

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.831-005.4-036.11-036.87-07

МИКРОЭМБОЛИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА ИЛИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКИ

Рыбалко Н.В., Виноградов О.И., Кузнецов А.Н.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Эмболический характер инсульта является ведущим патогенетическим механизмом фокального ишемического повреждения вещества головного мозга. Метод доплерографической детекции микроэмболических сигналов (МЭС) широко применяется у пациентов со стенозами каротидных артерий. Несмотря на наличие связи между эмболией в церебральных артериях и высоким риском развития ишемического инсульта, клиническое применение метода доплерографической детекции МЭС остается не определенным.

Целью исследования явилось определение прогностической значимости МЭС как независимого предиктора атеротромботического ишемического инсульта, так и в сочетании с другими анамнестическими и клиническими характеристиками. Материал и методы. В исследование включены 185 пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Критерием включения было наличие атеротромботического патогенетического подтипа ишемического инсульта (стеноз левой / правой внутренней сонной артерии более 50%).

Результаты. Наличие МЭС в церебральном сосудистом русле является независимым фактором риска развития повторного ишемического инсульта. МЭС в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и при отсутствии терапии статинами являются факторами, определяющими высокую вероятность развития повторной артерио-артериальной эмболии из каротидного источника. Проведенный многофакторный пошаговый анализ и разработка дискриминантного неравенства позволили выявить группу пациентов высокого риска развития повторных церебральных ишемических осложнений.

Заключение. МЭС в сочетании с ИБС и при отсутствии терапии статинами являются предиктором развития таких церебральных осложнений эмболического характера, как сосудистая смерть, инсульт или транзиторная ишемическая атака.

Ключевые слова: атеросклероз каротидных артерий; транскраниальная доплерография; церебральная эмболия; микроэмболические сигналы; сосудистые церебральные осложнения.

Для цитирования: Неврологический журнал. 2015; 20 (5): 14–18.

MICROEMBOLIC SIGNALS IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS AS THE PREDICTOR OF SUBSEQUENT ISCHEMIC STROKE OR TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

RYBALKO N.V., VINOGRADOV O.I., KUZNETSOV A.N.

N.I. Pirogov National medical Surgical Centre, Moscow, Russia

Cerebral embolism is known to be common cause of stroke. Microemboli monitoring is now widely used in patients with ischemic cerebrovascular disease. Although the presence of microemboli in cerebral blood flow correlates with the potential risk of ischemic stroke, the real clinical significance of microembolic signals (MES) remains unclear.

Purposes: to evaluate MES both as an independent predictor and in association with anamnestic and clinical features factor of ischemic stroke.

Materials and methods. One hundred and eighty five (185) patients with acute atherothrombotic ischemic stroke (internal carotid artery stenosis more 50%) were enrolled into the study.

Results. MES is an independent marker of repeated ischemic stroke. MES in association with ischemic heart disease and lack of previous statin therapy is a risk factor of repeated artery-to-artery embolism from the carotid plaque. The multivariate analysis and discriminated inequality revealed the patients group with high risk of subsequent ischemic cerebral events.

Conclusion. MES in combination with ischemic heart disease and lack of previous statin therapy are predictors of such embolic cerebral complications as vascular death, ischemic stroke or TIA.

Key words: carotid atherosclerosis; transcranial Doppler; cerebral embolism; cerebral microemboli; cerebral ischemic vascular complications.

For citation: Nevrologicheskiy zhurnal. 2015; 20 (5): 14–18.

Ишемический инсульт остается ведущей причиной инвалидизации и второй причиной смертности во всем мире [1–3]. Определение механизма развития инсульта, а также выявление факторов риска данной патологии являются необходимым условием

для эффективной терапии и профилактики повторных ишемических событий.

По данным разных авторов, эмболия в церебральные артерии является причиной примерно 50% всех ишемических инсультов, являясь ведущим патогене-

тическим механизмом их развития [3–5]. К эмболическим инсультам можно отнести кардиоэмболические инсульты, атеротромбоэмболические инсульты, развившиеся вследствие артерио-артериальной эмболии, а также часть лакунарных инсультов.

