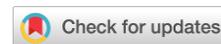


Е.В. Орлова, А.Б. Бердалин, В.Г. Лелюк



Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

# Клиническая значимость характеристик микроэмболических сигналов, регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта, поперечное наблюдательное исследование

**Обоснование.** Микроэмболы, регистрируемые при транскраниальном доплеровском мониторинге с микроэмболодетекцией (ТКДМ с МЭД), различны по своей природе и, соответственно, по структуре, а также по размерам и последствиям их воздействия на церебральное сосудистое русло. При проведении ТКДМ с МЭД можно оценить следующие биофизические характеристики микроэмболических сигналов (МЭС): частоту, которая косвенно отражает структуру микроэмбола, длительность, косвенно отражающую размер микроэмбола, а также мощность, являющуюся интегральной характеристикой. Вопросы взаимосвязи характеристик МЭС с клиническими показателями в литературе изучены мало. **Цель исследования** — изучение биофизических характеристик МЭС, регистрируемых у пациентов, перенесших ишемический инсульт, а также факторов, влияющих на эти характеристики, клинической и прогностической значимости микроэмболии. **Методы.** Проведенное поперечное наблюдательное исследование является частью проспективного когортного. Включены сведения о 28 больных в восстановительном периоде ишемического инсульта, у которых проанализированы биофизические характеристики МЭС (общее количество случаев в рамках когортного исследования — 1600) и которым были проведены дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, транскраниальное дуплексное сканирование, ТКДМ с МЭД, трансторакальная эхокардиография, магнитно-резонансная томография головного мозга, электрокардиография. Набор в исследование проводили в период с 2019 по 2021 г. К характеристикам МЭС относили частоту, длительность, мощность, энергетический индекс (произведение мощности и длительности), из которых основной была мощность. **Результаты.** Характеристики МЭС коррелировали с антропометрическими параметрами: средняя продолжительность — с возрастом пациента ( $r = 0,421$ ;  $p = 0,029$ ); средняя частота — с площадью поверхности тела ( $r = 0,624$ ;  $p = 0,010$ ). Средние мощность, продолжительность и энергетический индекс МЭС оказались достоверно больше у лиц с внутрисосудистыми образованиями в сонных артериях ( $p < 0,05$ ). Выявлены корреляции биофизических характеристик МЭС со скоростями кровотока в сосудах мозга (обратная корреляция между продолжительностью МЭС и значением пиковой систолической скорости в М2-сегменте правой СМА  $r = -0,529$ ;  $p = 0,02$ ; корреляции между мощностью МЭС, а также длительностью МЭС с пиковой систолической и конечной диастолической скоростями в V4-сегменте правой ПА  $r = 0,481-0,572$ ;  $p = 0,027-0,007$ ), а также с признаками атрофии височных и затылочных долей головного мозга (обратная корреляция между частотой МЭС и региональной атрофией в височной доле справа  $r = -0,434$ ;  $p = 0,038$ ; обратная корреляция между частотой МЭС и региональной атрофией в височной доле слева  $r = -0,422$ ;  $p = 0,045$ ; обратная корреляция между частотой МЭС и региональной атрофией в затылочной доле слева  $r = -0,465$ ;  $p = 0,025$ ). Обнаружены достоверные различия количества МЭС и их средней мощности, продолжительности, энергетического индекса при наличии и отсутствии фибрилляции предсердий ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Возраст и, по-видимому, вес, а также атеросклероз брахиоцефальных артерий оказывают влияние на развитие микроэмболии. При наличии фибрилляции предсердий наблюдается преимущественно материальная микроэмболия, а количество МЭС и их характеристики, отражающие размер микроэмболов, оказываются достоверно выше. Выявлена взаимосвязь длительности МЭС с характеристиками, отражающими кровоснабжение в бассейне средней мозговой артерии, а также частоты МЭС и наличия региональной атрофии в височной и затылочной долях головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, эмболия, атеросклероз, фибрилляция предсердий

**Для цитирования:** Орлова Е.В., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Клиническая значимость характеристик микроэмболических сигналов, регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта, поперечное наблюдательное исследование. Вестник РАМН. 2022;77(6):398–407. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2136>

## Обоснование

Ишемический инсульт является широко распространенным состоянием и одной из основных причин инвалидизации и смертности в современной России, что обуславливает необходимость разработки и внедрения новых и совершенствования существующих высокоэффективных методов его профилактики, диагностики и лечения [4].

Использование транскраниального доплеровского мониторинга с микроэмболодетекцией (ТКДМ с МЭД) позволяет выявить признаки микроэмболии,

которые могут рассматриваться как предикторы макроэмболии — одной из основных причин развития острой фокальной ишемии и обосновать необходимость адекватной терапии, а в последующем контролировать ее эффективность [2].

Микроэмболы различны по своей природе и, соответственно, по структуре, а также по размерам и последствиям их воздействия на церебральное сосудистое русло. При проведении ТКДМ с МЭД можно оценить следующие биофизические характеристики микроэмболических сигналов (МЭС) [3]: частоту (Гц), которая косвенно от-

ражает структуру микроэмбола, длительность (мс), косвенно отражающую размер микроэмбола, а также мощность (дБ), являющуюся интегральной характеристикой, содержащей информацию относительно структуры и размера микроэмбола. Согласно данным алгоритма измерительно-вычислительного комплекса для исследования потоков жидкости с инородными включениями [3], чем больше частота сигнала, тем сильнее микроэмбол отличается по своим акустическим свойствам от свойств крови, чем выше его длительность — тем больше его размер. Соответственно, важно оценивать не только сам факт наличия микроэмболии, но и биофизические характеристики МЭС. Вопросы взаимосвязи характеристик МЭС с клиническими показателями в литературе изучены мало.

Имеются сведения о наличии взаимосвязи между МЭС и когнитивными нарушениями у лиц с неврологическими расстройствами. Так, посредством 30-минутного ТКДМ с МЭД было выявлено, что по сравнению с группой без нарушений когнитивной функции доля МЭС-положительных была значительно выше у пациентов с когнитивной дисфункцией. По результатам многомерного логистического регрессионного анализа МЭС были независимо связаны с более низким показателем по Монреальской шкале когнитивных оценок

[5]. В то же время для более определенных выводов о зависимости прогрессирующих когнитивных нарушений от наличия и выраженности постоянной церебральной микроэмболии в сосуды мозга требуются дальнейшие исследования.

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2020 г. и включали сведения о 248 пациентах с ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА), которым проводился ТКДМ с МЭД, МЭС регистрировались в 15% случаев, при этом рецидивы ишемии имели место в 11%. После учета нескольких релевантных кофакторов пациенты с наличием МЭС имели больше лагун, чем таковые без, с большей вероятностью имели рецидив ишемии, чаще переносили в будущем процедуры реваскуляризации, имели большую длительность пребывания в стационаре и более выраженный функциональный дефицит при выписке (модифицированная шкала Рэнкин — 3–6) [6]. Таким образом, наличие МЭС может использоваться при стратификации риска рецидива ишемии и неблагоприятного исхода.

