

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА МИКРОЭМБОЛИИ С ВОЗРАСТОМ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

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

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

Выявление сопряженных с возрастом особенностей взаимодействия факторов риска развития микроэмболии может расширить представления о механизмах развития ишемического инсульта (ИИ). Целью исследования было изучить влияние возраста и других факторов риска инсульта на биофизические характеристики микроэмболических сигналов (МЭС), регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта. Транскраниальное доплеровское мониторирование с микроэмболдетекцией провели 515 лицам, в исследование были включены сведения о 28 пациентах, перенесших ишемический инсульт, из которых 9 (32%) женщин и 19 (68%) мужчин в возрасте 33–78 лет (средний возраст —  $58 \pm 13$  лет). При помощи смешанной линейной модели выявлено, что возраст и взаимодействие возраста с наличием фибрилляции предсердий оказывали влияние на мощность МЭС. С возрастом наблюдается увеличение мощности регистрируемых МЭС, особенно заметное у пациентов с фибрилляцией предсердий ( $p < 0,0005$ ). При кардиоэмболическом варианте ИИ мощность и длительность МЭС оказалась значимо больше у более пожилых лиц ( $p < 0,0005$ ). При отсутствии атеросклероза мощность МЭС с возрастом постепенно увеличивалась, а при его наличии — постепенно уменьшалась, при этом мощность МЭС у пациентов с атеросклерозом в целом (во всех возрастных группах) была достоверно выше ( $p < 0,0005$ ), чем при его отсутствии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, возраст, фибрилляция предсердий, атеросклероз, микроэмболия

**Финансирование:** Государственное задание № 388-00083-22-00 от 30.12.2021, регистрационный номер НИР 122022100113-7 от 21 февраля 2022 г.

**Вклад авторов:** Е. В. Орлова — работа с источниками литературы, написание статьи, работа с базой данных, анализ полученных результатов; А. Б. Бердалин — работа с массивом данных, статистическая обработка результатов, участие в написании результатов исследования и их обсуждения; В. Г. Лелюк — планирование и руководство исследованием, поиск источников финансирования, редактирование статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФЦМН ФМБА России (протокол № 01/24-10-22 от 24 октября 2022 г.); все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Владимировна Орлова  
ул. Островитянова, д. 1/10, к. А8-008, г. Москва, 117513, Россия; ekaterina.shlyk@gmail.com

**Статья получена:** 28.10.2022 **Статья принята к печати:** 29.11.2022 **Опубликована онлайн:** 12.12.2022

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2022.058

## CORRELATION OF MICROEMBOLISM RISK FACTORS WITH AGE IN THE ISCHEMIC STROKE RECOVERY PERIOD

Orlova EV ✉, Berdalin AB, Lelyuk VG

Federal Center of Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Identification of the age-related features of interaction between the risk factors of microembolism can improve understanding of the mechanisms underlying the development of ischemic stroke (IS). The study was aimed to assess the effects of age and other risk factors of stroke on the biophysical characteristics of microembolic signals (MES) recorded during the ischemic stroke recovery period. Transcranial Doppler ultrasound (TCD) involving microembolus detection (MED) was performed in 515 people, the data of 28 patients having a history of ischemic stroke, among them 9 women (32%) and 19 men (68%) aged 33–78 (average age  $58 \pm 13$  years), were included in the study. Using the mixed-effects linear model it was found that age and interaction between age and atrial fibrillation affected the power of MES. The increase in the power of the recorded MES with age is observed, that is especially evident in patients with atrial fibrillation ( $p < 0.0005$ ). As for cardioembolic IS variant, the power and duration of MES turn out to be significantly higher in elderly patients ( $p < 0.0005$ ). The power of MES gradually increases with age in patients with no atherosclerosis and gradually decreases in patients with atherosclerosis, while MES power in patients with atherosclerosis in general (all age groups) is significantly higher ( $p < 0.0005$ ) than that observed in patients with no atherosclerosis.

**Keywords:** ischemic stroke, age, atrial fibrillation, atherosclerosis, microembolism

**Funding:** State Assignment No. 388-00083-22-00 of 30.12.2021, research project No. 122022100113-7 of 21 February 2022

**Author contribution:** Orlova EV — literature review, manuscript writing, working with the database, analysis of the results; Berdalin AB — working with the dataset, statistical processing of the results, part in writing the results and the discussion; Lelyuk VG — study planning and management, search for sources of funding, manuscript editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Federal Center of Brain and Neurotechnologies of FMBA of Russia (protocol № 01/24-10-22 of 24 October 2022); the informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina V. Orlova  
Ostrovityanova, 1/10, k. A8-008, Moscow, 117513, Russia; ekaterina.shlyk@gmail.com

**Received:** 28.10.2022 **Accepted:** 29.11.2022 **Published online:** 12.12.2022

**DOI:** 10.24075/brsmu.2022.058

Эмболия в сосуды головного мозга является одной из наиболее частых причин развития ишемического инсульта (ИИ) [1–4]. Источники эмболии и сам эмболический материал при этом крайне гетерогенны [5]. Так, среди источников эмболов рассматривают фибрилляцию предсердий (ФП), атеросклероз кровоснабжающих мозг артерий, а также ряд более редких состояний, включая тромбозы в системе нижней

полной вены, поражения клапанов сердца и ряд других [2, 6–8].

