

# Подходы к классификации микроэмболических сигналов, регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта

Е.В. Орлова, А.Б. Бердалин, В.Г. Лелюк

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Единственным неинвазивным методом объективизации церебральной эмболии является транскраниальный доплеровский мониторинг (ТКДМ) с микроэмболодетекцией (МЭД). В настоящее время отсутствует единый признанный подход к классификации регистрируемых микроэмболических сигналов (МЭС), который мог бы использоваться в практической медицине.

**Цель исследования** — изучение биофизических характеристик МЭС, регистрируемых у пациентов, перенёвших ишемический инсульт, а также подходов к дифференцировке микроэмболов по структуре и источнику происхождения для повышения диагностической точности метода и снижения риска возникновения повторных ишемических событий.

**Материалы и методы.** Критерием включения в исследование было наличие признаков МЭС при ТКДМ с МЭД. Были включены сведения о 28 пациентах (9 женщин и 19 мужчин; средний возраст  $58 \pm 13$  лет) с ишемическим инсультом. Для каждого МЭС учитывали мощность, длительность, частоту, рассчитывали энергетический индекс.

**Результаты.** Всего зарегистрировано 938 МЭС. Пограничные значения биофизических характеристик МЭС у пациентов с кардиоэмболическим и со всеми остальными патогенетическими вариантами инсульта: средняя мощность 14,65 дБ, средняя продолжительность 9,45 мс, средний энергетический индекс 0,16 Дж. Характерные значения мощности МЭС, регистрируемых у пациентов с мерцательной аритмией, — более 13 дБ. Пограничное значение частоты МЭС, разделяющее микроэмболы по акустической плотности, — 650 Гц.

**Заключение.** Полученные данные могут способствовать дальнейшему решению задачи, связанной с поиском оптимальных значений границ диапазонов биофизических характеристик МЭС различного происхождения, для формирования единого подхода к их классификации, что позволит повысить диагностическую ценность практического применения ТКДМ с МЭД при инсульте.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; микроэмболические сигналы; кардиоэмболический инсульт; мерцательная аритмия

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (протокол № 04/06-06-22 от 06.06.2022).

**Благодарность.** Выражаем признательность Е.Ю. Медведковой, П.Ю. Шаврею, Н.М. Медведевой за участие в формировании базы данных пациентов.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках Государственного задания № 388-00083-22-00 от 30.12.2021, регистрационный номер НИР 122022100113-7 от 21.02.2022.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10. ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России. E-mail: ekaterina.shlyk@gmail.com. Орлова Е.В.

**Для цитирования:** Орлова Е.В., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Подходы к классификации микроэмболических сигналов, регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(3):74–82.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.9>

Поступила 25.07.2022 / Принята в печать 22.09.2022 / Опубликовано 25.09.2023

## Approaches to Classification of Microembolic Signals in Patients Recovering from Ischemic Stroke

Ekaterina V. Orlova, Alexandr B. Berdalin, Vladimir G. Lelyuk

Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** Microembolus detection by transcranial Doppler (TCD) is the only non-invasive modality for visualization of cerebral embolism. Currently, there is no unified classification of recorded microembolic signals (MES) that could be used in clinical practice.

The **aim** of the study is to investigate biophysical MES parameters in patients with ischemic stroke, as well as to assess approaches to microemboli differentiation by structure and origin to improve the diagnostic accuracy of the method and to reduce the risk of recurrent ischemic events.

**Materials and methods.** The inclusion criterion was TCD-detected signs of MES. We analyzed the data of 28 patients with ischemic stroke (9 women and 19 men; mean age was  $58 \text{ years} \pm 13$ ). We recorded power, duration, and frequency for each MES, and calculated an energy index.

**Results.** A total of 938 MES were reported. In patients with cardioembolic stroke and all other pathogenetic stroke subtypes, biophysical parameter limits were as follows: 14.65 dB for the average power, 9.45 ms for the average duration, and 0.16 J for the average energy index. For patients with atrial fibrillation, characteristic MES power was found to be >13 dB. The MES frequency limit was determined to be 650 Hz for microemboli differentiation by acoustic density.

**Conclusion.** The data obtained can be used to further search for optimal limit ranges for biophysical parameters of various MES in order to establish a single MES classification, which will increase the diagnostic value of microembolus detection by TCD in stroke treatment practice.

**Keywords:** ischemic stroke, microembolic signals, cardioembolic stroke, atrial fibrillation

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies (protocol No. 04/06-06-22, June 6, 2022).

**Acknowledgement.** We express our gratitude to E.Yu. Medvedkova, P.Yu. Chavrey, N.M. Medvedeva for participation in the formation of the patient database.

**Source of funding.** The work was carried out within the framework of State Assignment No. 388-00083-22-00 dated December 30, 2021, NIR registration number 122022100113-7 dated February 21, 2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 117513, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 10. Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: ekaterina.shlyk@gmail.com. Orlova E.V.

