

# Дифференциально-диагностические признаки артерио-артериальной и кардиальной микроэмболии при проведении транскраниального доплеровского мониторинга кровотока мозговых артерий

Е.В. Шлык

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, г. Москва

Целью исследования явилось выявление дифференциально-диагностических признаков сигналов от эмболов различного происхождения. В исследование включены сведения о результатах исследования пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу, а также асимптомных лиц с потенциальными источниками микроэмболии в сосуды мозга. Ранжирование больных на группы в зависимости от происхождения эмболов производилось на основании данных дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и трансторакальной эхокардиографии. Проанализированы сведения, полученные в результате комплексного ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у 269 пациентов (179 мужчин и 90 женщин) в возрасте от 33 до 80 лет (средний возраст – 62 года). На основании проведенного анализа физических характеристик микроэмболических сигналов с использованием статистических методов в группах пациентов в зависимости от предполагаемого источника проис-

хождения микроэмболов были получены классификационные уравнения функций для дифференцировки сигналов. Также проанализирован качественный признак – феномен “хвоста”.

**Ключевые слова:** транскраниальное доплеровское мониторирование, микроэмболические сигналы, ишемический инсульт, источники эмболии, артерио-артериальная эмболия, кардиальная эмболия, биофизические характеристики.

## ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о наличии концептуальной связи между поступлением эмболов в сосудистое русло мозговых артерий и, как следствие, различными неврологическими нарушениями. У асимптомных лиц эпизоды эмболии в церебральную циркуляторную систему могут сопутствовать (быть следствием) различным заболеваниям сердечно-сосудистой системы. По современным представлениям, причиной 10–15% всех эмболических ишемических инсультов яв-

Е.В. Шлык – врач ультразвуковой диагностики отдела новых методов диагностики и лечения инсульта НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ и СР РФ.

Адрес для корреспонденции: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, отдел новых методов диагностики и лечения инсульта. Шлык Екатерина Владимировна. Тел.: (499) 726-99-53. E-mail: info@stroke-russia.ru

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных (n = 269)

Показатели	Значения
Возраст, годы	62,3 ± 12,4
Пол	
мужчин	179 (66,5%)
женщин	90 (33,5%)
Наличие ишемического инсульта	199 (74,0%)
Патогенетический вариант ишемического инсульта:	
атеротромботический	51 (18,9%)
кардиоэмболический	24 (8,9%)
неустановленный	124 (46,1%)
Сторона ишемического инсульта:	
слева	113 (63,0%)
справа	65 (37,0%)
Локализация ишемического очага:	
каротидная система	178 (89,4%)
вертебробазилярная система	21 (10,6%)
Мерцательная аритмия	42 (15,6%)
Наличие искусственных клапанов	7 (2,6%)
Курение	64 (23,8%)
Сахарный диабет	27 (10%)
Артериальная гипертензия	189 (70,3%)
Ишемическая болезнь сердца	103 (38,3%)

ляется артерио-артериальная эмболия. В последние годы развитие артерио-артериальной эмболии у больных со стенозирующими поражениями сонных артерий может быть верифицировано путем транскраниального доплеровского мониторирования кровотока в средних мозговых артериях с детекцией микроэмболии [1–7].

Частота кардиоэмболического инсульта составляет до 20–30% от всех ишемических нарушений мозгового кровообращения, а у больных молодого возраста – до 40% [8, 9], что обосновывает значимость идентификации причин развития мозговой катастрофы с целью индивидуализации и повышения эффективности вторичной профилактики.

В соответствии с накопленными к настоящему времени сведениями достоверная дифференцировка микроэмболических сигналов (МЭС) по их биофизическим характеристикам в зависимости от источника происхождения невозможна [2, 3, 10]. Последнее связано не только с косвенным характером получаемых при ультразвуковом исследовании данных, но и с ограничением анализируемых параметров сигналов.

