики развития расстройств мозгового кровообращения, остается на сегодняшний день по-прежнему актуальной [15].

На протяжении длительного времени имела место тенденция к неверной диагностике вертебробазилярной недостаточности, что часто способствовало выбору неадекватной тактики лечения пациентов. Гипердиагностика вертебробазилярной недостаточности, в свою очередь, явилась основанием для формирования такой точки зрения, что это доброкачественное заболевание, характеризующееся благоприятным прогнозом, не требующее проведения какой-либо терапии [29].

Вместе с тем, хроническая ишемия головного мозга у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий ВББ, как и любого другого сосудистого поражения головного мозга, ассоциировано с высоким риском развития ишемического инсульта [60].

Выявлено, что ухудшение прогноза заболевания наблюдается чаще всего именно при стенозирующем поражении артерий ВББ, так как риск развития ишемического инсульта в течение года у таких пациентов достигает 20%, а риск повторных НМК, в 3 раза выше, чем у пациентов с нормальной проходимостью этих сосудов [112].

Кроме того отмечено, что риск развития острых НМК при атеросклеротическом стенозе позвоночных артерий, связан не только со степенью сужения сосуда, но и с локализацией атеросклеротической бляшки. При ее расположении на вентральной стенке процесс чаще протекает бессимптомно, тогда как при дорсальной и латеральной локализации,

достоверно повышается риск ее дестабилизации и развития симптомов острого НМК [182].

Доказательством того, что именно атеросклероз является основной причиной хронической ишемии головного мозга и ее осложнений у пациентов со стенозами позвоночных артерий, является многоцентровое исследование VERITAS [79]. При этом отмечается, что риск развития НМК достоверно возрастал при стенозе, превышающем 80% просвета сосуда, а также при тандемных стенозах. Указанное наблюдение подтверждает роль коллатерального кровообращения в сохранности церебральных функций.

Важно отметить, что у многих пациентов заболевание на протяжении всей жизни протекает бессимптомно. Первыми признаками заболевания могут быть жалобы на снижение памяти с постепенным нарастанием когнитивных нарушений и других жалоб неспецифического характера. В дальнейшем, на фоне прогрессирования ишемии головного мозга, могут присоединяться негрубые очаговые неврологические симптомы. Полная окклюзия позвоночной артерии у таких пациентов формируется довольно длительное время. Однако при ее возникновении, чаще всего формируются крупные очаги инфаркта мозга, с последующим резким ухудшением неврологического статуса пациента [39].

Учитывая установленный характер патологии сосудистой системы головного мозга в развитии вертебробазилярной недостаточности, помощь такому пациенту должна оказываться в соответствии с общими принципами лечения и вторичной профилактики цереброваскулярных расстройств [29].

Оптимальная медикаментозная терапия показана всем пациентам с атеросклерозом артерий ВББ, вне зависимости от выбранной тактики лечения. При этом у пациентов с сахарным диабетом II типа, рекомендуется строгий контроль гликемии и поддержание целевого уровня гликозилированного гемоглобина менее 7% [101].

Антигипертензивная терапия, а также препараты ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе, следует назначать всем пациентам с хронической



ишемией головного мозга на фоне атеросклероза артерий ВББ, независимо от наличия симптомов [58,64,144].

Особо следует отметить, что всем пациентам с атеросклерозом брахиоцефальных артерий, рекомендовано снижение уровня ЛПНП менее 2,5 ммоль/л, а в идеале – до <1,8 ммоль/л или, по крайней мере, на 50%, если не удастся достичь целевого значения [101].

Согласно действующим международным рекомендациям по лечению заболеваний периферических артерий 2017 года, хирургическое лечение пациентам с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, не показано. При этом в тех же рекомендациях делается оговорка на то, что применяемая у данной группы пациентов медикаментозная терапия не может быть единственным методом лечения, в случае верификации нестабильности атеросклеротической бляшки и высокого риска эмболии [75].

Важную роль в эффективности принимаемой медикаментозной терапии играет приверженность пациентов к назначенному лечению. Так, например, несмотря на существующие доказательства того, что высокая приверженность к приему статинов, в целом, способствует снижению относительного риска сердечно – сосудистых осложнений в течение 4 лет на 25%, а риска развития инсульта на 33%, вопрос приверженности пациентов к их приему остается открытым [158].

Согласно данным С.А. Бойцова и соавт. (2013), всего 60,4% больных с высоким сердечно-сосудистым риском получают антиагреганты и 35% больных принимают гиполипидемическую терапию. В то же время, своевременная верификация атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, способствует увеличению частоты назначения антитромбоцитарных препаратов в 5 раз, а гиполипидемических - в 7 раз [13].

Большинство исследователей сходятся в том, что приверженным считается пациент, который действительно регулярно принимает не менее 80% препаратов в соответствующей дозе, назначенных врачом. При этом

отмечено, что добиться полной приверженности к терапии, когда все наблюдающиеся пациенты неукоснительно выполняют врачебные рекомендации к терапии, крайне сложная задача [93].

Кроме того, сам характер медикаментозной терапии, играет чрезвычайно важную роль в приверженности пациентов к лечению. Так, например, показано, что количество доз, назначенных в день, обратно пропорционально уровню приверженности лечению. При однократном приеме препаратов, средний уровень приверженности составляет около 80%, а при многократном - снижается примерно до 50%. В то же время, не предоставленная информация пациенту о цели лечения, его продолжительности, возможных побочных эффектах, может снизить приверженность даже у самых требовательных и мотивированных пациентов [142].

Учитывая представленные факты, в настоящее время появляется всё больше аргументированных рекомендаций в пользу выбора агрессивной лечебной тактики пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий.

В настоящее время хирургические вмешательства на артериях ВББ выполняются довольно редко, из-за технических сложностей, многочисленных аномалий развития, а также неоднозначных анатомических взаимоотношений артерий ВББ [6].

Опыт стентирования позвоночных артерий нельзя назвать к настоящему времени богатым, тем не менее, в литературе встречаются работы, в которых продемонстрирован положительный эффект стентирования позвоночных артерий. При этом показано, что проведение эндоваскулярных вмешательств возможно не только при поражении внечерепных, но и внутричерепных сегментов позвоночных артерий [102,108,177].

Проблема отбора пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий для хирургического вмешательства, которое в большинстве наблюдений выполняется с целью вторичной профилактики НМК, является сложной и трудоемкой задачей. Необходимо признать, что выбор тактики

лечения должен принадлежать мультидисциплинарной команде, состоящей из невролога, сосудистого хирурга, врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, врача функциональной и лучевой диагностики, а также, при необходимости, офтальмолога и оториноларинголога [75].

Целью представленной работы было определение целесообразности выполнения эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, как метода вторичной профилактики НМК. При этом в исследовании большое внимание уделялось отбору пациентов, выявлению факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга, а также оценке результатов комбинированной (эндоваскулярного и медикаментозного) стратегии вторичной профилактики НМК и только медикаментозного лечения. Результаты интерпретировались с учетом приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов, а также достижения жестких целевых показателей липидного спектра.

Исследование проводилось в II этапа. Начало выполнения исследования приходилось на 2009 год, когда еще не было четких рекомендаций по лечению пациентов со стенозами позвоночных артерий. Это позволило набрать группу пациентов с бессимптомными стенозами, у которых в анамнезе не было острых расстройств мозгового кровообращения, но, тем не менее, наблюдались общемозговые симптомы, негрубая очаговая симптоматика и дисфункция ЧМН, что вместе с наличием стеноза позвоночной артерии более 50%, послужило поводом для выполнения у них эндоваскулярных вмешательств.

Окончательное решение вопроса о выборе стратегии вторичной профилактики НМК на данном этапе исследования, принимала мультидисциплинарная команда.

Кроме того, в ходе данного этапа исследования, были уточнены некоторые технические особенности выполнения процедуры стентирования. Так, например, для определения целесообразности использования устройств

защиты от эмболии, пациенты из группы комбинированного подхода, были рандомизированы в 2 дополнительные подгруппы – Ia и Ib. Важным условием выполнения эндоваскулярного вмешательства было минимизировать выполнение предилатации перед имплантацией стента.

Изучалась также целесообразность применения устройств защиты от эмболии, которая была продиктована отсутствием единого мнения среди исследователей, выполняющих эндоваскулярные вмешательства у пациентов со стенозами позвоночных артерий.

Существующий опыт отечественных и зарубежных исследователей говорит о том, что риск попадания эмбола в вертебробазиллярную систему во время стентирования достаточно низок, в то же время, другие утверждают противоположное мнение и обуславливают целесообразность применения устройств защиты головного мозга во время процедуры стентирования [153,155].

