

Церебральные микроэмболические сигналы как фактор риска ишемического инсульта у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий и выраженным стенозом сонных артерий

В.И. Шевелёв*, С.Г. Канорский**, А.В. Поморцев**

*МУЗ Городская больница № 2 “Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение”

**ГОУ ВПО “Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России”, г. Краснодар

У 35 пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий и тяжелым атеросклеротическим стенозом ($\geq 70\%$) внутренних сонных артерий проводилась транскраниальная доплерография средних мозговых артерий с мониторингом микроэмболических сигналов. Микроэмболические сигналы чаще регистрировались у больных с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе по сравнению с группой без тромбоэмболических осложнений (4 из 8 (50%) случаев и 5 из 27 (19%) случаев), однако различия статистически недостоверны, что требует проведения дальнейших исследований. Частота выявления микроэмболических сигналов у больных, принимавших антикоагулянт варфарин, оказалась существенно выше, чем у пациентов, получающих антитромбоци-

тарные препараты (40% (6 из 15 случаев) и 15% (3 из 20 случаев)) ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, транскраниальная доплерография, микроэмболические сигналы, неклапанная фибрилляция предсердий, стеноз внутренних сонных артерий, атеросклеротические бляшки, ишемический инсульт.

ВВЕДЕНИЕ

К основным причинам ишемического инсульта относятся атеросклероз сонных артерий и его осложнения, которые могут быть успешно диагностированы с помощью ультразвукового триплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Одним из следующих этапов развития технологий ультразвуко-

В.И. Шевелёв – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики краевого диагностического центра МУЗ Городская больница № 2 “КМЛДО”. С.Г. Канорский – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО КГМУ МЗ и СР РФ. А.В. Поморцев – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФПК и ППС ГОУ ВПО КГМУ МЗ и СР РФ.

Адрес для корреспонденции: 350012 г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2, КМЛДО, отделение ультразвуковой диагностики. Шевелёв Вадим Игоревич. Тел.: (861) 222-98-62. E-mail: vadimecho@mail.ru

вой доплерографии применительно к сосудистым заболеваниям головного мозга стало внедрение в практику метода ультразвуковой эмболдетекции – транскраниального доплерографического мониторинга высокоинтенсивных сигналов в средней мозговой артерии, получивших название “микроэмболические сигналы” (МЭС). Эта методика, ставшая возможной благодаря внедрению в клинику транскраниальной доплерографии, исключительно важна с практической точки зрения с учетом высокой частоты артерио-артериальных и кардиальных эмболий в генезе ишемических нарушений мозгового кровообращения [1]. Автоматический мониторинг МЭС в режиме реального времени является надежным методом диагностики спонтанной эмболии в сосуды головного мозга, которая многими авторами рассматривается как независимый фактор риска цереброваскулярных осложнений у больных с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных артерий [2, 3]. Наиболее часто МЭС регистрируются при неоднородных и гипозоногенных атеросклеротических бляшках в сонных артериях, особенно когда они вызывают выраженный стеноз и имеют неровный фесточатый контур.

Цель исследования – оценить взаимосвязь между МЭС, зарегистрированными в средних мозговых артериях при проведении транскраниальной доплерографии, и тромбоэмболическими осложнениями у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий и тяжелым стенозом внутренних сонных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 35 больных (26 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий и тяжелым атеросклеротическим стенозом ($\geq 70\%$) внутренних сонных артерий. Триплексное сканирование сонных артерий в их экстракраниальном отделе проводилось на ультразвуковом аппарате SSD 4000 (Aloka, Япония) с помощью линейного мультисекторного датчика (частотный диапазон – 5–10 МГц, оптимальная частота сканирования – 7 МГц) по стандартной методике. Пациенты с окклюзией просвета сонной артерии исключались из исследования.

Регистрация высокоинтенсивных сигналов в средних мозговых артериях осуществлялась в течение 40 мин на специализированной доплеровской системе для билатерального транскраниального мониторинга Ангиодин-2К (НПФ “БИОСС”, Россия). Глубина сканирования для каждого пациента подбиралась индивидуально и варьировала от 45 до 55 мм. Использовался специальный головной шлем с двумя мониторными ультразвуковыми зондами частотой 2 МГц и возможностью доплеровского исследования кровотока в импульсно-волновом режиме. МЭС диагностировали по следующим критериям: 1) случайное (неожиданное) возникновение в течение цикла сердечных сокращений; 2) короткий по продолжительности сигнал (< 300 мс), превышающий мощность основного сигнала по меньшей мере на 3 ДБ; 3) исходная однонаправленность сигналов; 4) наличие слышимого компонента сигнала (свист, щелчок, стон) [4]. В каждом случае регистрацию МЭС проводили повторно – 7 раз с интервалом в 1 нед.