В то же время именно признаки, позволяющие разделять МЭС по происхождению (если таковые возможно выделить), могли бы лечь в основу более точного и объектив-

ного установления патогенетического варианта ишемического инсульта, а также оптимизировать индивидуализированные планы его вторичной профилактики. Целью исследования явилось выявление дифференциально-диагностических признаков сигналов от эмболов различного происхождения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены сведения о 269 пациентах, обследованных в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта в период с 2008 по 2010 гг. Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Всем включенным в исследование больным было выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), трансторакальная эхокардиография и транскраниальное доплеровское мониторирование мозговых артерий в режиме микроэмболодетекции длительностью 40 мин.

В табл. 2 и 3 представлены результаты дуплексного сканирования БЦА и данные, полученные при трансторакальной эхокардиографии.

При наличии у больного эхографических признаков атеросклеротического пораже-

Таблица 2. Результаты дуплексного сканирования БЦА (n = 269)

Показатели	Значения
Наличие эхографических признаков атеросклероза БЦА	189 (70,3%)
Признаки пристеночного тромбоза БЦА	15 (5,6%)
Наличие экосимптомов осложнений АСБ:	23 (12,2%)
кровоизлияние	6 (3,2%)
изъязвление	5 (2,6%)
кровоизлияние с изъязвлением	2 (1,1%)
атеротромбоз	10 (5,3%)

Таблица 3. Результаты трансторакальной эхокардиографии (n = 269)

Показатели	Значения
Наличие диастолической дисфункции	71 (26,4%)
Внутриполостные образования	6 (2,3%)
Патология клапанов	60 (22,3%)
Зоны гипо-, акинезии	16 (5,9%)
КДР, см	6,28 ± 1,09
КСР, см	3,82 ± 0,44
ФВ, %	61,3 ± 0,67

ния БЦА (по данным дуплексного сканирования) или пристеночного тромбоза БЦА и отсутствии потенциальных источников эмболии по данным трансторакальной эхокардиографии предполагалось артерио-артериальное происхождение микроэмболов. При обнаружении при трансторакальной эхокардиографии потенциальных источников эмболии (тромбов, опухолей в левых камерах, патологии клапанов, вегетаций на клапанах сердца, искусственных клапанов сердца) и отсутствии поражения БЦА предполагалось кардиальное происхождение эмболии. При наличии или отсутствии источников эмболии в сердце и БЦА одновременно источник эмболии расценивался как неизвестный.

По данным дуплексного сканирования БЦА при наличии у пациента атеросклероза без эхографических признаков присоединившегося тромбоза источником эмболии считались атеросклеротические бляшки (АСБ). При наличии эхографических признаков атеротромбоза или пристеночного тромбоза источником эмболии считалась фрагментация тромбов.

Транскраниальное доплеровское мониторирование кровотока в средних мозговых артериях в сегментах М1/М2 выполнялось на транскраниальной доплеровской системе Ангиодин 2К (БИОСС, Россия), оснащен-

ной программным обеспечением автоматической регистрации эмболов *WinPatient Expert 4.S738.edin*. Исследование осуществлялось двумя импульсными ультразвуковыми датчиками с частотой 2 МГц, расположенными на головном шлеме и плотно фиксированными в височной области. Идентификация МЭС осуществлялась методом автоматической детекции посредством специального программного обеспечения с последующим визуальным определением в соответствии с “золотым стандартом” и критериями, определенными рабочей группой Международного консенсуса по микроэмболодетекции [11]. Интенсивность микроэмболии определялась числом зарегистрированных сигналов в час в каждой из мониторируемых артерий. Для любого МЭС определялись длительность (мс), относительная мощность (дБ) и частота (Гц). Кроме того, во всех случаях учитывалось наличие или отсутствие феномена “хвоста” [12, 13].