В представленной работе, во время выполнения стентирования позвоночных артерий, не наблюдалось ни одного случая инсульта. Преходящие НМК возникли у 2(4,5%) пациентов из подгруппы, где применялись устройства защиты от эмболии. При этом суммарная частота всех осложнений эндоваскулярного вмешательства составила 25%, основное количество которых приходилось на малые осложнения - спазм и линейные диссекции артерии, которые также достоверно чаще возникали в подгруппе, где использовались устройства защиты от эмболии. Частота подобных осложнений наблюдались у 20,5% пациентов, тогда как в подгруппе, где не использовались устройства защиты от эмболии, их частота составила 4,5% ( $p=0,0367$ ).

Рассматривая отдаленные результаты лечения, можно наблюдать отчетливый рост числа больших мозговых и кардиальных осложнений у пациентов из II группы, которым проводилось только медикаментозное лечение, по сравнению с пациентами из группы комбинированного подхода.

Так, если к 24 месяцу частота больших мозговых и кардиальных осложнений у пациентов II группы составляла по 10,7% соответственно, то к 36 месяцу, она достигла 19,6 и 16,1% соответственно. При этом в I группе частота подобных осложнений находилась на неизменном уровне и составляла 2,3%.

Общая частота больших мозговых осложнений за 36 месяцев наблюдения, составила 4,5% в I группе и 37,5% во II группе ( $\chi^2= 15,101$ ;  $p<0,0001$ ). Частота кардиальных событий при этом составила 9,1 и 19,6% соответственно I и II группам ( $\chi^2= 14,784$ ;  $p<0,0001$ ).

По показателю выживаемости, свободной от больших мозговых осложнений, а также кардиальных осложнений, группы достоверно различались, что говорит о лучшем прогнозе пациентов, которым выполнялось стентирование позвоночной артерии.

Следует отметить, что в группе комбинированного подхода, количество пациентов с высокой приверженностью к лечению находилось в пределах 95,5-100%, в зависимости от этапа наблюдения. При этом в группе только медикаментозного лечения, количество таких пациентов была достоверно ниже, и составляло 78,6-85,7%.

Согласно мета-анализа 44 крупных исследований, проведенных в разных областях медицины, ни в одном не было получено 100% приверженности пациентов к лечению. При этом количество пациентов, которые принимают более 80% ранее назначенных препаратов, достигает в популяции 46% [93].

В представленной работе, несмотря на существующие различия между основными группами по количеству пациентов с высокой приверженностью к лечению на I этапе исследования, в целом, данный показатель был достаточно высоким.

Кроме того, важным показателем, который оценивался в данном исследовании, было достижение жестких целевых значений показателей липидного спектра: общего холестерина - менее 4,5 ммоль/л, ЛПНП - менее 2,5 ммоль/л и триглицеридов – менее 1,7 ммоль/л.

Данные значения целевых показателей липидных фракций были выбраны согласно действующим международным рекомендациям в отношении пациентов с высоким сердечно – сосудистым риском [139].

Рассматривая каждую группу в отдельности, можно отметить, что снижение показателей липидного спектра, по сравнению с исходными данными, произошло в обеих группах, на фоне регулярного приема гиполипидемических препаратов и подбора оптимальной дозы. При этом у пациентов из I группы, достоверное снижение атерогенных фракций липидов наблюдалось уже к 12 месяцу наблюдения, тогда как во II группе, динамика снижения проявилась лишь к 24 месяцу. Тем не менее, в целом, на фоне, наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина и его атерогенных фракций, по сравнению с исходными показателями в обеих группах.

Достижение жестких целевых значений ЛПНП к 36 месяцу наблюдения, отмечалось у 79,5% пациентов из I группы и у 78,6% пациентов – из II группы. В отношении триглицеридов следует отметить, у 77,2 и 76,8% пациентов соответственно I и II группе, еще до начала исследования показатели находились на уровне целевых значений. При этом значения данного показателя сохранялись на всех этапах исследования, а к 36 месяцу, удалось достичь целевых значений у 93,2 и 89,3% пациентов, соответственно обеим группам.

Тем не менее, несмотря на высокую эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня атерогенных липидных фракций до жестких целевых значений, частота мозговых осложнений в группе только лишь медикаментозного лечения к моменту окончания данного этапа исследования была достаточно высокой и составила 37,5%.

В связи с этим можно полагать, что вторичную профилактику НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных

артерий, целесообразно проводить комбинированным способом, включая эндоваскулярное вмешательство.

В литературе имеются сообщения, в которых указано, что у 95% больных с поражением позвоночных артерий, курение и злоупотребление алкоголем, а также гиперхолестеринемия, сниженная толерантность к глюкозе, артериальная гипертензия, ожирение, обструктивная болезнь легких и патология почек, являются факторами, которые сопряжены с вероятностью прогрессирования хронической ишемии мозга [128,141].

Кроме того, существуют предположения, что предикторами развития расстройств мозгового кровообращения могут выступать нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, степень стеноза сонных и позвоночных артерий, показатели гемостаза и насосной функции сердца [7,46,161].

Тем не менее, существует вероятность, что количество факторов риска развития осложнений у больных с хронической ишемией головного мозга, намного больше. В частности, отсутствуют сведения о влиянии некоторых ангиографических особенностей поражения позвоночных артерий на прогноз заболевания. Требуется дополнительное изучение влияния этих факторов на выживаемость пациентов, свободную от осложнений, то есть определение их прогностической значимости.

Основной проблемой, которая встречается среди пациентов с патологией артерий ВББ, является то, что представленные в литературе факторы риска развития осложнений, часто не принимаются во внимание при выборе стратегии вторичной профилактики НМК, что особенно актуально у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий.

Наибольший интерес на данном этапе исследования представляет анализ, который позволил с высокой степенью достоверности выявить факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга на фоне поражения артерий ВББ у пациентов, которым не проводилось стентирование позвоночных артерий.

Были анализированы 24 качественных и количественных фактора, с учетом выживаемости, а также возникновения расстройств мозгового кровообращения и кардиальных осложнений.

Удалось выявить, что наиболее значимыми факторами, которые могут неблагоприятно влиять на прогноз хронической ишемии головного мозга у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий на фоне медикаментозного лечения, являются: аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, незамкнутый Виллизиев круг, артериальная гипертензия, двухстороннее поражение позвоночных артерий, уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л, сочетанное поражение позвоночных и сонных артерий (ВСА/ОСА), кальциноз, ИБС в анамнезе.

Факторами, которые могут способствовать возникновению кардиальных осложнений у таких пациентов, являются: аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л, возраст старше 60 лет, ожирение, сахарный диабет II типа в анамнезе.

После выхода первых рекомендаций по лечению заболеваний периферических артерий 2012 года, в которых выполнение стентирования у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий было не рекомендовано, исследование было приостановлено, а затем, снова возобновлено в 2014 году. Полученные ранее данные об отдаленных результатах применяемых лечебных стратегий на I этапе исследования, а также выявленные факторы риска развития отдаленных осложнений, легли в основу II этапа исследования, для участия в котором, была сформирована новая группа пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий.

Отличием данного этапа исследования было то, что изначально выполнялась слепая рандомизация пациентов, в зависимости от метода лечения. При этом основным критерием включения в исследование, вместе с



наличием стеноза позвоночной артерии более 50%, было наличие хотя бы одного из ранее выявленных факторов неблагоприятного прогноза.

Была сформирована группа из 70 пациентов, которые были рандомизированы в 2 группы – А и В.

В группу А (n=34) – вошли пациенты, которым в качестве вторичной профилактики НМК был избран комбинированный подход (стентирование позвоночных артерий в сочетании с медикаментозной терапией), а в группу В (n=36) – пациенты, которым проводилось только медикаментозное лечение.

У всех пациентов из группы А эндоваскулярные вмешательства выполнялись без использования устройств для защиты от эмболии. При этом использовались только стенты с лекарственным покрытием последних поколений.

Суммарная частота осложнений составила 8,8%, тогда как на I этапе исследования, она составляла 25%. При этом интраоперационного инсульта мы также не наблюдали ни одного пациента, а количество малых осложнений (спазм, диссекция), было существенно ниже, чем на I этапе исследования. Следует отметить, что выполнение операций без использования устройств защиты от эмболии способствовало значительному снижению интраоперационных осложнений.

У 1 (2,9%) пациента во время вмешательства возникло преходящее НМК, на фоне диссекции и выраженного спазма артерии. Клинические симптомы регрессировали в течение 8 часов после эндоваскулярного вмешательства.

Прослеживается отчетливая динамика роста частоты больших мозговых осложнений у пациентов из группы В, по сравнению с пациентами из группы А, при этом достоверные различия были достигнуты только к 36 месяцу наблюдения. Суммарная частота больших церебральных осложнений к моменту окончания исследования, составила 5,9% в группе А и 25,0% - в группе В ( $\chi^2 = 4,825$ ;  $p=0,023$ ).

