МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОХИРУРГИЯ

ТРАНЗИТОРНИ ИСХЕМИЧНИ АТАКИ – ДИАГНОСТИЧНИ И КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Д-р Десислава Димитрова Дренска

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор”

Научна специалност

03.01.19 Неврология

Научни ръководители:

Проф. Д-р Димитър Масларов, д.м.н.

Доц. Д-р Пламен Божинов, д.м.н.

Плевен, 2017

Дисертационният труд съдържа 154 стандартни машинописни страници, 18 таблици, 11 фигури и 2 приложения. Книгописът включва 372 заглавия, от които 60 на кирилица и 312 на латиница.

Проучванията са осъществени в Клиника по Неврология, Първа МБАЛ - София, ЕАД.

Докторантът работи в Клиника по Неврология, Първа МБАЛ - София, ЕАД.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за публична защита от разширен катедрен съвет на Катедра „Неврология и неврохирургия” на Медицински Университет - Плевен, проведен на 25.05.2017 год.

Публичната защита на дисертационния труд пред Научно жури ще се състои на 26.07.2017 год. от 13:30ч. в Залата на Катедра "Неврология и неврохирургия" на Медицински Университет - Плевен съгласно Правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на Медицински Университет - Плевен и въз основа на Заповед №..... на Ректора.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицински Университет - Плевен на адрес: www.mu-pleven.bg.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

Съдържание:

Най-често използвани съкращения

АН – артериално налягане

ДСА – дигитална субтракционна ангиография

ДСГ – доплерова сонография

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт, мозъчен инфаркт

КС - Каротидното стентиране

КЕ - Каротидна ендартеректомия

КТ – компютърна томография

КТА – КТ ангиография

МЕС - микроемболични сигнали

МРТ – магнитно-резонансна томография

МРА - МРТ ангиография

МСБ – мозъчносъдови заболявания

ПМ – предсърдно мъждене

СМА – средна мозъчна артерия

ТДС – транскраниална доплерова сонография

ТИА – Транзиторна Исхемична Атака

ТМ – телесна маса

AHA - Американска Асоциация за Сърдечносъдови заболявания

ASA - Американската Асоциация за Мозъчни инфаркти

DWI - Diffusion Weighted Imaging - МР дифузия DWI

FDA - Американска агенция по храните и лекарствата

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

PFO - персистиращ foramen ovale

PWI - Perfusion Weighted Imaging - МР перфузия PWI

rt-Pa – рекомбинантен тъканен плазминоген активатор

1. Въведение

Транзиторна Исхемична Атака (ТИА) е спешно състояние и самостоятелен рисков фактор за развитие на мозъчен инсулт.

ТИА е съвкупност от клинични, инструментални и прогнозни характеристики. След 2002 год. дефиницията се основава на тъканни промени, краткотрайна, от няколко минути до няколко часа продължителност на огнищните симптоми, без данни за оформен остър мозъчен инфаркт при невроизобразяващи изследвания и необходимост от спешни изследвания и интервенции.

ТИА е точен предвестник за възникване на исхемия и именно оценката на прогнозния и многослоен риск е във фокуса на новите и съвременни класификации, създадени на базата на огромен брой изследователски проекти и анализи.

Класическият алгоритъм ABCD (2) представлява резултат между четири компонента на ABCD в съчетание с наличие или липса в анамнестичните данни и на захарен диабет. Определя мозъчносъдовия риск 2, 7 и 90 дни след ТИА. При обединени категории със среден и висок риск [ABCD (2) ≥ 4т.] той е доказан метод с 96% чувствителност и 40% специфичност за селекция и прогноза на потенциално най-критичния контингент.

Прогресивното развитие на концепцията за ТИА и противоречиви публикации за асоцииран риск при наличие на други етиологични фактори като пресни исхемични лезии при приложение на МР дифузионни техники, атеросклероза и предсърдно мъждене наложиха актуализации в емпиричната прогноза и терапевтичен план. Съществуват варианти на известните клинични скали, от които най-интересни са ABCDE⊕ и ABCD 3-I, но отново липсва важна информация за сърдечно-съдови заболявания.

ASPIRE е стратегия за специализирана оценка на стратификационен риск за последващи мозъчни инфаркти при високорискови пациенти в

границите на 24-часов интервал и включва фактора предсърдно мъждене. Canadian TIA Score е друго предложение за по-прецизно селектиране на ТИА с висок риск в 7-дневен период и форматът задължително съдържа информация за сърдечния ритъм. (DOT) Score е нов и вътрешно валидиран клиничен инструмент, разработен за уеб и мобилни приложения, при който ТИА се разглеждат и съобразно ангажираните територии на предна и задна мозъчна циркулация в контекста на идеята за значимост на съдовите басейни като индивидуален рисков фактор.

Етиологията и патогенетичните механизми са в основата на редица класификации на мозъчни инсулти, но успешно се използват и при пациенти с ТИА. Критериите на TOAST, системите ASCO и модифицираният вариант ASCOD са приложими схеми, имат отношение към определяне на общия и относителен мозъчносъдов риск при ТИА чрез мониториране на рискови фактори и прогнозна стойност. Двете етиологични класификации - ASCOD и TOAST са сравнително еквивалентни, като изчерпателният характер на първата позволява включване на съществена и подробна информация и постигане на персонализиран терапевтичен подход. Терминът криптогенен не фигурира в модела ASCOD и посредством фенотипното категоризиране тези случаи са сведени до възможен минимум.

Приблизително 35% от всички ТИА се определят с неизяснена етиология и честотата на рецидиви след криптогенни ТИА е съотносима с тази при пациенти с водещи етиологични фактори атеросклероза и кардиоемболизъм. През 2014 год. се лансира иновативната концепция за етиологично неясни остри мозъчносъдови инциденти, които възникват в резултат на „скрит” емболизъм - артерио-артериален, сърдечен или парадоксален: при пристъпно предсърдно мъждене, персистиращ foramen ovale и/или структурни сърдечни отклонения, обичайно разглеждани с минимален риск. Предлага се въвеждане на нова терминология - емболичен инцидент с неясен произход (Embolic Stroke of Undetermined Source - ESUS) и прицелна вторична профилактика с високоселективни орални антикоагуланти.

Диференциалната диагноза на ТИА е многостранна и разнопосочна. Съществуват атипични клинични варианти, характеризиращи се с полиморфизъм и някои автори ги разглеждат като „ТИА-хамелеони” или TIA-Chameleons. Псевдо-ТИА (TIA-mimics) са състояния, които клинично имитират ТИА чрез наличието на огнищен неврологичен дефицит с преходен характер, не свързан с фокална мозъчна исхемия. Според класическото определение от 1997 год. те се класифицират и като Транзиторни Неврологични Атаки. Честотата на псевдо-ТИА е вариабилна - от 10 до 48.5% в зависимост от възможностите за диагностичен панел.

2. Цел и задачи:

2.1. Цел на проучването:

Анализ на клиничния профил при пациенти с ТИА в светлината на съвременните концепции за ТИА като състояние на медицинска спешност и доказан предиктивен маркер за развитие на последващи остри мозъчносъдови инциденти - Мозъчен инфаркт и ТИА.

2.2. Задачи:

1. Оценка на стратифицирания риск от ТИА за развитие на исхемичен мозъчен инсулт в краткосрочен (≤ 3 месеца) и дългосрочен (> 3 месеца) времеви интервал чрез приложение на клиничния алгоритъм ABCD (2) и чрез изследване на допълнителни показатели.

2. Определяне на степента на ефективност и прогнозна стойност на посочения индекс сред изследваните пациенти.

3. Оценка на клиничните случаи в зависимост от ангажираните артериални съдови територии и установяване на наличие или липса на статистическа значимост по отношение на топичната локализация на ТИА – предна или задна мозъчна циркулация.

4. Сравнителен анализ на резултатите при приложение на различни класификационни системи с оглед оптимизиране на клиничната информация и диагностичния алгоритъм на поведение при пациенти с ТИА.

5. Сравнително изследване на случаи с ТИА и псевдо-ТИА, с акцент върху рисковите фактори, клиничната картина, болестния изход с наличие или липса

на съдови компликации и селектиране съобразно ABCD (2) с цел откриване на специфични показатели с диагностична и информативна стойност.

3. Клиничен контингент и методи

3.1. Клиничен контингент:

3.1.1. Обект на наблюдение:

Пациенти с диагноза ТИА, потвърдена от невролог.

3.1.2. Логическа единица на наблюдение:

изследвани и проследявани пациенти с диагноза ТИА - чрез амбулаторни прегледи и консултации и/или хоспитализирани в Клиника по Неврология, Първа МБАЛ – София

3.1.3. Техническа единица на наблюдение:

клиничното изследване е проведено в Клиника по Неврология, Първа МБАЛ - София. Допълнителните специализирани изследвания и консултативни прегледи в над 50% от случаите са осъществени в Отделение по Клинична лаборатория, Отделение по Образна диагностика и Отделение по Кардиология при Първа МБАЛ – София, съгласно Националните алгоритми за диагноза и поведение при болни с мозъчносъдови заболявания. Невросонологичните изследвания в над 50% от случаите са реализирани във функционален кабинет към Клиника по Неврология, Първа МБАЛ - София.

3.1.4. Орган на наблюдение:

информацията е събирана за периода от м.11.2008 год. до м.12.2016 год.

3.2. Методи:

3.2.1. Метод на дефиниции:

За целите на проучването са използвани следните по-важни дефиниции:

А. ТИА се определя като краткотраен епизод на неврологична дисфункция (от минути до часове), с пълно обратно развитие на симптоматиката до 24 часа и липса на кореспондиращ остър мозъчен инфаркт при невроизобразяващите изследвания.