Доля атеротромбоэмболического инсульта занимает около 22% в структуре всех ишемических инсультов [3, 5, 6]. Одним из главных механизмов развития инсульта при данном подтипе является отрыв тромботических масс с поверхности атеросклеротической бляшки, расположенной в экстра- или интракраниальных отделах церебральных артерий и эмболия в дистальные ветви.

Было показано, что транскраниальный доплеровский мониторинг позволяет регистрировать микроэмболические сигналы (МЭС) в интракраниальных мозговых артериях. Несмотря на то что данные сигналы не имеют клинических проявлений и являются асимптомными, они могут иметь большое значение в выявлении пациентов с высоким риском развития последующего инсульта [7–9].

В ряде исследований, включая систематические обзоры и метаанализы, установлено, что асимптомные МЭС при мониторинге средней мозговой артерии (СМА) регистрируются у большого количества пациентов с симптомными стенозами крупных каротидных артерий, и наличие данных сигналов является предиктором возникновения как собственно инсульта, так и комбинированной конечной точки инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) [4, 8–16]. Также было показано, что наличие у пациентов с атеросклеротическими изменениями брахиоцефальных артерий МЭС в церебральном сосудистом русле ассоциируется с высокой степенью стенозирования артерий (более 70%) [17–19] и наличием изъязвления в атеросклеротической бляшке, приводящим к ее фрагментации [14, 20–23].

Несмотря на многочисленные проведенные исследования, клиническое применение доплеровской детекции МЭС в церебральном сосудистом русле не находит широкого распространения. Одной из причин может быть отсутствие уверенности в прогностической значимости метода, а также необходимость комплексного подхода к данной проблеме, учитывая другие факторы риска развития церебральных ишемических событий. В связи с этим весьма актуальна проблема выделения группы пациентов высокого риска развития повторных ишемических инсультов или ТИА, используя данные доплеровской детекции МЭС.

Таблица 1

Базовые анамнестические и клиничко-диагностические характеристики пациентов

Анамнестические и клиничко-диагностические характеристики	Число пациентов
Мужской пол	123 (66%)
Возраст старше 60 лет	125 (67%)
Курение	138 (75%)
Гипертоническая болезнь в анамнезе	170 (92%)
Сахарный диабет в анамнезе	42 (23%)
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	140 (76%)
Степень стеноза:	
50–79%	79 (43%)
80–89%	77 (42%)
90–99%	27 (15%)
Ультразвуковые характеристики бляшки:	
гипоэхогенная	53 (29%)
гиперэхогенная	61 (33%)
гетерогенная (осложненная)	70 (38%)
Стеноз контралатеральной ВСА	175 (95%)
Наличие МЭС в церебральных артериях	38 (21%)
Антитромботическая терапия до исследования	85 (46%)
Прием статинов до исследования	40 (22%)

Целью исследования явилось определение прогностической значимости МЭС как независимого предиктора развития ангиогенной церебральной эмболии, так и в сочетании с другими анамнестическими и клиническими характеристиками.

Пациенты и методы исследования

В исследовании принимали участие 185 пациентов (123 мужчины и 62 женщины; средний возраст $65,0 \pm 3,4$ года) в остром периоде ишемического инсульта. Все пациенты находились на обследовании и лечении в нейрососудистом отделении Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова с 2012 г. по 2014 г.

Критерием включения явилось наличие стеноза левой/правой внутренней сонной артерии (ВСА) 50% и более (по шкале NASCET) при отсутствии потенциальных кардиальных источников эмболии.