Достоверные различия были получены также по частоте встречаемости определенных видов церебральных осложнений. Так, если в группе А к моменту окончания исследования, суммарная частота инсульта составила 2,9%, то в группе В – она достигала 30,5%, а суммарная частота преходящих НМК составила 5,8 и 8,3% соответственно ( $\chi^2 = 4,135$ ;  $p=0,042$ ).

В отношении кардиальных осложнений (инфаркт миокарда), достоверных различий между группами не получено ни на одном из этапов наблюдения. Тем не менее, по суммарной частоте кардиальных осложнений, которая составила 8,8 и 27,8% соответственно группам А и В, к моменту окончания исследования, наблюдались достоверные различия ( $\chi^2 = 4,154$ ;  $p=0,042$ ).

Количество пациентов с высокой приверженностью к лечению, по сравнению с исходными показателями, увеличивалось на разных этапах наблюдения. При этом показатели достоверно не различались при сравнении обеих групп, несмотря на то, что в группе В, количество пациентов с высокой приверженностью, заметно ниже.

В исследовании была выявлена зависимость между приверженностью к медикаментозному лечению и развитием осложнений. Так, при регулярном приеме не менее 80% назначенных лекарственных препаратов, в которые должны обязательно входить статины, частота возникновения расстройств мозгового кровообращения, достоверно ниже ( $\chi^2 = 12,134$ ;  $p<0,00001$ ). Аналогичная взаимосвязь прослеживается и в отношении развития кардиальных осложнений ( $\chi^2 = 15,141$ ;  $p<0,00001$ ).

На каждом из этапов исследования наблюдается достоверное снижение показателей липидного спектра, по сравнению с исходными значениями. При этом более отчетливая динамика по снижению наблюдалось уже к 24 и 36 месяцам наблюдения. Достоверных различий по темпам снижения показателей липидного спектра между группами, не наблюдалось.

Отмечается достоверное увеличение количества пациентов, достигших жестких целевых значений общего холестерина на различных этапах

наблюдения, по сравнению с исходными значениями. При этом показатели достоверно не различались при сравнении их между группами.

В целом, отмечается равномерный прирост количества пациентов, достигших жестких целевых значений общего холестерина в обеих группах, при этом максимальное количество таких пациентов к 36 месяцу составило 88,2% в группе А и 83,3% - в группе В ( $p>0,05$ ).

Также отмечается достоверное увеличение количества пациентов, достигших жестких целевых значений ЛПНП на различных этапах наблюдения, по сравнению с исходными значениями. При этом в группе А, наблюдается относительно равномерный прирост по числу таких пациентов на каждом этапе наблюдения, тогда как в группе В, основной прирост наблюдается к 24 месяцу наблюдения. Максимальное количество пациентов, достигших жестких целевых значений ЛПНП к 36 месяцу наблюдения, составило 90,9 и 80,6% соответственно группам А и В ( $p>0,05$ ).

Следует отметить, что достижение целевых показателей уровня триглицеридов, было наилучшим. Так, если к 24 месяцу наблюдения, количество пациентов, достигших жестких целевых значений триглицеридов составило по 93,9% в обеих группах, то уже к 36 месяцу наблюдения, этот показатель был абсолютным в обеих группах.

С учетом высокой приверженности пациентов к лечению, можно полагать, что в целом, группа медикаментозного лечения, по прежнему, имела худший прогноз в отношении мозговых и кардиальных событий, по сравнению с группой, где применялся комбинированный подход к вторичной профилактике. Доказательством этому являются выраженные достоверные различия по показателю выживаемости, свободной от больших мозговых осложнений, а также кардиальных осложнений, который наиболее объективно отражает прогноз пациентов, достоверно различается между группами.

Одним из наиболее частых осложнений эндоваскулярного лечения в отдаленном периоде после стентирования позвоночных артерий, является рестеноз стента.

Основное количество рестенозов приходится на устье позвоночной артерии, по сравнению с имплантацией стента на другом участке экстракраниального сегмента артерии. При этом отмечено, что формированию рестеноза чаще всего приводит деформация стента [78,178].

Анализ литературы показывает, что к повышенному риску развития рестеноза стента, имплантированного в позвоночную артерию, могут приводить особенности гистологического строения устья, за счет наличия большого количества эластических и гладкомышечных волокон, что может приводить к сильному давлению на стентированный сегмент, небольшой диаметр артерии, а также наличие выраженной извитости [78,160,172,178].

Серьезными шагами к снижению частоты рестеноза в стентах, имплантированных в позвоночные артерии, стало использование стентов с лекарственным покрытием, ингибирующих неоинтимальную гиперплазию. На протяжении последних лет такие стенты, покрытые сиролимусом (рамапицином), паклитакселом, эверолимусом и т.п., активно используются в кардиологической практике и показывают низкую частоту развития рестеноза, по сравнению с голометаллическими стентами [17,164,172]. Однако их эффективность при стентировании позвоночных артерий изучалась лишь в единичных исследованиях [68].

Тем не менее, если в отношении коронарных вмешательств были получены данные о частоте рестеноза, которая находилась в пределах 3-5%, то при стентировании позвоночных артерий, она могла превышать и 20%, особенно, если были имплантированы стенты с лекарственным покрытием I поколения [77,135,172].

В представленной работе, высокая частота рестеноза имплантированных стентов, наблюдалась на I этапе исследования и составляла 38,67%. Причиной таких высоких показателей частоты рестеноза явилось

использование стентов различных генераций, включая голометаллические, которые были имплантированы практически у 50% пациентов данной группы.

На II этапе исследования, вследствие использования стентов с лекарственным покрытием последних генераций, удалось добиться снижения частоты рестеноза стентов до 6,45%.

Особенный интерес представляют данные по взаимосвязи рестеноза с развитием мозговых осложнений. Несмотря на достаточно высокую частоту рестеноза стентов, наблюдаемую на I этапе исследования, было выявлено, что сам по себе рестеноз не влиял на частоту возникновения больших мозговых осложнений в отдаленном периоде ( $\chi^2 = 0,1643$ ;  $p = 0,735$ ). Кроме того, на возникновение больших мозговых осложнений не оказывала влияние и генерация стента ( $\chi^2 = 0,8347$ ;  $p = 0,3609$  - для стентов с лекарственным покрытием и  $\chi^2 = 0,1041$ ;  $p = 0,7469$  - для голометаллических стентов соответственно).

Подтверждением этому также является отсутствие достоверных различий по частоте выживаемости, свободной от рестеноза, между изучаемыми подгруппами, независимо от имплантированного стента.

Анализ результатов исследования на II этапе, также показал, что рестеноз не влиял на частоту возникновения больших мозговых осложнений в отдаленном периоде ( $\chi^2 = 0,6911$ ;  $p = 0,4057$ ). При этом выживаемость пациентов из группы комбинированного лечения, свободная от рестеноза, составила  $94.12 \pm 4,03\%$ .

Таким образом, полученные результаты показали, что несмотря на развитие рестеноза, именно эндоваскулярное вмешательство в сочетании с медикаментозной терапией, помогает избежать развития больших мозговых осложнений, возникающих вследствие нестабильности атеросклеротической бляшки у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, и является надежным методом вторичной профилактики НМК.

## ВЫВОДЫ

1. Стентирование позвоночных артерий у пациентов с бессимптомными стенозами является безопасной эндоваскулярной процедурой и ассоциируется с высокой частотой технического успеха вмешательства. При этом использование устройств защиты от эмболии достоверно повышает частоту возникновения интраоперационного спазма артерии, диссекций и ассоциированных с ними нарушений мозгового кровообращения.
2. Вторичная профилактика нарушений мозгового кровообращения у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, осуществляемая комбинированным способом (эндоваскулярное вмешательство в сочетании с медикаментозной терапией) отличается низкой частотой развития мозговых осложнений в отдаленном периоде наблюдения, по сравнению с медикаментозной терапией.
3. Достижение жестких целевых значений атерогенных липидных фракций на фоне высокая приверженность пациента к приему гиполипидемических препаратов и своевременной коррекции дозы, оказывают прямое положительное влияние на сокращение частоты нарушений мозгового кровообращения в отдаленном периоде наблюдения.
4. Факторами неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, которым проводилась только медикаментозная профилактика нарушений мозгового кровообращения, являются: аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, незамкнутый Виллизиев круг, артериальная гипертензия, двухстороннее поражение позвоночных артерий, уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л, сочетанное поражение позвоночных артерий и сонных артерий, кальциноз артерий, ИБС в анамнезе.