Б. Мозъчен инфаркт е остро нарушение на мозъчното кръвообращение, с бързо проявяващи се клинични белези на огнищна и/или общомозъчна симптоматика, която персистира над 24 часа или води до смърт, при изключване на други етиологични причини и потвърдителен резултат при невроизобразяващите изследвания.

В. Ангажираните артериални съдови територии - предна и задна мозъчна циркулация и топичната локализация се дефинират на база на клинични характеристики. ТИА и мозъчен инфаркт условно се класифицират в три артериални съдови басейни: в басейна на дясна средна мозъчна артерия (СМА), в басейна на лява СМА и във вертебробазиларната система (ВБС).

Г. Според патогенетичните механизми (Ст. Янчева, 2000 год., П. Шотеков, 2008 год.) ТИА се разделят на:

1. Обтурационни

1.1. Тромботични

1.2. Емболични, които възникват в резултат на артерио-артериален и сърдечен емболизъм.

2. Хипоперфузионни хемодинамични

3. Ангиодистонични

4. С неизяснен механизъм (криптогенни)

3.2.2. Клиничен метод:

Клиничното изследване включва:

А. Анамнестични данни: възраст, начало, продължителност и характеристика на клиничните симптоми, стойност на артериално налягане,

регистрирана по време на/или непосредствено след инцидента, минали и придружаващи заболявания, провеждани терапия и профилактика (първична или вторична).

Б. Неврологичен и физикален преглед.

В. Оценка на състоянието на пациент с ТИА и на последващ риск от развитие на исхемичен мозъчен инсулт според ABCD (2) скала.

Г. Оценка на състоянието на пациент с ТИА според други класификационни системи.

3.2.3. Лабораторен, инструментален и специализиран метод:

А. Лабораторни изследвания - рутинен панел: ПКК, СУЕ, коагулационен статус и разширен биохимичен панел, включващ и липиден профил (общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол и триглицериди).

Б. Невроизобразяващи изследвания - нативен КТ на главен мозък, МРТ на главен мозък и, по преценка - контрастни и ангиографски изследвания.

В. Невросонологично изследване - стандартна ДСГ и цветно дуплекс-сканиране на екстракраниални артерии и на БМА (при наличие на темпорален прозорец). Степените на екстракраниалните стенози са определени чрез използване на скоростен и морфологичен метод (Е. Титянова *и съавтори*, 2011 год.).

Г. Неинвазивна оценка на сърдечен статус - 12-канален ЕКГ запис и трансторакална ехокардиография. В отделни случаи и по препоръка на кардиолог са осъществени холтер-мониториране на сърдечен ритъм, стрес-тестове и други изследвания.

3.3. Статистически анализ.

Данните са обработени със статистически пакет IBM SPSS Statistics 19.0. Нивото на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза е $p < 0.05$.

Използвани са следните статистически методи: дескриптивен (описателен) анализ, тест на Fisher и $\chi 2$-тест - за проверка на хипотези за

равенство на дисперсии и при категорийни променливи, t-критерий на Student и непараметричен тест на Mann-Whitney за проверка на хипотези при две независими извадки, непараметричен тест на Kolmogorov-Smirnov и на Shapiro-Wilk - за проверка на нормалното разпределение, еднофакторен дисперсионен анализ (One-Way ANOVA) - за едновременно сравняване на две или повече независими извадки и приложение на Post-hoc анализ (HSD-тест на Tukey), корелационен анализ - за сравняване на коефициентите на корелация между една или повече двойки променливи и установяване на статистическа взаимозависимост между тях, бинарен логистичен регресионен анализ - за оценка на причинно-следствени връзки между повече от две променливи, Каppa коефициент (J. Cohen) - за изследване на установената степен на надеждност или съвпадение, графичен анализ.

4. Резултати:

4.1. Пациенти с ТИА и вероятна етиологична връзка с ангажирани артериални съдови територии. Изследвани са 130 пациенти с ТИА, динамично проследявани в продължение на 12 месеца и отговарящи на следните критерии:

Включващи критерии:

1. Пациенти с регистрирана за първи път ТИА.

2. Продължителност на клиничната симптоматика до 60 минути.

Изключващи критерии:

1. Несигурни анамнестични данни.

2. Пациенти, потърсили специализирана медицинска помощ след 72-ия час от началото на оплакванията.

3. Продължителност на клиничната симптоматика над 60 минути.

4. Пациенти със сонологично установени високостепенни каротидни стенози (над 75%) поради релативно повишен риск от възникване на остър мозъчносъдов инцидент и пренасочване за интервенционални процедури.

Клиничният контингент се състои от 61 мъже (46.9%) и 69 жени (53.1%), със средна възраст 70.68 ± 8.82 години. От 130 болни, 94 (72.3%) са потърсили медицинска помощ в границите на 24 часа от появата на клинични симптоми и 36 (27.7%) – между 48-и и 72-и час (доболнично закъснение). Установена е по-висока средна възраст при жени в сравнение с тази при мъжете (73.5±8.0 години спрямо 67.4±8.6 години, $p<0.001$) и доминиране на активното тютюнопушене сред мъжкия пол в сравнение с женския (73.8% спрямо 47.8%, $p=0.003$). Основните придружаващи заболявания са: сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет и дислипидемия. Според фактор тютюнопушене пациентите са разделени в три групи: настоящи пушачи - 78

(60.0%), бивши пушачи - 17 (13.1%) и непушачи (неупотребявали никога цигари) - 35 (26.9%).

Преди възникване на ТИА, 76 (58.5%) участници провеждат антихипертензивно лечение, при 26 (20.0%) се прилага терапия с перорални противодиабетни средства и/или инсулин, 31 (23.8%) приемат антиаритмични медикаменти и 38 (29.2%) – липидопонижаващи. През последващия 12-месечен период на проследяване и оптимизиране на терапията тези проценти съответно са 99 (76.2%), 33 (25.4%), 36 (27.7%) и 53 (40.8%).

Първична и вторична медикаментозна профилактика

С цел осъществяване на първична профилактика 20 (15.4%) пациенти са приемали антиагреганти - ASA или Dipyramidole в ниски дози. След появата на клинична симптоматика при 85 (65.4%) болни е започната вторична профилактика с ASA (300 mg/дневно). При 6 (4.6%) пациенти с предсърдно мъждене и нисък риск от кръвоизливи е инициирано перорално антикоагулантно лечение - при 3 с Acenocoumarol и при 3 с Dabigatran etexilate (300 mg/дневно). При останалите 39 (30.0%) е налице анамнеза за непоносимост или противопоказания за прием на ASA и е започната антитромбоцитна терапия с Clopidogrel (75 mg/дневно).

Съдови територии

При 84 случаи с ТИА е ангажирана територията на предна мозъчна циркулация (при 43 локализацията е в басейна на дясна СМА и при 41 - в басейна на лява СМА) и при 46 е ангажирана задна мозъчна циркулация. Няма полово диференцирани различия по отношение на артериалните съдови територии и ТИА при мъже и жени ($p>0.05$).

Оценка по ABCD (2)

При всички пациенти ABCD (2) е с резултат между 4 и 5 точки, който е еквивалентен на интермедиерен риск от развитие на последващ

мозъчен инфаркт. При 60 (46.2%) случаи ABCD (2) е 4т. и при останалите 70 (53.8%) ABCD (2) е 5т. Не се установява статистически значима разлика по отношение на разпределението на ABCD (2) спрямо пол и спрямо засегнати съдови територии (p>0.05).

Изследвания

Лабораторните изследвания на база на стандартизирани стойности на липидни показатели доказват дислипидемия при 53 болни, включително изолирана LDL-хиперхолестеролемия при 5 и хипертриглицеридемия - при 1. Невроизобразяващи изследвания - КТ на главен мозък - в 100% от случаите и МРТ на главен мозък в 3.08% (4 случаи) са осъществени през първите 24 часа от началото на ТИА при 76 пациенти, в рамките на 48 часа - при 25 и след 48-ия час – при 29. Резултатите верифицират диагнозата - не се откриват кореспондиращи мозъчни лезии с характеристика на остър инфаркт. При 66 болни са идентифицирани ниско- и средностепенни каротидни стенози, при 12 са съчетани и с променени интракраниални артерии. Сърдечният статус е с отклонения от нормата при 36. Констатирани са нарушения на сърдечния ритъм, предимно предсърдно мъждене при 21, пристъпна надкамерна и камерна тахикардия - при 5 и епизоди на екстрасистолия - при 4. Проводни нарушения са потвърдени при 6 - I степен AV блок (3), II степен AV блок (1) и синдром на болния синусов възел – тахи-бради форма (2).

Клинично проследяване

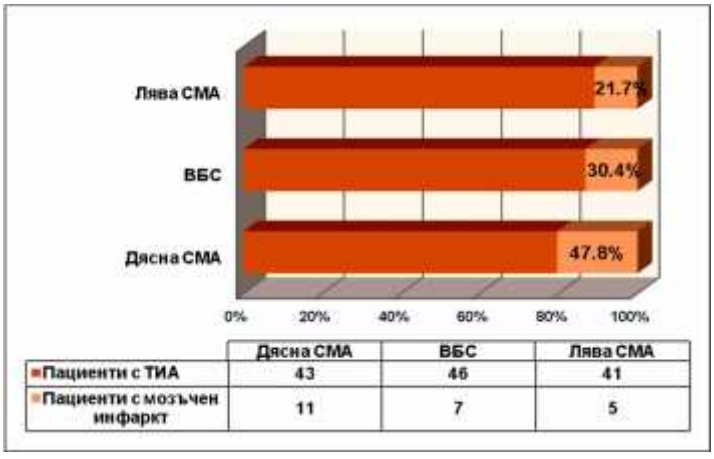
През първите 3 месеца след ТИА при 8 пациенти са възникнали мозъчни инфаркти, като честотата е по-висока при ТИА в дясна СМА (6.98%) и във ВБС (6.52%), без статистическа сигнификантност по отношение на ангажираните съдови територии, получените резултати представят само възможна връзка (в алгебричен план). В периода до 12-ия месец исхемични инсулти са се развили при 23 болни – при 11 (25.58%) пациенти с ТИА в дясна

СМА и при 7 (15.22%) с вертебробазиларни ТИА, в сравнение с 5 (12.20%) с ТИА в лява СМА (Таблица 1).