Риск повторных ишемических эмболических состояний после перенесенного ишемического инсульта остается довольно высоким, однако инсульт и/или ТИА развивается не во всех случаях с регистрируемыми МЭС

E.V. Orlova, A.B. Berdalin, V.G. Lelyuk

Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

## Clinical Significance of the Characteristics of Microembolic Signals Recorded in the Recovery Period of Ischemic Stroke, a Cross-Sectional Observational Study

**Background.** Microembols detected during transcranial Doppler monitoring with microembolodetection (TCDM with MED) are different in nature and, accordingly, in structure, as well as in size and consequences of their impact on the cerebral vessels. The following biophysical characteristics of microembolic signals (MES) can be assessed during TCDM with MED: frequency, which indirectly reflects the structure of the microembolus, duration, which indirectly reflects the size of the microembolus, and power, which is an integral characteristic. The issues of the relationship between characteristics of MES and clinical indicators have been little studied according to literature. **Aims** — study of the biophysical characteristics of microembolic signals recorded in patients with ischemic stroke, as well as the factors affecting these characteristics, the clinical and prognostic significance of microembolism. **Methods.** This is a cross-sectional observational study that is part of a prospective cohort study. Data on 28 patients in the recovery period of ischemic stroke are included, in whom the biophysical characteristics of MES were analyzed (the total number of cases in the cohort study was 1600), and who underwent: duplex scanning of the brachiocephalic arteries, transcranial duplex scanning, TCDM with MED, transthoracic echocardiography, magnetic-resonance tomography of the brain, electrocardiography. Study enrollment was carried out in the period from 2019 to 2021. The MES characteristics included frequency, duration, power, energy index (the product of power and duration), of which the MES power was the main one. **Results.** MES characteristics correlated with anthropometric parameters: average duration - with the patient's age ( $r = 0.421$ ;  $p = 0.029$ ); average frequency — with body surface area ( $r = 0.624$ ;  $p = 0.010$ ). The average power, duration and energy index of MES were significantly higher in persons with intraluminal masses in the carotid arteries ( $p < 0.05$ ). Correlations of biophysical characteristics of MES with blood flow velocities in brain vessels (inverse correlation between the duration of the MES and the value of the peak systolic velocity in the M2 segment of the right MCA  $r = -0.529$ ,  $p = 0.02$ ; correlations between the power of MES, as well as the duration of MES with peak systolic and end-diastolic velocities in the V4 segment of the right VA  $r = 0.481-0.572$ ,  $p = 0.027-0.007$ ), as well as with signs of atrophy of the temporal and occipital lobes of the brain were identified (inverse correlation between MES frequency and regional atrophy in the right temporal lobe  $r = -0.434$ ,  $p = 0.038$ ; inverse correlation between MES frequency and regional atrophy in the left temporal lobe  $r = -0.422$ ,  $p = 0.045$ ; inverse correlation between MES frequency and regional atrophy in the left occipital lobe  $r = -0.465$ ,  $p = 0.025$ ). Significant differences were found in the number of MES and their average power, duration, energy index in the presence and absence of atrial fibrillation ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** Age and, apparently, weight, as well as signs of atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, influence the development of microembolism. In the presence of atrial fibrillation, material microembolism is observed predominantly, and the number of MES and their characteristics which reflect the size of microemboli are significantly higher. The relationship between the duration of MES and the characteristics reflecting the blood supply in the basin of the middle cerebral artery, as well as between the frequency of MES and the presence of regional atrophy in the temporal and occipital lobes of the brain according to magnetic resonance imaging was revealed.

**Keywords:** ischemic stroke, embolism, atherosclerosis, atrial fibrillation

**For citation:** Orlova EV, Berdalin AB, Lelyuk VG. Clinical Significance of the Characteristics of Microembolic Signals Recorded in the Recovery Period of Ischemic Stroke, a Cross-Sectional Observational Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(6):398–407. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2136>

в церебральных артериях, что связывают с влиянием других факторов [1].

Ряд исследований подтверждает тот факт, что регистрация МЭС выступает независимым маркером увеличения риска развития таких повторных артерио-артериальных эмболических событий, как ипсилатеральный инсульт и ТИА, а регистрация МЭС в средней мозговой артерии в сочетании с ишемической болезнью сердца при отсутствии терапии статинами является предиктором развития церебральных осложнений эмболического характера [1, 7, 8].

ТКДМ с МЭД играет важную роль в уточнении механизмов ишемических повреждений головного мозга у лиц с окклюзиями сонных артерий. Так, в проспективном когортном исследовании с включением госпитализированных в течение 7 дней после ишемического инсульта или ТИА лиц со стенозами  $\geq 50\%$  по диаметру по NASCET или окклюзиями сонных артерий ТКДМ с МЭД проводилось в средней мозговой артерии, ипсилатеральной по отношению к симптомной сонной артерии; МЭС были зарегистрированы в 38% случаев, при этом частота регистрации МЭС при окклюзиях и стенозах достоверно не отличалась. Среди лиц с радиологическими верифицированными признаками инфаркта МЭС имели место в 40% случаев при его локализации в зонах смежного кровоснабжения. Достоверных различий частоты повторных инсультов у пациентов с МЭС по сравнению с таковыми без МЭС выявлено не было [9]. Таким образом, речь шла о поступлении микроэмболов в том числе по коллатеральным путям.

МЭС имеют ряд биофизических характеристик, среди которых традиционные и широко известные — мощность, длительность, частота [3], а также используемая реже, в частности энергетический индекс [10]. Последний, как это следует из опубликованных ранее результатов исследований, может быть использован для оценки «злокачественности» МЭС. Так, в исследовании Y. Choi et al. [10] для каждого микроэмбола был рассчитан относительный энергетический индекс, представляющий собой произведение мощности и длительности МЭС. При превышении индексом значения  $> 1,0$  Дж сигнал относили к злокачественным. Было выявлено, что злокачественные МЭС распространялись по внутричерепным сосудам дальше, чем доброкачественные.

Из приведенных выше данных следует, что вопросы, связанные с механизмами возникновения, детекцией и оценкой клинической значимости биофизических характеристик микроэмболов, относительно мало изучены [1, 2, 5], что обосновывает актуальность исследований, направленных на изучение неинвазивной диагностики микроэмболии.

**Цель исследования** — изучение биофизических характеристик микроэмболических сигналов, регистрируемых у пациентов, перенесших ишемический инсульт, а также факторов, влияющих на эти характеристики, клинической и прогностической значимости микроэмболии.