Известно, что наличие ФП приводит к пятикратному увеличению риска инсульта и двукратному увеличению смертности от него [9]. ФП — одно из самых распространенных нарушений ритма [10–12], ее частота достигает 2–4% всей популяции, и увеличивает риск ишемического инсульта в среднем примерно от 0,2 до 20% в

год [13, 14]. Основной причиной ФП считают артериальную гипертензию. В средних и старших возрастных группах ФП признана самой частой причиной кардиогенной церебральной эмболии [10–12]. Имеются сведения, что риск инсульта увеличивается с длительностью ФП и, соответственно, возрастом [10, 15].

Атеросклероз в качестве причины ИИ реализует свой потенциал различными путями: посредством атеротромбоза, гипоперфузии или артерио-артериальной эмболии [1, 2]. Частота каждого из обозначенных механизмов точно не установлена, но известно, что наиболее редким из трех является гипоперфузия [5, 6].

Сведения о характере и частоте церебральной эмболии из других источников еще более ограничены [8, 16].

Во многом это связано с распространенностью среди перенесших инсульт лиц ситуаций, в которых потенциальных причин инсульта больше одной, а также сложностями верификации даже самого факта эмболии [1]. Единственной прижизненной возможностью выявления и оценки интенсивности и, по косвенным характеристикам, — природы эмболов посредством выделения сигналов от них из доплеровских спектров потоков в мозговых артериях, является транскраниальное доплеровское мониторирование с микроэмболодетекцией (ТКДМ с МЭД) [17]. Регистрируемые указанным методом микроэмболические сигналы (МЭС) расценивают как независимый фактор развития ИИ и транзиторных ишемических атак [2–4]. Использование метода ограничено отсутствием височного акустического доступа.

Несмотря на то что результаты исследований, посвященных изучению наличия и интенсивности МЭС при различных состояниях, широко публиковались, сведений о факторах, влияющих на эмболию, ее интенсивность, а также биофизические характеристики МЭС, их взаимодействие, немного [2–5, 16].

Так, установлено, что бессимптомная и пароксизмальная ФП с меньшей интенсивностью МЭС более благоприятна по сравнению с хронической и симптомной ФП, при которой выявляется достоверно большее число МЭС. Дальнейшие исследования должны подтвердить, имеют ли МЭС прогностическое значение у пациентов с хронической ФП, склонных к ишемическому инсульту [16].

Наличие МЭС сопряжено со значительным возрастанием риска ИИ и может быть предиктором раннего рецидива ИИ [1].

В связи с тем, что этиология и патогенез ИИ и ТИА у более молодых лиц отличаются от таковых в старших возрастных группах [6, 18, 19], установление сопряженных с возрастом особенностей взаимодействия факторов риска развития микроэмболии может не только иметь прикладное значение, но и расширить представления о механизмах развития инсульта.

Известное ограничение всех наблюдательных исследований — невозможность в полной мере учесть взаимодействие влияющих на событие (характеристику, параметр) факторов. В частности, действительно ли ФП (или иной фактор риска ИИ) связана с регистрируемыми МЭС или эта зависимость сомнительна и имеет место вследствие того, что лица с ФП старше, а микроэмболия на самом деле связана с возрастом. Следовательно, применение статистических методов (см. «Пациенты и методы»), хотя бы частично разделяющих взаимодействующие факторы (например, ФП и возраст), перспективно, поскольку позволяет приблизиться к пониманию причинно-следственных связей, обуславливающих появление МЭС.

Целью настоящего исследования было изучить влияние возраста и других факторов риска инсульта на биофизические характеристики МЭС, регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

По итогам коллегиального рассмотрения результатов мультимодального инструментального исследования 1600 клинических случаев ИИ в восстановительном периоде решением группы экспертов, в которую входили врачи ультразвуковой и функциональной диагностики, рентгенологи, неврологи, старшие научные сотрудники и руководитель отдела ультразвуковой и функциональной диагностики, было отобрано 515 лиц, которым было проведено ТКДМ с МЭД в период с 2019 по 2021 г. По дизайну наше исследование представляло собой поперечное наблюдательное исследование, часть проспективного когортного.

Критерии включения в исследование: наличие ИИ в анамнезе, наличие потенциальных источников эмболии по результатам комплексного ультразвукового исследования.

Критерии исключения: отсутствие височного акустического доступа для проведения ТКДМ с МЭД.

При постобработке записей признаки МЭС были выявлены у 46 пациентов из 515 мониторингов (8,9%). После анализа полученных МЭС ввиду технических трудностей, которые имели случайный характер, значение биофизических характеристик МЭС удалось получить не у всех пациентов. Таким образом, в исследование были включены сведения о 28 пациентах, перенесших ИИ, из которых 9 (32%) женщины и 19 (68%) мужчин, в возрасте от 33 до 78 лет (средний возраст —  $58 \pm 13$  лет).

Включенные в исследование лица проходили стационарное лечение в отделениях медицинской реабилитации ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России. Всем пациентам были проведены следующие виды исследований.

1. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), которые были выполнены на сканерах Epiq 7 (Philips; США); экстракраниальные отделы БЦА — широкополосными мультисекторными линейными датчиками с частотой 3–12 МГц, ТКДС и ЭхоКГ — широкополосными мультисекторными секторными датчиками с частотой 1–5 МГц.