5. Комбинированный подход, включающий выполнение эндоваскулярных вмешательств в сочетании с медикаментозной терапией, также подтвердил свою высокую эффективность и прогностическую значимость в качестве метода вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий и наличием факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга, по сравнению с медикаментозной терапией.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие аритмии, уровня общего холестерина более 6,0 ммоль/л, незамкнутого Виллизиева круга, артериальной гипертензии, двухстороннего поражения позвоночных артерий, уровня ЛПНП более 3,5 ммоль/л, сочетанного поражения позвоночных артерий и сонных артерий, кальциноза артерий, ИБС в анамнезе, могут выступать в качестве факторов неблагоприятного прогноза хронической ишемии мозга у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий.
2. Выявленные факторы неблагоприятного прогноза, могут рассматриваться выступать в качестве показаний к комбинированной вторичной профилактике НМК, включающей эндоваскулярное вмешательство в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий. Тем не менее, окончательное решение по вопросу выбора метода вторичной профилактики НМК, должно приниматься мультидисциплинарной командой, с учетом индивидуальных особенностей пациента.
3. Эндоваскулярное вмешательство в сочетании с медикаментозной терапией, является эффективной стратегией вторичной профилактики НМК у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, имеющих факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга, так как помогает избежать развития больших мозговых осложнений, возникающих вследствие нестабильности атеросклеротической бляшки.
4. Использование последних генераций стентов с лекарственным покрытием для стентирования позвоночных артерий, ассоциируется с невысокой частотой рестеноза, что позволяет рекомендовать их для эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бессимптомными стенозами позвоночных артерий, выполняемых в рамках вторичной профилактики НМК.



5. Применение устройств защиты от эмболии во время выполнения стентирования позвоночных артерий нецелесообразно, в связи с высокой частотой возникновения спазма и диссекций артерии, что существенно ухудшает результаты проведенных операций и снижает частоту технического успеха вмешательства
6. Выполнение повторных вмешательств по поводу рестеноза в стенте, имплантированного в позвоночную артерию, нецелесообразно, в связи с тем, что сам по себе рестеноз не влияет на возникновение нарушений мозгового кровообращения в отдаленном периоде после вмешательства.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Алекян, Б.Г.* Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год / Б.Г. Алекян, А.М. Григорян, А.В. Стаферов, Н.Г. Карапетян // Эндоваскулярная хирургия. – 2018. – т.5. - № 2. – С. 93-240.
2. *Алекян, Б.Г.* Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство / под ред. академика РАН Б.Г. Алекяна. – М.: Литтерра, 2017, том 3, глава 18. - с. 294-302.
3. *Алекян, Б.Г.* Стентирование при патологии позвоночной артерии / Б.Г. Алекян, Н.В. Закарян, М.В. Шумилина, П.В. Вартанов // Грудная и сердечно – сосудистая хирургия. – 2011. - №3. – С. 51-56.
4. *Андреева, И.В.* Сравнительная оценка инструментальных методов исследования позвоночной артерии / И.В. Андреева, Н.В. Калинин // Фармация. – 2013. – № 18 (161). – С. 103-108.
5. *Анохин, В.А.* Проблема приверженности лечению в современной медицине / В.А. Анохин, Д.А. Бикмухаметов // Практическая медицина.– 2005.– т.14. - №5. – С. 26-28.
6. *Аракелян, В.С.* Правая дуга аорты в сочетании с дивертикулом Коммерелля, стенозом и аневризмой aberrантной левой подключичной артерии – одномоментная коррекция / В.С. Аракелян, Н.А. Гидаспов, П.П. Куличков, М.В. Шумилина // Клиническая физиология кровообращения. – 2017. – Т.14. - №3. С. 158-162.
7. *Бабаян, Г.Б.* Предикторы неврологического дефицита при гемодинамически значимых стенозах сонных и позвоночных артерий / Г.Б. Бабаян, Р.А. Зорин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2019. - т.7. - №4. - С. 533-540.
8. *Базылев, В.В.* Возможность эндоваскулярной коррекции дефектов после каротидной эндартерэктомии / В.В. Базылев, М.Г. Шматков, З.А.Морозов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2014. - т. 20. - №3. - С. 109-114.

9. *Базылев, В.В.* Симультанные вмешательства на сонных и коронарных артериях - чем обусловлен риск? / В.В. Базылев, А.Е. Черногринов, А.Б. Воеводин // *Ангиология и сосудистая хирургия.* - 2012. - т. 18. - №3. - С. 106-115.
10. *Белов, Ю.В.* Нейрокогнитивные и психоэмоциональные расстройства у пациентов с атеросклерозом внутренних сонных артерий в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии / Ю.В. Белов, Л.А. Медведева, О.И. Загорулько [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2015. – т.8. - №4. - С. 37-42.
11. *Белоярцев, Д.Ф.* Состояние бифуркации сонной артерии после операции с применением рассасывающегося шовного материала / Д.Ф. Белоярцев, О.Л. Талыблы, С.К. Волков // *Ангиология и сосудистая хирургия.* - 2015. - т. 21. - №4. - С. 192-197.
12. *Боголепова, А.Н.* Постинсультные когнитивные нарушения и возможности их коррекции / А.Н. Боголепова // *Медицинский Совет.* – 2015. – №5. – С. 24-27.
13. *Бойцов, С.А.* Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* –2013. –т. 9. - № 1. –С. 4-14.
14. *Бокерия, Л.А.* Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян - М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. – т.3.- 646с.
15. *Бокерия, Л.А.* Успехи и проблемы российской кардиохирургии / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Р.Г. Гудкова // *Здравоохранение.* – 2012. – № 3. – С. 24-33.
16. *Бритов, А.Н.* Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике / А.Н. Бритов, Ю.М. Поздняков, Е.Г. Волкова [и др.] //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2011. – т. 10. - № 6. – Прил. 2. – С. 1 - 64.

17. *Буза, В.В.* Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и непокрытых металлических стентов: данные трехлетнего наблюдения / В.В. Буза, Ю.А. Карпов, А. Н. Самко [и др.] // Кардиология. – 2008. - № 12. – С. 34–41.
18. *Вачёв, А.Н.* Стентирование позвоночной артерии у больных с множественными поражениями прецеребральных артерий / А.Н. Вачёв, О.В. Дмитриев, М.Ю. Степанов [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2016. - т.10. - №4. С. 35-43.
19. *Волков, С.К.* Вертебрально-базилярная недостаточность: клинические и диагностические аспекты / С.К. Волков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 2. – С. 33-39.
20. *Гавриленко, А. В.* Каротидная эндартерэктомия у больных со стенозом сонных артерий и хроническим нарушением зрения / А.В. Гавриленко, А.В. Куклин, Т.Н. Киселева // Кардиология и сердечно - сосудистая хирургия. - 2016. – Т.9. - №2. - С. 19-23.
21. *Гавриленко, А.В.* Непосредственные результаты сонно-подключичного шунтирования и эндоваскулярных методов лечения при стенозе первого сегмента подключичной артерии / А.В. Гавриленко, В.А. Иванов, А.В. Куклин, Н.Н. Аль-Юсеф, А.В. Иванов // Анналы хирургии. – 2014. - №2. – С.24-28.
22. *Дамулина, А.И.* Постинсультные когнитивные нарушения / А.И. Дамулина, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков // Неврологический журнал. – 2015. – № 1. – С.12-19
23. *Дарвиш, Н.А.* Определение показаний к хирургическому лечению на 1 сегменте позвоночных артерий / Н.А. Дарвиш, А.А. Озолиньш, М.Ф. Есенева [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2015. - т. 21. - №2. - С. 143-144.

24. *Джибладзе, Д. Н.* Катамнез больных с экстракраниальной патологией сонных артерий и ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / Д.Н. Джибладзе, А.Г. Аминтаева, О.В. Лагода // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2003. – т. 9. - № 1. – С. 21-28.
25. *Дмитриев, О.В.* Хирургическое лечение больных вертебробазилярной недостаточностью: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.26. / *Дмитриев Олег Владимирович.* – Самара, 2019. – 231с.
26. *Ефимова, О.С.* Регистр инсульта как компонент организации профилактики заболеваний / О.С. Ефимова, А.А. Белкин, Е.А. Пинчук // *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* –2008. – №7. – С. 161-164.
27. *Захаров, В.В.* Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская; под общ. ред. Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 320 с.
28. *Камчатнов, П.Р.* Вертебрально-базилярная недостаточность – проблемы диагностики и терапии / П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, Н.А. Михайлова // *Медицинский совет.* - 2013. - №1-2. - С. 69-73.
29. *Камчатнов, П.Р.* Проблема диагностики и лечения пациентов с вертебро-базилярной недостаточностью / П.Р. Камчатнов, Х.Я. Умарова, А.А. Кабанов, Н.А. Абиева // *Лечебное дело.* – 2017. - №3. – С.68-75.
30. *Комаров, Р.Н.* Фармакотерапия неврологических осложнений после операций на сердце / Р.Н. Комаров, И.А. Винокуров // *Кардиология и сердечно - сосудистая хирургия.* – 2016. – т.9. - №1. - С. 20-24.
31. *Корниенко, В.Н.* Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. - Москва, 2006. - 1337с.
32. *Котов, С.В.* Инсульт: руководство для врачей / С.В. Котов, Л.В. Стаховская, Е.В. Исакова; под ред. Л.В. Стаховской. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 400с.
33. *Лаврентьев, А.В.* Микрохирургическая реваскуляризация головного мозга: дис. ...докт. мед. наук: 14.00.44 / *Лаврентьев Александр Вадимович* – М., 2000. – 258 с.

