



Микроэмболические сигналы у пациентов с асимптомным атеросклеротическим стенозом каротидных артерий как предикторы развития острого цереброваскулярного осложнения

Н. В. Рыбалко¹, Н. В. Болوماتов¹, А. А. Абросимов², О. И. Виноградов¹, А. Н. Кузнецов¹

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

² ФГБУ «3-й ЦВКГ имени А. А. Вишневского» Минобороны России, Москва

Абстракт

Цель. Атеросклеротическое поражение церебральных артерий (церебральная макроангиопатия) является причиной до 22% всех ишемических инсультов, при этом патологический процесс длительное время может развиваться асимптомно и впервые дебютировать развитием острого цереброваскулярного события. Транскраниальный доплеровский мониторинг применяется у пациентов с каротидным стенозом и позволяет регистрировать в церебральных артериях признаки микроэмболизации, происходящей с поверхности атеросклеротической бляшки, – микроэмболические сигналы (МЭС). Целью нашего исследования явилась оценка значимости МЭС как самостоятельного предиктора развития острого сосудистого церебрального события, так и в сочетании с другими анамнестическими и клиническими характеристиками у пациентов с клинически латентным стенозом каротидных артерий.

Материалы и методы. Обследовано 160 пациентов со стенозом внутренней сонной артерии более 50% и отсутствием потенциальных кардиальных источников эмболии. Всем пациентам проводился билатеральный доплеровский мониторинг средней мозговой артерии с эмболодетекцией в течение 1 часа в начале исследования, через 10 дней, 6 и 12 месяцев.

Результаты. МЭС, обнаруженные у пациентов с асимптомным атеросклеротическим стенозом каротидных артерий, являются независимым фактором риска развития острого сосудистого церебрального события. Наличие МЭС у пациентов с асимптомным каротидным стенозом в сочетании с такими факторами, как возраст старше 60 лет, наличие стеноза контралатеральной ВСА, ультразвуковые характеристики бляшки, при отсутствии антитромботической терапии являются факторами, определяющими высокую вероятность развития артерио-артериальной эмболии из каротидного источника.

Выводы. Проведенный многофакторный пошаговый анализ и разработка дискриминантного неравенства позволили выявить группу пациентов высокого риска развития первичных церебральных ишемических осложнений. Методика может быть полезной в качестве дополнительного критерия, определяющего необходимость проведения каротидной эндартерэктомии.

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

Asymptomatic microembolic signals at the patients with carotid atherosclerosis as the predictors of acute ischemic cerebrovascular complications

N. V. Rybalko¹, N. V. Bolomatov¹, A. A. Abrosimov², O. I. Vinogradov¹, A. N. Kuznetsov¹

¹ National Pirogov Centre of Therapy and Surgery the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Vishnevskiy 3d Military Clinical Hospital of Russian Federation Defense Ministry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. *Despite the subclinical character, asymptomatic carotid stenosis accounts for a substantial cerebral stroke burden. Transcranial Doppler monitoring adjust to detect the signs of microembolisation from plaque surface – microembolic signals (MES). We aimed to evaluate MES as an independent marker of subsequent ischemic stroke and in combination with other anamnestic and clinical features.*

Material and methods. *One hundred and sixty patients with 50% and more (by NASCET) carotid stenosis, assessed by ultrasound, with no sources of cardiogenic embolism were recruited. TCD recordings have been taken from the ipsilateral middle cerebral artery all the patients during an hour at baseline, in 10 days, 6 months and 12 months.*

Results. *Cerebral microembolism appear to be significant independent predictor of primary ischemic cerebral vascular events. MES in clinical asymptomatic patients in conjunction with the age older 60 years, contralateral carotid stenosis, ultrasound plaque characteristic and the absence of antithrombotic therapy are factors determine the repeat development artery-to-artery embolism from the carotid plaque.*

Conclusions. *The multivariate analysis and discriminant inequality reveal the patients group with high risk of subsequent ischemic cerebral events. This technique might be a useful risk predictor for identifying those patients who might benefit from intervention with carotid endarterectomy.*

Keywords: *carotid atherosclerosis, transcranial Doppler, cerebral embolism, cerebral microemboli, cerebral ischemic vascular complications.*

Введение

Атеросклеротическое поражение каротидных артерий является причиной до 22% всех ишемических инсультов [1–3], при этом патологический процесс длительное время может развиваться асимптомно и впервые дебютировать развитием острого цереброваскулярного события. Одним из главных механизмов развития инсульта при данном подтипе является артерио-артериальная эмболия с отрывом тромботических масс с поверхности атеросклеротической бляшки, расположенной в экстра- или интракраниальном отделе брахиоцефальных артерий в дистальные ветви.