Дуплексное сканирование сонных артерий проводилось на ультразвуковых системах Acuson Sequoia-512 и Acuson S2000 (Siemens, Германия). Исследование осуществлялось линейными датчиками с частотой 7–10 МГц в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с использованием цветового доплеровского кодирования и спектраль-

Таблица 4. Распределение МЭС в зависимости от источника происхождения

МЭС	Количество пациентов	Количество сигналов	Мощность, дБ	Длительность, мс	Частота, Гц
Всего	46	929	18,35 ± 5,89 5,80–37,40	15,16 ± 9,88 4,00–55,00	729,11 ± 357,69 103,00–1785,00
Кардиального происхождения	12	546	20,20 ± 5,38 7,90–31,10	18,92 ± 10,18 4,00–55,00	706,03 ± 351,61 140,00–1784,00
Артерио-артериального происхождения:	28	352	15,86 ± 5,67 5,80–37,40	10,07 ± 6,41 4,00–48,00	758,24 ± 365,66 103,00–1785,00
фрагментация АСБ	15	257	16,35 ± 6,08 5,80–37,40	10,28 ± 6,61 4,00–48,00	799,12 ± 380,22 103,00–1785,00
фрагментация тромбов	13	95	14,54 ± 4,14 8,70–32,90	9,51 ± 5,85 4,00–29,00	647,63 ± 297,72 164,00–1404,00
Неизвестного происхождения	6	31	13,93 ± 4,08 9,60–24,00	6,77 ± 5,09 4,00–18,00	804,94 ± 349,08 274,00–1543,00

ного доплеровского анализа с коррекцией угла между направлением ультразвуковых лучей и продольной осью сосуда.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием различных приемов описательной и аналитической статистики. После проверки на нормальность распределения количественных показателей с использованием теста Колмогорова–Смирнова обосновывалось использование параметрических либо непараметрических критериев. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), минимальных и максимальных значений. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ . Для сравнения средних выборочных значений использовался Т-критерий; для проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными по таблице сопряженности – непараметрический критерий  $\chi^2$ ; для исследования наличия и силы связей между выборками – ранговая корреляция Спирмена; для получения коэффициентов уравнений классификации МЭС различного происхождения – дискриминантный анализ и метод бинарной логистической регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 269 человек МЭС зарегистрированы у 46 (17,1%). Из 199 больных с ишемическим инсультом МЭС имели место у 40 (20,1%). Всего было зафиксировано 929 МЭС. В табл. 4 представлены значения биофизических характеристик МЭС из различных источников.

Получены достоверные отличия средних значений мощности ( $p < 0,05$ ) и длительности ( $p < 0,01$ ) МЭС артерио-артериального и кардиального происхождения. Среднее значение длительности МЭС кардиального происхождения оказалось значимо больше такового для МЭС артерио-артериального происхождения. При сравнении характеристик МЭС из различных источников артерио-артериальной эмболии (АСБ и тромбы в просветах мозговых артерий) выявлены достоверные различия мощности ( $p < 0,01$ ) и частоты ( $p < 0,01$ ) МЭС.

Для получения правил классификации МЭС в зависимости от источника происхождения был использован дискриминантный анализ, поскольку параметры носили количественный характер и подчинялись нормальному распределению. Были получены коэффициенты для биофизических характеристик МЭС, входящих в дискриминантную функцию:

$$F = 0,301 \times M + 0,768 \times D - 0,125 \times Ч,$$

где М – мощность (дБ), Д – длительность (мс), Ч – частота (Гц).