Большинство включенных пациентов были мужского пола и относились к старшей возрастной группе (старше 60 лет). Обращает на себя внимание высокий процент выявления таких факторов, как курение, наличие гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам при поступлении проводили дуплексное сканирование интра- и экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, билатеральный доплеровский мониторинг с регистрацией МЭС, трансторакальную эхокардиографию, электрокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Сведения об авторах:

Рыбалко Наталья Владимировна (Rybalko Natalia) – канд. мед.наук, доц. каф. неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rybalko_dr@mail.ru
Виноградов Олег Иванович (Vinogradov Oleg) – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

Кузнецов Алексей Николаевич (Kuznetsov Alexey) – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

Таблица 2

Таблица сопряженности – наличие МЭС и осложнений ($p < 0,000$). Частотный анализ в подгруппах – критерий χ^2

Тесты χ^2	Зависимость наличия МЭС и осложнений при проведении теста χ^2		
	χ^2	степень свободы	p
Пирсона χ^2	19,19293	сс = 3	0,00025
М-П χ^2	15,97141	сс = 3	0,00115

Селективная церебральная ангиография была проведена 48 (25%) пациентам, магнитно-резонансная ангиография головного мозга – 56 (30%) пациентам.

У обследуемой группы пациентов преобладали стенозирующие поражения от 50 до 89%, у 70 (38%) пациентов отмечались атеросклеротические бляшки, осложненные изъязвлением или кровоизлиянием.

Несмотря на наличие у пациентов диагностированных гемодинамически значимых (более 50%) стенозирующих поражений брахиоцефальных артерий, осложнившихся развитием ангиогенного ишемического инсульта, на момент поступления в стационар менее четверти пациентов получали терапию статинами и около половины пациентов – антитромботическую терапию.

Исследование являлось проспективным, период наблюдения за пациентами составил 1 год, в течение которого всем пациентам проводился билатеральный доплеровский мониторинг СМА с регистрацией МЭС при поступлении, через 10 дней, 6 и 12 мес.

Длительность исследования составляла 1 ч. Использовался доплерограф СОНОМЕД-300М фирмы Спектрмед (Россия). Инсонация СМА проводилась на глубине $50,3 \pm 0,5$ мм датчиком 2 МГц. Детекция МЭС осуществлялась в соответствии с критериями, принятыми на 9-й Международной конференции по вопросам церебрального гемодинамики [24]. Ультразвуковой доступ к лоцируемой СМА осуществляли через височное акустическое окно. Автоматическую дифференцировку МЭС и артефактов проводили двухглубинным методом. После окончания исследования всю запись анализировали для дифференцировки МЭС в режиме off-line. Дифференцировку состава МЭС на газовую и материальную проводили с вычислением индекса модуляции частоты (ИМЧ). Только определенные и четко верифицированные МЭС материальной природы (ИМЧ < 1000) использовались для дальнейшего статистического анализа.

В зависимости от факта регистрации МЭС в церебральном сосудистом русле в течение года наблюдения все пациенты были разделены на 2 группы: МЭС-«негативная» группа 147 (79%) пациентов, у которых не было отмечено микроэмболизации в церебральном сосудистом русле, и МЭС-«позитивная» – 38 (21%) пациентов с зарегистрированными МЭС.

Кроме того, у пациентов двух групп в течение года регистрировались церебральные ишемические

Таблица 3

Распределение осложнений в зависимости от регистрации МЭС

Группа	Нет осложнений	Сосудистая смерть	Ипсилатеральный инсульт	ТИА	Итого
МЭС-«негативная»	140 (93%)	0 (0%)	2 (1%)	4 (2%)	147
МЭС-«позитивная»	33 (87%)	1 (3%)	2 (5%)	2 (5%)	38
Всего...	173	1	4	7	185

осложнения: сосудистая смерть, повторный ишемический инсульт и/или ТИА в ипсилатеральном сосудистом бассейне. Факт повторного ишемического инсульта подтверждался или опровергался путем проведения неврологического осмотра и данных КТ/МРТ головного мозга. Факт ТИА подтверждался отсутствием острых ишемических изменений при проведении нейровизуализации и регрессом очаговой неврологической симптоматики в течение суток.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы SPSS 13 с использованием бинарной логистической регрессии (ROC-анализа), многомерного пошагового анализа, коэффициента Стьюдента и ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При проведении доплеровского мониторинга СМА за весь период наблюдения было зарегистрировано 123 МЭС материальной природы, основная доля которых (107 МЭС (87%)) обнаруживались в течение первых 3 сут развития ишемического инсульта. Статистическая связь между наличием МЭС в церебральных артериях и осложнениями эмболического характера (сосудистая смерть, повторный ишемический инсульт и/или ТИА в ипсилатеральном сосудистом бассейне) была подтверждена с применением теста χ^2 (табл. 2).