Транскраниальный доплеровский мониторинг применяется у пациентов с каротидным стенозом и позволяет регистрировать в церебральных артериях признаки микроэмболизации, происходящей с поверхности атеросклеротической бляшки, – микроэмболические сигналы (МЭС) [4, 5–9].

Проблема эмбологенности симптомной атеросклеротической бляшки хорошо изучена. В ряде исследований было показано, что МЭС в церебральных артериях у пациентов с симптомным атеросклеротическим стенозом каротидных артерий, наряду с такими факторами, как степень стеноза и морфологические характеристики бляшки, является предиктором развития повторных ишемических событий [5, 10–15].

В доступной современной зарубежной и отечественной медицинской литературе можно найти незначительное число работ, затрагивающих проблему клинически латентных стенозов каротидных артерий. Еще более ограничено число исследований,

в которых изучена роль микроэмболизации церебральных артерий, зарегистрированная с помощью транскраниальной доплерографии [7–9, 16–20]. По результатам крупного рандомизированного исследования ACES (Asymptomatic embolization for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study) обнаружена связь между наличием МЭС в церебральных артериях и последующими сосудистыми ишемическими событиями. Абсолютный ежегодный риск развития ипсилатерального инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пациентов с выявленными МЭС и без признаков микроэмболизации составил 7,13% и 3,4% соответственно [6].

Большинство исследований, посвященных проблеме эмбологенности, фокусируются на МЭС как на единственном биомаркере, позволяющем определить группу пациентов высокого риска развития инсульта или ТИА, тогда как данная проблема требует многостороннего подхода.

Целью нашего исследования явилась оценка значимости МЭС как самостоятельного предиктора развития острого сосудистого церебрального события, так и в сочетании с другими анамнестическими и клиническими характеристиками у пациентов с клинически латентным стенозом каротидных артерий.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 160 пациентов (98 мужчин и 62 женщины; средний возраст – $60,6 \pm 4,3$ года). Все пациенты проходили обследование и лечение в нейрососудистом отделении Национального медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова с 2012 по 2014 год.

Критерием включения в исследование явилось наличие стеноза левой/правой внутренней сонной артерии (ВСА) 50% и более (по шкале NASCET) при отсутствии клинических и нейровизуализационных признаков предшествующего фокального ишемического повреждения головного мозга и потенциальных источников кардиальной эмболии.

При анализе клинических характеристик пациентов обращает на себя внимание преобладание таких факторов, как мужской пол, курение, гипертоническая болезнь и ИБС в анамнезе. У подавляющего большинства пациентов атеросклеротический процесс носил системный характер и затрагивал бассейн контралатеральной каротидной артерии. У пациентов обследуемой группы преобладали стенозирующие поражения ВСА до 80% (по критериям NASCET), у 9 пациентов (6%) визуализировались атеросклеротические бляшки, осложненные изъязвлением или кровоизлиянием (табл. 1).

Всем пациентам при поступлении проводилось дуплексное сканирование интра- и экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, билатеральный доплеровский мониторинг с регистрацией МЭС, трансторакальная эхокардиография, электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Для уточнения степени и локализации атеросклеротического процесса 78 пациентам была

проведена селективная церебральная ангиография, 62 пациентам – магнитно-резонансная ангиография головного мозга.

У большинства пациентов атеросклеротические стенозирующие поражения брахиоцефальных артерий были диагностированы впервые, в связи с чем антитромботическую терапию до включения в исследование получали менее половины, а терапию статинами – только 19% пациентов.

Исследование являлось проспективным, период наблюдения за пациентами составил 1 год, в течение которого всем пациентам проводился доплеровский мониторинг средней мозговой артерии (СМА) с регистрацией МЭС в начале, через 10 дней, 6 и 12 месяцев.