## Методы

### Дизайн исследования

Данная работа, являющаяся частью большого проспективного когортного исследования, представляет собой поперечное одномоментное наблюдательное исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- 1) выраженность текущего неврологического дефицита по модифицированной шкале Рэнкина 3 и меньше;
- 2) подписанное информированное добровольное согласие;
- 3) наличие ишемического или геморрагического инсульта в течение года до включения в исследование;
- 4) выполненное ТКДМ с МЭД;
- 5) наличие данных о биофизических характеристиках микроэмболических сигналов — длительности, частоте, мощности и энергетическом индексе.

#### Критерии не включения:

- 1) противопоказания к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ), такие как наличие у пациента:
  - искусственного водителя ритма;
  - имплантированного сердечного дефибриллятора;
  - оставленных внутрисердечных электродов;
  - клипс на сосудах головного мозга;
  - нейростимулятора;
  - кохлеарного импланта;
  - брекетов;
  - металлических объектов в орбите;
- 2) наличие в анамнезе серьезных заболеваний центральной нервной системы (опухоль, аневризма, хирургические вмешательства в полости черепа или на спинном мозге, нейродегенеративные заболевания);
- 3) наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе;
- 4) беременность.

### Условия проведения

Все включенные в исследование лица проходили стационарное лечение в отделениях медицинской реабилитации ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России после перенесенного инсульта давностью до года. Во всех случаях учитывались основные демографические и анамнестические показатели, такие как пол, возраст, патогенетический вариант и тяжесть инсульта, курение, употребление алкоголя, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний.

ТКДМ с МЭД проводили 515 пациентам по решению группы экспертов по итогам рассмотрения результатов мультимодального инструментального исследования (общее количество рассмотренных случаев в рамках когортного исследования — 1600). Среди этих пациентов у 28 имелись микроэмболические сигналы и были получены биофизические характеристики МЭС, они и были включены в данное исследование.

### Продолжительность исследования

Для каждого участника исследование было одномоментным. Включение пациентов проводилось в период с 2019 по 2021 г.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам были проведены следующие виды исследований.

1. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) и трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ), которые были выполнены на сканере Epiq 7 (Philips, США), экстракраниальные отделы БЦА — широкополосным мультисигментным линейным датчиком с частотой 3–12 МГц, ТКДС и Эхо-КГ — широкополосным мультисигментным секторным датчиком с частотой 1–5 МГц.

2. ТКДМ с МЭД проводилось на сканере «Ангиодин-Универсал» (АО «НПФ БИОСС», Россия) импульсно-волновыми датчиками с частотой 2 МГц, фиксированными с помощью шлема Спенсера. Локация спектров потоков в средней мозговой артерии (СМА) и задней мозговой артерии (ЗМА) с двух сторон выполнялась через височный акустический доступ, длительность мониторинга составила 30 мин для каждого бассейна (60 мин в совокупности) в положении лежа или сидя. Для снижения количества артефактов при проведении исследования использовали минимально возможные уровни усиления и мощности, обеспечивавшие сохранность огибающей доплеровского спектра. При проведении исследования размер метки контрольного объема составлял 15–20 мм, локация производилась на глубине от 45 до 60 мм.

3. МРТ головного мозга выполнялась на томографе Discovery 370 MR (GE, США) с индукцией поля 3 Тл, протокол сканирования включал T1- и T2-взвешенное изображение, импульсную последовательность FLAIR (с изотропным вокселем, толщиной среза 1 мм), диффузионно-взвешенные изображения (DWI), изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWAN), диффузионно-тензорные изображения, бесконтрастную перфузию (ASL), времяпролетную ангиографию (3D-TOF) интракраниальных артерий.

4. Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась с применением электрокардиографа «Нейрософт» с программным обеспечением «Поли-спектр» («Нейрософт», Россия).

**Исходы исследования**

**Основной исход исследования.** Обоснованно выбрать основной оцениваемый показатель из биофизических характеристик МЭС непростой, поскольку разные характеристики отражают различные свойства микроэмболов. В данной работе таковой считается мощность МЭС, поскольку она является интегральной и содержит в себе информацию относительно как структуры (акустической плотности), так и размера микроэмбола.

**Дополнительные исходы исследования.** Длительность МЭС, частота МЭС, энергетический индекс МЭС оценивались совместно с мощностью и рассмотрены в разделе «Результаты» также совместно с целью сохранения целостности повествования.

Кроме того, собирались данные об антропометрических, демографических и анамнестических характеристиках включенных в исследование пациентов (пол, возраст, рост, масса тела, сопутствующие заболевания, характеристики перенесенного инсульта), результаты ЭКГ (частота сердечных сокращений (ЧСС), положение электрической оси сердца (ЭОС), наличие нарушений ритма и проводимости), Эхо-КГ (конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), конечный систолический размер (КСР), фракция выброса (ФВ) левого желудочка, наличие гипертрофии миокарда, размеры предсердий, наличие зон гипокинеза и/или акинеза, состояние клапанов), ДС БЦА и ТКДС (наличие внутрисосудистых образований, степень стеноза артерий — сонных, позвоночных, основной и интракраниальных, экзогенность атеросклеротических бляшек при наличии, состояние их покрышки, наличие осложнений, пиковые систолические и конечные диастолические скорости кровотока по различным сосудам, диаметры этих сосудов), МРТ головного мозга (выраженность болезни мелких сосудов — наличие и выраженность очагов в белом веществе головного мозга,

микрокровоизлияний, лакунарных инфарктов, атрофии коры долей головного мозга, центральной атрофии). Данные показатели использовались в качестве независимых переменных.

Анализ в подгруппах не проводился.

**Методы регистрации исходов**

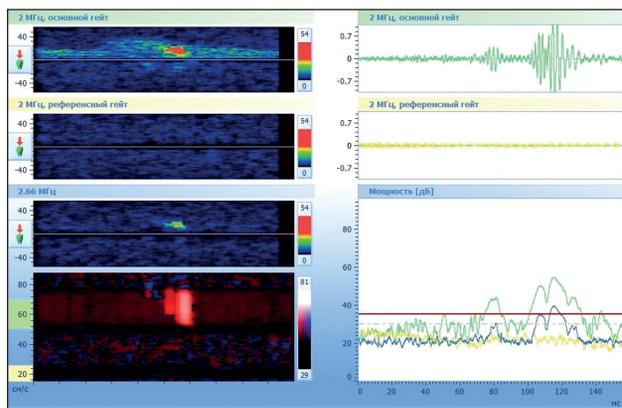
Регистрация МЭС и их биофизических характеристик при проведении ТКДМ с МЭД происходила автоматически с использованием программы Bionita Cabinet (Biosoft-M, Россия), дальнейший анализ результатов и дифференцировка МЭС от артефактов проводилась при постобработке и экспертном анализе вручную.

В случае наличия признаков микроэмболии в режиме постобработки мониторинга оценивали интенсивность (количество МЭС в час), для каждого МЭС длительность (мс) — косвенную характеристику размера эмбола, частоту (Гц) — косвенную характеристику структуры эмбола, мощность (дБ) — интегральную характеристику микроэмбола [3]. Пример оценки характеристик МЭС представлен на рис. 1, 2.