**For citation:** Orlova E.V., Berdalin A.B., Lelyuk V.G. Approaches to classification of microembolic signals in patients recovering from ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):74–82. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.9>

Received 25.07.2022 / Accepted 22.09.2022 / Published 25.09.2023

## Введение

Высокая распространённость ишемического инсульта (ИИ) в популяции в последние десятилетия обуславливает необходимость поиска новых и совершенствования существующих способов диагностики для первичной и вторичной профилактики этого социально значимого заболевания [1]. Одним из основных механизмов развития фокальной ишемии считается эмболия в церебральное сосудистое русло. Возникновение повторных ишемических эмболических состояний у пациентов, уже перенёсших ИИ, не является редкостью, поэтому определение ранних предикторов их развития имеет большое значение [2, 3]. Наиболее вероятными источниками эмболии в церебральное сосудистое русло являются атеросклеротические бляшки, расположенные в дуге аорты и брахиоцефальных артериях (артерио-артериальная эмболия), а также тромбы, образующиеся в полостях либо на стенках камер и клапанов сердца (кардиальная эмболия) [4].

Единственным прижизненным методом объективизации церебральной эмболии является транскраниальный доплеровский мониторинг (ТКДМ) с микроэмболодетекцией (МЭД), основывающийся на выделении из доплеровского спектра потока атипичных по биофизическим характеристикам сигналов [5, 6]. Современная постановка задачи автоматической детекции эмболии с позиции математической обработки включает анализ характеристик фонового кровотока и выделение транзитных сигналов высокой интенсивности [7], в том числе микроэмболических сигналов (МЭС), их классификацию на материальные и газовые, детализацию характеристик микроэмбола для определения его размера и морфологии. Объективные сложности рассматриваемой задачи не позволили пока детализировать и классифицировать МЭС, хотя это представляет наибольший интерес и диагностическую ценность.

По данным консенсуса по МЭД [8], ультразвуковым эквивалентом эмбола можно считать высокоэнергетические сигналы с повышением доплеровской мощности более 3 дБ

над средним значением фоновой мощности в течение не более 300 мс. При этом возрастание интенсивности сигнала частотно сфокусировано, и эмболические сигналы сопровождаются «чирикающим» звуком или феноменом «щелчка».

Эмбол формально описан как набор наиболее характерных признаков, присутствующих в результатах измерений [2]:

- размеры эмбола значительно превышают размеры любого из форменных элементов крови;
- скорость движения эмбола положительна и ограничена максимальной скоростью кровотока в исследуемом участке сосуда;
- эмбол не может находиться в референсном окне (это является признаком артефакта);
- скорость движения в токе крови материального эмбола ниже таковой газового эмбола.

Математические алгоритмы, используемые для обработки МЭС, позволяют составлять представление о каждом микроэмболе, регистрируемом в процессе мониторинга, получать информацию о его основных биофизических характеристиках [2]. Так, по продолжительности сигнала можно косвенно судить о его размере, по частоте сигнала, основанной на разнице акустических импедансов на границах разделов сред, — о структуре микроэмбола и в грубом приближении дифференцировать газовые микроэмболы (с протезированных клапанов сердца, при фармакологических тестах) от материальных (при фрагментации тромботических масс, осложнённых атеросклеротических бляшек), а также оценивать относительную эмболическую нагрузку на сосудистое русло во времени. По такой интегральной характеристике, как мощность сигнала, содержащей в себе комплексную информацию как о структуре, так и о размере микроэмболической частицы, можно косвенно судить о его клинической значимости для пациента. Однако на текущий момент значения характеристик, позволяющих дифференцировать МЭС, по данным различных авторов [2, 9–13], отличаются, отсутствует единый признанный подход к их классификации, который мог бы быть использован в практической медицине.

Существующие представления о подходах к классификации микроэмболов по происхождению, структуре и клинической значимости для пациента неоднозначны, что диктует необходимость реализации разных способов решения данных вопросов, в том числе с использованием различных статистических моделей. Проведение дальнейших исследований в данном направлении и подробное изучение биофизических характеристик МЭС является актуальным и сможет позволить более точно идентифицировать источник эмболии, уточнить патогенетический вариант инсульта и выявлять пациентов с высоким риском возникновения повторных ишемических событий эмболического генеза.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение биофизических характеристик МЭС, регистрируемых у пациентов, перенёсших ИИ, а также подходов к дифференцировке микроэмболов по структуре и источнику происхождения для повышения диагностической точности метода и снижения риска возникновения повторных ишемических событий.

## Материалы и методы

Настоящая работа является частью проспективного когортного исследования. Все пациенты, сведения о которых были включены в анализ, находились на стационарном лечении в отделениях медицинской реабилитации ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России после перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения давностью до года.

Основным критерием включения в настоящее поперечное наблюдательное исследование была регистрация МЭС при ТКДМ с МЭД и наличие измеряемых биофизических характеристик для каждого зарегистрированного МЭС. Всего ТКДМ с МЭД был проведён в 515 случаях, отобранных группой экспертов по итогам мультидисциплинарных разборов данных обследования 1600 пациентов.

В исследование включены сведения о 28 пациентах с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Среди обследованных было 9 (32%) женщин и 19 (68%) мужчин в возрасте 33–78 лет, средний возраст  $58 \pm 13$  лет.

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (протокол № 04/06-06-22 от 06.06.2022).