Длительность исследования составляла 1 час. Использовался доплерограф СОНОМЕТ-300М фирмы «Спектрмед» (Россия). Инсонация СМА проводилась на глубине $50,3 \pm 0,5$ мм датчиком 2 МГц. Детекция МЭС осуществлялась в соответствии с критериями, принятыми на 9-м Международном симпозиуме по вопросам церебральной гемодинамики [21]. Ультразвуковой доступ к лоцируемой СМА осуществлялся через височное акустическое окно. Автоматическая дифференцировка МЭС и артефактов проводилась двухглубинным методом. После окончания исследования вся запись

Таблица 1. Анамнестические и клиничко-диагностические характеристики пациентов

Анамнестические и клиничко-диагностические характеристики	Количество пациентов
Мужской пол	98 (61%)
Курение в анамнезе	115 (72%)
Гипертоническая болезнь в анамнезе	142 (89%)
Сахарный диабет в анамнезе	32 (20%)
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	116 (73%)
Степень стеноза ВСА	
50–79%	94 (59%)
80–89%	46 (29%)
90–99%	19 (12%)
Ультразвуковые характеристики атеросклеротической бляшки	
Гипоэхогенная	43 (27%)
Гипер-, изоэхогенная	107 (67%)
Осложненная изъязвлением или кровоизлиянием	9 (6%)
Наличие МЭС в церебральных артериях	16 (10%)
Стеноз контралатеральный	147 (92%)
Антитромботическая терапия до исследования	62 (39%)
Прием статинов до исследования	30 (19%)

Примечание: МЭС – микроэмболические сигналы; ВСА – внутренняя сонная артерия.

Таблица 2. Распределение церебральных сосудистых событий в зависимости от регистрации МЭС

Группы	Нет осложнений	Сосудистая смерть	Ипсилатеральный инсульт	ТИА	Всего пациентов
МЭС-негативная	142 (98,7%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	0 (0,0%)	144
МЭС-позитивная	13 (81,4%)	1 (6,2%)	1 (6,2%)	1 (6,2%)	16
Всего пациентов	155	1	3	1	160

Примечание: МЭС – микроэмболические сигналы; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 3. Таблица сопряженности: наличие МЭС и осложнений ($p < 0,000$). Частотный анализ в подгруппах: критерий хи-квадрат

Тесты хи-квадрат	Зависимость наличия МЭС и церебральных сосудистых событий при проведении теста хи-квадрат		
	хи-квадрат	Степень свободы	p
Пирсона хи-квадрат	37,35814	сс = 3	p = 0,00000
М-П хи-квадрат	21,03609	сс = 3	p = 0,00010

Примечание: МЭС – микроэмболические сигналы; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

анализировалась для дифференцировки МЭС в режиме offline. Только определенные и четко верифицированные МЭС материальной природы (ИМЧ < 1000) использовались для дальнейшего статистического анализа. Выявленные МЭС газовой природы в исследование не принимались.

В зависимости от факта регистрации МЭС в церебральном сосудистом русле в течение года наблюдения все пациенты были разделены на две группы: МЭС-негативная группа пациентов ($n = 44$; 90%), у которых не было отмечено микроэмболизации в церебральном сосудистом русле, и МЭС-позитивная ($n = 16$; 10%) группа пациентов с зарегистрированными МЭС.

Кроме того, у пациентов двух групп в течение года регистрировались церебральные ишемические события: сосудистая смерть, ишемический инсульт и/или ТИА в ипсилатеральном сосудистом бассейне. Факт ишемического инсульта подтверждался или опровергался путем проведения неврологического осмотра и данных КТ/МРТ головного мозга. Факт ТИА подтверждался отсутствием острых ишемических изменений при проведении нейровизуализации и регрессом очаговой неврологической симптоматики в течение суток.

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

Результаты

За весь период наблюдения было выявлено 42 МЭС материальной природы.

В табл. 2 представлено соотношение сосудистых эмболических церебральных событий, возникших в течение года наблюдения за пациентами двух групп. Частота выявления ипсилатерального ишемического инсульта у пациентов МЭС-негативной и МЭС-позитивной групп составила 1,3% и 6,2% соответственно. Кроме того, в МЭС-позитивной группе у 1 пациента (6,2%) были зарегистрированы ТИА и смерть вследствие сосудистой причины.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, в группе МЭС-позитивных пациентов преобладало количество острых церебральных ишемических событий.