Таблица 1. Пациенти с ТИА и последващ мозъчен инфаркт при 3- и 12-месечен период на проследяване.

Общ брой пациенти (*n* = 130)	**Пациенти с ТИА**	**Пациенти до 3-ия месец на проследяване**	**Пациенти до 12-ия месец на проследяване**
Ангажирана съдова територия		*Пациенти с мозъчен инфаркт въз основа на засегнатия съдов басейн*	
Дясна СМА	43 (33.08%)	3 (6.98%)	11 (25.58%)
ВБС	46 (35.38%)	3 (6.52%)	7 (15.22%)
Лява СМА	41 (31.54%)	2 (4.88%)	5 (12.20%)

Налице са статистически значими различия в зависимост от първоначално ангажираните съдови басейни: дясна СМА, ВБС и лява СМА (47.8% : 30.4% : 21.7%) и по-висока честота на последващи мозъчни инфаркти при ТИА в територията на дясна СМА (Фигура 1).



Фигура 1. Разпределение на последващи мозъчни инфаркти при 12-месечен период на проследяване в зависимост от ангажираните артериални съдови територии.

Дислипидемията е атерогенен фактор и присъства в 21 от случаите с последващ исхемичен инсулт (OR: 24.61; 95% CI: 5.45, 111.21), като 5 болни не са приемали липидопонижаващи препарати.

Пациенти с дислипидемия имат 24 до 25 пъти по-висок риск от развитие на остър мозъчносъдов инцидент в сравнение с тези с нормален липиден статус. При проследяване в групата на 36-те болни с ТИА и абнормен сърдечен статус са установени еквивалентна честота на мозъчносъдови (7) и по-ниска честота на сърдечно-съдови (2) компликации спрямо очакваната.

Според ABCD (2) при интермедиерен по степен риск (4÷5т.) вероятността за развитие на последващ мозъчен инфаркт е съответно: 4.1% - на 2-ия ден, 5.9% - на 7-ия ден и 9.8% - на 90-ия ден след ТИА. При всички 130 пациенти, оценени с умерен риск в границите на 90-дневен интервал исхемични инсулти са възникнали при 3 с първоначален ABCD (2) = 4т. и при 5 с ABCD (2) = 5т. или 6.2%. Случаи с ТИА и сбор от ABCD (2) скала 4т. демонстрират по-нисък риск в сравнение с очаквания.

Повторни ТИА са регистрирани при 7 от проследяваните болни.

4.2. Изследване на пациенти с ТИА, при някои от които има последващи исхемичен мозъчен инсулт и/или ТИА и анализ на резултатите от приложени различни класификации – въз основа на патогенеза, ABCD (2) скала и етиологично фенотипни категории.

Изследвани са 257 пациенти с ТИА, проследявани в продължение на минимум 24 месеца и отговарящи на следните критерии:

Включващ критерий - Диагноза ТИА.

Изключващи критерии: несигурни анамнестични данни и пациенти с мозъчен инсулт.

Клиничната група се състои от 119 мъже (46.30%) и 138 жени (53.70%) между 42 и 89 години. Приложените диагностичен алгоритъм и

профилактична терапия са съобразени с националните препоръки. При всички пациенти са осъществени оценки в зависимост от водещия патогенетичен фактор, ABCD (2) и системата ASCOD. В границите на проследявания период при 15 от болните с ТИА са възникнали мозъчносъдови инциденти (9 жени, средна възраст 67.11 години, SD=13.07 и 6 мъже, средна възраст 71.25 години, SD=11.95).

Оценка според механизми на патогенеза

За целите на настоящето проучване ТИА условно са класифицирани като: емболични, тромботични, хемодинамични, ангиодистонични и неизяснени.

Съобразно тази класификация при изследваните пациенти с най-широко разпространение са ТИА в резултат на емболизъм (33.85%). Спрямо общия брой (n=257) ТИА с артериален произход са 10.12% и със сърдечен произход - 23.74%. Вторите най-често срещани ТИА са хемодинамични (28.02%), следвани от ангиодистонични (17.51%), неизяснени (12.84%) и тромботични (7.78%).

В категорията на емболични ТИА съотношението жени/мъже е 49 (35.51%) / 38 (31.93%). При вътрегрупов анализ (n=87) те се разделят на: емболични ТИА с артериален произход, n=26 (29.88%) и със сърдечен произход, n=61 (70.12%).

При жените са регистрирани 12 (8.70%) емболични ТИА с артериален и 37 (26.81%) със сърдечен произход в сравнение с 14 (11.76%) и 24 (20.17%) при мъже. Възникнали са 5 (5.75%) последващи ТИА/Мозъчен инсулт, от които 3 (6.12%) при жени и 2 (5.26%) при мъже.

При тромботични ТИА (n=20) са ангажирани 14 (10.15%) жени и 6 (5.04%) мъже, с 1 (5.0%) наблюдаван инцидент сред женския пол (7.14%). ТИА в резултат на хемодинамични механизми са 72, от които 31 (22.46%) са жени и 41 (34.45%) - мъже. Последващите мозъчносъдови събития са 4 (5.56%), с еднаква честота и при двата пола - 2 (6.45%)/2 (4.88%). При

ангиодистонични ТИА (n=45) разпределението е 23 (16.67%) жени и 22 (18.49%) мъже, с развитие на 3 (6.67%) Исхемичен инсулт/ТИА - 2 (8.70%) при жени и 1 (4.55%) при мъже. Сред ТИА с неизяснена етиология (n=33) съотношението жени/мъже е 21 (15.22%) спрямо 12 (10.08%), с възникнали 2 (6.06%) мозъчносъдови инциденти, съответно 1 (4.76%) / 1 (8.33%) (Фигура 2).

A. B.

Фигура 2 (A, B). Разпределение на пациенти с ТИА (в проценти) по пол и според патогенетични механизми.

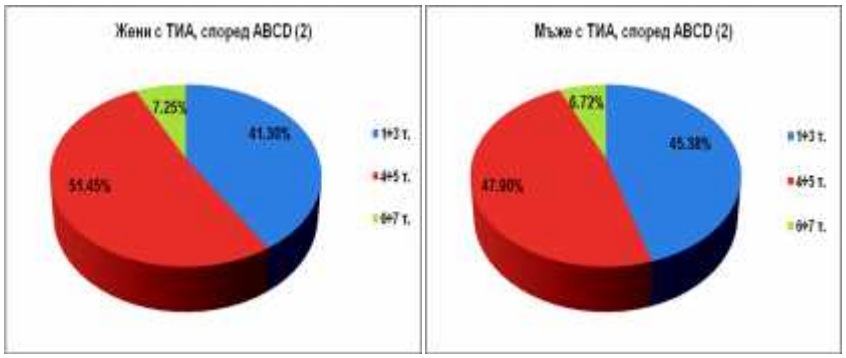
Честотата на последващи мозъчносъдови инциденти според отделните механизми на патогенеза е между 5.0% и 6.67%.

При жените най-чести са случаите с ТИА с емболичен произход - 35.51% (при вътрегрупово разпределение кардиоемболичните събития при жени достигат до 75.51%), докато при мъжете преобладават ТИА в резултат на хемодинамични фактори - 34.45%. По-висока честота на разпространение сред женския пол в сравнение с мъжкия се наблюдава при обтурационни тромботични преходни нарушения - 10.15% спрямо 5.04% и при криптогенни - 15.22% към 10.08%. При съпоставяне на отделните патогенетични механизми се установява статистическа значима разлика (p=0.01, при ниво на значимост α=0.05, F=10.41, SD=13.79) и са ангажирани три групи - емболични и тромботични ТИА, емболични и неизяснени и тромботични и хемодинамични ТИА (p<0.05, HSD [0.05]=24.35, HSD [0.01]=35.87).

Оценка според ABCD (2)

Съобразно алгоритъма пациентите се разделят на три групи:

В групата с нисък риск (1÷3 т.) - n=111 (43.19%) и съотношението жени/мъже е 57 (41.30%) / 54 (45.38%). Регистрирани са 4 (3.60%) последващи мозъчносъдови инциденти, 2 (3.51%) при жени и 2 (3.70%) при мъже. При умерен риск (4÷5 т.) - n=128 (49.81%), разпределението жени спрямо мъже е 71 (51.45%) / 57 (47.90%) и е налице най-висока честота на развили се ТИА/Мозъчен инфаркт - 7 (5.47%), съответно 4 (5.63%) към 3 (5.26%). Най-критични, със сбор между 6 и 7 т. и с висок риск са селектираните случаи в третата група - n=18 (7.0%), разделението на жени/мъже е 10 (7.25%) /8 (6.72%) и са наблюдавани 4 (22.22%) последващи мозъчносъдови събития - 3 (30.0%) при жени и 1 (12.50%) при мъже (Фигура 3).