В табл. 3 представлено распределение сосудистых эмболических осложнений, возникших в течение всего периода наблюдения. Различия по частоте осложнений между двумя группами достигало уровня статистической значимости ($p < 0,005$). В группе пациентов с зарегистрированными МЭС отмечались следующие сосудистые события: 2 (5%) пациента перенесли повторный ипсилатеральный инсульт, у 2 (5%) пациентов отмечались ТИА, а также была зарегистрирована одна смерть от сосудистой патологии. Пациент умер на 5-е сутки от повторного ишемического инсульта в ипсилатеральном бассейне ВСА, микроэмболическая нагрузка на головной мозг составляла более 10 МЭС в час.

У пациентов с выявленными МЭС частота развития ишемического инсульта и ТИА в течение года составила 1 и 2% соответственно.

Таким образом, обнаружение МЭС у пациентов с симптомным атеросклеротическим стенозом ка-

Таблица 4

Функции классификации

Показатель	Подгруппа		Коэффициент
	без осложнений	с осложнениями	
МЭС	2,27143	5,76376	3,492
Стагино-терапия в анамнезе	2,86856	0,99108	-1,877
ИБС в анамнезе	5,83019	7,61252	1,782
Константа	-4,33854	-6,25715	1,919

ротидных артерий можно расценивать в качестве маркера повторного сосудистого события, а частота возникновения сосудистых церебральных ишемических событий выше в группе пациентов с выявленными МЭС ($p < 0,005$).

Для определения прогностической значимости МЭС в сочетании с другими факторами риска развития артерио-артериальной эмболии из каротидного источника нами был выполнен многомерный пошаговый анализ.

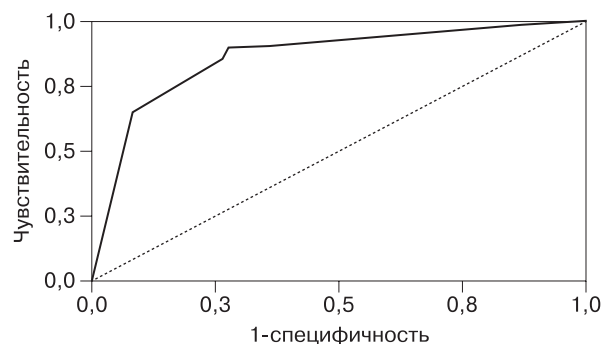
В дискриминантный анализ, кроме фактора регистрации МЭС в церебральном сосудистом русле, были включены следующие показатели: пол, возраст, курение, ГБ, сахарный диабет и ИБС в анамнезе, степень стеноза каротидной артерии, ультразвуковые характеристики атеросклеротической бляшки, наличие стеноза контралатеральной ВСА, терапия антитромботическими препаратами и статинами на догоспитальном этапе.

При проведении данного анализа получены корреляции факта регистрации МЭС ($p < 0,001$), диагноза ИБС в анамнезе ($p < 0,05$) и отсутствия статинотерапии ($p < 0,01$) с повторными сосудистыми событиями (сосудистая смерть, ипсилатеральный инсульт или ТИА). Для каждого показателя был вычислен соответствующий обобщенный коэффициент функции классификации (табл. 4).