**Таблица 1. Частота патогенетических вариантов ИИ (по TOAST) в выборке**

**Table 1. Frequency of pathogenetic ischemic stroke subtypes (classified by TOAST) in the sample**

Патогенетический вариант ИИ Pathogenetic subtype	<i>n</i>	Доля, % Percentage, %
Атеротромботический Atherothrombotic	7	25,9
Кардиоэмболический Cardioembolic	6	22,2
Криптогенный   Cryptogenic	14	48,1
Лакунарный   Lacunar	1	3,7
Всего   Total	28	100,0

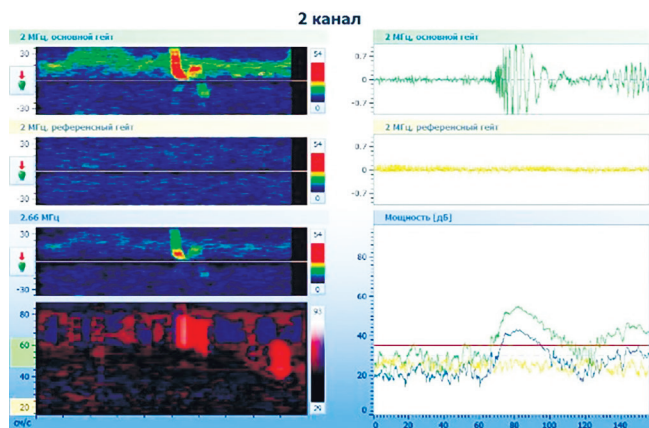
В соответствии с общепринятой классификацией TOAST [14] выделяли атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный ИИ, инсульт неопределённой этиологии (криптогенный), инсульт другой определённой этиологии (табл. 1). Поскольку комплекс применявшихся диагностических методов не всегда позволял отнести имевший место ИИ к одному из вариантов в соответствии с означенной классификацией — атеротромботическому и кардиоэмболическому — в связи с выявлением нескольких возможных причин его развития одновременно, в таких случаях ИИ считали неопределённым (криптогенным) вариантом.

Всем пациентам, включённым в исследование, было проведено комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы, которое включало следующие методы:

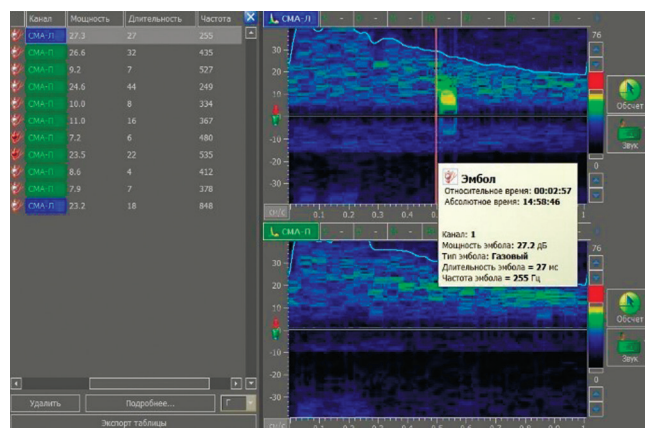
1. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, транскраниальное дуплексное сканирование, которые были выполнены на сканере «Epiq 7» («Philips»): экстракраниальные отделы брахиоцефальных артерий — широкополосным мультисекторным линейным датчиком с частотой 3–12 МГц; транскраниальное дуплексное сканирование — широкополосным мультисекторным секторным датчиком с частотой 1–5 МГц. Экстракраниально оценивали состояние сосудистой стенки, наличие внутрисосудистых образований и их свойства; экстра- и интракраниально — доплеровские характеристики потоков в просветах артерий.
2. Трансторакальная эхокардиография выполнялась на сканере «Epiq 7» («Philips») широкополосным мультисекторным датчиком с частотой 1–5 МГц с целью выявления кардиальной патологии и потенциальных источников кардиальной эмболии. Анализировали и учитывали состояние камер и клапанов сердца, сократительную способность, характеристики трансклапанных потоков и кровотока в основных артериальных стволах.
3. ТКДМ с МЭД проводили на приборе «Ангиодин-Универсал» (АО «НПФ БИОСС») импульсно-волновыми датчиками с частотой 2 МГц, фиксированными с помощью шлема Спенсера. Локацию спектров потоков в средней мозговой артерии и задней мозговой артерии с двух сторон выполняли через височный акустический доступ, длительность сканирования для каждого сосудистого бассейна составила 30–60 мин в положении лёжа или сидя [8]. При этом продолжительность процедуры при стенозах сонных артерий и (или) фибрилляции предсердий составляла не менее 60 мин, 30-минутную запись осуществляли у лиц с механическими клапанами сердца. При мониторинговании использовали минимальные уровни усиления и мощности, обеспечивавшие сохранность доплеровского спектра и минимизацию артефактов. При ограниченном височном акустическом доступе производили мониторингование одной из доступных артерий. МЭС во время мониторингования регистрировали автоматически с использованием программы «Bionita Cabinet» («Biosoft-M»), дальнейший анализ результатов и дифференцировку МЭС от артефактов проводили вручную. Размер метки контрольного объёма составлял 20 мм, локация производилась для М1-сегментов средней мозговой артерии на глубине 50–60 мм, для Р1, Р2-сегментов задней мозговой артерии — 60–70 мм.