A. B.

Фигура 3 (A, B). Разпределение на пациенти с ТИА (в проценти) по пол и според ABCD (2).

Определеният прогнозен риск за развитие на остър мозъчносъдов инцидент в 90-дневен интервал след ТИА при групите с нисък, среден и висок риск съответно е 3.1%, 9.8% и 17.8% (S.C. Johnston *и съавтори*, 2007 год.). При нашите пациенти тази вероятност е: 3.60% (жени/мъже - 3.51% / 3.70%), 5.47% (5.63% / 5.26%) и 22.22% (30.0% / 12.50%).

Не съществува статистически достоверна разлика при сравнителен анализ между разпределените по пол и според ABCD (2) пациенти с ТИА

(p=0.81, при ниво на значимост α=0.05). При трите категории - с нисък, среден и висок риск се откриват статистически значими различия (p=0.005, при ниво на значимост α=0.05, F=50.33, SD=26.87) и те са между групите с нисък и висок риск - 1÷3 т./6÷7 т. и тези с умерен и висок риск - 4÷5 т./6÷7 т. (p<0.01, HSD [0.05]=24.59, HSD [0.01]=43.73).

Според етиологично фенотипни категории

В зависимост от фенотипните категории ТИА се класифицират в пет серии.

В предишни собствени проучвания (D. Maslarov, D. Drenska, 2013-2015 год.) системата ASCOD е двуетапно валидизирана при над 1000 български пациенти с исхемичен мозъчен инсулт и преходни нарушения и представя обобщени резултати между двете селектирани групи. За целите на настоящето изследване приложението на етиологично категоризиране по отношение на общия брой случаи с ТИА има ориентировъчно информативен характер.

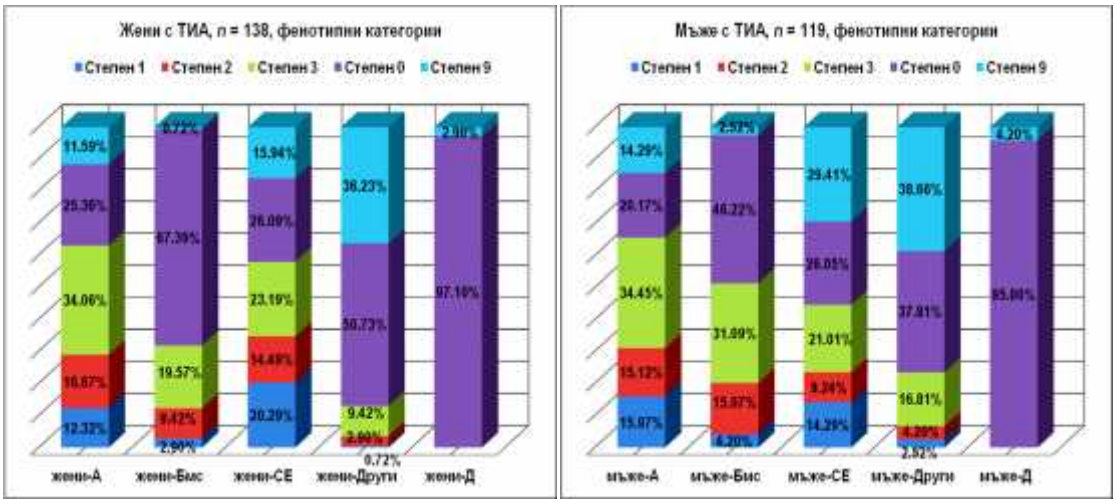
При разделението по пол и според отделните фенотипи правят впечатление някои особености:

По отношение на фактори Атеросклероза (А), Болест на малките съдове (Бмс), Други и Дисекация (Д) между двете групи - жени и мъже съществува много висока положителна корелация (коефициент на корелация r) и не се установява статистически достоверна разлика в зависимост от разпределението по пол (А: r=0.931, p=0.62; Бмс: r=0.924, p=0.85; Други: r=0.954, p=0.83 и Д: r=1.0, p=0.92, при нива на значимост α=0.05). При Кардиоемболизъм (КЕ) е налице ниска положителна корелация и отново липсва разлика между двата пола (r=0.370, p=0.50).

При вътрегрупов анализ и съпоставяне на отделните категории при жени с ТИА (Фигура 4-А) се наблюдава: много ниска - фактори А и Други, r=0.099 и А и Д, r=0.300, ниска - КЕ и Други, r=0.407, умерена - при А и Бмс, r=0.548, А и КЕ, r=0.687, Бмс и Други, r=0.677 и КЕ и Д, r=0.693, висока - Бмс

и КЕ, r=0.785 и Други и Д, r=0.789 и много висока - между Бмс и Д, r=0.959 положителна корелационна зависимост (Таблица 2).

Аналогичен сравнителен анализ при мъже с ТИА (Фигура 4-В) демонстрира: много ниска отрицателна - фактори А и Други, r= -0.004 и А и Д, r= -0.006 и много ниска положителна корелация - А и КЕ, r=0.134 и Бмс и КЕ, r=0.226. В тази група се установява ниска (Бмс и Други, r=0.342 и КЕ и Д, r=0.440), умерена (А и Бмс, r=0.558 и Други и Д, r=0.600), висока (Бмс и Д, r=0.773) и много висока (КЕ и Други, r=0.946) положителна корелация (Таблица 3).



А. В.

Фигура 4 (А, В). Разпределение на пациенти с ТИА (в проценти) по пол и според факторите A-S-C-O-D.

Таблица 2. Корелационни зависимости между етиологично фенотипни категории при жени с ТИА.

	А	**Бмс**	**КЕ**	**Други**	**Д**
А	1				
Бмс	0.548	1			
КЕ	0.687	0.785	1		
Други	0.099	0.677	0.407	1	
Д	0.300	0.959	0.693	0.789	1

Таблица 3. Корелационни зависимости между етиологично фенотипни категории при мъже с ТИА.

	А	**Бмс**	**КЕ**	**Други**	**Д**
А	1				
Бмс	0.558	1			
КЕ	0.134	0.226	1		
Други	-0.004	0.342	0.946	1	
Д	-0.006	0.773	0.440	0.600	1

Въз основа на двете класификации на жени и мъже с ТИА - патогенетична и етиологично фенотипна е изчислен Карра коефициент и процент на съответствие. При пациенти от женски пол k=0.68 (95% CI 0.20-0.25). При мъже стойността е още по-висока - k=0.70 (95% CI 0.21-0.27), което демонстрира висока степен на съвпадение и в двете групи и допълнително потвърждава валидността и предиктивната функция на модела ASCOD.

При случаите с последващи мозъчносъдови инциденти (n=15) се отчита статистически значима разлика по отношение на етиологичните фенотипи (p=0.0000207, при ниво на значимост α=0.05, F=8.07 и стойности на SD за отделните фактори: 2.13 за Атеросклероза, 1.35 - Болест на малките съдове, 2.32 - Кардиоемболизъм, 3.96 - Други и 2.32 за Дисекация). Тя е между групите А и Други, p<0.05 и между Бмс и Други, КЕ и Други и Д и Други (p<0.01, HSD [0.05]=2.62; HSD [0.01]=3.17 (Фигура 5).

Фигура 5. Общ брой пациенти с последващи мозъчносъдови инциденти, n=15 и разпределението им в зависимост от 5-те етиологични фенотипни категории.

При пациенти с възникнали мозъчни инфаркти/ТИА от женски пол (n=9) има статистическа сигнификантност между отделните категории на системата ASCOD (p=0.000351, при ниво на значимост α=0.05, F=6.61, SD=2.95). Получените резултати са подобни на описаните при общата група - фактор Други в сравнение с А и КЕ, при p<0.05 и Други спрямо останалите две категории, при p<0.01, HSD [0.05]=3.25; HSD [0.01]=3.95.

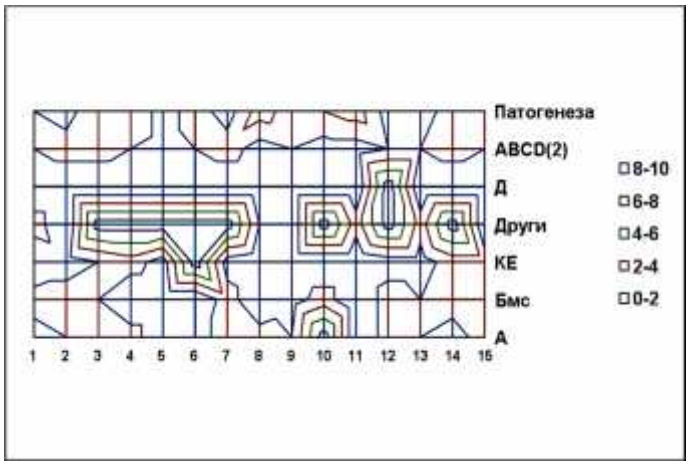
В групата на мъже с последващи мозъчносъдови инциденти (n=6) не се установява статистически значима разлика между отделните фенотипи (p=0.12, при ниво на значимост α=0.05, F=2.03, SD=3.12).

През проследяващия период възникват 2 мозъчносъдови инциденти сред ТИА с неизяснена етиология съобразно класификацията, базирана на патогенетични механизми. При детайлен анализ и съпоставяне с моделите ASCOD и ABCD (2) те корелират с фенотипните степени A3/A0 - S0/S0 - C0/C0 - O2/O3 - D0/D0 и с групата на ABCD (2) с нисък риск. Този резултат се обяснява с липсата на понятието неизяснени ТИА в новите систематизиращи схеми. Прави впечатление и доминиращото присъствие на категория O - Други, потвърдено и от данни от предишно собствено проучване (2015 год.).