2. ТКДМ с МЭД проводили на сканере Ангиодин-Универсал (АО «НПФ БИОСС»; Россия) импульсно-волновыми датчиками с частотой 2 МГц, фиксированными в шлеме Спенсера. Локацию спектров потоков в СМА или ЗМА одновременно с двух сторон выполняли через височный акустический доступ; длительность сканирования составила 60 мин в положении лежа или сидя [17]. Для минимизации артефактов при проведении исследования использовали минимальные возможные уровни усиления и мощности, обеспечивавшие сохранность доплеровского спектра. Регистрация МЭС во время мониторинга происходила автоматически с использованием программы Bionita Cabinet (Biosoft-M; Россия), дальнейший анализ результатов и дифференцировку МЭС от артефактов проводили вручную. При проведении исследования размер метки контрольного объема составлял 20 мм, локацию производили на глубине 50–60 мм.

В случаях наличия признаков эмболии оценивали ее интенсивность (число МЭС в час), для каждого МЭС — длительность (косвенная характеристика размера

Таблица 1. Основные сведения о включенных в исследование лицах

Характеристики	Число, абс.		Доля, %
Пол	Мужской	19	67,90
	Женский	9	32,10
	Всего	28	100
Возраст	≤ 50 лет	9	32,10
	50 лет	19	67,90
	Всего	28	100
Патогенетический вариант ИИ	Атеротромботический	7	25
	Кардиоэмболический	6	21,40
	Криптогенный	14	50
	Лакунарный	1	3,60
	Всего	28	100
Бассейн поражения	Вертебрально-базиллярный	7	25
	Каротидный	21	75
	Всего	28	100
Сторона поражения	С обеих сторон	4	14,30
	Слева	9	32,10
	Справа	15	53,60
	Всего	28	100
Наличие артериальной гипертензии	Нет	5	17,90
	Да	23	82,10
	Всего	28	100
Наличие сахарного диабета	Нет	18	64,30
	Да	10	35,70
	Всего	28	100
Наличие ФП	Нет	23	82,10
	Да	5	17,90
	Всего	28	100

эмбола, мс), частоту (косвенная характеристика структуры эмбола, Гц), мощность (интегральная характеристика эмбола, дБ).

3. Электрокардиографию (ЭКГ) выполняли с применением электрокардиографа Нейрософт с программным обеспечением «Поли-спектр» («Нейрософт»; Россия) по стандартной методике.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 26.0 (IBM; США) и R software версии 4.0.2. (R Core Team; Австрия). 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 Шапиро–Уилка. Для оценки влияния ФП и внутрисосудистых образований в сонных артериях на биофизические характеристики МЭС с поправкой на

возраст и учетом каждого отдельного МЭС использовали смешанную линейную модель с вложенными данными.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные сведения о включенных в исследование пациентах представлены в табл. 1.

Инфарктов миокарда, коронарных стентирований, каротидной эндартерэктомии, диссекций брахиоцефальных артерий зарегистрировано не было.

Данные о степени выраженности стенозов экстракраниальных отделов БЦА представлены в табл. 2.

У всех лиц, включенных в исследование, при проведении ТКДМ с МЭД имели место МЭС. Всего было выделено 938 МЭС. Общие сведения по числу и характеристикам МЭС представлены в табл. 3.

Различия биофизических характеристик МЭС у пациентов с наличием и отсутствием ФП оказались достоверными ( $p < 0,05$ ).

По результатам анализа влияния ФП на характеристики МЭС с поправкой на возраст при помощи смешанной

Таблица 2. Сведения о степени стенозов сонных артерий пациентов, включенных в исследование

	Медиана	1-й квартиль	3-й квартиль	Максимум	Минимум
Степень стеноза правой ОСА (%)	33	30	40	50	20
Степень стеноза левой ОСА (%)	35	30	48	50	25
Степень стеноза правой ВСА (%)	35	30	40	100	25
Степень стеноза левой ВСА (%)	35	30	50	70	20

Таблица 3. Биофизические характеристики и число МЭС

	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	25-й перцентиль	75-й перцентиль	Максимум	Минимум
Общее число МЭС у пациента	34	105	3	1	10	532	1
Средняя мощность МЭС (дБ)	11,06	3,32	10,22	8,31	14,2	17,75	7,28
Средняя продолжительность МЭС (мс)	9,06	4,86	7,09	6	11,33	23,66	4,67
Средняя частота МЭС (Гц)	528,19	241,8	475,92	328	750	968	230,5

линейной модели было выявлено, что влияние возраста пациента, а также взаимодействия возраста и наличия ФП на мощность регистрируемых МЭС значимо ( $p < 0,0005$ ), что указывает на модифицирующее влияние одного параметра на эффект другого (рис. 1). При этом изолированный эффект ФП (с поправкой на возраст) оказался незначимым ( $p = 0,109$ ). Таким образом, с возрастом происходит увеличение мощности регистрируемых МЭС, особенно заметное у пациентов с ФП. Другими словами, ФП приводила к увеличению мощности МЭС только у пожилых лиц, а у молодых наличие ФП значимых различий мощности МЭС не продемонстрировало.