34. *Левин, О.С.* Комбинированная фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии / О.С. Левин // Фарматека. – 2015. – № 9. – С. 6-13.
35. *Левин, О.С.* Первичная и вторичная профилактика инсульта / О.С. Левин, Е.В. Бриль // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 1. – С. 4-7.
36. *Лупанов, В.П.* Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ИБС / В.П. Лупанов // Сердце. – 2002. - № 6. – 294с.
37. *Максимова, М.Ю.* Качество жизни пациентов после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием позвоночных артерий / М.Ю. Максимова, Ж.Н. Сермагамбетова, С.И. Скрылев, А.Ю. Кощев [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – т.10. - №.3. – С. 20-24.
38. *Метелкина, Л.П.* Реконструктивная хирургия при вертебрально-базиллярной недостаточности и нейрохирургия / Л.П. Метелкина, В.Л. Щипакин // Нейрохирургия. – 2006. - № 1. – С. 7–10.
39. *Мигунова, С.Г.* Клинико-эпидемиологическое исследование цереброваскулярных заболеваний и сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с церебральным атеросклерозом: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11 / Мигунова Светлана Глебовна. – Екатеринбург, 2018. – 145с.
40. *Митрошин, Г.Е.* Хирургическая тактика при синдроме ВБН / Г.Е. Митрошин, Г.Е. Антонов // Бюллетень НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2003. – т.4. - № 10. – С. 77-82.
41. *Небиеридзе, Д.В.* Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / Д.В. Небиеридзе, С.А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2016. – №12. – Прил. – С. 8-12.
42. *Пеганов, А.И.* Результаты патогенетического лечения вертебробазиллярной недостаточности, обусловленной стенозом и

- компрессией позвоночной артерии: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11 / Пеганов Анатолий Игоревич. - Новокузнецк, 2016. - 240 с.
43. *Петри, А.* Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин, перевод с англ. В.П. Леонова. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216с.
44. *Покровский, А.В.* Клинические проявления и диагностика патологической деформации внутренней сонной артерии / А.В. Покровский, Д.Ф. Белоярцев, И.Е. Тимина // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2011. – т.17. - № 3. – С.7-18.
45. *Полковников, А.Ю.* Использование устройств противоэмболической защиты при стентировании брахиоцефальных артерий / А.Ю. Полковников, В.И. Перцов, А.Н. Матерухин, Е.И. Савченко // *Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия.* – 2018. - №2(24). – С.44-51.
46. *Рахмонов, Р.А.* Суммарный сердечно-сосудистый риск – новый подход к прогнозированию инсульта // Р.А. Рахмонов, Т.Б. Тоджиддинов, М.Б. Исоева [и др.] // *Вестник Авиценны.* - 2017. - т. 19. - №4. - С. 471-475.
47. *Рудуш, В.Э.* Тактика лечения больных с двухсторонним поражением внутренних сонных артерий / В.Э. Рудуш, А.Б. Карповский, К.А. Кудряшов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* - 2016. - т. 22. - №1. - С.124-129.
48. *Рябова, Т.Р.* Возможности стресс-эхокардиографии при сердечной недостаточности / Т.Р. Рябова, А.А. Соколов, В.В. Рябов // *Сердечная недостаточность.* – 2014. – т.15. - №1(82). – С. 56-64.
49. *Сандриков, В.А.* Неинвазивная оценка отдаленных результатов операции реваскуляризации миокарда / В.А. Сандриков, Б.В. Шабалкин, А.Г. Кротовский [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2004. - № 2. – С.126-130.
50. *Сермагамбетова Ж.Н.* Клиническая оценка и качество жизни пациентов после стентирования позвоночных артерий: дис. ...канд.мед.наук: 14.01.11 / Сермагамбетова Жанна Нургазыевна. - М., 2017. - 111с.

51. *Сермагамбетова, Ж.Н.* Интервенционные технологии в профилактике инсульта в вертебрально-базиллярной системе / Ж.Н. Сермагамбетова, М.Ю. Максимова, С.И. Скрылев [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2017. – т. 19. - № 2. – С. 96–103.
52. *Скворцова, В.И.* Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе / В.И. Скворцова, Г.С. Алексеева, Н.Ю. Трифонова // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2013. – т.29. - № 1. – 5с.
53. *Скоромец, А.А.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – СПб.: Политехника, 2012. – 623с.
54. *Сметнев, С.А.* Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно - сосудистого риска за период 2011-2015 гг. / С.А. Сметнев, А.И. Ершова, Р.С. Богданова, А.Н. Мешков [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – т.12. - № 6. – С. 622-630.
55. *Смирнов, В.Е.* Стентирование устья позвоночных артерий у больного с вертебрально-базиллярной недостаточностью / В.Е. Смирнов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. -2002.- т.8. - № 2. - С.99-101.
56. *Соковнин, И.Ю.* Роль патологических деформаций каротидных и позвоночных артерий в патогенезе нарушений мозгового кровообращения при сочетанной патологии магистральных артерий головы (клинико-инструментальное исследование): дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11. / Соковнин Игорь Юрьевич. – М., 2012. – 151с.
57. *Степанян, Т.С.* Ультразвуковая диагностика окклюзирующих поражений позвоночных артерий / Т.С. Степанян // *Медицинский Вестник Эребуни*. – Ереван. - 2004. - № 2 (18). - С. 75-78.
58. *Сумароков, А.Б.* Антитромбоцитарная терапия в профилактике некардиоэмболического инсульта. Основные положения современных



- рекомендаций / А.Б. Сумароков, Е.А. Широков, Л.И. Бурячковская. – М., 2015. – 40 с.
59. *Суслина, З.А.* Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З. А. Суслина, Ю.Я. Варакин. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 440с.
60. *Суслина, З.А.* Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. - М.: МЕДпресс-информ, 2016. - 536с.
61. *Танащян, М.М.* Асимптомные стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему / М.М. Танащян, О.В. Лагода, Н.А. Клименко, Н.А. Глотова [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2009. – № 2. –С.17-20.
62. *Труфанов, Г.Е.* Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга / Г.Е. Труфанов, Т.Е. Рамешвили, В.А. Фокин, Д.В. Свистов, под ред. Г.Е. Труфанова. - Санкт-Петербург: «ЭЛБИ-СПб», 2006. - 224 с.
63. *Трухачева, Н.В.* Медицинская статистика / Н.В. Трухачева. – М.: Феникс, 2017. - 324с.
64. *Фонякин, А.В.* Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // *Русский медицинский журнал.* –2017. – № 25. – С. 1884-1887.
65. *Цыганков, В.Н.* Эндovasкулярное лечение травматических артериовенозных свищей позвоночной артерии / В.Н. Цыганков, А.М. Францевич, А.Б. Варава [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* - 2015. - т. 21. - №3. - С.50-58.
66. *Чечеткин, А.О.* Клинико-инструментальная оценка эффективности стентирования позвоночных артерий в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах / А.О. Чечеткин, С.И. Скрылев, А.Ю.

- Кощев, В.Л. Щипакин [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2018. – т.12. - №3. – С. 13–22.
67. *Чечеткин, А.О.* Комплексная оценка атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты на этапах рентгенэндоваскулярных вмешательств: дис. ...докт. мед. наук: 14.01.11 / Чечеткин Андрей Олегович - М., 2012. – 307с.
68. *Чечёткин, А.О.* Результаты эндоваскулярного вмешательства на проксимальной части позвоночных артерий / А.О. Чечёткин, Г.И. Кунцевич, С.И. Скрылев [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011. - т. 17. - №4. - С. 55-63.
69. *Чечеткин, А.О.* Сравнительная оценка диагностической точности методов ангиовизуализации при стеноокклюзирующем поражении позвоночных артерий / А.О. Чечёткин, А.Ю. Кощев, С.В. Процкий, М.В. Кротенкова [и др.] // *Медицинская визуализация.*- 2011. - №6. - С.109-117.
70. *Шевченко, А.В.* Оценка результатов каротидного стентирования томографическими методами лучевой диагностики: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.44 / Шевченко Александр Владимирович.- Новосибирск, 2009. – 109с.
71. *Широков, Е.А.* Стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга: современные стратегии диагностики и лечения больных / Е.А. Широков // *Consilium Medicum.* –2016. – № 9 Приложение. – С. 37-44.
72. *Шмидт, Е.В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В.Шмидт // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 1985. – № 9. – С. 1281-1288.
73. *Щипакин, В.Л.* Реконструктивная хирургия брахиоцефальных артерий у больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.44 / Щипакин Владимир Львович. - М., 2005. – 133с.