Корелационните зависимости между отделните характеристики на проследяваните пациенти с възникнали исхемични мозъчни инсулти и/или ТИА са представени в Таблица 4 и Фигура 6.

Таблица 4. Зависимости между изследваните характеристики при пациенти с ТИА и последващи мозъчносъдови инциденти.

	А	**Бмс**	**КЕ**	**Други**	**Д**	**ABCD (2)**	**Патогенеза**
А	1	0.374	-0.202	0.193	0.078	-0.133	0.216
Бмс	0.374	1	-0.267	0.036	0.274	0.562	-0.476
КЕ	-0.202	-0.267	1	0.347	-0.08	0.244	0.035
Други	0.193	0.036	0.347	1	0.242	0.095	-0.047
Д	0.078	0.274	-0.08	0.242	1	0	-0.323
ABCD (2)	-0.133	0.562	0.244	0.095	0	1	-0.381
Патогенеза	0.216	-0.476	0.035	-0.047	-0.323	-0.381	1



Фигура 6. Графичен сравнителен анализ на профила на пациенти с ТИА и последващи мозъчносъдови инциденти през периода на проследяване.

При изследване на корелационни зависимости и чрез приложение на мултифакторен регресионен анализ при пациенти с развитие на последващи ТИА остри мозъчносъдови инциденти (n=15) се установяват следните резултати (при Multiple r^2=0.45, adj. Multiple r^2=0.039, a=3.080 и изключване на променливата времеви интервал, поради липсата й в две от класификациите):

- между механизмите на патогенеза и ABCD (2) скала е налице ниска отрицателна (r= -0.381) корелационна зависимост

- между механизмите на патогенеза и етиологично фенотипните категории съществуват: много висока положителна - при фактор Атеросклероза (r=0.216) и много ниска положителна корелационна зависимост - при фактор Кардиоемболизъм (r=0.035). Отрицателните корелационни зависимости са при факторите Болест на малките съдове - ниска (r= -0.476), фактор Други - много ниска (r= -0.047) и фактор Дисекация - ниска (r= -0.323).

- между ABCD (2) скала и етиологично фенотипните категории съществуват положителни корелационни зависимости - умерена - при Болест на малките съдове (r=0.562) и много ниска - при Кардиоемболизъм (r=0.244), Други (r=0.095) и Дисекация (r=0.0). Между ABCD (2) и Атеросклероза е налице много ниска отрицателна корелационна зависимост (r= -0.133).

4.3. Изследване на пациенти с ТИА и с псевдо-ТИА.

Включващ критерий - Диагноза ТИА и състояния, имитиращи ТИА, с преходен характер на огнищни и/или общомозъчни неврологични симптоми.

Изключващи критерии - аналогични с изключващите критерии при първите две изследвания.

В границите на тригодишен период и общо 396 пациенти в 224 случаи (56.57%) са верифицирани реални ТИА. Псевдо-ТИА са диагностицирани в 172 пациенти и е установена честота на разпространение

43.43%, която корелира с представени от нас през 2015 год. първоначални резултати.

От всички случаи, имитиращи ТИА при 47 (27.33%) са установени мозъчни тумори, при 9 (5.23%) - компликации на предшестваща ЧМТ, при 14 (8.14%) се касае за мигрена и при 12 (6.98%) - за парциални прости и комплексни епилептични пристъпи. При 3-ма болни (1.74%) е диагностицирана САХ, при 15 (8.72%) - прояви на хипогликемия, 9 (5.23%) са с конверзионно разстройство, 4 (2.33%) - със синкопи, 4 (2.33%) - с транзиторна глобална амнезия и при 1 (0.58%) е приета вероятна хипертонична енцефалопатия. Към останалите 54 (31.39 %) се отнасят различни вестибуларни нарушения и микро-форми на мозъчен инфаркт.

При сравнителен анализ пациентите с ТИА имат по-висока средна възраст - 73.2 години ± 3.22 спрямо тези с псевдо-ТИА - 68.6 ± 3.25 (p=0.01, при ниво на значимост α=0.05). Не се установява статистическа сигнификантност във връзка с пола (p=0.72), но при жените съществува 3% по-нисък относителен риск за възникване на ТИА спрямо псевдо-ТИА (RR 0.97, 95% CI 0.80-1.16). Между двете групи са констатирани статистически значими разлики по отношение на определени съпътстващи рискови фактори: артериална хипертония (p<0.0001, OR 2.71, 95% CI 1.80-4.08), сърдечно-съдови (p<0.0001, OR 4.39, 95% CI 2.81-6.84), онкологични заболявания (p<0.0001, OR 5.89, 95% CI 2.71-12.80) и дислипидемия (p=0.05, OR 1.57, 95% CI 1.01-2.44) и релативният риск се увеличава съответно с 58%, 148%, 380% и 38% в сравнение с риска за псевдо-ТИА (дефинирани за целите за анализа като не-експонирана група със 100% риск). Няма съществени различия по отношение на захарен диабет (p=0.78, OR 0.94, 95% CI 0.60-1.46) и на екзогенния рисков фактор тютюнопушене (p=0.59, OR 0.89, 95% CI 0.60-1.34).

В клиничен аспект при пациенти със състояния, имитиращи ТИА по-рядко се наблюдават двигателни (p<0.0001, OR 4.34, 95% CI 2.80-6.73) прояви спрямо реалните ТИА. Честотата на зрителни и говорни нарушения и на вестибуларни оплаквания е сходна и при двете групи. Промените в

съзнанието (p<0.0001, OR 0.19, 95% CI 0.09-0.38) и сетивните симптоми (p=0.01, OR 0.56, 95% CI 0.37-0.86) са по-характерни в случаите с псевдо-ТИА (Таблица 5).

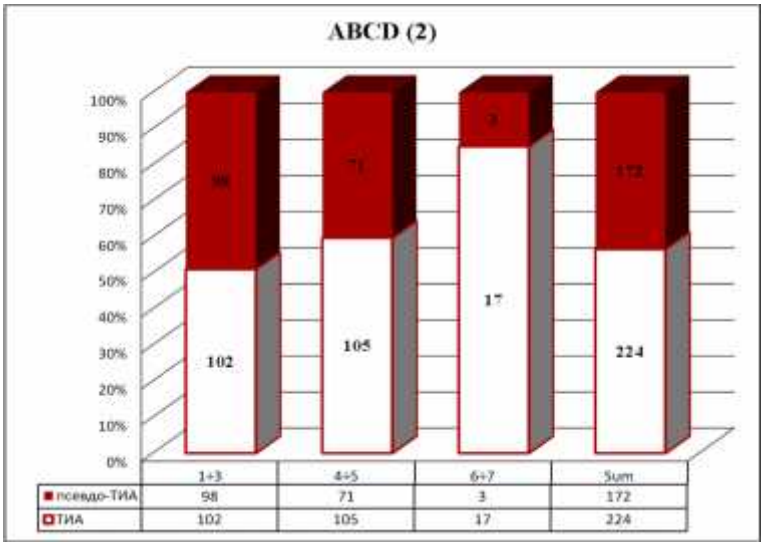
Таблица 5. Основни клинични прояви при изследваните пациенти

Характеристики	**ТИА, *n* = 224**	**Псевдо-ТИА, *n* = 172**	***p*-value**	**Odds Ratio 95% Confidence Interval**	**Risk Ratio 95% Confidence Interval**
Двигателна симптоматика	129 (57.59%)	41 (23.84%)	$p < 0.0001$	OR 4.34 (2.80 – 6.73)	RR 2.42 (1.81 - 3.23)
Сетивна симптоматика	57 (25.45%)	65 (37.79%)	$p = 0.01$	OR 0.56 (0.37 – 0.86)	RR 0.67 (0.50 - 0.90)
Зрителни нарушения	38 (16.96%)	26 (15.12%)	$p = 0.62$	OR 1.15 (0.67 – 1.98)	RR 1.12 (0.71 - 1.77)
Говорни нарушения	42 (18.75%)	30 (17.44%)	$p = 0.74$	OR 1.09 (0.65 – 1.83)	RR 1.08 (0.70 - 1.64)
Промени в съзнанието	11 (4.91%)	37 (21.51%)	$p < 0.0001$	OR 0.19 (0.09 – 0.38)	RR 0.23 (0.12 - 0.43)
Световъртеж (по анамнеза)	103 (45.98%)	84 (48.84%)	$p = 0.57$	OR 0.89 (0.60 – 1.33)	RR 0.94 (0.76 - 1.16)

В границите на проследявания период са регистрирани 2 случаи на мозъчносъдови инциденти в групата на псевдо-ТИА и 13 - в групата на реални ТИА (Таблица 6 и Фигура 7).

Таблица 6. Сравнителен преглед на пациенти с ТИА и с псевдо-ТИА според ABCD (2) и честота на последващи мозъчносъдови инциденти.

	ABCD (2) - 1÷3 т. Нисък риск	**ABCD (2) - 4÷5 т. Умерен риск**	**ABCD (2) - 6÷7 т. Висок риск**
Пациенти с ТИА, *n* = 224	102	105	17
Последващи ТИА/Мозъчен инсулт, *n* = 13	3 (2.94%)	6 (5.71%)	4 (23.53%)
Пациенти с псевдо-ТИА, *n* = 172	98	71	3
Последващи ТИА/Мозъчен инсулт, *n* = 2	0 (0.0%)	1 (1.41%)	1 (33.33%)



Фигура 7. Разпределение на случаи с ТИА и псевдо-ТИА според алгоритъма ABCD (2).