Для определения комплексного влияния факта детекции МЭС в совокупности с другими выявленными маркерами повторных сосудистых событий был проведен многофакторный пошаговый анализ с разработкой дискриминантного неравенства, позволяющего выявить группу лиц среди пациентов с симптомным каротидным стенозом, имеющую высокий риск развития повторных сосудистых событий в течение года после первичного события ($p < 0,001$):

$3,492 * \text{МЭС} (0 - \text{нет}, 1 - \text{да}) - 1,877 * \text{прием статинов до исследования} (0 - \text{нет}, 1 - \text{да}) + 1,782 * \text{ИБС} (0 - \text{нет}, 1 - \text{да}) > 1,919$.

Таким образом, пациенты с вычисленным коэффициентом более 1,9 можно отнести к группе высокого риска развития таких повторных ишемических церебральных событий, как сосудистая смерть, ипсилатеральный инсульт или ТИА. Пациенты с коэффициентом менее 1,9 относятся к группе низкого риска данных событий.



ROC-кривая чувствительности и специфичности модели.

Площадь под ROC-кривой составила 0,861; доверительный интервал (0,773–0,949), точность 84,3%. Была вычислена наиболее оптимальная точка разделения 1,9, определяющая чувствительность 85% и специфичность 74%.

Для подтверждения возможности использования модели в клинической практике был выполнен анализ чувствительности и специфичности с использованием ROC-анализа (см. рисунок).

Обсуждение

Согласно данным литературы, атеросклеротическое поражение каротидных артерий ассоциируется с высоким риском развития церебральных сосудистых событий. Ежегодный риск развития инсульта у пациентов с асимптомным атеросклерозом составляет 5%, тогда как симптомный атеросклероз каротидных артерий приводит к увеличению риска повторных ишемических событий (до 15% ежегодно) [6, 8]. Доминирующую роль при этом играет эмболический механизм, поскольку даже мелкие нестабильные атеросклеротические бляшки, не вызывающие значимых гемодинамических изменений, но продуцирующие микроэмболы, могут приводить к острому ишемическому событию [4]. Риск повторных ишемических эмболических состояний у пациентов, уже перенесших ишемический инсульт, также очень высок [8, 17]. В связи с этим крайне важным является определение ранних предикторов развития подобных осложнений.

В нашем исследовании микроэмболические сигналы при проведении доплеровского мониторинга СМА регистрировались у 21% пациентов в остром периоде ишемического инсульта, большинство из которых обнаруживались в течение первых 3 сут. Это соотносится с ранее полученными данными российских и зарубежных исследователей, которые показали, что МЭС у пациентов с симптомным атеросклеротическим стенозом каротидных артерий выявляются в 22–52% наблюдений, и наибольшая вероятность их детекции существует в первые дни после развития ишемического церебрального события [2, 7, 9, 15, 25].

Проведенное нами исследование подтверждает тот факт, что регистрация МЭС является независимым маркером увеличения риска развития таких повторных артерио-артериальных эмболических событий,

как ипсилатеральный инсульт, ТИА или сосудистая смерть. Однако известно, что не у всех пациентов с выявленными МЭС в церебральных артериях развивается инсульт и/или ТИА [19]. Вероятно, это связано с влиянием дополнительных факторов, увеличивающих или уменьшающих риск ишемических событий. Нами была разработана модель, позволяющая проводить комплексную оценку значимых факторов, коррелирующих с частотой повторных инсультов и/или ТИА, а также сосудистой смерти, и выявлять пациентов, относящихся к группе высокого риска данных осложнений.

Комплексная оценка факторов риска развития инсульта с использованием разработанной нами модели у пациента, уже перенесшего ишемический инсульт, позволит выявить, а значит получить возможность воздействия на наиболее значимые для прогноза факторы, тем самым максимально возможно снизить риск развития повторных эмболических осложнений.