74. *Щукин, И.А.* Хроническая ишемия головного мозга: синдромологические подходы к терапии / И.А. Щукин, А.В. Лебедева, Г.С. Бурд [и др.] // Неврология и ревматология. – 2015. – № 1. – С. 17-24.
75. *Aboyans, V.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J.B. Ricco, M.E.L. Bartelink [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* - 2017 Aug 26.
76. *Adams, L.C.* Detection of vessel wall calcifications in vertebral arteries using susceptibility weighted imaging / L.C. Adams, S.M. Böker, Y.Y. Bender [et al.] // *Neuroradiology.* – 2017. – Vol. 59. – № 9. - P. 861-872.
77. *Akins, P.* Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients: bare or coated? A single-center consecutive case series / P. Akins, C. Kerber, R.J. Pakbaz // *Invasive Cardiol.* – 2008. – Vol. 20(1). – P. 14–20.
78. *Albuquerque, F.* A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis / F. Albuquerque, D. Fiorella, P. Han, R.F. Spetzler, C.G. McDougall // *Neurosurgery.* - 2003. - Vol.53. - № 3. - P. 607-614.
79. *Amin-Hanjani, S.* Hemodynamic features of symptomatic vertebrobasilar disease / S. Amin-Hanjani, X. Du, L. Rose-Finnell, D.K. Pandey D.K. [et al.] VERiTAS Study Group // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46(7). – P. 1850–1856.
80. *Antoniou, G.A.* Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with proximal vertebral artery stenosis / G.A. Antoniou, D. Murray, G.S. Georgiadis // *J Vasc Surg.* – 2012. – Vol.55. – № 4. P. - 1167-1177.
81. *Arat, A.* Bioresorbable Vascular Scaffolds in Interventional Neuroradiology / A. Arat, E. Daglioglu, I. Akmangit, A. Peker [et al.] // *Clin Neuroradiol.* – 2018. – Vol. 28(4). – P. 585-592.
82. *Benglis, D.* Neurologic findings of craniovertebral junction disease / D. Benglis, A.D. Levi // *Neurosurgery.* – 2010. – Vol. 66. - №3. – P. 13-21.
83. *Berguer, R.* Surgical reconstruction of the extra-cranial vertebral artery: management and outcome / R. Berguer, L.M. Flynn, R.A. Kline [et al.] // *J Vasc Surg.* - 2000. – Vol. 31. - P. 9-18.

84. *Bousslama, M.* Predictors of Good Outcome after Endovascular Therapy for Vertebrobasilar Occlusion Stroke / M. Bousslama, D.C. Haussen, A. Aghaebrahim // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – № 12. – P. 3252-3257.
85. *Cai, X.* Balloon-expandable stent angioplasty in the treatment of vertebral artery stenosis in the V2 segment / X. Cai, Y. Wei, S. Ren [et al.] // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. – 2018. – Vol. 13(2). – P.227-232.
86. *Caplan, L.R.* Posterior circulation ischemic stroke—a review part I: anatomy, etiology and clinical presentations. New England Medical Center Posterior Circulation registry / L.R. Caplan, R.J. Wityk, T.A. Glass, J. Tapia [et al.] // *Ann Neurol*. – 2004. – №56. – P. 389-98.
87. *Cardon, A.* Results of isolated carotid surgery in patients with vertebrobasilar insufficiency / A. Cardon, Y. Kerdiles, A. Lucas [et al.] // *Ann Vasc Surg*. – 1998. – Vol. 12. – № 6. – P. 579-82.
88. *Castriota, F.* Carotid stenting complications / F. Castriota, A. Cremonesi, L. Tavazzi // *E-journal of Cardiology Practice*. – 2010. – Vol. 8. – P.7.
89. *Che, W.Q.* Clinical outcomes and influencing factors of in-stent restenosis after stenting for symptomatic stenosis of the vertebral V1 segment / W.Q. Che, H. Dong, X.J. Jiang, M. Peng [et al.] // *J Vasc Surg*. – 2018. – Vol. 68(5). – P. 1406-1413.
90. *Che, W.Q.* Effect of stenting for the proximal atherosclerotic extracranial vertebral artery stenosis / W.Q. Che, X.J. Jiang, H. Dong, M. Peng [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2017. – Vol. 45(1). P. 34-38.
91. *Chen, W.* Incidence and Predictors of the In-stent Restenosis after Vertebral Artery Ostium Stenting / W. Chen, F. Huang, M. Li, Y. Jiang [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2018. – Vol. 27(11). – P. 3030-3035.
92. *Choi, K-D.* Rotational vertebral artery occlusion: mechanisms and long-term outcome / K-D. Choi, J.-H. Choi, J.-S. Kim // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44 (7). – P. 1817-24.

93. *Chowdhury, R.* Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences / R. Chowdhury, H. Khan, E. Heydon [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2940-2948.
94. *Claxton, A.J.* A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance / A.J. Claxton, J. Cramer, C. Pierce // *Clin Ther.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1296-1310.
95. *Clifton, A.* The Rationale for the Vertebral artery Ischemia Stenting trial (VIST) / A. Clifton, H. Markus, W. Kuker [et al.] // *NeuroIntervent Surg.* – 2013. – Vol. 5. - Suppl 2. - P. 56.
96. *Coleman, D.M.* Contemporary outcomes after distal vertebral reconstruction / D.M. Coleman, A. Obi, E. Criado [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2013. – Vol.58. - №1. - P. 152-7.
97. *Compter, A.* Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomized open-label phase 2 trial / A. Compter, H.B. van der Worp, W.J. Schonewille // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14 (6). – P. 606-614.
98. *Compter, A.* VAST investigators Risks of stenting in patients with extracranial and intracranial vertebral artery stenosis / A. Compter, H.B. van der Worp, A. Algra [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol.14. - №9. - P. 875.
99. *Compter, A.* VAST investigators. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomized open-label phase 2 trial / A. Compter, H.B. van der Worp, W.J. Schonewille [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14. – № 6. - P. 606-14.
100. *Compter, A.* Vertebral artery stenosis in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): prevalence and outcome / A. Compter, E.J. van der Hoeven, H.B. van der Worp, J.A. Vos, C. Weimar [et al.] // *J Neurol.* – 2015. – Vol. 262(2). – P. 410-7.
101. *Cosentino, F.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European

- Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans, C.J. Bailey [et al.] // *European Heart Journal*. - 2020. – Vol. 41. – P. 255-323.
102. *Coward, L.J.* Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial / L.J. Coward, D.J. McCabe, J. Ederle [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. - P.1526-1530.
103. *Dabus, G.* Endovascular treatment of the vertebral artery origin in patients with symptoms of vertebrobasilar ischemia / G. Dabus, R. Gerstle, C. Derdeyn [et al.] // *Neuroradiol.* – 2006. – Vol. 48(12). – P. 917–923.
104. *Drazyk, A.M.* Recent advances in the management of symptomatic vertebral artery stenosis / A.M. Drazyk, H.S. Markus // *Curr Opin Neurol.* – 2018. – Vol.31. - №1. - P. 1-7.
105. *Eberhardt, O.* Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature / O. Eberhardt, T. Naegele, S. Raygrotzki [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2006. – Vol. 43 (6). – P. 1145–1154.
106. *Ecker, R.D.* Endovascular reconstruction of vertebral artery occlusion prior to basilar thrombectomy in a series of six patients presenting with acute symptomatic basilar thrombosis / R.D. Ecker, C.A. Tsujiura, C.B. Baker [et al.] // *J Neurointerv Surg.* – 2014. – Vol.6. – № 5. - P. 379-83.
107. *Feigin, V.* Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V. Feigin, C.M.M. Lawes, D.A. Bennett [et al.] // *Lancet Neurol.* –2009. –Vol. 8. – P. 355-369.
108. *Feng, H.* Endovascular vs. medical therapy in symptomatic vertebral artery stenosis: a meta-analysis / H. Feng, Y. Xie, B. Mei, Y. Liu [et al.] // *J Neurol.* – 2017. – Vol. 264. – P. 829–833.
109. *Geng, X.* Comparison of self-expanding stents with distal embolic protection to balloon-expandable stents without a protection device in the treatment of

- symptomatic vertebral artery origin stenosis: a prospective randomized trial / X. Geng, M. Hussain, H. Du, L. Zhao [et al.] // *J Endovasc Ther.* – 2015. – Vol. 22(3). – P. 436-44.
110. *Grandhi, R.* Limitations of multidetector computed tomography angiography for the diagnosis of blunt cerebrovascular injury / R. Grandhi, G.M. Weiner, N. Agarwal [et al.] // *J Neurosurg.* – 2017. - P. 1-6.
111. *Gross, B.A.* Stenting versus Aggressive Medical Management for Symptomatic Vertebral Artery Stenosis / B.A. Gross, F.C. Albuquerque // *World Neurosurg.* - 2015. – Vol. 84(3). – P. 613-5.
112. *Gulli, G.* Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies / G. Gulli, L. Marquardt, P. M. Rothwell, H. S. Markus // *Stroke.*– 2013. – Vol. 44. - № 3. – P. 598-604.
113. *Hampel, R.* Immediate ozone affects on heart rate and repolarisation parameters in potentially susceptible individuals / R. Hampel, S. Breitner, W. Zareba, U. Kraus [et al.] // *Occup Environ Med.* –2012. – Vol. 69. – P. 428-436.
114. *He, Y.* Perioperative complications of recanalization and stenting for symptomatic non acute vertebrobasilar artery occlusion / Y. He, W. Bai, T. Li [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2014. – Vol.28. – N 2. P. 386-393.
115. *Iwai, Y.* Vein graft replacement of the distal vertebral artery / Y. Iwai, L.N. Sekhar, A. Goel [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* - 1993. - Vol. 20. - №1-2. - P. 81-87.
116. *Jauch, E.C.* Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke / E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams [et al.] // *Stroke.* – 2013. – №44. – P. 870-947.
117. *Jellinger, P.S.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease / P.S. Jellinger, Y.