При използване на прогнозния модел ABCD (2) за двете разглеждани категории съществуват разлики между участниците, селектирани в зоните с интермедиерен (4÷5 т.) - $p<0.001$ и с висок (6÷7 т.) риск - $p< 0.001$. Не се установяват сигнификантни различия сред пациенти с ТИА и псевдо-ТИА при ABCD (2) - 1÷3 т.или с нисък риск, $p>0.05$.

5. Обсъждане:

5.1. ТИА и вероятна етиологична връзка с ангажирани артериални съдови територии

В етиологията на мозъчния инсулт и ТИА се разглеждат редица модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори.

Ангажираните артериални съдови територии също се обсъждат като възможен и самостоятелен етиологичен причинител. В няколко независими проучвания (H. Naess, 2006 год., V.S. Hedna, 2013 год. *и съавтори*) се установява по-висока честота на съдови инциденти в територията на лява СМА. Възможни обяснения са анатомичните особености (T.G. Phan *и съавтори,* 2012 год.) и по-значимото развитие на процеса на атеросклероза за лява обща сънна артерия, както и разлики в разпределението (Е. Титянова *и съавтори*, 2007 год.) и морфологията на атероматозните плаки (M. Selwaness *и съавтори,* 2014 год.) при лява вътрешна сънна артерия. Тезата, че пациенти с инсулт с локализация в лява хемисфера в сравнение с тези в дясна се лекуват по-често в болница и съществува тенденция за по-активно приложение на тъканен плазминоген активатор (S. Di Legge, 2005 год., C. Foerch, 2005 год. *и съавтори*) е дискутабилна и се съобщават обобщени резултати и за липса на зависимост между хемисферна локализация и честота на хоспитализации (Е. Калевска, 2016 год.).

R. Sacco (2004 год.) представя ТИА като индивидуален съдов рисков фактор за развитие на мозъчен инфаркт. Една от най-новите и актуални класификации е Diagnosis of TIA (DOT) Score - Диагностичен сбор за ТИА и при нея за първи път ТИА се разделят на случаи, ангажиращи съдовите територии на предна и задна мозъчна циркулация (D. Dutta, 2016 год.).

Въз основа на голям брой изследвания ТИА в територията на задна мозъчна циркулация (с честота на разпространение ~30%) са приемани за

инциденти с по-бенигнен характер и са селектирани с нисък краткосрочен и дългосрочен риск от последващ мозъчен инфаркт. Статистически обработени данни от над 16000 случаи демонстрират, че пациенти с ТИА във ВБС имат по-висок краткосрочен и почти идентичен дългосрочен риск за развитие на исхемични инсулти в сравнение с хемисферни ТИА и в съответствие с този факт те също подлежат на вторична профилактика (E. Flossman & P.M. Rothwell, 2003 год.).

В потвърждение S. Ryoo *и съавтори*, 2016 год. установяват по-често ангажиране на територията на задна мозъчна циркулация при съдови инциденти вследствие на PFO и парадоксален емболизъм.

Обратно, анализ на Q. Zeng и съавтори, 2015 год. върху 2245 пациенти с остър исхемичен инцидент не показва значими различия по отношение на фактора област на предна и задна мозъчна циркулация. Броят на възникналите случаи в територията на задна мозъчна циркулация в резултат на сърдечен емболизъм е по-малък и при тях по-често се наблюдава асоцииране с мъжки пол и със захарен диабет. Предсърдно мъждене и заболявания на сърдечен клапен апарат са по-характерни при остри мозъчносъдови инциденти в територията на предна циркулация.

При нашия контингент и при провеждана вторична профилактика се наблюдава по-висока честота на мозъчни инфаркти след ТИА в басейна на дясна СМА (11) в сравнение с ТИА във ВБС (7) и ТИА в басейна на лява СМА (5). Статистически значимите различия в зависимост от първоначално ангажираните съдови басейни и по-високия брой на последващи исхемични инсулти в територията на дясна СМА имат връзка с променливата величина времеви интервал. Резултатите са с потвърдителен характер при 12 месечен период на наблюдение, през първите три месеца няма статистически достоверна разлика по отношение на съдовите територии и се коментира единствено концептуално възможна зависимост.

Установеният от нас процент на липидни нарушения е чувствително по-висок от средния за страната (определен на ~20%). Той потвърждава

независимата роля на повишените серумни нива на LDL-холестерол като етиологичен рисков фактор при пациенти с ТИА без диференцираност с пола. Завишените стойности на общ холестерол и триглицериди се свързват с релативно увеличение на мозъчносъдовия риск при жени.

Резултати от актуално и обширно проучване (Д. Масларов, 2017 год.) показват значението на повишения общ холестерол (без ясно отграничими тенденции) при пациенти с остри исхемични мозъчносъдови инциденти. В изследваните прицелни групи дислипидемия е наблюдавана при 55% от мъжете и 46% от жените, което също надхвърля значително средната честота на разпространение в България.

Съобразно алгоритъма ABCD (2) реалният риск при нашите болни (6.2%) е по-нисък в сравнение с прогнозния (9.8%). Този факт съответства на част от данните в проучването NORTHSTAR, при които компонентът продължителност на клинична симптоматика се разглежда като максимално чувствителен и предиктивен показател, с правопропорционална зависимост по отношение на развитие на последващ мозъчен инсулт, т.е. установената разлика между наличен и емпирично очакван риск може да бъде в резултат на включващия критерий за продължителност на симптомите до 60 минути. Други възможни обяснения са по-ниския дискриминативен праг на ABCD (2) спрямо високите степени на прогнозен абсолютен риск и по-малкия брой участници в нашето изследване.

Единични съобщения (A. Chandratheva *и съавтори*, 2010 год.) представят и прогнозната стойност на ABCD (2) по отношение на клинична картина и тежест на развилите се след ТИА остри мозъчносъдови инциденти. Установеният висок риск се свързва с по-тежки последващи исхемични инсулти, среден и нисък риск - с висока честота на рецидивиращи ТИА. Обратно на тези данни, само при 7 от проследяваните от нас пациенти има повторни ТИА, което е вследствие на оптимизираната терапия в насока съпътстващи рискови фактори и прицелна вторична профилактика.

5.2. Изследване и анализ на пациенти с ТИА според приложение на различни класификации

Според механизмите на патогенеза при изследваните пациенти най-широко разпространени са ТИА в резултат на емболизъм - 33.85% и получените от нас резултати са с потвърдителен характер по отношение на тезата, че (микро) емболизирането е основен механизъм за развитие на преходни исхемични нарушения (Ст. Янчева, 2000 год.). Установеният процент на кардиоемболични ТИА сред жени - 75.51% при вътрегрупов анализ също е в потвърждение на данните от многобройни публикации за по-висок общ и релативен риск за ТИА и мозъчен инсулт при жени с емболизация от сърдечен произход в сравнение с мъже (J.P. Piccini, 2011 год., A. Lasek-Bal, 2014 год., C. Bushnell, 2014 год., C.A. Emdin, 2014 год. *и съавтори*). През 2004 год. T. Inoue *и съавтори* представят 17% честота на разпространение на фактора предсърдно мъждене при 1084 пациенти с ТИА и свързаните с него и по-характерни три клинични симптоми: нарушения на съзнанието и на равновесието и говорни смущения.

Наблюдаваните вследствие на хипоперфузионни хемодинамични механизми ТИА са с честота до 28.02%. D.J. Ryan *и съавтори*, 2015 год. също съобщават за сравнително по-висок процент на хемодинамични ТИА и мозъчни инфаркти при възрастни болни без съпътстващи високостепенни каротидни стенози и коментират възможна връзка между инцидентен епизод на хипотония и промени в мозъчната тъкан с преходен или постоянен характер, доказани чрез МРТ изследване. Установяват се значително по-голям брой ТИА и исхемични инсулти в граничните зони при пациенти с обичайно нормални или повишени стойности на артериално налягане и краткотрайни прояви на хипотония поради развитие на хиповолемия и хипоперфузия.

В групата на ТИА с неизяснена етиология честотата е 12.84%. Съгласно съвременната концепция за ESUS в нея вероятно се включват и ТИА в резултат на „скрит” артериален, сърдечен или парадоксален емболизъм, с

акцент на пристъпно предсърдно мъждене и по-рядко наличие на PFO и структурни сърдечни изменения (R.G. Hart *и съавтори*, 2014 год.). Необходими са детайлни изследвания на сърдечен статус и продължително мониториране на сърдечен ритъм (D.J. Gladstone, 2014 год., T. Sanna, 2014 год.*и съавтори*).

Между отделните механизми на патогенеза при ТИА е налице статистически достоверна разлика (p=0.01) и са ангажирани три групи - емболични и тромботични, емболични и неизяснени и тромботични и хемодинамични ТИА (p<0.05).

В проучване на K. Kimura *и съавтори*, 1999 год. се разглежда зависимост между продължителност на клинични симптоми и патогенеза при ТИА в територията на предна мозъчна циркулация. Продължителност на симптоматиката ≥ 60 минути е по-честа при емболични ТИА и се свързва с повишен риск от развитие на последващ мозъчен инфаркт.

Според ABCD (2) скала определеният мозъчносъдов риск при нашите пациенти е: в групата с нисък риск - 3.60% (3.51%/3.70%), с умерен риск - 5.47% (5.63%/5.26%) и в групата с висок риск - 22.22% (30.0%/12.50%), при прогнозна вероятност за трите групи от 3.1%, 9.8% и 17.8% (S.C. Johnston *и съавтори*, 2007 год.).

Различните стойности при групите с интермедиерен и висок риск в сравнение с очакваните могат да бъдат разяснени чрез по-дългия, надхвърлящ 90 дни период на проследяване в контекста на тезата, че ABCD (2) е скала с добра чувствителност и специфичност и по отношение на дългосрочния риск (R. Galvin *и съавтори,* 2014 год.).