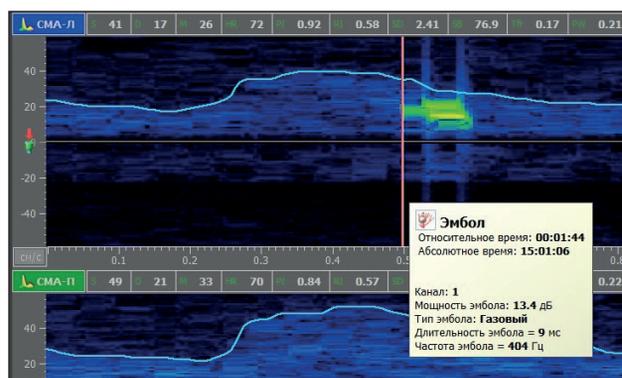
Также дополнительно вычислялись энергетические индексы ( $Дж \times 10^{-3}$ ) МЭС, которые представляют собой произведение мощности (дБ) и длительности сигнала (мс).

**Этическая экспертиза**

Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение обследования. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (протокол заседания № 04/06-06-22 от 6 июня 2022 г.).



**Рис. 1.** Экспертный анализ амплитуды и мощности сигнала для сортировки микроэмболических сигналов от артефактных сигналов



**Рис. 2.** Оценка биофизических характеристик микроэмболических сигналов при постобработке ТКДМ с МЭД

**Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных.** Статистическая обработка полученных данных осуществлялась 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  $p \leq 0,05$ . Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических гипотез. 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. Взаимосвязь между количественными и/или порядковыми переменными оценивали при помощи корреляционного анализа по Спирмену. Сравнения значений биофизических показателей МЭС между уровнями качественных показателей (группирующих переменных) осуществляли при помощи критерия Манна–Уитни (для двух уровней) или критерия Краскела–Уоллиса (для трех уровней и более) с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни. Использовали поправку на множественность сравнений по методу Бонферрони.

**Результаты**

**Объекты (участники) исследования**

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

Возраст пациентов, включенных в исследование, — от 33 до 78 лет, средний возраст —  $58 \pm 13$  лет.

Инфаркта миокарда, коронарного стентирования, каротидной эндартерэктомии, диссекций брахиоцефальных артерий ни у кого из обследованных в анамнезе не было.

У всех пациентов, включенных в исследование при проведении ТКДМ с МЭД, регистрировались МЭС, общее количество — 938. Подавляющее большинство сигналов детектировано в каротидном бассейне: в правой СМА — 241 МЭС, в левой СМА — 620 МЭС. В заднем бассейне получено 77 МЭС: в правой ЗМА — 27 МЭС, в левой ЗМА — 50 МЭС. Общие сведения по количеству и характеристикам МЭС приведены в табл. 2.

Два пациента среди лиц, включенных в исследование, имели искусственный клапан сердца. Учитывая предложенные ранее в литературе подходы к классификации эмболических сигналов [1, 3], диапазоны значений биофизических характеристик, регистрируемых у этих пациентов МЭС, относились к микроэмболам как материальной, так и газовой природы. Общее количество МЭС, зарегистрированных в этих случаях, составило 109 и 532, в совокупности — 641. Их характеристики для каждого пациента соответственно были следующими: средняя мощность — 7,44 и 16,55 дБ; средняя продолжительность — 7,01 и 21,45 мс; средняя частота — 785,58 и 561,21 Гц; средний энергетический импульс — 0,053 и 0,422 Дж.

**Основные результаты исследования**

При проведении корреляционного анализа характеристики МЭС оказались связаны с некоторыми антропометрическими параметрами: средняя продолжительность

**Таблица 1.** Основные сведения о включенных в исследование лицах

Характеристика	Количество, абс.		Доля, %
Пол	Мужской	19	67,9
	Женский	9	32,1
	Всего	28	100,0
Курение	Да	5	17,9
	Нет	23	82,1
	Всего	28	100,0
Патогенетический вариант ишемического инсульта	Атеротромботический	7	25
	Кардиоэмболический	6	21,4
	Криптогенный	14	50
	Лакунарный	1	3,6
	Всего	28	100
Бассейн поражения	Вертебрально-базиллярный	7	25
	Каротидный	21	75
	Всего	28	100
Сторона поражения при ишемическом инсульте	С обеих сторон	4	14,3
	Слева	9	32,1
	Справа	15	53,6
	Всего	28	100
Бассейн поражения при ишемическом инсульте	ПА (ЗНМА)	1	3,6
	ЗМА	4	14,2
	ПМА	1	3,6
	СМА	20	71,4
	ОА	1	3,6
	ЗМА и ОА	1	3,6
	Всего	28	100
Наличие артериальной гипертензии	Нет	6	21,4
	Да	22	78,6
	Всего	28	100,0
Наличие сахарного диабета	Нет	18	64,3
	Да	10	35,7
	Всего	28	100,0
Наличие фибрилляции предсердий	Нет	23	82,1
	Да	5	17,9
	Всего	28	100,0
Прием статинов	Нет	17	60,7
	Да	11	39,3
	Всего	28	100,0
Прием антикоагулянтов	Нет	26	92,9
	Да	2	7,1
	Всего	28	100,0
Прием дезагрегантов	Нет	19	67,9
	Да	9	32,1
	Всего	28	100,0
Прием антиаритмических препаратов	Нет	26	92,9
	Да	2	7,1
	Всего	28	100,0

*Примечание.* ПА (ЗНМА) — позвоночная артерия (ее ветвь — задняя нижняя мозжечковая артерия); ЗМА — задняя мозговая артерия; ПМА — передняя мозговая артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ОА — основная артерия.

Таблица 2. Описательная статистика характеристик МЭС

Характеристика	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	25-й перцентиль	75-й перцентиль	Максимум	Минимум
Общее количество МЭС у пациента	34	105	3	1	10	532	1
Количество МЭС, ед./ч: в СМА справа	16	62	2	0	5	300	0
в СМА слева	30	126	2	0	6	618	0
в ЗМА справа	4	15	0	0	0	54	0
в ЗМА слева	8	25	0	0	2	92	0
Средняя мощность МЭС, дБ	11,06	3,32	10,22	8,31	14,20	17,75	7,28
Средняя продолжительность МЭС, мс	9,06	4,86	7,09	6,00	11,33	23,66	4,67
Средняя частота МЭС, Гц	528,1	241,80	475,92	328,00	750,00	968,00	230,50
Средний ЭИ МЭС, Дж	0,12	0,11	0,06	0,06	0,16	0,46	0,04

Примечание. МЭС — микроэмболические сигналы; ЗМА — задняя мозговая артерия; ПМА — передняя мозговая артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ЭИ — энергетический импульс; ОА — основная артерия.