В смешанной линейной модели оценки влияния на мощность и длительность регистрируемых МЭС типа инсульта (кардиоэмболического/некардиоэмболического) с поправкой на возраст, значимыми оказались параметры возраста ( $p < 0,0005$ ), а также взаимодействие возраста и варианта ИИ ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Вид закономерности оказался в целом аналогичным модели с ФП, т. е. различия между кардиоэмболическими инсультами и инсультами другой этиологии были значимыми только у лиц с ИИ старшего возраста.

При построении смешанной линейной модели влияния наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях на биофизические характеристики регистрируемых МЭС в зависимости от возраста значимыми параметрами оказались наличие АСБ в правой и левой общей сонной артерии (ОСА) и взаимодействие этих факторов с возрастом ( $p < 0,0005$ ) (рис. 3).

Собственно факт наличия АСБ в сонных артериях, согласно полученным результатам, был ассоциирован с большей мощностью МЭС, при этом тренды зависимости мощности от возраста были взаимосвязаны с наличием АСБ. Другими словами, если АСБ в сонных артериях не выявлялось, мощность МЭС с возрастом постепенно увеличивалась, а при их наличии, напротив, постепенно уменьшалась.

С целью анализа конкурирующих причин развития ИИ была построена линейная смешанная модель,

учитывающая влияние на мощность и длительность МЭС таких факторов риска, как наличие ФП и АСБ в сонных артериях одновременно с учетом возраста. Однако взаимодействие означенных параметров оказалось статистически незначимым ( $p > 0,05$ ), т. е. в нашем исследовании влияние факта наличия АСБ и ФП на биофизические характеристики МЭС оказались несвязанными друг с другом.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Осуществленное исследование имеет ряд ограничений. Первое связано с собственно эмболическим событием, интенсивностью и природой эмболического материала, второе — с методикой ТКДМ с МЭД. Эмболия в мозговые артерии чаще всего дискретна, а ее интенсивность вариабельна [4, 17]. Кроме того, эмболами могут быть фрагменты тромбов различной давности, а также атеросклеротических бляшек, клапанов, элементов сосудистой стенки и т. д. [1, 5, 16]. Следовательно, в одном и том же случае биофизические параметры МЭС могут существенно различаться. Методические детерминанты в основном являются следствием недостатков программного обеспечения, посредством которого МЭС выделяется из шума спектра [17]. Как видно из приведенных фактов, получаемые используемым способом результаты не могут быть рассмотрены как отражающие полную картину, однако к настоящему времени такой подход является единственно возможным прижизненным методом исследования эмболии в церебральное русло.

В связи с указанными ограничениями можно констатировать, что в проведенном исследовании были получены результаты, отражающие зависимость биофизических характеристик МЭС от возраста пациента и возраста во взаимодействии с другими факторами риска ИИ, которые требуют дальнейшего анализа.

Ряд исследователей ставят под сомнение тот факт, что ФП является основной причиной кардиоэмболических осложнений сама по себе, предполагая, что ФП служит

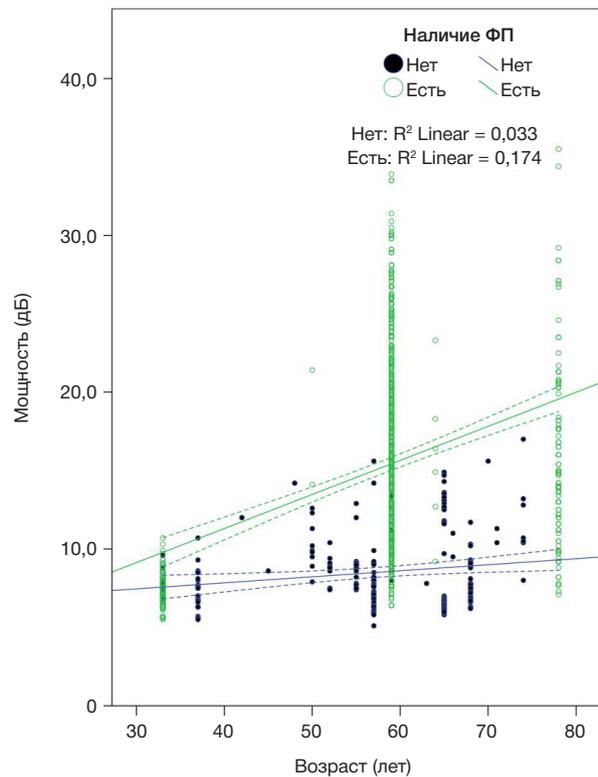
Таблица 4. Биофизические характеристики МЭС у пациентов с наличием и отсутствием ФП

		Наличие ФП	
		нет	есть
Число МЭС у пациента уточненное	Среднее	8,8333	149
	Стандартное отклонение	13,2588	219,7476
Средняя мощность МЭС	Среднее	10,0763	14,7022
	Стандартное отклонение	2,4233	4,1322
Средняя продолжительность МЭС	Среднее	7,5597	15,4918
	Стандартное отклонение	2,5796	6,955
Средняя частота МЭС	Среднее	500,7776	612,8418
	Стандартное отклонение	237,8698	223,7408
Средний ЭИ МЭС	Среднее	0,0803	0,2784
	Стандартное отклонение	0,0449	0,1675

своеобразным маркером предсердной кардиопатии, которую можно рассматривать как непосредственную причину кардиоэмболии [7, 20, 21]. Имеются также сведения о связи маркеров предсердной кардиопатии и ИИ независимо от наличия ФП [22, 23].