Не съществува статистически достоверна разлика при сравнителен анализ между разпределените по пол и според ABCD (2) пациенти с ТИА (p=0.81, при ниво на значимост α=0.05). Подобни резултати са установени и при по-ранни собствени проучвания (2011, 2012 год.). При трите категории - с нисък, среден и висок риск се откриват статистически значими различия

(p=0.005) и те са между групите с нисък и висок риск и тези с умерен и висок риск (p<0.01).

ASCOD е етиологично фенотипизирана класификация, вариант на ASCO (P. Amarenco *и съавтори*, 2009 год.), използвана и за клинични случаи с ТИА (M. Amort *и съавтори*, 2012 год.).

При разпределение на пациентите в две групи - жени и мъже и систематизиране на всяка отделна група според 5-те категории на модела ASCOD установяваме следните закономерности:

- Между двете групи - жени и мъже няма статистически значима разлика при разделението по пол (p>0.05) и се наблюдава много висока положителна корелационна зависимост по отношение на фактори А (r=0.931), Бмс (r=0.924), Други (r=0.954) и Д (r=1.0). Изключение прави само фактор КЕ, при който има ниска положителна корелация (r=0.370).

- При вътрегрупов анализ и съпоставяне на отделните категории при жени с ТИА са налице положителни корелационни зависимости, по-голямата част от които са умерени. Налице са и високи - между Бмс и КЕ (r=0.785) и Други и Д (r=0.789) и много високи - Бмс и Д (r=0.959) положителни корелации.

- При аналогичен анализ при мъже с ТИА са определени много ниски отрицателни корелации - при А и Други (r= -0.004) и А и Д (r= -0.006) и по-малък брой умерени и високи положителни корелации. Много висока положителна корелация е отчетена между КЕ и Други (r=0.946).

В заключение, независимо от коментираната липса на разлики във връзка с пола, при вътрегрупов анализ и използване на индивидуализирани коефициенти между двете групи - жени и мъже се наблюдават различия по отношение на отделните категории.

- При сравняване на двете класификации - патогенетична и фенотипна се установява висок процент на съответствие. При жени k=0.68 и при мъже k=0.70, което придава допълнителна диагностична стойност на етиологично фенотипния модел. Подобни аналитични характеристики: много добра специфичност и чувствителност са съобщени и при разглеждане на

категориите A-S-C-O-D и класификацията TOAST при мозъчни инфаркти (Д. Масларов, 2017 год.).

При преглед на случаите с последващи мозъчен инфаркт и/или ТИА и съпоставяне на 5-те етиологични фенотипа се наблюдава статистическа сигнификантност по отношение на отделните категории (p<0.001, α=0.05). Разликата е по-малка единствено между А и Други (p<0.05).

При разпределение на същите случаи (n=15) в две групи - жени и мъже и систематизиране на всяка от тях според ASCOD в групата на жените (n=9) отново е налице статистически значима разлика между обсъжданите фактори (p<0.001, α=0.05). При жени тази разлика е по-слабо изразена само при А и Други и при А и КЕ (p<0.05).

В групата на мъжете (n=6) не се установява статистически достоверна разлика между отделните фенотипи (p=0.12), т.е. отново се демонстрират различия, свързана с пола.

Прави впечатление и изразеното присъствие на категория О - Други, което сме обсъждали в предишно собствено проучване (2015 год.).

През проследяващия период възникват 2 мозъчносъдови инциденти с неизяснена етиология (според патогенетични механизми). При съпоставяне с моделите ASCOD и ABCD (2) те отговарят на определени етиологични показатели с прогнозна стойност и това е едно от предимствата на новите систематизиращи схеми.

При сравнителен анализ на трите разглеждани класификации и чрез принципите на мултифакторна регресия ние установяваме:

- между механизмите на патогенеза и ABCD (2) скала - ниска отрицателна (r= -0.381) корелационна зависимост

- между механизмите на патогенеза и етиологично фенотипни категории съществуват: много висока положителна - при А (r=0.216) и много ниска положителна корелационна зависимост - при КЕ (r=0.035), останалите зависимости са отрицателни. Може да се направи извод, че при пациентите с първоначална ТИА и последващи съдови събития има правопропорционална

зависимост по отношение на атеросклероза и сърдечен емболизъм, установена и при двете класификационни схеми. Стойностите на много ниска и ниска отрицателна корелация могат да бъдат обяснени с по-малко разпространение на водещите степени 1 (3.50%) и 2 (12.45%) при Болест на малки съдове и липсата на степени 1, 2 и 3 (0.0%) при Дисекация. Факторът Други при модела ASCOD е вариабилна фенотипна категория и включва и част от неизяснените случаи при патогенетичната класификация.

- между ABCD (2) скала и етиологично фенотипните категории съществуват положителни корелационни зависимости - много ниски и умерена. При атеросклероза е налице много ниска отрицателна корелационна зависимост (r= -0.133).

5.3. Сравнително изследване на пациенти с ТИА и с псевдо-ТИА

Псевдо-ТИА или TIA-mimics са състояния, наподобяващи ТИА чрез наличието на огнищен неврологичен дефицит с преходен характер, който не е свързан с фокална мозъчна исхемия. Тяхната честота е между 10% и 48.5% в зависимост от различните диагностични възможности. Според класическите класификации те се разглеждат и като Транзиторни Неврологични Атаки с доброкачествен изход (M.L. Bots *и съавтори*, 1997 год.).

В настоящето изследване установената честота на разпространение на Псевдо-ТИА е 43.43%, което корелира с представени от нас през 2015 год. първоначални резултати. Пациентите с ТИА имат по-висока средна възраст спрямо тези с псевдо-ТИА (~ 5 години) и нашите данни са подобни на съобщените от M. Amort *и съавтори*, 2011 год. и се различават от тези на A. Noureddine *и съавтори* от 2014 год. В сравнение с ТИА при случаите с псевдо-ТИА по-рядко се наблюдават определени рискови фактори: артериална хипертония, сърдечно-съдови и онкологични заболявания (p<0.0001) и дислипидемия (p=0.05) и няма съществени различия по отношение на захарен диабет (p=0.78) и тютюнопушене (p=0.59).

Клиничната картина при псевдо-ТИА спрямо ТИА се характеризира с по-редки двигателни прояви (p<0.0001), идентични по честота зрителни и говорни нарушения и преобладаващи епизоди на промени в съзнанието (p<0.0001) и сетивни симптоми (p=0.01). Според две независими проучвания (M. Amort, 2011 год., A. Noureddine, 2014 год. *и съавтори*) при истински ТИА се наблюдават: двигателен дефицит (моно-/ хемипареза), говорни нарушения, съпътстваща артериална хипертония и продължителност на симптомите над 60 минути.

При приложение на ABCD (2) за двете разглеждани категории съществуват разлики между зоните с интермедиерен и с висок риск (p<0.001) и не се установяват значими различия сред пациенти с ТИА и псевдо-ТИА при ABCD (2) с нисък риск (p>0.05).

В заключение, псевдо-ТИА имат сравнително висока честота на разпространение. Макар и рядко, в част от неспецифичните случаи могат да се развият съдови компликации - в границите на периода на проследяване са регистрирани 2 случаи на мозъчносъдови инциденти.

Нашите три под-изследвания имат известни ограничения: определен брой пациенти са изгубени за наблюдение и проследяване (приблизително 20%) и кумулативният времеви интервал за развитие на остри мозъчносъдови инциденти след ТИА не е еднакъв - в границите на минимум 24 месеца.

6. Изводи и приноси:

6.1. Изводи:

Въз основа на получените резултати са формулирани следните изводи:

1. Ангажираните артериални съдови басейни при ТИА могат да бъдат разглеждани като допълнителен и индивидуален рисков фактор за възникване на мозъчен инфаркт и/или ТИА с вероятна прогнозна стойност.

2. Установява се статистическа закономерност по отношение на честота на последващи мозъчни инфаркти в зависимост от първоначално ангажираните при ТИА артериални съдови басейни: до 3-ия месец - възможна (в алгебричен план) и до 12-ия месец - статистически значима при засягане на дясна СМА, в съчетание с дислипидемия.

3. Широкото приложение на съвременните класификационни модели при ТИА довежда до по-прецизна и предиктивна оценка с възможност за индивидуализиране на отделните рискови фактори и осъществяване на по-адекватна вторична профилактика.

4. И при двете класификационни схеми: според механизми на патогенеза и етиологично фенотипна категориалност се наблюдава право пропорционална зависимост по отношение на атеросклероза и емболизъм със сърдечен произход. Фенотипът Други е с вариабилни характеристики и се разглежда и като водещ фактор.

5. Категорията ТИА с неизяснена етиология (криптогенни ТИА) не фигурира в актуалните класификации – трябва да се посочи минимум един етиологичен причинител.

6. В рутинната практика състоянията с преходен характер, наподобяващи ТИА създават диференциално-диагностични затруднения. Анамнестичните и клинични данни имат единствено спомагателен и ориентировъчен характер.

7. С цел диагностична верификация е необходимо провеждане на редица специализирани консултативни прегледи и изследвания, включително

невроизобразяващи. Установената честота на мозъчни тумори сред имитиращите ТИА състояния ги превръща в обект на специален интерес.

8. Случаите с псевдо-ТИА са широко разпространени, в сравнение с ТИА се характеризират с по-чести промени в съзнанието и наличие на сетивни симптоми и в тяхната група също се развиват съдови компликации.