Выводы

1. Наличие МЭС в церебральном сосудистом русле является значимым независимым маркером повышения риска развития повторного сосудистого события.
2. Факт регистрации МЭС в СМА в сочетании с наличием у пациента диагноза ИБС и при отсутствии терапии статинами является предиктором развития таких церебральных осложнений эмболического характера, как сосудистая смерть, ипсилатеральный инсульт или ТИА.
3. Полученное дискриминантное неравенство позволяет выделить пациентов высокого риска повторного острого церебрального ишемического события эмболического характера. Критерий отнесения пациентов к данной подгруппе – коэффициент дискриминантного неравенства более 1,9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 6: 4–10.
2. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. *Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 272.
3. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute stroke: Definitions for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 2: 35–41.
4. Babikian V., Wijman C., Hyde C., Cantelmo N. et al. Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. *Stroke*. 1997; 28: 1314–8.
5. Bogiatzi C., Wannarong T. A., McLeod I., Heisel M. et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology*. 2014; 42: 243–51.
6. Weimar C., Stausberg J., Krauwinkel K., Wagner M. et al. Deutsche Schlaganfall-Datenbank. Diagnosis related groups in stroke treatment. An analysis from the stroke data bank of the

German Stroke Foundation. *Dtsch. Med. Wschr.* 2002; 127: 1627–32.

7. Шлык Е.В. Микроэмболия в церебральные артерии в острейшем периоде ишемического инсульта (комплексное ультразвуковое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2012.
8. King A., Markus H.S. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009; 40: 3711–7.
9. 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; 255(7): 953–61.
10. Spencer M., Thomas G., Nicholls S., Sauvage L. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1990; 21: 415–23.
11. Tegeler C., Burke G., Dalley G., Stump D. Carotid emboli predict poor outcome in stroke. *Stroke*. 1993; 24: 186.
12. Valton L., le Traon A.P., Massabuau P., Géraud G. Microembolic Signals and Risk of Early Recurrence in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 1998; 29: 2125–8.
13. Valton L., Larrue V., Pavy le Traon A., Geraud G., Be's A. Microembolism in patients with recent cerebral ischemia and aortic arch atheroma. In: *New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology*. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1997: 429–34.
14. Valton L., Larrue V., Arrue P., Geraud G., Be's A. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis: correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke*. 1995; 26: 813–5.
15. Valton L., Larrue V., Pavy le Traon A., Geraud G. Cerebral microembolism in patients with stroke or transient ischaemic attack as a risk factor for early recurrence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997; 63: 784–7.
16. Serena J., Segura T., Roquer J., García M., Castillo J. The AR-TICO study: identification of patients at high risk of vascular recurrence after a first non-cardioembolic stroke. *BMC Neurol.* 2015; 15: 278.
17. Eicke B., von Lorentz J., Paulus W. Embolus detection in different degrees of carotid disease. *Neurol. Res.* 1995; 17: 181–4.
18. Siebler M., Sitzer M., Rose D., Benefeldt D., Steinmetz H. Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. *Brain*. 1993; 116: 1005–15.
19. Zuromskis T., Wetterholm R., Lindqvist J. et al. Prevalence of micro-emboli in symptomatic high grade carotid artery disease: a transcranial Doppler study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008; 35(5): 534–40.
20. Moustafa R.R., Izquierdo-Garcia D., Fryer T.D. et al. Carotid plaque inflammation is associated with cerebral microembolism in patients with recent transient ischemic attack or stroke: a pilot study. *Circulation*. 2010; 536–41.
21. Sitzer M., Müller W., Siebler M., Hort W. et al. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1995; 26: 1231–3.
22. Spence J.D., Tamayo A., Lownie S.P., Ng W.P., Ferguson G.G. Absence of microemboli on transcranial doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005; 36: 2373–8.
23. Van Lammeren G.W., Van De Mortel R.H., Visscher M., Pasterkamp G. Spontaneous preoperative microembolic signals detected with transcranial Doppler are associated with vulnerable carotid plaque characteristics. *J. Cardiovasc. Surg.* 2014; 55: 375–80.
24. Consensus Committee of Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium / Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke*. 1995; 26: 1123.
25. Georgiadis D., Lindner A., Manz. Et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke*. 1997; 28: 203–1207.