Постоянное наблюдение исследователя за процессом мониторинга обеспечивало оптимальное качество доплеровского сигнала и маркировку движений обследуемого для дальнейших сопоставлений с обусловленных ими артефактами.





A



B

**Рис. 1. Постобработка и экспертный анализ биофизических характеристик МЭС.**

*A* — выделение из спектра и сортировка атипичных по амплитуде и мощности сигналов от артефактов; *B* — регистрация биофизических характеристик отсортированных сигналов.

**Fig. 1. Post-processing and expert analysis of biophysical MES parameters.**

*A*: extracting and sorting out artifact signals with atypical amplitude and power. *B*: recording biophysical parameters of sorted signals.

В случаях регистрации эмболии оценивали её интенсивность (количество МЭС в час), длительность (мс) — косвенная характеристика размера эмбола, частоту (Гц) — косвенная характеристика структуры эмбола, мощность (дБ) — интегральная характеристика эмбола для каждого МЭС. Для каждого эмбола вычисляли энергетический индекс (ЭИ) МЭС: произведение мощности сигнала (дБ) и его длительности (мс) — ЭИ ( $\text{Дж} \times 10^{-3}$ ) [15]. Порядок экспертного анализа характеристик МЭС представлен на рис. 1.

Статистическая обработка проводилась с использованием программных пакетов «SPSS Statistics v. 26.0» («IBM») и «R software v. 4.0.2». Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Для описания количественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиану и квартили (в случае несоответствия распределения нормальному), для качественных — частоту и долю (в процентах). Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения частот качественных зависимых переменных между категориями независимых (группирующих) переменных применяли точный критерий Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнения осуществляли при помощи критерия Манна–Уитни или, в случае более чем 2 уровней группирующей переменной, критерия Краскела–Уоллиса.

ROC-анализ проводили для установления граничного значения биофизических характеристик МЭС, их чувствительности и специфичности в отношении различных патогенетических вариантов инсульта.

Для анализа связи между несколькими независимыми переменными (предикторами) и зависимой переменной (патогенетический вариант инсульта) была использована бинарная логистическая регрессия.

## Результаты

Всего было зарегистрировано 938 МЭС. В тех случаях, когда длительность мониторинга составляла 30 мин, пересчёт количества зарегистрированных МЭС произво-

дился на 1 час для оценки интенсивности микроэмболии у пациента. Общие сведения по количеству и характеристикам МЭС приведены в табл. 2.

При сравнении биофизических характеристик МЭС, регистрируемых в каротидном и вертебрально-базилярном бассейнах, достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В зависимости от патогенетического варианта ИИ с помощью критерия Краскела–Уоллиса были установлены достоверные различия средней мощности, средней продолжительности и среднего ЭИ МЭС (табл. 3). Средние значения мощности, продолжительности и ЭИ были выше у пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом ИИ.

Для разделения биофизических характеристик МЭС, регистрируемых при кардиоэмболическом варианте ИИ и при всех остальных патогенетических вариантах ИИ, проведён ROC-анализ для средней мощности, длительности и ЭИ МЭС. Пограничные значения характеристик для ROC-кривой составили: для средней мощности МЭС — 14,65 дБ (чувствительность 83%, специфичность 95%), для средней продолжительности МЭС — 9,45 мс (чувствительность 83%, специфичность 85%), для среднего ЭИ МЭС —  $0,16 \text{ Дж} \times 10^{-3}$  (чувствительность 83%, специфичность 95%). На рис. 2 представлена ROC-кривая, значения площади под кривой для характеристик МЭС представлены в табл. 4.

При использовании логистической регрессии с последовательным отбором предикторов по Вальду значимой оказалась только продолжительность МЭС (ОШ = 1,485 [1,052; 2,098];  $p = 0,025$  (константа для логистической функции =  $-5,136$ ;  $p = 0,006$ )).

При анализе частотных гистограмм биофизических характеристик МЭС, таких как средняя мощность и средняя частота сигнала, был обнаружен бимодальный характер их распределения. Так, для средней мощности МЭС локальные частотные пики отмечались в диапазонах 8–10 и 14–16 дБ, для средней частоты — в диапазонах 300–400 и 700–800 Гц.

Таблица 2. Описательная статистика для характеристик МЭС

Table 2. Descriptive statistics for MES parameters

Показатель Parameter	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	Медиана Median	25-й процентиль 25 <sup>th</sup> percentile	75-й процентиль 75 <sup>th</sup> percentile	Максимум Maximum	Минимум Minimum
Количество зарегистрированных МЭС у пациента Number of MES recorded per patient	34	105	3	1	10	532	1
Количество МЭС в час в средней мозговой артерии: MES per hour in the MCA:							
справа   in the right	16	62	2	0	5	300	0
слева   in the left	30	126	2	0	6	618	0
Количество МЭС в час в задней мозговой артерии: MES per hour in the PCA:							
справа   in the right	4	15	0	0	0	54	0
слева   in the left	8	25	0	0	2	92	0
Средняя мощность МЭС, дБ Average MES power, dB	11,06	3,32	10,22	8,31	14,20	17,75	7,28
Средняя продолжительность МЭС, мс Average MES duration, msec	9,06	4,86	7,09	6,00	11,33	23,66	4,67
Средняя частота МЭС, Гц Average MES frequency, Hz	528,19	241,80	475,92	328,00	750,00	968,00	230,50
Средний ЭИ МЭС, Дж $\times 10^{-3}$ Average MES energy index, J $\times 10^{-3}$	0,12	0,11	0,06	0,06	0,16	0,46	0,04

Note. MCA: middle cerebral artery; PCA: posterior cerebral artery.