К настоящему времени в источниках литературы не встречалось исследований, в которых анализируется влияние факторов риска развития ИИ на биофизические характеристики МЭС. По результатам нашего исследования при построении смешанной линейной модели влияния возраста и ФП на биофизические характеристики МЭС, показатель возраста и взаимодействие возраста с наличием ФП оказались значимыми. Мощность МЭС, являющаяся интегральной биофизической характеристикой, косвенно отражающей одновременно размер и структуру микроэмбола, зависит от возраста с поправкой на наличие ФП. Из полученных данных следует также, что у молодых пациентов мощность МЭС (при условии их регистрации) от наличия ФП не зависит, а ФП оказывает влияние на мощность МЭС по мере увеличения возраста, т. е. у более пожилых пациентов. Вероятно, это может быть связано с тем, что только у них происходит достаточно выраженное замедление кровотока, главным образом, в ушке левого предсердия при наличии ФП, что в сочетании с возможными другими факторами приводит к тромбообразованию и реализации кардиоэмболии в сосуды головного мозга. Отчасти это подтверждают данные литературы, согласно которым риск инсульта увеличивается вместе с тяжестью эктопической предсердной активности, усугубляющейся с возрастом. Однако этот риск частично может быть обусловлен протромботической дисфункцией, сопутствующей предсердной кардиопатии, в дополнение к собственно аритмии [10, 21]. Нельзя исключить и влияние других неочевидных факторов, имитирующих подобный эффект. Развитие ФП вследствие ремоделирования предсердий требует времени, и частота такой ФП больше у лиц старшего возраста. У более молодых ФП может быть связана с другими факторами (наследственной предрасположенностью), а не с изменениями стенки предсердий — косвенно это подтверждает набирающую в последнее время популярность точку зрения, что кардиоэмболия связана не с самой ФП, а с изменениями в стенке предсердия, например воспалительной реакцией [11, 21, 24]. Сама ФП вызвана теми же процессами ремоделирования. У более молодых пациентов ФП, не связанная с ремоделированием предсердий, не является и причиной МЭС.

При анализе аналогичной модели, в которой вместо наличия ФП бинарно учитывали вариант инсульта (в модификации кардиоэмболический / некардиоэмболический) прослеживается зависимость двух характеристик МЭС (мощности и длительности) по мере увеличения возраста от варианта инсульта, причем при кардиоэмболическом варианте значения этих характеристик оказываются значимо выше именно у пожилых пациентов. Вероятно, выявленная закономерность отражает возникновение микроэмболов большего размера при реализации факторов, приводящих к кардиоэмболическому инсульту у пожилых пациентов, что также может быть связано с большим числом факторов, способствующих тромбообразованию по мере увеличения возраста. Нельзя также не учитывать, что отчасти это может быть связано с почти обязательным отнесением ИИ к кардиоэмболическому варианту по критериям TOAST [25] при наличии ФП.