Статистическая связь между наличием МЭС в церебральных артериях и осложнениями эмболического характера (сосудистая смерть, повторный ишемический инсульт и/или ТИА в ипсилатеральном сосудистом бассейне) была подтверждена с применением теста хи-квадрат (табл. 3).

Таким образом, МЭС, обнаруженные у пациентов с асимптомным атеросклеротическим стенозом каротидных артерий, являются независимым фактором риска развития острого сосудистого церебрального события.

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

Таблица 4. Функции классификации

Показатели	Подгруппы		Коэффициент р
	Без осложнений	С осложнениями	
МЭС в церебральных артериях	7,533	21,729	14,196
Возраст старше 60 лет	9,605	13,134	3,530
Стеноз контралатеральной ВСА	27,659	33,098	5,440
Ультразвуковые характеристики бляшки	5,979	7,763	1,783
Антитромботическая терапия в анамнезе	6,598	7,998	1,400
Константа	-26,396	-47,333	20,936

Примечание: МЭС – микроэмболические сигналы.

пошаговый анализ. В дискриминантный анализ были включены следующие клиничко-демографические показатели: пол, возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, степень стеноза ВСА, ультразвуковые характеристики бляшки, длительность заболевания, наличие МЭС в церебральном сосудистом русле и стеноза контралатеральной ВСА, антитромботическая терапия и прием статинов в анамнезе (табл. 1).

При проведении данного анализа были отобраны показатели (МЭС, возраст старше 60 лет, контралатеральный стеноз, ультразвуковые характеристики бляшки, антитромботическая терапия в анамнезе), коррелирующие с осложнениями эмболического характера (сосудистая смерть, ипсилатеральный инсульт или ТИА). Для каждого показателя был вы-

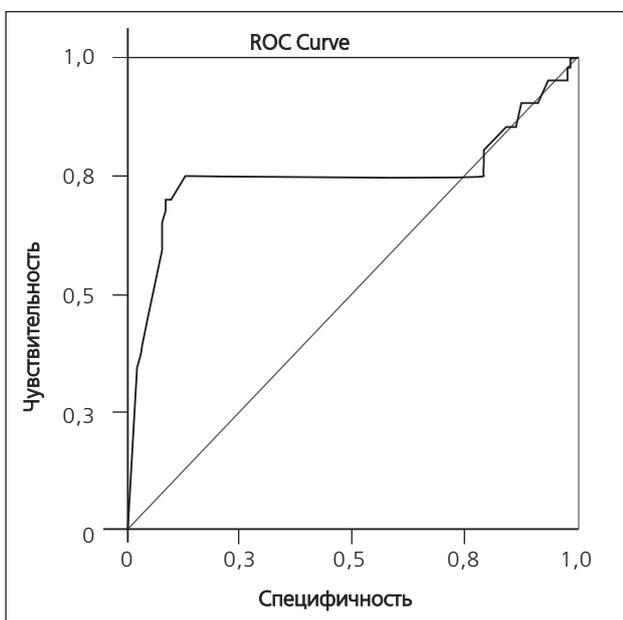
числен соответствующий обобщенный коэффициент функции классификации (табл. 4).

В результате проведенного многофакторного пошагового анализа было получено дискриминантное неравенство, определяющее прогноз осложнений и факторов риска развития церебральных сосудистых событий в течение года ($p < 0,001$):

$$14,1^a + 3,5^b + 5,4^c + 1,7^d + 1,4^e \geq 17.$$

Примечание: ^a – МЭС (0 – нет; 1 – да); ^b – возраст старше 60 лет (0 – < 60; 1 – ≥ 60); ^c – стеноз контралатеральной ВСА (0 – нет; 1 – да); ^d – ультразвуковые характеристики бляшки (1 – гипохогенная; 2 – гипер-, изоэхогенная; 3 – осложненная); ^e – антитромботическая терапия в анамнезе (0 – да, 1 – нет).

Для подтверждения чувствительности и специфичности данной модели, достаточной для применения в клинической практике, был выполнен Rock-анализ.