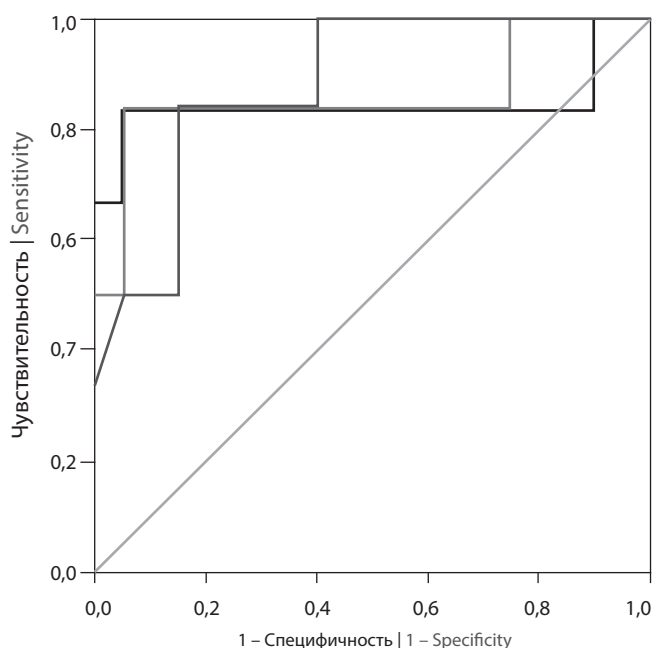
Таблица 3. Характеристики МЭС при разных патогенетических вариантах ИИ

Table 3. MES parameters in various pathogenetic ischemic stroke subtypes

Характеристика МЭС MES parameter	Патогенетический вариант ИИ Pathogenetic subtype				p
	кардиоэмболический (n = 6; 747 МЭС) cardioembolic (n = 6; 747 MES)	атеротромботический (n = 7; 70 МЭС) atherothrombotic (n = 7; 70 MES)	криптогенный (n = 14; 120 МЭС) cryptogenic (n = 14; 120 MES)	лакунарный (n = 1; 1 МЭС) lacunar (n = 1; 1 MES)	
Средняя мощность, дБ Average power, dB	14,77*	9,35	9,79	15,6	0,033
Средняя длительность, мс Average duration, mses	14,66*	6,72	7,18	14	0,015
Средняя частота, Гц Average frequency, Hz	549	589	456	968	0,227
ЭИ, Дж $\times 10^{-3}$ Energy index, J $\times 10^{-3}$	0,2595*	0,0626	0,0721	0,2184	0,024

Примечание. \*p ≤ 0,05 по сравнению с другими вариантами ИИ.

Note. \*p ≤ 0,05 vs all other types of ischemic stroke.



**Источники кривой: | Curve sources:**  
 — средняя мощность МЭС | average MES power  
 - - - средняя продолжительность МЭС | average MES duration  
 ... средний ЭИ МЭС | average MES energy index  
 — опорная линия | baseline

**Рис. 2. ROC-кривая для характеристик МЭС.**  
 Fig. 2. ROC curve for MES parameter.

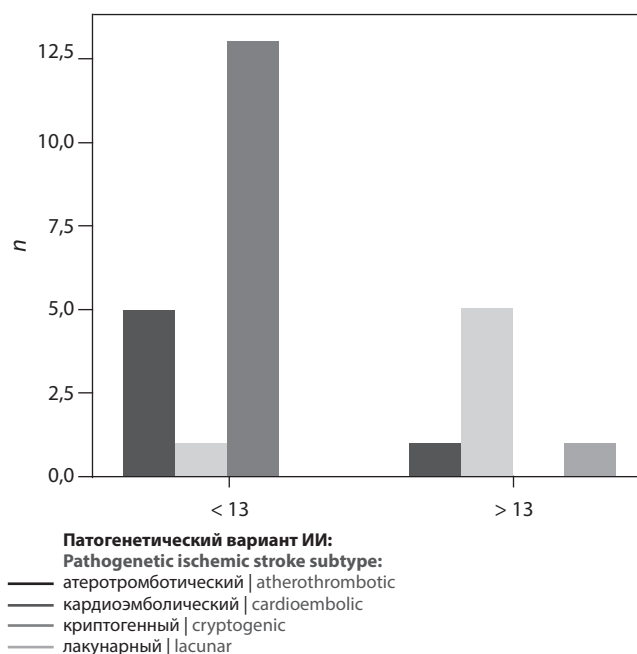
Пограничным для средней мощности оказалось значение 13 дБ, для средней частоты — 650 Гц (случаев с такими значениями в выборке не было).