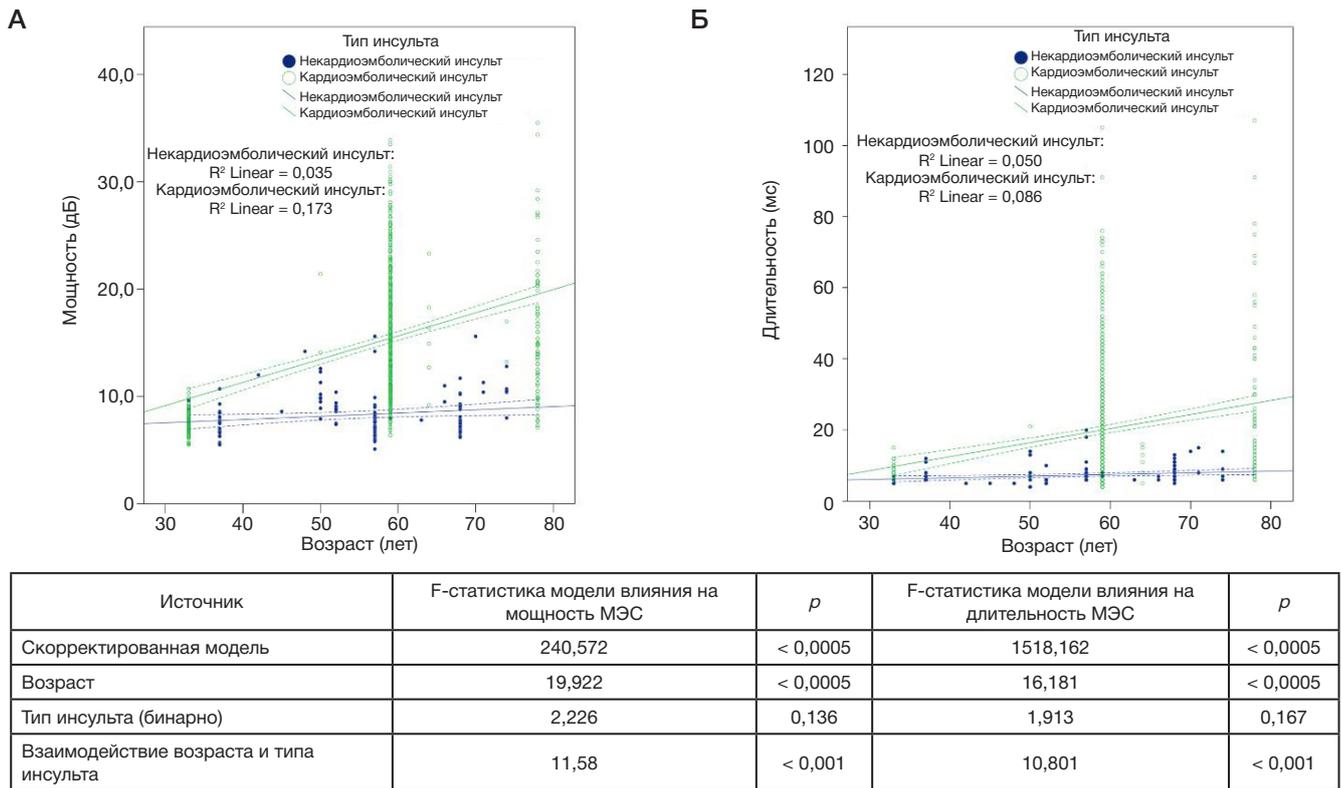


Источник	F-статистика	Значимость, $p$
Скорректированная модель	374,728	< 0,0005
Возраст	24,978	< 0,0005
ФП	2,571	0,109
Взаимодействие возраста и ФП	13,718	< 0,0005

Рис. 1. Смешанная линейная модель влияния возраста и ФП на мощность МЭС

Смешанная линейная модель, учитывающая наличие АСБ в сонных артериях в сочетании с возрастом, позволяет констатировать, что по мере увеличения возраста влияние атеросклероза на значение мощности МЭС постепенно уменьшается. Однако очевидно, что при наличии АСБ в сонных артериях как среди молодых, так и среди пожилых пациентов, мощность МЭС оказалась статистически значимо выше по сравнению с пациентами без АСБ. Можно предположить, что атеросклероз и артерио-артериальная эмболия являются одним из основных патогенетических механизмов возникновения острой фокальной церебральной ишемии независимо от возраста. Нельзя также исключить тот факт, что в структуре эмболических событий помимо атеросклероза с возрастом значимое место могут занимать кардиальные источники, что объясняет постепенное повышение мощности МЭС с возрастом при отсутствии АСБ в сонных артериях.

Имеются данные о влиянии на исходы ишемических событий сопутствующего атеросклеротического поражения сосудов с ФП. Так, выявлено, что отягощение в виде комбинации атеросклероза церебральных артерий с ФП может быть кумулятивным маркером высокого риска неблагоприятных сосудистых исходов [26]. В нашем исследовании было изучено влияние на мощность и длительность МЭС наличия ФП и атеросклеротических изменений в сонных артериях одновременно с учетом возраста, которое оказалось статистически незначимым, т. е. положение, высказанное ранее [26], подтверждения не нашло.

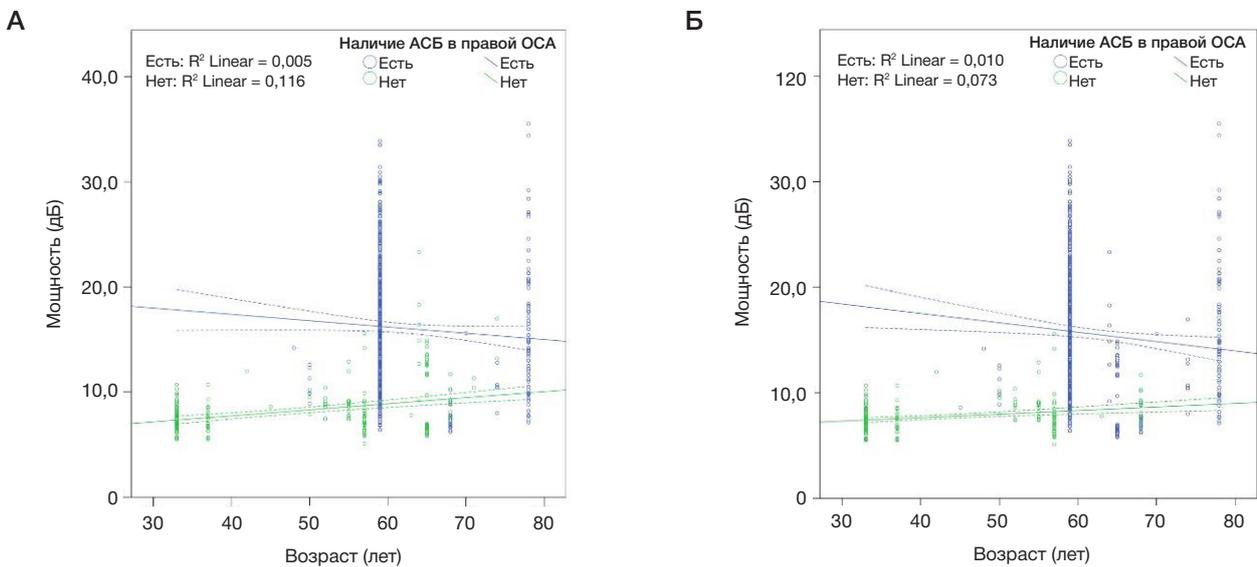


**Рис. 2.** Смешанная линейная модель влияния возраста и типа инсульта на мощность и длительность МЭС. **А.** Смешанная линейная модель влияния возраста и типа инсульта на мощность МЭС. **Б.** Смешанная линейная модель влияния возраста и типа инсульта на длительность МЭС

Таким образом, результаты применения метода ТКДМ с МЭД могут быть использованы для дифференцированного персонализированного подхода ко вторичной профилактике ИИ у групп пациентов с различными сочетаниями факторов риска.