МЭС (мс) — с возрастом пациента ( $r = 0,421$ ;  $p = 0,029$ ); средняя частота МЭС (Гц) — с площадью поверхности тела ( $r = 0,624$ ;  $p = 0,010$ ).

По результатам ДС БЦА с использованием критерия Манна–Уитни для независимых выборок были выявлены достоверные различия средней мощности МЭС (дБ), средней продолжительности МЭС (мс) и среднего энергетического индекса МЭС (Дж) у пациентов с наличием или отсутствием внутрипросветных образований в общей сонной (ОСА) и внутренней сонной артериях (ВСА) без учета стороны эмболии (табл. 3).

Получена обратная корреляционная связь между средней продолжительностью МЭС (мс), которая является косвенной характеристикой размера микроэмболов, и пиковой систолической скоростью в сегменте М2 СМА справа ( $r = -0,529$ ;  $p = 0,02$ ).

Обнаружена прямая корреляционная связь пиковой систолической и конечной диастолической скоростей в сегменте V4 правой позвоночной артерии со средней мощностью МЭС (дБ) и средней продолжительностью МЭС (мс) ( $r = 0,481-0,572$ ;  $p = 0,027-0,007$ ) (рис. 3, 4).

Значимая корреляционная связь также выявлялась между общим количеством МЭС у пациента и диаметром правой позвоночной артерии в сегменте V2 ( $r = 0,530$ ;  $p = 0,011$ ).

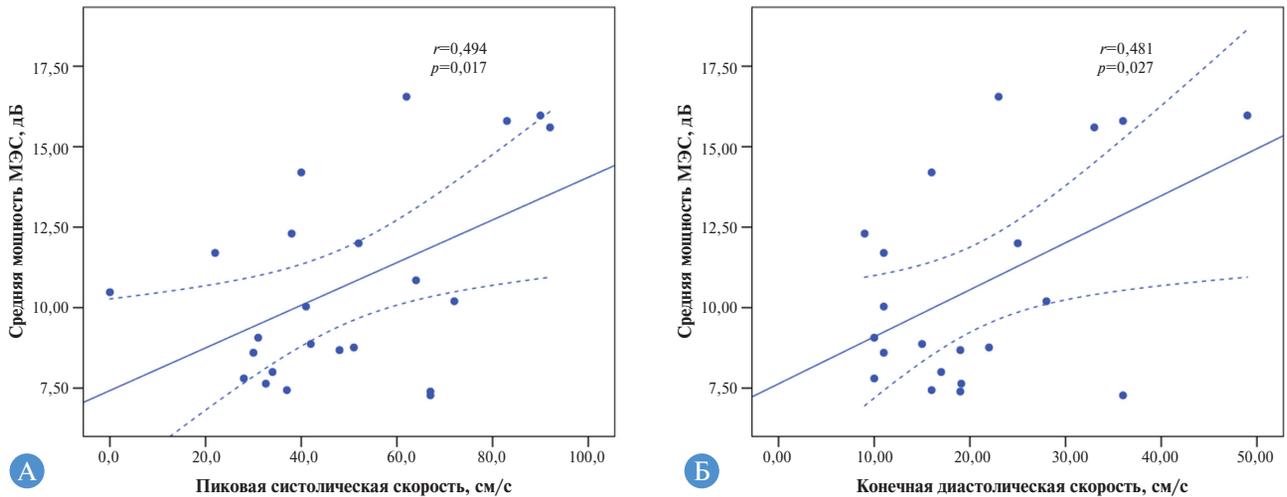
Выявлена обратная корреляционная связь между частотой МЭС (Гц), которая является косвенной характеристикой структуры микроэмбола, и наличием региональной атрофии в височной доле справа ( $r = -0,434$ ;  $p = 0,038$ ) и слева ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,045$ ), а также наличием региональной атрофии в затылочной доле слева ( $r = -0,465$ ;  $p = 0,025$ ) по данным МРТ головного мозга.

403

Таблица 3. Характеристики МЭС при наличии и отсутствии внутрипросветных образований в сонных артериях

Критерий Манна–Уитни для независимых выборок		Наличие внутрипросветных образований					
		в правой ОСА		в левой ОСА		в левой ВСА	
		Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Средняя мощность МЭС	Медиана	11,09	8,76	11,70	8,60	10,20	8,91
	25-й квартиль	10,03	7,80	10,03	7,64	8,00	8,01
	75-й квартиль	15,60	10,85	15,60	8,87	15,10	13,10
	Количество наблюдений	10	13	13	9	15	8
	Значимость ( $p$ )	$p = 0,107$		$p^* = 0,012$		$p = 0,651$	
Средняя продолжительность МЭС	Медиана	8,15	7,02	9,51	6,25	8,40	5,63
	25-й квартиль	6,33	6,00	7,00	5,00	7,00	5,00
	75-й квартиль	14,00	9,51	13,33	7,02	11,50	6,88
	Количество наблюдений	10	13	13	9	15	8
	Значимость ( $p$ )	$p = 0,182$		$p^* = 0,009$		$p^* = 0,017$	
Средний ЭИ МЭС	Медиана	0,08	0,06	0,10	0,05	0,09	0,05
	25-й квартиль	0,06	0,05	0,06	0,05	0,06	0,05
	75-й квартиль	0,22	0,10	0,19	0,06	0,17	0,07
	Количество наблюдений	10	13	13	9	15	8
	Значимость ( $p$ )	$p = 0,055$		$p^* < 0,001$		$p^* = 0,039$	

Примечание. МЭС — микроэмболические сигналы; ОСА — общая сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ЭИ — энергетический импульс. Курсивом выделены значения  $p^* < 0,05$ , отражающие достоверную взаимосвязь между наличием внутрипросветных образований в сонных артериях и биофизическими характеристиками МЭС.



**Рис. 3.** Корреляция между средней мощностью микроэмболических сигналов и пиковой систолической (А) и конечной диастолической (Б) скоростью в сегменте V4 правой позвоночной артерии

По данным анамнеза и результатам ЭКГ/Эхо-КГ обнаружены достоверные различия количества зарегистрированных МЭС, средней мощности МЭС (дБ), средней продолжительности МЭС (мс), среднего энергетического индекса МЭС (Дж) при наличии и отсутствии фибрилляции предсердий ( $p < 0,05$ ); для частоты МЭС (Гц) различия не были достоверными ( $p > 0,05$ ) (рис. 5).

Также была зафиксирована прямая корреляция между частотой сердечных сокращений по данным ЭКГ и средней продолжительностью МЭС (мс) ( $r = 0,425$ ;  $p = 0,043$ ), а также с энергетическим индексом МЭС (Дж) ( $r = 0,431$ ;  $p = 0,040$ ).

**Нежелательные явления**

Нежелательные явления в ходе проведения исследования не выявлены.