При использовании этой функции 70,5% наблюдений были классифицированы правильно. Необходимо отметить, что наибольший вес в данном уравнении имеет длительность (мс) МЭС, именно она в большей степени определяет, к какой группе относится микроэмбол – кардиального либо артерио-артериального происхождения. При применении бинарной логистической регрессии для данной выборки процент правильной классификации МЭС составил 74,5%. Получены коэффициенты для био-

Таблица 5. Характеристики МЭС в зависимости от наличия феномена "хвоста"

Биофизические характеристики МЭС	Наличие феномена "хвоста"	Отсутствие феномена "хвоста"	Коэффициент корреляции (r <sub>s</sub> )	p
Мощность, дБ	22,49 ± 5,70 5,80–37,40	15,73 ± 4,40 8,10–29,00	0,565	<0,01
Длительность, мс	21,07 ± 10,24 4,00–55,00	12,27 ± 8,74 4,00–49,00	0,477	<0,01
Частота, Гц	700,52 ± 340,88 146,00–1784,00	692,60 ± 362,47 103,00–1785,00	0,005	0,902

физических характеристик МЭС, входящих в уравнение регрессии:

$$P = 1/(1+e^{-z})z = 0,021 \times M + 0,123 \times D - 1,403.$$

Используя это уравнение, с точностью 74,5% можно предположить, к какой именно группе в зависимости от источника происхождения будут относиться зарегистрированные МЭС.

Использование вышеуказанных статистических методов для получения правил классификации МЭС из различных источников артерио-артериальной эмболии (АСБ, тромбов) не позволило получить достоверных отличий дискриминантной функции, а также приемлемого уровня доли правильно классифицированных МЭС как при дискриминантном анализе, так и при бинарной логистической регрессии.

В процессе сравнения МЭС из различных источников учитывались не только количественные параметры, но и наличие в структуре МЭС феномена "хвоста", являющегося следствием интенсивного отражения ультразвуковых волн от выражено неровной поверхности раздела сред, значительно отличающихся друг от друга величиной акустического сопротивления. Этот феномен имеет определенное клиническое и диагностическое значение. В табл. 5 представлены значения основных биофизических характеристик МЭС в зависимости от наличия феномена "хвоста".

Наличие феномена "хвоста" достоверно коррелирует с величинами мощности и длительности МЭС. Также получены достоверные отличия по частоте феномена "хвоста" в группах МЭС артерио-артериального и кардиального происхождения ( $\chi^2 = 12,196$ ,  $p < 0,001$ ). Данный феномен достоверно чаще наблюдался у МЭС кардиального происхождения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Доля больных с верифицированными методом транскраниального доплеровского мониторинга с микроэмболодетекцией признаками микроэмболии среди лиц с ишемическим инсультом в нашей выборке составляет 20,1%. Физические характеристики МЭС в зависимости от их источника не имели значимых различий. Таким образом, невозможно выделить значения параметров МЭС, которые могли бы быть пороговыми для классификации сигналов в зависимости от происхождения. На ранжирование МЭС на группы по источнику происхождения могут влиять одновременно все физические характеристики МЭС в большей или меньшей степени. Обоснованным является заключение, что для отличия МЭС из разных источников необходима функция, переменными в которой являются физические характеристики МЭС, а влияние каждой из переменных на процесс разделения будет определяться соответствующими коэффициентами.

Получены значимые различия средних значений длительности и мощности, что позволяет предположить отличия размеров микроэмболов артерио-артериального и кардиального происхождения, поскольку длительность является их косвенной характеристикой. Среднее значение длительности МЭС кардиального происхождения больше таковой МЭС артерио-артериального происхождения, что может свидетельствовать о том, что размер микроэмболов кардиального происхождения оказывается больше, чем микроэмболических частиц артерио-артериального происхождения. Поскольку мощность рассматривается как интегральная характеристика сигналов, то при отсутствии достоверных различий частоты мощность микроэмболов кардиального происхожде-

ния также оказывается выше таковой МЭС артерио-артериального происхождения, поскольку на ее величину оказывают влияние как структура, так и размеры частиц.

Выявленные достоверные отличия мощности и частоты при сравнении биофизических характеристик артерио-артериальных МЭС различного происхождения (из АСБ или тромбов), вероятно, отражают неодинаковую структуру этих эмболов. В связи с тем, что частота МЭС косвенно отражает акустические свойства микроэмболических частиц, фрагменты АСБ, по-видимому, являются более “плотными” по сравнению с фрагментами тромбов.