**ВЫВОДЫ**

Возраст и ассоциация возраста с наличием ФП оказывают влияние на мощность МЭС у лиц, перенесших ИИ, в восстановительном периоде. Прослеживается



Источник	F-статистика (правая ОСА)	<i>p</i>	F-статистика (левая ОСА)	<i>p</i>
Скорректированная модель	63 017,362	< 0,0005	16 882,306	< 0,0005
Возраст	5,723	0,017	3,851	0,05
Наличие АСБ в ОСА	129,205	< 0,0005	53,639	< 0,0005
Взаимодействие возраста и наличия АСБ в ОСА	24,601	< 0,0005	18,659	< 0,0005

**Рис. 3.** Смешанная линейная модель влияния возраста и наличия АСБ в правой и левой ОСА на мощность МЭС. **А.** Смешанная линейная модель влияния возраста и наличия АСБ в правой ОСА на мощность МЭС. **Б.** Смешанная линейная модель влияния возраста и наличия АСБ в левой ОСА на мощность МЭС

зависимость мощности и длительности МЭС по мере увеличения возраста от варианта инсульта, причем при кардиоэмболическом варианте значения этих характеристик оказываются значимо больше именно у более пожилых лиц. По полученным нами данным, у пациентов с наличием АСБ в сонных артериях мощность МЭС с возрастом постепенно снижается, а у пациентов без атеросклероза наоборот, при этом мощность МЭС у пациентов с атеросклерозом в целом (во всех возрастных

группах) была выше. Влияние на мощность и длительность МЭС ФП и наличия АСБ в сонных артериях одновременно с учетом возраста оказалось статистически незначимым. Результаты исследования позволяют расширить спектр диагностической информации, получаемой при проведении ТКДМ с МЭД у групп пациентов с различными сочетаниями факторов риска в восстановительном периоде ИИ, что может оказать влияние на тактику проведения вторичной профилактики.

## Литература

- Bazan R, Luvizutto GJ, Braga GP, et al. Relationship of spontaneous microembolic signals to risk stratification, recurrence, severity, and mortality of ischemic stroke: a prospective study. *Ultrasound J.* 2020; 12 (1): 6.
- Liu WS, Zhu SF, Liu WF, Li GL, Jiang HQ. Relationship between microemboli in the internal carotid artery and the occurrence of ischemic stroke after transient ischemic attack. *J Clin Neurosci.* 2013; 20 (10): 1366–70.
- Yan J, Li Z, Wills M, Rajah G, Wang X, Bai Y, Dong P, Zhao X. Intracranial microembolic signals might be a potential risk factor for cognitive impairment. *Neurol Res.* 2021; 43 (11): 867–73. DOI: 10.1080/01616412.2021.1939488. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34409926.
- Das AS, Regenhardt RW, LaRose S, Monk AD, Castro PM, Sheriff FG, et al. Microembolic Signals Detected by Transcranial Doppler Predict Future Stroke and Poor Outcomes. *J Neuroimaging.* 2020; 30 (6): 882–9. DOI: 10.1111/jon.12749. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32648610; PMCID: PMC7721963.
- Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 52 (5): 565–80. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.05.019.
- Скворцова В. И., Кольцова Е. А., Кимельфельд Е. И. Сравнительный анализ факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в молодом и пожилом возрасте. *Человек и его здоровье.* 2012; 3: 81–87.
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014; 129 (21): 2094–9.
- Cho H, Kim T, Song IU, Chung SW. The Prevalence of Microembolic Signals in Transcranial Doppler Sonography with Bubble Test in Acute Ischemic Stroke. *J Ultrasound Med.* 2022; 41 (2): 439–46.
- Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol.* 2021; 41 (4): 348–64.
- Healey JS, Amit G, Field TS. Atrial fibrillation and stroke: how much atrial fibrillation is enough to cause a stroke? *Curr Opin Neurol.* 2020; 33 (1): 17–23.
- Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (18): 6454. Published 2020 Sep 4. DOI: 10.3390/ijms21186454.
- Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin.* 2016; 34 (2): 255–68.
- Haeusler KG, Tütüncü S, Schnabel RB. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18 (10): 66.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2893–962.
- Spence JD. Stroke: Atrial fibrillation, stroke prevention therapy and aging. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6 (7): 448–50. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.98. PMID: 19554003.
- Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 12 (3): 192–6.
- Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke.* 1998; 29 (3): 725–9. DOI: 10.1161/01.str.29.3.725. PMID: 9506619.
- Dmytriw AA, Dibas M, Schirmer CM, et al. North American Neurovascular COVID-19 (NAN-C) Consortium. Age and Acute Ischemic Stroke Outcome in North American Patients With COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (14): 021046.
- George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke.* 2020; 51 (3): 729–35. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024156. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32078487; PMCID: PMC7112557.
- Shaik TA, Haseeb M, Faisal S, et al. Impact of Catheter Ablation on Long-Term Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2022; 14 (9): e29202. Published 2022 Sep 15. DOI: 10.7759/cureus.29202.
- Sajeev JK, Kalman JM, Dewey H, Cooke JC, Teh AW. The Atrium and Embolic Stroke: Myopathy Not Atrial Fibrillation as the Requisite Determinant? *JACC Clin Electrophysiol.* 2020; 6 (3): 251–61. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.12.013.
- Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT Jr, Nazarian S, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke.* 2014; 45 (9): 2786–8.
- Keach JW, Bradley SM, Turakhia MP, Maddox TM. Early detection of occult atrial fibrillation and stroke prevention. *Heart.* 2015; 101 (14): 1097–102.
- Ronsoni RM, Saffi MAL, Gonçalves MVM, Nakayama IH, Luz Leiria TL. A New Vision at the Interface of Atrial Fibrillation and Stroke. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 689313. Published 2021 Aug 9. DOI: 10.3389/fcvm.2021.689313.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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. PMID: 7678184.
- Park JH, Chung JW, Bang OY, et al. Atherosclerotic Burden and Vascular Risk in Stroke Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2021; 52 (5): 1662–72.