6.2. Приноси (според автора):

- Клиничен анализ и проследяване на ТИА и последващи мозъчносъдови инциденти в два времеви панела: краткосрочен (≤ 3 месеца) и дългосрочен (> 3 месеца) чрез приложение на ABCD (2) скала като прогнозен индекс с доказана стойност в съчетание с допълнителни фактори.

- Съпоставяне на общоприетата класификация на ТИА в зависимост от патогенетични механизми с новосъздадените ABCD (2) и етиологичните фенотипни категории и анализ на възникналите след ТИА мозъчносъдови инциденти в смисъла на разглежданите сравнения.

- Сравнителен преглед между ТИА и псевдо-ТИА с обхващане на най-разпространените рискови фактори, компоненти на клинична картина, последващи мозъчносъдови компликации и селектиране на имитиращи ТИА случаи чрез алгоритъма ABCD (2).

- Извеждане в клиничния алгоритъм на псевдо-ТИА на два признака с по-висока честота на разпространение и възможна диагностична стойност: епизоди на общомозъчна симптоматика и сетивни симптоми.

7. Списък с основни публикации и съобщения свързани с дисертационен труд:

7.1. Списък с публикации в пълен текст (в списания)

1. Д. Масларов, **Д. Дренска**, Л. Трайков, D. Muresanu. Невротрофични фактори, невропротекция и невропластичност – актуални теоретични и фармако-терапевтични аспекти. Сп. Българска неврология, 2008, Том 8, бр. 2, стр. 30-37.

2. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Скали за определяне на прогностични възможности при пациенти с транзиторни исхемични атаки. Сп. Невросонография и мозъчна хемодинамика, 2010, Том 6, бр. 1, стр. 43-49.

3. D. Maslarov, **D. Drenska**, J. Petrova. Early cerebrovascular disease - Clinical characteristics and Aspects. Description of a clinical case. American Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration, 2010, vol. 2, 1, pp 71-77.

4. Д. Масларов, **Д. Дренска**, Ю. Петрова. Интракраниалните стенози – етиологичен и рисков фактор при пациенти с ранна мозъчно-съдова болест. Сп. Българска неврология, 2010, Том 10, бр. 2, стр. 54-57.

5. D. Maslarov, **D. Drenska**. Clinical analysis on neuroprotection of transient ischemic attacks. Neural Regeneration Research, 2011, 6 (10): 778-784.

6. D. Maslarov, **D. Drenska**. Association between ABCD (2) score, cerebral vascular territory, and dyslipidemia in patients with transient ischemic attack (Our Bulgarian Experience). Int Journal of Stroke, vol. 7, 6, August 2012, E1 (wileyonlinelibrary.com/journals/ijs).

7. Д. Масларов, **Д. Дренска**, Л. Тодорова, О. Мицова, М. Власковска. Клинична и фармакогеномна оценка на рутинно използваните антиагреганти и антикоагуланти – опит за персонализирано лечение на пациенти с мозъчен инсулт. Сп. Наука Фармакология, IV, 2013, 1 (6), стр. 16-19.

8. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Етиологична Класификация на Транзиторните Исхемични Атаки. Сп. Българска неврология, 2014, Том 15, бр. 1, стр. 1-6.

9. **Д. Дренска**, Д. Масларов. Атипични варианти на мозъчен инсулт – предизвикателство на съдовите хамелеони. Сп. Мединфо, 2014, бр. 7, Година XIV, стр. 16-19.

10. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Диференциална диагноза на транзиторните исхемични атаки. Сп. MedPost, 2015, бр. 4, Година I, стр. 50-51.

11. D. Maslarov, **D. Drenska**. Validation of the ASCOD Phenotyping in Bulgarian Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Retrospective Cohort Study. American Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration, 2015, vol. 7, 1, pp 65-68.

12. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Мозъчен инсулт при жени. Сп. Двигателни нарушения, 2016, Том 13, бр. 1, стр. 17-27, ISSN 1312-4676.

7.2. Списък със съобщения и доклади на конгреси и конференции, отпечатани в резюме

1. Д. Масларов, **Д. Дренска**, Ю. Петрова. Ранна мозъчно-съдова болест при пациенти с интракраниални стенози. XI Национален Конгрес по Неврология с международно участие, София, 14-16 май 2009, Сп. Българска неврология, Том 9, бр. 2, P 11, стр. 64.

2. **Д. Дренска**, Д. Масларов, Ю. Петрова. Клиничен случай с интракраниална съдова патология като причина за ранна мозъчно-съдова болест. XI Национален Конгрес по Неврология с международно участие, София, 14-16 май 2009, Сп. Българска неврология, Том 9, бр. 2, P 12, стр. 64.

3. D. Maslarov, **D. Drenska**, J. Petrova. Early cerebrovascular events in patients with intracranial stenoses. 19th World Congress of Neurology, 24-30

October 2009, Bangkok, Thailand. Abstracts in Journal of Neurological Sciences, vol. 285, P O01-MO-15, p. S159.

4. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Мозъчни инфаркти в гранични територии: описание на клиничен случай. Пета юбилейна среща на Българската асоциация по Невросонография и мозъчна хемодинамика с международно участие, 2-3 октомври 2010, София, Сп. Невросонография и мозъчна хемодинамика, Том 6, бр. 2, P 01, стр. 3.

5. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Определяне на краткосрочен и дългосрочен риск от развитие на мозъчен инфаркт при пациенти с транзиторни исхемични атаки. XII Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Боровец, 19-21 май 2011, Сп. Българска неврология, Том 11, бр. 2, P O5, стр. 80-81.

6. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Етиология и анализ на транзиторните исхемични атаки – рисков фактор за развитие на мозъчен инфаркт. Първа Национална Конференция за преподаватели и студенти на тема «Здравни грижи – традиции и перспективи», София, 2012, Сп. Здраве и наука, година II, брой 3, 7, Пленарен доклад, стр. 190-194.

7. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Атипичен вариант на транзиторна исхемична атака – представяне на клиничен случай. Първа Национална Конференция за преподаватели и студенти на тема «Здравни грижи – традиции и перспективи», София, 2012, Сп. Здраве и наука, година II, брой 3, 7, стр. 532-534.

8. D. Maslarov, **D. Drenska**. Therapeutic effects of Atorvastatin (Torvacard®) in patients with dyslipidemia and cerebrovascular disease. 32nd Balkan Medical Week, Balkan Medical Union, 21-23 September 2012, Nish, Abstr. Book, P 151.

9. **D. Drenska**, D. Maslarov. Limb shaking transient ischemic attacks, associated with extra- and intracranial occlusive disease and migraine – report of two cases. 32nd Balkan Medical Week, Balkan Medical Union, 21-23 September 2012, Nish, Abstr. Book, P 181.

10. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Етиологична класификация на транзиторните исхемични атаки – възможности и перспективи. XIII Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 16-19 май 2013, Сп. Българска неврология, Том 14, бр. 2, Пленарен доклад, стр. 69-70.

11. Д. Масларов, **Д. Дренска**. ABCD (2) и световъртеж – допирни точки. XIII Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 16-19 май 2013, Сп. Българска неврология, Том 14, бр. 2, P13, стр. 78.

12. Д. Масларов, **Д. Дренска**, Цв. Деливерски. Тромбоза на ляв трансверзален синус – описание на клиничен случай. XIII Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 16-19 май 2013, Сп. Българска неврология, Том 14, бр. 2, P 18, стр. 80.

13. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Анализ на профила на специализирани сестрински грижи и дейности при болни с мозъчносъдова патология. Национална Конференция по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 12-15 юни 2014, Сп. Българска неврология, Том 15, Бр. 1, Допълнение 2, Пленарен доклад, стр. 95-96.

14. **Д. Дренска**, Д. Масларов. Клинична оценка на мозъчни инфаркти във вертебробазиларната система. Национална Конференция по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 12-15 юни 2014, Сп. Българска неврология, Том 15, Бр. 1, Допълнение 2, P 101, стр. 100.

15. Р. Богданова, **Д. Дренска**, Д. Масларов. Общи сестрински грижи и дейности при болни с остро нарушение на мозъчното кръвообращение. Национална Конференция по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 12-15 юни 2014, Сп. Българска неврология, Том 15, Бр. 1, Допълнение 2, P 10, стр. 142-143.

16. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Перспективи на телемедицината при мозъчен инсулт (Telestroke): от конферентна аудио-връзка до облачен хостинг. XIV Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Златни

пясъци, 07-10 май 2015, Сп. Българска неврология, Том 16, Бр. 1, Допълнение 1, Пленарен доклад, стр. 66.

17. Д. Масларов, **Д. Дренска**. Сравнителен анализ и първоначално валидизиране на ASCOD – Фенотипна класификация при Исхемичен мозъчен инсулт и ТИА (предварителни данни). XIV Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 07-10 май 2015, Сп. Българска неврология, Том 16, Бр. 1, Допълнение 1, P 101, стр. 70.

18. **Д. Дренска**, Д. Масларов. Псевдо-Транзиторни Исхемични Атаки. XIV Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 07-10 май 2015, Сп. Българска неврология, Том 16, Бр. 1, Допълнение 1, P 464, стр. 102.

19. **Д. Дренска**, Д. Масларов. Варианти на Мозъчносъдова болест. XV Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 02-05 юни 2016, Сп. Българска неврология, Том 17, Бр. 1, Допълнение 1, P 108, стр. 80.

20. В. Миленкова, **Д. Дренска**, Д. Масларов. Организация на сестрински дейности при пациенти с Транзиторни Исхемични Атаки - модел на ТИА Клиника. XV Национален Конгрес по Неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 02-05 юни 2016, Сп. Българска неврология, Том 17, Бр. 1, Допълнение 1, Пленарен доклад, стр. 77.