При использовании дискриминантного анализа и бинарной логистической регрессии для выявления правил классификации МЭС кардиального и артерио-артериального происхождения были получены коэффициенты для функций, переменными в которых являются их биофизические характеристики. Необходимо отметить, что методом бинарной логистической регрессии доля правильно классифицированных МЭС была выше и составляла 74,5% по сравнению с аналогичным значением, полученным методом дискриминантного анализа (70,5%). При использовании метода бинарной логистической регрессии коэффициент для частоты МЭС был равен нулю, что свидетельствует об отсутствии влияния этого параметра на проводимую классификацию. При использовании обоих статистических методов наибольшим весом обладала длительность МЭС, которая, по всей видимости, является ключевой в ранжировании микроэмболических частиц кардиального и артерио-артериального происхождения. Следовательно, основное значение в данном разделении имеет размер частиц.

Для классификации МЭС от артерио-артериальных эмболов разной природы получены относительно низкие значения доли правильно классифицированных случаев при проведении скользящего контрольного анализа. Вероятно, это может быть связано с выраженной гетерогенностью группы МЭС артерио-артериального происхождения, которые могут представлять собой фрагменты в основном фиброзного компонента АСБ, образующиеся в результате изъязвления и (или) кровоизлияния в АСБ, кальцинатов, относительно более плотных

по структуре, так и фрагменты тромбов, осложняющих течение атеросклеротического поражения или существующих изолированно в БЦА [14].

Достоверная корреляция между наличием феномена “хвоста” и мощностью и длительностью МЭС подтверждает его связь с более высокими значениями мощности и частоты. Кроме того, оценка МЭС различного происхождения показала, что феномен “хвоста” достоверно чаще наблюдается у микроэмболов кардиального происхождения. Учитывая его природу [12, 13], можно предположить, что возникновение данного спектрального эффекта связано с характеристиками поверхности микроэмбола. Поскольку среди МЭС кардиального происхождения встречаются газовые микропузырьки, вероятно, что именно такие микроэмболы с относительно ровной поверхностью раздела сопровождаются появлением описанного спектрального феномена при транскраниальном доплеровском мониторинге с микроэмболодетекцией.

Наибольшее значение при классификации микроэмболов кардиального и артерио-артериального происхождения имеет длительность, которая косвенно отражает размеры микроэмболических частиц. Таким образом, одним из ключевых моментов дифференцировки МЭС является их размер. Косвенные характеристики размера кардиальных микроэмболов достоверно больше таковых у артерио-артериальных. Методом дискриминантного анализа получена функция, включающая все физические характеристики микроэмболов с определенным весом каждой из них, при использовании которой точность классификации эмболии в зависимости от источника происхождения составила 70,5%; бинарной логистической регрессии – 74,5%.

Кроме того, второй метод отражал отсутствие влияния частоты на принадлежность МЭС к той или иной группе. Последнее позволяет предположить отсутствие значимых различий структурных свойств микроэмболов кардиального и артерио-артериального происхождения.

Феномен “хвоста” достоверно чаще встречается при регистрации МЭС кардиального происхождения, что, по-видимому, связано с преобладанием среди них газовых микропузырьков с ровной поверхностью.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время представляется возможным определение источника эмболии на основании совокупности данных, полученных с использованием современных ультразвуковых методов диагностики. Анализ количественных и качественных показателей МЭС выявляет отличия физических характеристик микроэмболов различного происхождения. Основываясь на отличиях биофизических характеристик МЭС, возможно использование комплексных функций классификации, которые с определенной точностью позволяют дифференцировать эти сигналы.