- Handelsman, P.D. Rosenblit, Z.T. Bloomgarden [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2017. – Vol. 23(4). – P. 479-497.
118. *Jenkins, J.* Endovascular stenting for vertebral artery stenosis / J. Jenkins, S.N. Patel, C.J. White, T.J. Collins [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2010. - Vol.55. - № 6. - P.538-542.
119. *Jin, J.* Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective / J. Jin, G.E. Sklar, M.N.S. Oh, S.C. Li // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. - 2008. – Vol. 4(1). – P. 269-286.
120. *Kaufmann, T.* Complications of Diagnostic Cerebral Angiography: Evaluation of 19 826 Consecutive / T. Kaufmann, J. Huston, N. Jay [et al.] // *Patients Radiology*. – 2007. - № 243. - P.3.
121. *Khan, S.* Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review / S. Khan, G.C. Cloud, S. Kerry, H.S. Markus // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2007. - №78. – P. 1218-25.
122. *Kieffer, E.* Distal vertebral artery reconstruction: long-term outcome / E. Kieffer, B. Praquin, L. Chiche [et al.] // *J Vasc Surg*. - 2002. - Vol. 36. - №3. - P. 549-554.
123. *Kiyohira, M.* Successful endovascular treatment for thrombosed giant aneurysm of the V1 segment of the vertebral artery: A case report / M. Kiyohira, H. Ishihara, T. Oku [et al.] // *Interv Neuroradiol*. – 2017. – Vol.23. – № 6. - P. 628-631.
124. *Ko, Y-G.* Percutaneous interventional treatment of extracranial vertebral artery stenosis with coronary stents / Y.-G. Ko, S. Park, J.-Y. Kim [et al.] // *Yonsei Medical J*. – 2004. – Vol. 45(4). – P. 629–634.
125. *Kocak, B.* Endovascular treatment of extracranial vertebral artery stenosis / B. Kocak, B. Korkmazer, C. Islak, N. Kocer, O. Kizilkilic // *World J*. - 2012. - Vol.4. - P.391-400.
126. *Koizumi, S.* Spinal extradural arteriovenous fistulas with retrograde intradural venous drainage: Diagnostic features in digital subtraction angiography and



- timeresolved magnetic resonance angiography / S. Koizumi, K. Takai, M. Shojima [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2017. - № 45. - P.276-281.
127. *Koskas, F.* Direct transposition of the distal cervical vertebral artery into the internal carotid artery / F. Koskas, E. Kieffer, G. Rancurel [et al.] // *Ann. Vasc Surg.* - 1995. - Vol. 9. – № 6. - P. 515-524.
128. *Kozak, O.* High risk of recurrent ischemic events among patients with deferred intracranial angioplasty and stent placement for symptomatic intracranial atherosclerosis / O. Kozak, N. Tariq, M.F. Suri // *Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 69. – P. 334–342.
129. *Kramer, M.* Computed Tomography Angiography of Carotid Arteries and Vertebrobasilar System: A Simulation Study for Radiation Dose Reduction / M. Kramer, S. Ellmann, T. Allmendinger [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. -№26. - P.1058.
130. *Krothapalli, S.B.* Carotid endarterectomies: who are the candidates at risk? / S.B. Krothapalli // *J Clin Neurophysiol.* – 2013. – Vol.30. - №6. - P. 620.
131. *Kubota, H.* Vertebral artery-to-vertebral artery bypass with interposed radial artery or occipital artery grafts: surgical technique and report of three cases / H. Kubota, R. Tanikawa, M. Katsuno [et al.] // *World Neurosurg.* – 2014. – Vol.81. – №1. - P.1-8.
132. *Lang, R.* Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group / R. Lang, M. Bierig, R. Devereux [et al.] // *J Am SocEchocardiogr.* – 2005. - № 18. – P. 1440—1463.
133. *Lee, C.* Endovascular management of vertebral artery disease // C. Lee, M. Morasch // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2011. – Vol. 9. – P. 575–578.
134. *Li, Z.* Stenting of symptomatic vertebral artery ostium stenosis with self-expanding stents / Z. Li, Y. Zhang, B. Hong, B. Deng [et al.] // *Clin Neurosci.* – 2014. – Vol. 21(2). – P. 274-7.

135. *Lin, Y.* The impact of lesion length on angiographic restenosis after vertebral artery origin stenting / Y. Lin, Y.C. Liu, W.Y. Tseng, J.M. Juang [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* - 2006.- Vol.32. - №4. - P.379-385.
136. *Lin, Y.-H.* Safety and feasibility of drug-eluting stent implantation at vertebral artery origin: The first case series in Asians / Y.-H. Lin, Ch.-Sh. Hung, W.-Y. Tseng [et al.] // *Med. Assoc.* – 2008. – Vol. 107(3). – P. 253–258.
137. *Liu, B.* Angioplasty and stenting for severe vertebral artery orifice stenosis: effects on cerebellar function remodeling verified by blood oxy-gen level-dependent functional magnetic resonance imaging / B. Liu, Z. Li, P. Xie // *Neural Regen Res.* – 2014. – Vol.23. – №9. - P. 2095-101.
138. *Mabuchi, S.* Distal ligation and revascularization-from external carotid to vertebral artery with radial artery graft for treatment of extracranial vertebral artery dissection. Report of a case / S. Mabuchi, H. Kamiyama, H. Abe // *Acta Neurochir (Wien)* - 1993. - Vol. 125. – № 1-4. - P. 192-195.
139. *Mach, F.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach, C. Baigent. A.L. Catapano, K.S. Koskinas [et al.] // *European Heart Journal.* – 2020. – Vol. 41. – P. 111-188.
140. *Maciejewski, D.* Transradial approach for vertebral artery stenting / D. Maciejewski, L. Tekieli, A. Kablak-Ziembicka, P. Paluszek [et al.] // *Postery Kardiol Interwencyjnej.* – 2015. – Vol. 11. - №1. – P. 32-36.
141. *Markus, H.S.* VIST Investigators. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischemia Stenting Trial / H.S. Markus, S.C. Larsson, W. Kuker // *Neurology.* – 2017. – Vol. 89. - №12. - P. 1229-1236.
142. *Marshall, I.J.* Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research / I.J. Marshall, C.D. Wolfe, C. McKevitt // *BMJ.* – 2012. – Vol. 9 (345). – e3953.

143. *Mazzaglia, G.* Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients / G. Mazzaglia, E. Ambrosioni, M. Alacqua [et al.] // *Circulation*. –2009. –Vol. 120 (16). –P. 1598-1605.
144. *Meschia, J.* Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American heart association / American stroke association / J. Meschia, C. Bushnell, B. Boden-Albala [et al.] // *Stroke*. –2014. –Vol. 28. –P. 1-79.
145. *Mohammadian, R.* Angioplasty and stenting of symptomatic vertebral artery stenosis. Clinical and angiographic follow-up of 206 cases from Northwest Iran / R. Mohammadian, E. Sharifipour, R. Mansourizadeh [et al.] // *Neuroradiol J*. – 2013. – Vol.26. - №4. - P. 454-63.
146. *Mokin, M.* Carotid and vertebral artery disease / M. Mokin, T.M. Dumont, T. Kass-Hout [et al.] // *Prim Care*. – 2013. – Vol.40. - № 1. - P.135-51.
147. *Motarjeme, A.* Percutaneous transluminal angioplasty of the vertebral arteries / A. Motarjeme // *Radiology*. - 1981. - Vol.139. - №3.- P.715-717.
148. *Ogivly, C.S.* Restenosis rates following vertebral artery origin stenting: does stent type make a difference? / C.S. Ogivly, X. Yang, S.K. Natarajan, E.F. Hauck [et al.] // *J Invasive Cardiol*. – 2010. – Vol.22. - № 3. – P.119-124.
149. *Ogul, H.* MR angiographic demonstration of unusual duplication of the left vertebral artery / H. Ogul // *World Neurosurg*. – 2017. – Vol.16. – №12. - P. 24.
150. *Paşaoğlu, L.* Vertebrobasilar system computed tomographic angiography in central vertigo / L. Paşaoğlu // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol.96. - №12. - P.6297.
151. *Paukovits, T.M.* Percutaneous endovascular treatment of in nominate artery lesions: a single-centre experience on 77 lesions / T.M. Paukovits, L. Lukas, V. Berczi [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2010. – Vol. 40(1). – P. 35-43.
43. *Peterson, B.* Aortic arch vessel stenting. A single-center experience using