Все исследуемые пациенты были разделены на две группы. Первая группа ($n = 27$) включала в себя больных, у которых отсутствовали эпизоды тромбоэмболии в анамнезе. Во вторую группу ($n = 8$) вошли пациенты, перенесшие транзиторную ишемическую атаку или инсульт в сроки до 2 лет. В процессе динамического наблюдения тромбоэмболических осложнений не отмечалось.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась стандартными методами. Достоверными признавали различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно МЭС были зарегистрированы у 9 человек (26%). Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Достоверность различий по представленным признакам не определялась.

К моменту проведения исследования 20 человек (57%) получали антитромбоцитарную терапию: 17 пациентов (48%) – аспирин по 75–150 мг/сутки, 2 (6%) – клопидогрел в дозе 75 мг/сутки, 1 (3%) – аспирин и клопидогрел. Антикоагулянтная терапия варфарином проводилась в 15 случаях (43%) (табл. 2). При изучении характера

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных больных в зависимости от регистрации МЭС в средних мозговых артериях

Показатели	МЭС (+) (n = 9)	МЭС (-) (n = 26)
Возраст, годы	72 (65–80) (65–80)	70 (65–78) (65–80)
Пол (муж./жен.)	6/3	20/6
Степень стеноза внутренней сонной артерии, %	84 (70–99) (70–99)	82 (70–99) (70–99)
Форма фибрилляции предсердий (%):		
постоянная	56	55
персистирующая	32	31
пароксизмальная	12	14
Артериальная гипертензия, %	78	75
Ишемическая болезнь сердца, %	34	32
Сахарный диабет 2-го типа, %	23	19
Хроническая сердечная недостаточность (%):		
II ФК по NYHA	72	70
III ФК по NYHA	28	30
Курение, %	56	48
Гиперхолестеринемия, %	36	32

Примечание: ФК – функциональный класс, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца. Возраст и степень стеноза представлены в виде медианы (первая строка), 5–95-го перцентилей (вторая строка), минимального – максимального значений (третья строка).

Таблица 2. Исходное распределение МЭС в средних мозговых артериях соответственно типу анти тромботической терапии

Препараты	МЭС (+) (n = 9)	МЭС (-) (n = 26)	Всего
Варфарин	6 (67%)	9 (35%)	15
Аспирин и (или) клопидогрел	3 (33%)	17 (65%)	20

распределения пациентов с МЭС и без них в зависимости от применяемой анти тромботической терапии выяснилось, что частота выявления МЭС у больных, принимавших антикоагулянт варфарин, оказалась существенно выше, чем у пациентов, получающих анти тромботические препараты (40% (6 из 15 случаев) и 15% (3 из 20 случаев)) ($p < 0,05$).

При изучении МЭС сравнивали частоту их выявления в группе больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, и у пациентов без тромботических осложнений в анамнезе (табл. 3). МЭС чаще регистрировались у больных второй группы (4 из 8 (50%) случаев и 5 из 27 (19%) случаев). Несмотря на выявленную тенденцию, различие не достигало статистической значимости ($p = 0,07$), что,

вероятно, обусловлено небольшим количеством наблюдений и требует проведения дальнейших исследований.

Итак, исходно МЭС регистрировались у 9 человек, в том числе у 5 из первой группы без тромботических осложнений в анамнезе и у 4 из второй группы с тромботическими осложнениями в анамнезе. В течение последующих 6 измерений (динамическое транскраниальное исследование средних мозговых артерий с мониторингом МЭС через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 нед) количество больных с МЭС увеличилось с 9 (26%) до 17 (49%). Это были 5 пациентов из первой группы и 3 пациента из второй группы ($p > 0,05$). У 6 из 8 (75%) пациентов МЭС регистрировались в течение 1-й нед, но в последующие 5 нед спонтанной микроэмболии не отмечалось. В одном случае (13%)

Таблица 3. Распределение МЭС в средних мозговых артериях в группах пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе и без них

Группы обследованных	МЭС (+)	МЭС (-)
Пациенты без тромбоэмболических осложнений в анамнезе (первая группа) (n = 27)	5 (56%)	22 (85%)
Пациенты с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе (вторая группа) (n = 8)	4 (44%)	4 (15%)
Всего	9	26

МЭС регистрировались в течение 2 нед и не отмечались в остальной срок наблюдения. У одного пациента МЭС регистрировались на протяжении 4 нед. Следует отметить, что пациенты с МЭС и пациенты, у которых МЭС не определялись, оказались сопоставимыми по критериям, представленным в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мониторинг процесса появления МЭС позволяет судить о степени тромбоэмболического процесса. В нашем исследовании отмечалась тенденция к повышению частоты выявления МЭС у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт в сроки до 2 лет, по сравнению с группой пациентов без тромбоэмболических осложнений в анамнезе. Однако различия частоты выявления МЭС были недостоверны, что, по-видимому, связано с небольшим количеством наблюдений и требует проведения дальнейших исследований в том направлении. В работе Marcus H.S. et al. [5] отмечалось, что при наблюдении за 467 пациентами с тяжелым стенозом сонных артерий в течение двухлетнего периода наличие регистрируемых МЭС тесно коррелировало с частотой тромбоэмболических осложнений. Ежегодный риск развития ишемического инсульта составлял 7,13% в случае зарегистрированных МЭС и 3,04% – без признаков спонтанной микроэмболии.