## References

- Bazan R, Luvizutto GJ, Braga GP, et al. Relationship of spontaneous microembolic signals to risk stratification, recurrence, severity, and mortality of ischemic stroke: a prospective study. *Ultrasound J.* 2020; 12 (1): 6.

2. Liu WS, Zhu SF, Liu WF, Li GL, Jiang HQ. Relationship between microemboli in the internal carotid artery and the occurrence of ischemic stroke after transient ischemic attack. *J Clin Neurosci*. 2013; 20 (10): 1366–70.
3. Yan J, Li Z, Wills M, Rajah G, Wang X, Bai Y, Dong P, Zhao X. Intracranial microembolic signals might be a potential risk factor for cognitive impairment. *Neurol Res*. 2021; 43 (11): 867–73. DOI: 10.1080/01616412.2021.1939488. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34409926.
4. Das AS, Regenhardt RW, LaRose S, Monk AD, Castro PM, Sheriff FG, et al. Microembolic Signals Detected by Transcranial Doppler Predict Future Stroke and Poor Outcomes. *J Neuroimaging*. 2020; 30 (6): 882–9. DOI: 10.1111/jon.12749. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32648610; PMCID: PMC7721963.
5. Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016; 52 (5): 565–80. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.05.019.
6. Skvorcova VI, Kolcova EA, Kimelfeld EI. Sravnitel'nyj analiz faktorov riska i patogeneticheskix variantov ishemičeskogo insulta v molodom i pozhilom vozraste. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2012; 3: 81–87. Russian.
7. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014; 129 (21): 2094–9.
8. Cho H, Kim T, Song IU, Chung SW. The Prevalence of Microembolic Signals in Transcranial Doppler Sonography with Bubble Test in Acute Ischemic Stroke. *J Ultrasound Med*. 2022; 41 (2): 439–46.
9. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021; 41 (4): 348–64.
10. Healey JS, Amit G, Field TS. Atrial fibrillation and stroke: how much atrial fibrillation is enough to cause a stroke? *Curr Opin Neurol*. 2020; 33 (1): 17–23.
11. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (18): 6454. Published 2020 Sep 4. DOI: 10.3390/ijms21186454.
12. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016; 34 (2): 255–68.
13. Haeusler KG, Tütüncü S, Schnabel RB. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18 (10): 66.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893–962.
15. Spence JD. Stroke: Atrial fibrillation, stroke prevention therapy and aging. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6 (7): 448–50. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.98. PMID: 19554003.
16. Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 12 (3): 192–6.
17. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998; 29 (3): 725–9. DOI: 10.1161/01.str.29.3.725. PMID: 9506619.
18. Dmytriw AA, Dibas M, Schirmer CM, et al. North American Neurovascular COVID-19 (NAN-C) Consortium. Age and Acute Ischemic Stroke Outcome in North American Patients With COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (14): 021046.
19. George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke*. 2020; 51 (3): 729–35. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024156. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32078487; PMCID: PMC7112557.
20. Shaik TA, Haseeb M, Faisal S, et al. Impact of Catheter Ablation on Long-Term Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022; 14 (9): e29202. Published 2022 Sep 15. DOI: 10.7759/cureus.29202.
21. Sajeev JK, Kalman JM, Dewey H, Cooke JC, Teh AW. The Atrium and Embolic Stroke: Myopathy Not Atrial Fibrillation as the Requisite Determinant? *JACC Clin Electrophysiol*. 2020; 6 (3): 251–61. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.12.013.
22. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT Jr, Nazarian S, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014; 45 (9): 2786–8.
23. Keach JW, Bradley SM, Turakhia MP, Maddox TM. Early detection of occult atrial fibrillation and stroke prevention. *Heart*. 2015; 101 (14): 1097–102.
24. Ronsoni RM, Saffi MAL, Gonçalves MVM, Nakayama IH, Luz Leiria TL. A New Vision at the Interface of Atrial Fibrillation and Stroke. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 689313. Published 2021 Aug 9. DOI: 10.3389/fcvm.2021.689313.
25. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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. PMID: 7678184.
26. Park JH, Chung JW, Bang OY, et al. Atherosclerotic Burden and Vascular Risk in Stroke Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2021; 52 (5): 1662–72.