В зависимости от патогенетического варианта ИИ при разделении мощности МЭС по бимодальному распределению с помощью точного критерия Фишера было выявлено, что МЭС с мощностью более 13 дБ достоверно чаще встречаются при кардиоэмболическом варианте ИИ, а с мощностью до 13 дБ — при атеротромботическом и криптогенном вариантах ИИ ( $p = 0,002$ ; рис. 3).

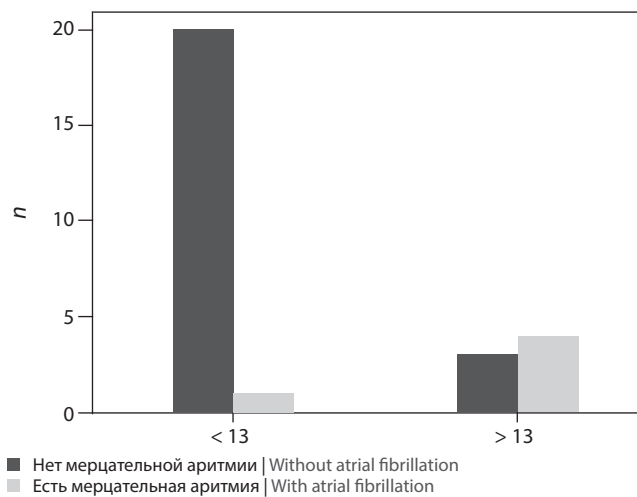
При разделении мощности МЭС по бимодальному распределению (менее 13 дБ и более 13 дБ) в группах пациентов с наличием и отсутствием мерцательной аритмии с помощью точного критерия Фишера были выявлены достоверные различия ( $p = 0,008$ ). МЭС с мощностью менее 13 дБ оказались более характерны для пациентов без мерцательной аритмии (рис. 4).

**Таблица 4. Результаты ROC-анализа для характеристик МЭС**  
 Table 4. ROC-analysis of MES parameters

Результирующие переменные теста Resulting test variables	Площадь Area	Асимптотическая значимость ( $p$ ) <sup>b</sup> Asymptotic significance ( $p$ ) <sup>b</sup>	95% доверительный интервал 95% confidence interval
Средняя мощность МЭС Average MES power	0,842	0,013	0,573–1,000
Средняя продолжительность МЭС Average MES duration	0,879	0,006	0,735–1,000
Средний ЭИ МЭС Average MES energy index	0,858	0,009	0,632–1,000



**Рис. 3. Мощность МЭС (дБ) при различных патогенетических вариантах инсульта.**  
 Fig. 3. MES power (dB) in various pathogenetic stroke subtypes.



**Рис. 4. Наличие и отсутствие мерцательной аритмии при различной мощности МЭС (дБ).**  
 Fig. 4. MES power (dB) with and without atrial fibrillation.

## Обсуждение

Полученные в результате проведённого исследования данные выявили гетерогенность биофизических характеристик МЭС. Достоверные различия средней мощности, продолжительности и ЭИ МЭС в зависимости от патогенетического варианта перенесённого ИИ могли свидетельствовать о неодинаковых размерах микроэмболов и, вероятно, отличающихся источниках их происхождения, при этом отсутствие достоверных различий частоты МЭС, косвенно отражающей структуру микроэмболических частиц, вероятнее всего, свидетельствовало о материальном характере всей микроэмболии, способной приводить к развитию ишемических событий.

В зарубежной литературе нами не обнаружено сведений о сравнении биофизических характеристик МЭС при различных патогенетических вариантах ИИ. Среди отечественных исследований имеются данные по дифференцировке МЭС из различных источников происхождения [16], согласно которым биофизические характеристики МЭС в зависимости от источника не имели значимых различий, однако с помощью классификационных уравнений, переменными в которых являлись биофизические характеристики МЭС с соответствующими коэффициентами, каждый МЭС с определённой долей вероятности можно было отнести к кардиальному или артерио-артериальному источнику происхождения.

В нашем исследовании удалось выявить определённые значения некоторых биофизических характеристик МЭС, регистрируемых при кардиоэмболическом варианте и при других вариантах инсульта.

Пограничное значение средней мощности для ROC-кривой, позволяющее разделить МЭС, характерные для кардиоэмболического варианта ИИ и совокупно для всех остальных подтипов, составило 14,65 дБ (чувствительность 83%, специфичность 95%). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что либо микроэмболы кардиального происхождения оказались больше по размеру и по акустической плотности по сравнению с микроэмболами при других патогенетических вариантах ИИ, либо из-за вхождения в группу с кардиоэмболическим подтипом ИИ пациентов с механическими клапанами сердца это значение могло разграничивать газовые микроэмболы, образующиеся вследствие эффекта кавитации, и все остальные, регистрируемые при других патогенетических вариантах. Нельзя также исключить, что имело место сочетание различных причин кардиальной эмболии, и полученное пограничное значение позволяет разделить микроэмболы смешанной природы при разных патогенетических вариантах ИИ.