Представление о конкретном источнике эмболии может существенно облегчить, а в некоторых случаях – объективизировать патогенетический вариант ишемического инсульта и индивидуализировать подходы к проведению его вторичной профилактики.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Blaser T., Glanz W., Krueger S. et al. Time period required for transcranial Doppler monitoring of embolic signals to predict recurrent risk of embolic transient ischemic attack and stroke from arterial stenosis // *Stroke*. 2004. V. 35. № 9. P. 2155–2159.
- Dinapoli V.A., Rosen C.L., Nagamine T., Crocco T. Selective MCA occlusion: a precise embolic stroke model // *J. Neurosci. Methods*. 2006. V. 154. №№ 1–2. P. 233–238.
- Gucuyener D., Uzuner N., Ozkan S. et al. Micro embolic signals in patients with cerebral ischaemic events // *Neurol. India*. 2001. V. 49. № 3. P. 225–230.
- Poppert H., Sadikovic S., Sander K. et al. Embolic signals in unselected stroke patients: prevalence and diagnostic benefit // *Stroke*. 2006. V. 37. № 8. P. 2039–2043.
- Ritter M.A., Dittrich R., Thoenissen N. et al. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature // *J. Neurol*. 2008. V. 255. № 7. P. 953–961.
- Segura T., Serena J., Castellanos M. et al. Embolism in acute middle cerebral artery stenosis // *Neurology*. 2001. V. 56. № 4. P. 497–501.
- Telman G., Kouperberg E., Schlesinger I. et al. Cessation of microemboli in the middle cerebral artery after a single dose of aspirin in a young patient with emboliogenic lacunar syndrome of carotid origin // *Isr. Med. Assoc. J*. 2006. V. 8. № 10. P. 724–725.
- Cujec B., Mainra R., Johnson D.H. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks // *Can. J. Cardiol*. 1999. V. 15. № 1. P. 57–64.
- Iguchi Y., Kimura K., Hayashi K. et al. Spontaneous recanalization at subacute phase of stroke may be dramatic: A case report // *J. Neurol. Sci*. 2007. V. 252. № 1. P. 92–95.
- Inzitari D., Eliasziw M., Gates P. et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // *N. Engl. J. Med*. 2000. V. 342. № 23. P. 1693–1700.
- Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium // *Stroke*. 1995. V. 26. № 6. P. 1123.
- Georgiadis D., Uhlmann F., Schorch A. et al. Postembolic spectral patterns of Doppler microembolic signals // *Cerebrovasc. Dis*. 2003. V. 16. № 3. P. 253–256.
- Furui E., Hanzawa K., Ohzeki H. et al. “Tail sign” associated with microembolic signals // *Stroke*. 1999. V. 30. № 4. P. 863–866.
- Tegos T.J., Sabetai M.M., Nicolaidis A.N. et al. Correlates of embolic events detected by means of transcranial Doppler in patients with carotid atheroma // *J. Vasc. Surg*. 2001. V. 33. № 1. P. 131–138.

## ***Diagnostic Signs of Arterial and Cardiac Microembolism during Transcranial Doppler Monitoring of Blood Flow in Cerebral Arteries***

*E.V. Shlyk*

*The purpose of the research was to reveal the diagnostic signs of embolus signals from different sources. The information of examination results of patients with sharp cerebral ischemic events and asymptomatic patients with potential sources of cerebral arteries embolism was included to research. Ranging of patients on groups depending on the embolism sources was done according to brachiocephalic arteries duplex scanning and transthoracic echocardiography. The data of brachiocephalic arteries ultrasound investigation of 269 patients (179 men and 90 women) aged from 33 to 80 years (mean age – 62 years) was analyzed. Analysis of physical characteristics of microembolic signals with the help of statistical methods depending on suspected source of microembolism was done. The classification equations of functions for signals differentiation were received. Also the qualitative sign (a “tail sign”) was analyzed.*

**Key words:** *transcranial Doppler monitoring, microembolic signals, ischemic stroke, sources of embolism, arterial source of embolism, cardiac source of embolism, and biophysical characteristics.*