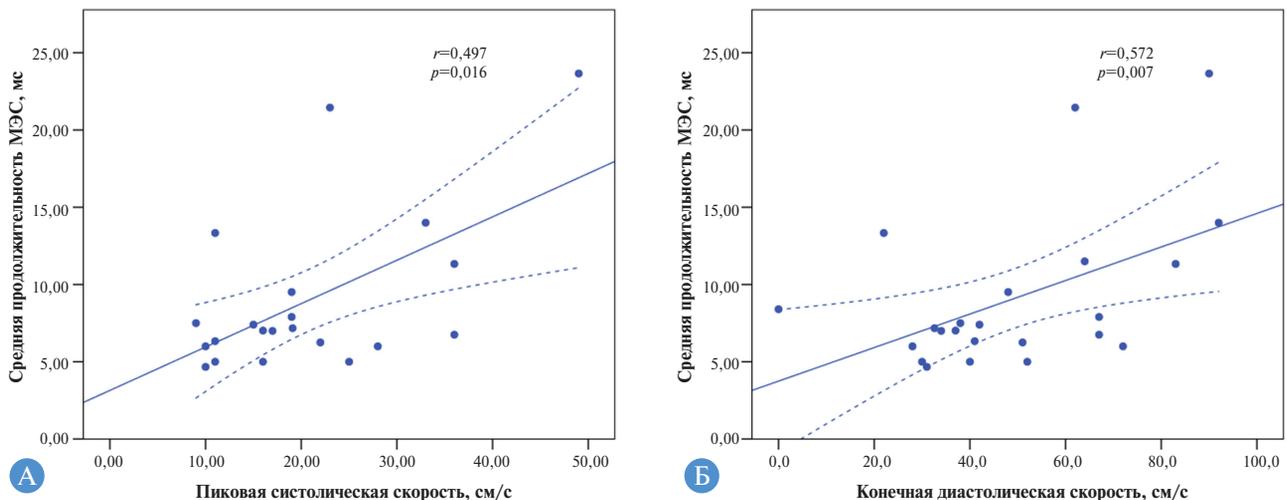
**Обсуждение**

**Резюме основного результата исследования**

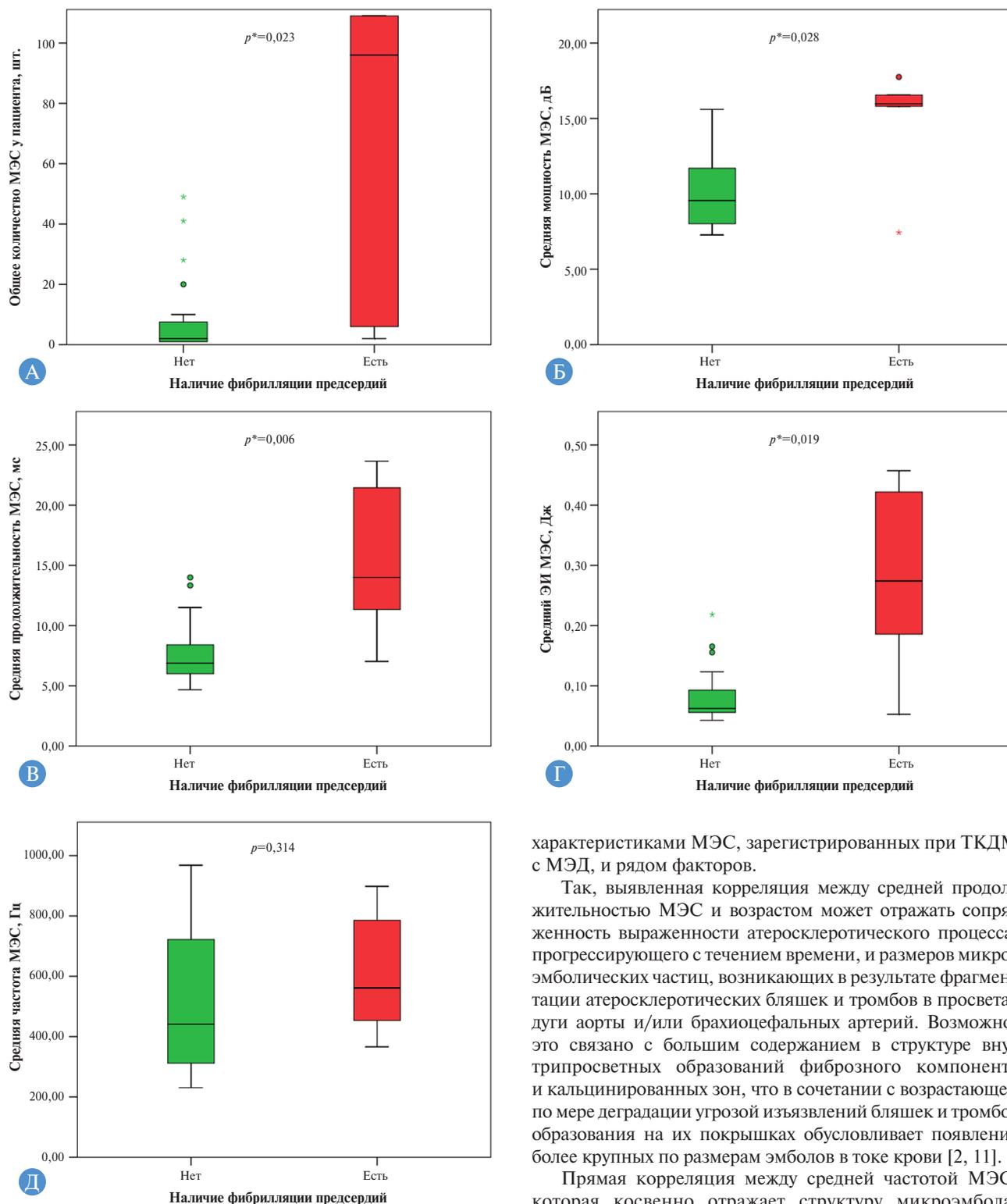
При проведении корреляционного анализа характеристики МЭС оказались связаны с антропометрическими параметрами: средняя продолжительность — с возрастом

пациента ( $r = 0,421$ ;  $p = 0,029$ ); средняя частота — с площадью поверхности тела ( $r = 0,624$ ;  $p = 0,010$ ).