Наличие МЭС не всегда связано с плохим клиническим исходом. Обнаруживаемые при проведении ТКДМ с МЭД микроэмболы варьируют от безвредных пузырьков воздуха до крупных твёрдых частиц из сердца и крупных сосудов (кальцинаты, атероэмболы) [15, 17]. Существует представление, что для проблемы дифференцировки эмболов по структуре существуют ограничения, связанные с неоднородностью и крайней лабильностью отражения ультразвукового луча от материальных и газовых микрочастиц [11]. Поэтому одним из возможных путей решения вопроса может стать исследование с использованием фантома со-

судистой системы и регистрацией биофизических характеристик от частиц материалов аутопсии с заранее известной плотностью и размером, а также продолжение накопления большого массива данных среди пациентов с эмболическим ИИ и использование различных статистических способов их обработки. Кроме того, использование другого подхода, основанного на вычислении ЭИ МЭС, может дать более точные результаты в определении клинически значимых микроэмболов [15].

По имеющимся сведениям, кардиоэмболический вариант ИИ связан с более тяжёлым повреждением головного мозга и, как следствие, худшим исходом (более тяжёлый функциональный дефект, более высокая смертность) [4]. В настоящем исследовании также получены пограничные значения для длительности МЭС (9,45 мс), косвенно отражающей размер микроэмбола, и его ЭИ ( $0,16 \text{ Дж} \times 10^{-3}$ ), что в совокупности может позволить опираться на комплексную оценку всех характеристик МЭС для верификации кардиального источника происхождения микроэмболии.

Наличие бимодального распределения для таких биофизических характеристик, как средняя мощность и средняя частота МЭС, зарегистрированных в рамках настоящего исследования, позволяет предположить различие источников их возникновения, а также структурных отличий у разных групп пациентов в рамках их материальной природы (фрагменты тромбов, вегетаций, атероматозный детрит, кальцинаты), в разной степени выделяющихся на фоне акустических свойств крови. Значения характеристик, разделяющих гистограммы распределения МЭС на две части, составили: для мощности — 13 дБ, для частоты — 650 Гц. Вероятно, МЭС с частотой менее 650 Гц могут относиться к менее плотным материальным частицам (фрагменты тромбов), а с частотой более 650 Гц — к более плотным. Очевидно, что пограничные значения, подразделяющие микроэмболию на ту или иную группу по биофизическим характеристикам, для различных приборов и выборок пациентов, а также исследований, проводимых в разных медицинских учреждениях, не могут быть точечными (дискретными) и, по всей видимости, представляют целый диапазон промежуточных значений. Вероятно, это связано с тем, что отражённый от эмбола сигнал имеет сложную и непостоянную форму, в его структуре присутствуют разнообразие артефакты, связанные с условиями проведения исследования, которые невозможно стандартизировать полностью, а также отсутствуют высокоэффективные надёжные средства автоматической детекции, не требующие ручной проверки, т.е. привлечения субъективных методов. Установление точных значений таких диапазонов может стать целью дальнейших исследований по мере накопления информации и объёма выборок пациентов с эмболией.

Мерцательная аритмия как один из наиболее часто встречаемых и значимых факторов, приводящих к возникновению кардиоэмболии, послужила маркером для выявления более характерных значений мощности МЭС при реализации такого варианта микроэмболии. МЭС, присущие пациентам с мерцательной аритмией, характеризуются большими (более 13 дБ) значениями мощности, что согласуется с представлениями о больших размерах очага инфаркта и, таким образом, поражением более крупных сосудов мозга (т.е. эмболическими частицами больших размеров) у лиц с ИИ кардиоэмболического генеза [4, 6, 18].



## Заключение

Для биофизических характеристик МЭС, регистрируемых у пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом ИИ, характерны достоверно более высокие значения средней мощности, длительности и ЭИ. Пограничные значения этих характеристик у лиц с кардиоэмболическим ИИ и со всеми остальными патогенетическими вариантами ИИ составили для мощности МЭС 14,65 дБ, продолжительности МЭС — 9,45 мс, ЭИ МЭС —  $0,16 \text{ Дж} \times 10^{-3}$ . Также определены значения мощности МЭС, регистрируемых при мерцательной аритмии, которые составили более 13 дБ. Определено пограничное

значение частоты МЭС, разделяющее микроэмболические частицы по акустической плотности, которое составило 650 Гц.

Полученные в настоящем исследовании данные могут быть использованы для определения истинной этиологии ИИ в сомнительных случаях и способствовать дальнейшему решению задачи, связанной с поиском оптимальных значений границ диапазонов биофизических характеристик МЭС различного происхождения, для формирования единого подхода к классификации МЭС, что позволит повысить диагностическую ценность практического применения ТКДМ с МЭД при ИИ.