- cerebral protection / B. Peterson, S. Resnick, M. Morasch, H. Hassoun, M. Eskandari // *Arch Surg.* – 2006. – Vol. 141. – P. 563-4.
152. *Piette, J.D.* The role of patient–physician trust in moderating medication non adherence due to cost pressures / J.D. Piette, M. Heisler, S. Krein [et al.] // *Archives of Internal Medicine.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1749-1755.
153. *Piotin, M.* Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of the proximal vertebral artery for symptomatic stenosis / M. Piotin, L. Spelle, J.B. Martin, A. Weill // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21 (4). - P. 727-731.
154. *Przewlocki, T.* Determinants of immediate and long-term results of subclavian and in nominate artery angioplasty / T. Przewlocki, A. Kablak-Ziembicka, P. Pieniazek [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006. – Vol. 67. – P. 519-26.
155. *Qureshi, A.I.* Abciximab as an adjunct to high risk carotid or vertebrobasilar angioplasty: preliminary experience. / A.I. Qureshi, M.F. Suri, J. Khan, R.D. Fessler, L.R. Gutermann, L.N. Hopkins // *Neurosurgery.* -2000 – Vol. 46 (6). – P. 1316-1324.
156. *Radak, D.* Endovascular treatment of symptomatic high-grade vertebral artery stenosis / D. Radak, S. Babic, D. Sagic, S. Tanaskovic [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2014. – Vol. 60(1). – P. 92-7.
157. *Rangel-Castilla, L.* Vertebral artery transposition for revascularization of the posterior circulation: a critical assessment of temporary and permanent complications and outcomes / L. Rangel-Castilla, M.Y. Kalani, K. Cronk [et al.] // *J Neurosurg.* – 2015. – Vol.122. - №3. - P. 671-7.
158. *Rannanheimo, P.K.* Impact of statin adherence on cardiovascular morbidity and all-cause mortality in the primary prevention of cardiovascular disease: a population-based cohort study in Finland / P.K. Rannanheimo, P. Tiittanen, J. Hartikainen [et al.] // *Value Health.* – 2015. – Vol. 18. – P. 896-905.
159. *Ricotta, J.J.* Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease / J. J. Ricotta, A. AbuRahma, E. Ascher, M. Eskandari, P. Faries, and K. Brajesh // *J Vasc Surg.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1-31.

160. *Sakaguchi, M.* Mechanical compression of the extracranial vertebral artery during neck rotation / M. Sakaguchi, K. Kitagawa, H. Hougaku [et al.] // *Neurol.* – 2003. – Vol. 61. – P. 845–847.
161. *Shao, J.X.* Comparison of hemodynamic changes and prognosis between stenting and standardized medical treatment in patients with symptomatic moderate to severe vertebral artery origin stenosis / J.X. Shao, Y.A. Ling, H.P. Du, G.J. Zhai, Y.J. Cao // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98(13). – P. e14899.
162. *Simon, M.V.* Predictors of clamp-induced electroencephalographic changes during carotid endarterectomies / M.V. Simon, K.H. Chiappa, R.D. Kilbride [et al.] // *J Clin Neurophysiol.* – 2012. - Vol.29. - P. 462-467.
163. *Song, L.* Drug-eluting vs. bare metal stents for symptomatic vertebral artery stenosis / L. Song, J. Li, Y. Gu, H. Yu [et al.] // *Endovasc Ther.* – 2012. – Vol.19. -№2. – P. 231-238.
164. *SSYLVIA study investigators.* Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results // *Stroke.* - 2004. -Vol.35. - №6. - P.1388-1392.
165. *Stayman, A.N.* A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis / A.N. Stayman, R.G. Nogueira, R. Gupta [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42(8). – P. 2212-6.
166. *Sun, X.* The long term results of vertebral artery ostium stenting in a single center / X. Sun, N. Ma, B. Wang, D. Mo [et al.] // *J Neurointerv Surg.* – 2015. – Vol. 7(12). – P. 888-91.
167. *Sundt, T.M.* Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis / T.M. Sundt // *Mayo Clin Proc.* - 1980. - P.673-680.
168. *Sykora, J.* Vertebral artery stenting: What does the evidence say? J. Sykora, M. Vorcak, K. Zelenak, M. Polacek [et al.] // *ECR 2015, Poster C-2290.*
169. *Taylor, R.* Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting / R. Taylor, F. Siddiq, M. Suri [et al.] // *J Endovasc Ther.* – 2008. – Vol. 15 (2). – P.203–212.

170. *Taylor, R.* Vertebral artery ostial stent placement for atherosclerotic stenosis in 72 consecutive patients: clinical outcomes and follow-up results / R. Taylor, F. Siddiq, M.Z. Memon, A.I. Qureshi [et al.] // *Neuroradiology*. - 2009. - Vol.51. - №8. -P.531-539.
171. *Tsuruta, W.* Analysis of closed-cell intracranial stent characteristics using cone-beam computed tomography with contrast material / W. Tsuruta, Y. Matsumaru, Y. Hamada [et al.] // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2013. – Vol.53. - №6. - P. 403-8.
172. *Tsutsumi, M.* Stent fracture in revascularization for symptomatic ostial vertebral artery stenosis / M. Tsutsumi, K. Kazekawa, M. Onizuka [et al.] // *Neuroradiol.* - 2007. – Vol. 49(3). – P. 253–257.
173. *Uschold, T.* Intradural vertebral endarterectomy with nonautologous patch angioplasty for refractory vertebrobasilar ischemia: Case report and literature review / T. Uschold, A.A. Abla, D.A. Wilson [et al.] // *Surg Neurol Int.* – 2014. – Vol.29. - №5. - P. 166.
174. *Vajda, Z.* Treatment of stenosis of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: improved follow-up results / Z. Vajda, E. Miloslavski, T. Guthe, S. Fisher [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2009. – Vol.30. - №9. – P. 1653-1656.
175. *Voa, K.D.* Multimodal diagnostic imaging for hyper acute stroke / K.D. Voa, A.J. Yoob, A. Gupta // *AJNR*. – 2015. – № 36. – P.2206-2213.
176. *Wang, C.C.* Reconstructive endovascular treatment of vertebral artery dissecting aneurysms with the Low-profile Visualized Intraluminal Support (LVIS) device / C.C. Wang, Y.B. Fang, P. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – № 29. - P.12.
177. *Wang, L.* Endovascular treatment of severe acute basilar artery occlusion / L. Wang, W. Shi, Z. Su, X. Liu [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 22(1). – P. 195–198.

178. *Weber, W.* Efficacy of stent angioplasty for symptomatic stenoses of the proximal vertebral artery / W. Weber, T. Mayer, H. Henkes [et al.] // *Eur. J.Radiol.* – 2005. – Vol. 56. – P. 240–247.
179. *Williams, B.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E.A. Rosei [et al.] // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104.
180. *Xu, G.* Reconfiguration of the Carotid Artery after Angioplasty and Stenting: A Case Report and Review of the Literature / G. Xu, X. Fan, M. Ma [et al.] // *Interv Neurol.* – 2015. – Vol.4. - №1-2. - P. 38-42.
181. *Xu, S.* Evaluation of vertebral artery anomaly in basilar invagination and prevention of vascular injury during surgical intervention: CTA features and analysis / S. Xu, S. Ruan, X. Song // *Eur Spine J.* – 2017. – № 27. – P. 1286-1294.
182. *Yu, J.* Plaque distribution of low-grade basilar artery atherosclerosis and its clinical relevance / J. Yu , M.L. Li, Y.Y. Xu, S.W. Wu [et al.] // *BMC Neurol.* – 2017. –Vol.17. – P. 8–14.
183. *Zheng, D.* The Incidence and Risk Factors of In-Stent Restenosis for Vertebrobasilar Artery Stenting / D. Zheng, Z. Mingyue, S. Wei [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – № 110. - P. 937-941.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ВББ – вертебробазилярный бассейн

ВСА – внутренняя сонная артерия

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ПКА – правая коронарная артерия

РЖД – Российские железные дороги

РУДН – Российский университет дружбы народов

ФНМО – факультет непрерывного медицинского образования

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧУЗ – частное учреждение здравоохранения

ЭКГ – электрокардиография

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТИА – транзиторная ишемическая атака