Spence J.D. et al. [6] сообщили, что применение транскраниальной доплерографии с целью мониторинга МЭС позволяет оценить тактику лечения у больных с асимптомным тяжелым каротидным стенозом. В период после 2003 г. благодаря оптимизации и более агрессивному характеру медикаментозной терапии удалось снизить количество регистрируемых МЭС, с одной стороны, и количество инсультов, инфарк-

тов миокарда и смертельных исходов, с другой стороны, по сравнению с периодом до 2003 г. В этой работе риск развития повторного инсульта на фоне интенсивного лечения оказался ниже, чем в недавно завершившемся исследовании Brott T.G. et al. [7], в котором принимали участие пациенты после эндартерэктомии или стентирования сонной артерии (*CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial)*).

В нашем исследовании при динамическом мониторинге МЭС в течение 6 нед не удалось выявить какой-либо связи возникновения спонтанной микроэмболии и наличия в анамнезе ишемических церебральных осложнений. Предположительно, большинство пациентов с выраженным каротидным стенозом можно отнести к группе риска возникновения инсульта. Вероятно, это связано со свойством атеросклеротических бляшек со временем изменять свое морфологическое строение. Так, увеличение количества атероматозных масс или кровоизлияния в бляшку могут способствовать разрыву ее покрышки с выходом на поверхность потенциально эмбологенного материала (кристаллов холестерина, атероматозных масс, кальцификатов) [8]. Очевидно, в это время повышается риск развития нарушения мозгового кровообращения, а при проведении транскраниальной доплерографии регистрируется спонтанная церебральная микроэмболия. Этим можно объяснить преобладание в нашем исследовании пациентов с МЭС в подгруппе, получающей варфарин, который способен усиливать кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку, приводя к ее дестабилизации [9].

Таким образом, регистрация МЭС у пожилых больных с выраженным стенозом сонных артерий может служить дополнительным индикатором продолжающегося эмболического процесса, являясь маркером

риска ишемического нарушения мозгового кровообращения. Соответственно, фибрилляция предсердий, предрасполагающая к массивной кардиогенной эмболии артерий мозга, вероятно, не является главной причиной ишемических церебральных событий в пожилом возрасте, что требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А. М.: Атмосфера, 2005. 368 с.
2. Corsari B., Partziguian T., Casto L. et al. Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis // *Acta Neurol. Scand.* 2000. V. 101. № 5. P. 327–331.
3. Goertler M., Blaser T., Krueger S. et al. Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002. V. 72. № 3. P. 338–342.
4. Цвибель В.Д., Пеллерито Д.С. Ультразвуковое исследование сосудов / Пер. с англ. под ред. Миткова В.В., Никитина Ю.М., Осипова Л.В. М.: Видар, 2008. 646 с.
5. Markus H.S., King A., Shipley M. et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study // *Lancet Neurol.* 2010. V. 9. № 7. P. 663–671.
6. Spence J.D., Coates V., Li H. et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis // *Arch. Neurol.* 2010. V. 67. № 2. P. 180–186.
7. Brott T.G., Hobson R.W. 2nd, Howard G. et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis // *N. Engl. J. Med.* 2010. V. 363. № 1. P. 11–23.
8. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. и др. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2004. № 4. С. 68–69.
9. Hilton T.C., Menke D., Blackshear J.L. Variable effect of anticoagulation in the treatment of severe protruding atherosclerotic aortic debris // *Am. Heart J.* 1994. V. 127. № 6. P. 1645–1647.

Cerebral Microembolic Signals as a Ischemic Stroke Risk Factor in Elderly Patients with Atrial Fibrillation and High Grade Carotid Stenosis

V.I. Shevelyov, S.G. Kanorsky, and A.V. Pomortsev

The transcranial doppler of middle cerebral arteries with microembolic signals monitoring was conducted in 35 elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe atherosclerotic stenosis ($\geq 70\%$) of the internal carotid artery. The microembolic signals mostly were revealed in patients with thromboembolic complications in anamnesis comparing with the group without any thromboembolic complications (4 from 8 (50%) cases and 5 from 27 (19%) cases). However the differences weren't significant which requires the follow-up research. The microembolic signals revealing frequency in patients who used warfarin was significantly higher than in patients who used antiplatelet drugs (40% (6 from 15 cases) and 15% (3 from 20 cases)) ($p < 0.05$).

Key words: *ultrasound diagnostics, transcranial doppler, microembolic signals, nonvalvular atrial fibrillation, internal carotid artery stenosis, atherosclerotic plaques, and ischemic stroke.*