## Список источников / References

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство: руководство для врачей. М.: 2015. 1064 с. Gusev E.I., Konovalev A.N., Skvortsova V.I. Neurology. National leadership: a guide for physicians. Moscow; 2015. 1064 p. (In Russ.)
2. Адашкин А.В. Программно-алгоритмическое обеспечение измерительно-вычислительного комплекса для исследования потоков жидкости с инородными включениями на примере комплекса медицинского назначения. Дисс. ... канд. тех. наук Москва, 2008. 137 с. Adashkin A.V. Software and algorithmic support of the measuring and computing complex for the study of fluid flows with foreign inclusions on the example of a medical complex. PhD tech. sci. diss. Moscow; 2008. 137 p. (In Russ.)
3. 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(12):3711–3717. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.563056
4. Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M. et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6454. DOI: 10.3390/ijms21186454
5. Muengtaweepongs S., Tantibundhit C. Microembolic signal detection by transcranial Doppler: Old method with a new indication. *World J. Methodol.* 2018;8(3):40–43. DOI: 10.5662/wjm.v8.i3.40
6. 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):953–961. DOI: 10.1007/s00415-008-0638-8
7. Devuyt G., Darbellay G., Vesin J. et al. Automatic classification of HITS into artifacts or solid or gaseous emboli by a wavelet representation combined with dual — gate TCD. *Stroke*. 2001;32(12):2803–2809. DOI: 10.1161/hs1201.099714
8. Ringelstein E.B., Droste D.W., Babikian V.L. et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998;29(3):725–729. DOI: 10.1161/01.str.29.3.725
9. Рыбалко Н.В., Кузнецов А.Н., Виноградов О.И. Применение индекса модуляции частоты для определения состава микроэмболического материала. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2015;(1):6–9. Rybalko N.V., Kuznetsov A.N., Vinogradov O.I. Application of the frequency modulation index to determine the composition of microembolic material. *Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2015;(1):6–9. (In Russ.)
10. Banahan C., Rogerson Z., Rousseau C. et al. An *in vitro* comparison of embolus differentiation techniques for clinically significant macroemboli: dual-frequency technique versus frequency modulation method. *Ultrasound Med. Biol.* 2014;40(11):2642–2654. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.003
11. Brucher R., Russell D. Assessment of temporal bone beam distortion when using multifrequency Doppler to differentiate cerebral microemboli. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13(Suppl 4):1134–1141.
12. Markus H.S., Punter M. Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system. *Stroke*. 2005;36(8):1731–1734. DOI: 10.1161/01.STR.0000173399.20127.b3
13. Russell D., Brucher R. Online automatic discrimination between solid and gaseous cerebral microemboli with the first multifrequency transcranial Doppler. *Stroke*. 2002;33(8):1975–1980. DOI: 10.1161/01.str.0000022809.46400.4b
14. Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35
15. Choi Y., Saqqur M., Stewart E. et al. Relative energy index of microembolic signal can predict malignant microemboli. *Stroke*. 2010;41(4):700–706. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573733
16. Шлык Е.В. Дифференциально-диагностические признаки артерио-артериальной и кардиальной микроэмболии при проведении транскраниального доплеровского мониторирования кровотока мозговых артерий. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;(6):97. Shlyk E.V. Diagnostic signs of arterial and cardiac microembolia during transcranial doppler monitoring of blood flow in cerebral arteries. *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2011;(6):97. (In Russ.)
17. Yan J., Li Z., Wills M. et al. Intracranial microembolic signals might be a potential risk factor for cognitive impairment. *Neurol. Res.* 2021;43(11):867–873. DOI: 10.1080/01616412.2021.1939488
18. Das A.S., Regenhardt R.W., LaRose S. et al. Microembolic signals detected by transcranial Doppler predict future stroke and poor outcomes. *J. Neuroimaging*. 2020;30(6):882–889. DOI: 10.1111/jon.12749



### Информация об авторах

*Орлова Екатерина Владимировна* — к.м.н., врач функциональной диагностики отдела ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4755-7565>

*Бердалин Александр Берикович* — к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

*Лелюк Владимир Геннадьевич* — д.м.н., профессор, <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>.

**Вклад авторов.** *Орлова Е.В.* — поисково-аналитическая работа при написании обзора статьи, формулирование и проработка целей и задач, формирование базы данных, анализ и описание полученных результатов; *Бердалин А.Б.* — первичная обработка и поддержание массива данных исследований для интерпретации, применение статистических, математических, компьютерных и других методик для анализа и синтеза данных исследования, участие в написании обсуждения полученных результатов; *Лелюк В.Г.* — руководство и координация работ, поиск финансовых источников для проведения проекта, по которому сделана данная публикация, планирование и руководство исследованием, прочтение и анализ, внесение корректировок и одобрение направления рукописи на публикацию.

### Information about the authors

*Ekaterina V. Orlova* — Cand. Sci. (Med.), doctor of functional diagnostics, Department of ultrasound and functional diagnostics, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4755-7565>

*Alexandr B. Berdalin* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher Research Center for Radiology and Clinical Physiology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

*Vladimir G. Lelyuk* — D. Sci. (Med.), Professor, <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>.

**Author contribution.** *Orlova E.V.* — research and analytical work when writing a review of an article, the formulation and development of goals and objectives, the formation of a database, analysis and description of the results obtained; *Berdalin A.B.* — primary processing and maintenance of an array of research data for interpretation, use of statistical, mathematical, computer and other methods for the analysis and synthesis of research data, participation in writing a discussion of the results obtained; *Lelyuk V.G.* — management and coordination of work, search for financial sources for the project on which this publication was made, planning and management of the study, reading and analysis, making adjustments and approving the direction of the manuscript for publication.