Средние мощность, продолжительность и энергетический индекс оказались достоверно больше у лиц с внутрипросветными образованиями в сонных артериях ( $p < 0,05$ ). Выявлены корреляции биофизических характеристик МЭС со скоростями кровотока в сосудах мозга (обратная корреляция между продолжительностью МЭС и значением пиковой систолической скорости в M2-сегменте правой СМА  $r = -0,529$ ;  $p = 0,02$ ; корреляции между мощностью МЭС, а также длительностью МЭС с пиковой систолической и конечной диастолической скоростями в сегменте V4 правой ПА  $r = 0,481-0,572$ ;  $p = 0,027-0,007$ ), а также магнитно-резонансными признаками атрофии височных и затылочных долей головного мозга (обратная корреляция между частотой МЭС и региональной атрофией в височной доле справа  $r = -0,434$ ;  $p = 0,038$ ; обратная корреляция между частотой МЭС и региональной атрофией в височной доле слева  $r = -0,422$ ;  $p = 0,045$ ; обратная корреляция между частотой МЭС и региональной атрофией в затылочной доле слева  $r = -0,465$ ;  $p = 0,025$ ). Обнаружены достоверные различия количества зарегистрированных МЭС и их биофизических характеристик: средней мощности, средней продолжительности, среднего



**Рис. 4.** Корреляция между средней продолжительностью микроэмболических сигналов и пиковой систолической скоростью (А) и конечной диастолической скоростью (Б) в сегменте V4 правой позвоночной артерии



**Рис. 5.** Различия при наличии и отсутствии фибрилляции предсердий: А — количества МЭС; Б — средней мощности МЭС; В — средней продолжительности МЭС; Г — среднего энергетического индекса МЭС; Д — средней частоты МЭС

энергетического индекса при наличии и отсутствии фибрилляции предсердий ( $p < 0,05$ ). Для частоты МЭС аналогичные различия не были достоверными ( $p > 0,05$ ).

**Обсуждение основного результата исследования**

В результате проведенного исследования и анализа его результатов были обнаружены зависимости между

характеристиками МЭС, зарегистрированных при ТКДМ с МЭД, и рядом факторов.

Так, выявленная корреляция между средней продолжительностью МЭС и возрастом может отражать сопряженность выраженности атеросклеротического процесса, прогрессирующего с течением времени, и размеров микроэмболических частиц, возникающих в результате фрагментации атеросклеротических бляшек и тромбов в просветах дуги аорты и/или брахиоцефальных артерий. Возможно, это связано с большим содержанием в структуре внутрисосудистых образований фиброзного компонента и кальцинированных зон, что в сочетании с возрастающей по мере деградации угрозой изъязвлений бляшек и тромбообразования на их покрышках обуславливает появление более крупных по размерам эмболов в токе крови [2, 11].

Прямая корреляция между средней частотой МЭС, которая косвенно отражает структуру микроэмбола, и площадью поверхности тела, по-видимому, может быть связана с возможным влиянием на возникновение различных сосудистых событий, в том числе эмболического генеза, лишнего веса [4, 12], который, в свою очередь, связан с площадью поверхности тела.

В настоящей работе также было зарегистрировано, что средняя мощность и продолжительность МЭС, а также его средний энергетический индекс оказались достоверно больше у лиц с образованиями в ОСА и ВСА. В связи с этим наиболее обоснованным выглядит предположение о значительном вкладе артерио-артериальной эмболии в патогенез ишемического инсульта у включен-

ных в исследование лиц, что косвенно подтверждалось и ранее [2].

Подавляющее большинство МЭС было зарегистрировано в каротидном бассейне. С позиции индивидуальной клинической значимости микроэмболии выявленная обратная корреляционная связь средней продолжительности МЭС с пиковой систолической скоростью в сегменте М2 средней мозговой артерии с рядом допущений может трактоваться в пользу положения, согласно которому регистрируемые МЭС оказываются связанными с характеристиками, отражающими кровоснабжение в бассейне средней мозговой артерии. (При этом прямая корреляция между пиковой систолической и конечной диастолической скоростями в сегменте V4 позвоночной артерии, с одной стороны, и средней мощностью и продолжительностью МЭС, с другой, вероятно, отражает компенсаторное повышение скорости в артериях вертебрально-базилярной системы при возникновении эмболической нагрузки на каротидный бассейн за счет участия заднего бассейна в коллатеральном перераспределении.)

Влияние микроэмболов различной структуры (газовых, материальных) на возникновение и выраженность, а также прогрессирование неврологического дефицита остается спорным вопросом [1, 2, 5]. В связи с этим зафиксированная обратная корреляционная взаимосвязь между частотой МЭС и наличием МР-признаков региональной атрофии в височных долях справа и слева, а также затылочной доле справа требует дополнительных обсуждений. Частота МЭС является косвенным отражением его структуры — чем выше частота МЭС, тем сильнее микроэмбол отличается по своим акустическим характеристикам от акустических свойств крови, что в большей степени проявляется для газовых эмболов — микропузырьков, значения частоты у которых наиболее высоки.

В отличие от газовой макроэмболии, которая может обуславливать закупорку крупных сосудов, особенно в местах деления артерий на ветви, газовый микроэмбол, сопоставимый по размеру с диаметром капиллярного русла (7–10 мкм), за счет своего малого диаметра предрасположен к схлопыванию под действием сил поверхностного натяжения [13, 14] и по этим причинам может не повышать риск развития фокальной ишемии головного мозга. Таким образом, означенные выше МР-признаки атрофии, вероятно, связаны с материальной микроэмболией, хотя и значимость микроэмболов газовой природы полностью игнорировать невозможно.

Особое место среди причин развития ишемического инсульта занимает хроническая фибрилляция предсердий, имеющая широкое распространение в связи с высокой частотой ишемической болезни сердца в популяции, особенно в средних и старших возрастных группах. Фибрилляция предсердий признается самой частой причиной кардиоцеребральной эмболии [15–17]. Причиной внутрисердечного тромбообразования при наличии этого фактора риска развития ишемического инсульта считают активацию каскадов коагуляции вследствие замедления тока крови в полости левого предсердия, результирующего образование красных тромбов [18, 19]. Риск эмболии особенно высок в первые месяцы существования постоянной формы мерцания [20, 21].

В настоящем исследовании были выявлены достоверные различия количества зарегистрированных МЭС, средней мощности МЭС, средней продолжительности МЭС, среднего энергетического индекса МЭС в зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий, причем эти показатели были достоверно выше у лиц с наличием таковой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в случае возникновения эмболии ее интенсивность и размер микроэмболов при наличии у пациента фибрилляции предсердий больше, чем при ее отсутствии. Одновременно отсутствие достоверных различий частоты МЭС у лиц с и без фибрилляции предсердий свидетельствует в пользу отсутствия различий структуры микроэмболов и, наиболее вероятно, их материальном (солидном) характере.

### Ограничения исследования

Основными ограничениями настоящего исследования являются его обсервационная природа и небольшой объем выборки. Первое ограничение обуславливает известную неопределенность в направлении причинно-следственных связей в рамках озвученных закономерностей, не позволяет исключить наличие взаимовлияния исследуемых факторов (конфаундеров), однако экспериментальный дизайн исследования характеристик МЭС в клинической практике, очевидно, невозможен. Объем выборки, сформированной на основании критериев включения, безусловно, уменьшает мощность проведенного анализа, однако достаточно большое количество самих микроэмболических сигналов, зарегистрированных у пациентов в восстановительном периоде инсульта, позволяет считать оценку влияния их характеристик на показатели визуализирующих методов исследования головного мозга достаточно надежной.

### Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают ранее опубликованные данные о том, что возраст и вес, а также атеросклероз брахиоцефальных артерий оказывают влияние на развитие микроэмболии в сосудах мозга.

Согласно полученным данным, при наличии у пациента фибрилляции предсердий, которая признается самой частой причиной кардиоцеребральной эмболии, судя по всему, имела место преимущественно материальная микроэмболия, а ее интенсивность и характеристики, отражающие размер микроэмболов, оказались достоверно выше.

Результаты исследования позволяют предположить наличие прямых доказательств значимости микроэмболии, регистрируемой при проведении ТКДМ с МЭД, поскольку биофизические характеристики МЭС оказались взаимосвязаны с параметрами, отражающими кровоснабжение в бассейне средней мозговой артерии. Взаимосвязь характеристик МЭС, косвенно отражающих структуру микроэмбола, и наличия региональной атрофии в височной и затылочной долях головного мозга по данным МРТ может указывать на то, что, возникновение признаков атрофии связано преимущественно с микроэмболами материальной природы.

Полученные в настоящем исследовании результаты могут позволить повысить диагностическую ценность практического применения метода ТКДМ с МЭД для пациентов с ишемическим инсультом, расширить спектр получаемой информации после исследования. Объективизация наличия эмболии в сосуды мозга посредством ТКДМ с МЭД не имеет альтернатив, а результаты нашего исследования позволяют, помимо важной диагностической информации, получать данные, которые могут быть использованы для стратификации риска повторных инсультов и транзиторных ишемических атак, коррекции профилактической терапии, выбора методов профилактики.

**Дополнительная информация**

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках Государственного задания № 388-00083-22-00 от 30 декабря 2021 г., регистрационный номер НИР 122022100113-7 от 21 февраля 2022 г.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Е.В. Орлова — поисково-аналитическая работа при написании статьи, анализ и описание полу-

ченных результатов; А.Б. Бердалин — статистическая обработка материалов статьи, анализ и участие в написании обсуждения полученных результатов; В.Г. Лелюк — прочтение и анализ, внесение корректировок и одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

**Выражение признательности.** Выражаем признательность Е.Ю. Медведковой, П.Ю. Шаврей, Н.М. Медведевой за участие в формировании базы данных пациентов.

**ЛИТЕРАТУРА**

- King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(12):3711–3717. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.563056>
- Ritter MA, Dittich 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: <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0638-8>
- Адашкин А.В. Программно-алгоритмическое обеспечение измерительно-вычислительного комплекса для исследования потоков жидкости с инородными включениями на примере комплекса медицинского назначения: автореф. дис. ... канд. техн. наук. — М., 2008. [Adashkin AV. *Programmno-algoritmicheskoe obespechenie izmeritel'no-vychislitel'nogo kompleksa dlya issledovaniya potokov zhidkosti s inorodny'mi vklucheniymi na primere kompleksa medicinskogo naznacheniya*: avtoref. dis. ... kand. tekhn. nauk. Moscow; 2008. (In Russ.)]
- Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. — М.: ПАГРИ, 2002. — 120 с. [Skvortsova VI, Chazova IE, Stakhovskaya LV. *Vtorichnaya profilaktika insul'ta*. Moscow: PAGRI; 2002. 120 s. (In Russ.)]
- 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: <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.1939488>
- Das AS, Regenhardt RW, LaRose S, et al. Microembolic Signals Detected by Transcranial Doppler Predict Future Stroke and Poor Outcomes. *J Neuroimaging*. 2020;30(6):882–889. doi: <https://doi.org/10.1111/jon.12749>
- Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Fryer TD, et al. Carotid plaque inflammation is associated with cerebral microembolism in patients with recent transient ischemic attack or stroke: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):536–541. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.938225>
- Van Lammeren GW, Van De Mortel RH, Visscher M, et al. Spontaneous preoperative microembolic signals detected with transcranial Doppler are associated with vulnerable carotid plaque characteristics. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014;55(3):375–380.
- Lieberman AL, Zandieh A, Loomis C, et al. Symptomatic Carotid Occlusion Is Frequently Associated With Microembolization. *Stroke*. 2017;48(2):394–399. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015375>
- 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: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.573733>
- Mitchell CC, Wilbrand SM, Kundu B, et al. Transcranial Doppler and Microemboli Detection: Relationships to Symptomatic Status and Histopathology Findings. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(9):1861–1867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.04.025>
- Darke S, Duflou J, Kaye S, et al. Body mass index and fatal stroke in young adults: A national study. *J Forensic Leg Med*. 2019;63:1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.02.003>
- Воронин Д.В. Динамика газового пузырька при его взаимодействии с волнами сжатия и разрежения // *Прикладная механика и техническая физика*. — 2005. — Т. 46. — № 5. — С. 76–85. [Voronin DV. *Dinamika gazovogo puzyr'ka pri ego vzaimodejstvii s volnami szhatiya i razrezheniya*. *Prikladnaya mexanika i texnicheskaya fizika*. 2005;46(5):76–85. (In Russ.)]
- Крылов А.Б. Поверхностное натяжение и связанные с ним явления: учебно-метод. пособие. — Минск: БГМУ, 2008. — 32 с. [Kry'lov AB. *Poverxnostnoe natyazhenie i svyazannye s nim yavleniya*: uchebno-metod. posobie. Minsk: BGMU; 2008. 32 s. (In Russ.)]
- 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. doi: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000780>
- Maida CD, Norrito RL, 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: <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>
- Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):255–268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.002>
- Chrzanowski DD. Managing atrial fibrillation to prevent its major complication: ischemic stroke. *Nurse Pract*. 1998;23(5):26–42.
- Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021;41(4):348–364. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726332>
- Boursier-Bossy V, Zuber M, Emmerich J. Ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: When to introduce anticoagulant therapy? *J Med Vasc*. 2020;45(2):72–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.01.153>
- 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. — С. 81–87. [Skvortsova VI, Koltsova EA, Kimelfeld EI. *Comparative Analysis of Risk Factors and Pathogenetic Types of Ischemic Stroke in Young and Old Patients*. *Humans and Their Health*. 2012;3:81–87. (In Russ.)]

407

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Орлова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Orlova, MD, PhD]; адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10 [address: 1/10, Ostrovityanova str., 117513, Moscow, Russia]; e-mail: ekaterina.shlyk@gmail.com, SPIN-код: 3695-9148, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-7565>

**Бердалин Александр Берикович**, к.м.н. [Alexandr B. Berdalin, MD, PhD]; e-mail: alex\_berdalin@mail.ru, SPIN-код: 3681-6911, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

**Лелюк Владимир Геннадьевич**, д.м.н., профессор [Vladimir G. Lelyuk, MD, PhD, Professor]; e-mail: vgllyuk@fccps.ru, SPIN-код: 1066-9840, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>