REFERENCES

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. Problem of stroke in Russian Federation: time of active collaboration. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im S.S. Korsakova*. 2007; 6: 4–10. (in Russian)
2. Shevchenko Yu.L., Odinak M.M., Kuznetsov A.N., Erofeev A.A. *Cardiogenic and Angiogenic Cerebral Embolic Stroke*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
3. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute stroke: Definitions for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 2: 35–41.
4. Babikian V., Wijman C., Hyde C., Cantelmo N. et al. Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. *Stroke*. 1997; 28: 1314–8.
5. Bogiatzi C., Wannarong T. A. McLeod I., Heisel M. et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology*. 2014; 42: 243–51.
6. Weimar C., Stausberg J., Kraywinkel K., Wagner M. et al. Deutsche Schlaganfall-Datenbank. Diagnosis related groups in stroke treatment. An analysis from the stroke data bank of the German Stroke Foundation. *Dtsch. Med. Wschr*. 2002; 127: 1627–32.
7. Shlyk E.V. *Micrembolism in Cerebral Arteries in Acute Ischemic Stroke Period (Complex Ultrasound Research): Diss.* Moscow; 2012. (in Russian)
8. King A., Markus H.S. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009; 40: 3711–7.
9. 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; 255(7): 953–61.
10. Spencer M., Thomas G., Nicholls S., Sauvage L. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1990; 21: 415–23.
11. Tegeler C., Burke G., Dalley G., Stump D. Carotid emboli predict poor outcome in stroke. *Stroke*. 1993; 24: 186.
12. Valton L., le Traon A.P. Massabuau P. Géraud G. Microembolic Signals and Risk of Early Recurrence in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 1998; 29: 2125–8.
13. Valton L., Larrue V., Pavy le Traon A., Géraud G., Be's A. Microembolism in patients with recent cerebral ischemia and aortic arch atheroma. In: *New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology*. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1997: 429–34.
14. Valton L., Larrue V., Arrue' P., Géraud G., Be's A. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis: correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke*. 1995; 26: 813–5.
15. Valton L., Larrue V., Pavy le Traon A., Géraud G. Cerebral microembolism in patients with stroke or transient ischaemic attack as a risk factor for early recurrence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997; 63: 784–7.
16. Serena J., Segura T., Roquer J., García M., Castillo J. The AR-TICO study: identification of patients at high risk of vascular recurrence after a first non-cardioembolic stroke. *BMC Neurol*. 2015; 15: 278.
17. Eicke B., von Lorentz J., Paulus W. Embolus detection in different degrees of carotid disease. *Neurol. Res*. 1995; 17: 181–4.
18. Siebler M., Sitzer M., Rose D., Benefeldt D, Steinmetz H. Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. *Brain*. 1993; 116: 1005–15.
19. Zuromskis T., Wetterholm R., Lindqvist J. et al. Prevalence of micro-emboli in symptomatic high grade carotid artery disease: a transcranial Doppler study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2008; 35(5): 534–40.
20. Moustafa R.R., Izquierdo-Garcia D., Fryer T.D. et al. Carotid plaque inflammation is associated with cerebral microembolism in patients with recent transient ischemic attack or stroke: a pilot study. *Circulation*. 2010; 536–41.
21. Sitzer M., Müller W., Siebler M., Hort W. et al. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1995; 26: 1231–3.
22. Spence J.D., Tamayo A., Lownie S.P., Ng W.P., Ferguson G.G. Absence of microemboli on transcranial doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005; 36: 2373–8.
23. Van Lammeren G.W., Van De Mortel R.H., Visscher M., Pasterkamp G. Spontaneous preoperative microembolic signals detected with transcranial Doppler are associated with vulnerable carotid plaque characteristics. *J. Cardiovasc. Surg*. 2014; 55: 375–80.
24. Consensus Committee of Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium / Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke*. 1995; 26: 1123.
25. Georgiadis D., Lindner A., Manz. Et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke*. 1997; 28: 203–1207.

Адрес нового сайта журнала:
<http://nevjournal.medlit.ru/index.php/jour/index>