Рис. 1. Rock-кривая чувствительности и специфичности модели

Обсуждение

Лечение атеросклероза магистральных церебральных артерий зависит от степени стенозирования, наличия инсульта или ТИА в анамнезе и риска возможного развития церебральных сосудистых событий в течение последующего года. Несмотря на существующий термин «симптомный атеросклероз», подразумевается, что церебральный инфаркт развился после периода асимптомного существования стеноза и проводимая терапия была недостаточна и неэффективна. Одна из наиболее важных задач – идентифицировать группу пациентов с высоким риском развития инсульта или ТИА среди асимптомных стенозов, иными словами, диагностировать группу пациентов, которым наиболее показана хирургическая профилактика [4–6]. По результатам нашего исследования, МЭС у пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий регистрировались в 10% случаев (табл. 2) в течение года наблюдения, что соответствует результатам, полученным

отечественными и зарубежными исследователями [6, 22–24]. Необходимо отметить, что степень эмболической нагрузки равномерно распределялась у МЭС-позитивных пациентов в течение года, в отличие от симптомного атеросклеротического поражения, когда первые трое суток ишемического инсульта являются периодом максимальной эмболической активности атеросклеротической бляшки [8–9]. МЭС-позитивные пациенты, которым проведена интенсификация консервативной терапии, должны находиться под динамическим наблюдением невролога, кардиолога, ангиохирурга с регулярным проведением контрольного дуплексного сканирования церебральных артерий.

Серией крупных рандомизированных исследований [6, 12, 26–27] была доказана более высокая эффективность хирургического лечения в профилактике ишемического инсульта. Согласно международным руководствам по ведению пациентов с заболеваниями сонных и позвоночных артерий, проведение каротидной эндартерэктомии рекомендовано пациентам со стенозом внутренней сонной артерии 70–99% (по NASCET) в случае симптомного поражения (класс I; УД А) и асимптомного течения (класс IIa; УД А). При каротидных стенозах 50–69% (по NASCET) и наличии дополнительных сосудистых факторов риска каротидная эндартерэктомия также считается показанной (класс I; УД В) [28]. Четких рекомендаций относительно проведения каротидной эндартерэктомии у пациентов с асимптомным атеросклеротическим стенозом 50–69% (по NASCET) в руководстве нет, а большинство специалистов хирургическому лечению предпочитают оптимизацию медикаментозной терапии [28].

Осторожность в рекомендации хирургических методов лечения у пациентов с асимптомным атеросклерозом может быть связана с психологическими и морально-этическими факторами. Поскольку этих пациентов практически ничего серьезно не беспокоит, любые доводы о необходимости обследования

и тем более активного (в том числе хирургического) лечения нередко могут восприниматься с недоверием и должны быть максимально аргументированными и взвешенными.

Крайне необходимым в данной ситуации является проведение транскраниального доплеровского мониторинга СМА, а при выявлении МЭС – расчет риска развития последующего инсульта или ТИА в течение года. В случае если риск является высоким, рекомендации по проведению хирургического лечения атеросклеротического поражения каротидных артерий являются обоснованными, даже если степень стеноза не превышает 50% (по NASCET). Методика может быть полезной в качестве дополнительного критерия, определяющего необходимость проведения каротидной эндартерэктомии.

Выводы

1. Наличие МЭС у пациентов с асимптомным каротидным стенозом является независимым фактором риска развития таких осложнений, как сосудистая смерть, ипсилатеральный ишемический инсульт и/или ТИА.

2. Факт регистрации МЭС в СМА в сочетании с наличием дополнительных клинико-диагностических показателей является предиктором развития церебральных ишемических осложнений эмболического характера.

3. Полученное дискриминантное неравенство позволяет выделить пациентов высокого риска повторного острого церебрального ишемического события эмболического характера. Критерий отнесения пациентов к данной подгруппе – коэффициент дискриминантного неравенства более 17.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute stroke: Definitions for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
2. Bogiatzi C, Wannarong TA, McLeod I, Heisel M, Hackam D, Spence JD. SPARKLE (Subtypes of Ischemic Stroke Classification System), Incorporating Measurement of Carotid Plaque Burden: A New Validated Tool for the Classification of Ischemic Stroke Subtypes. *Neuroepidemiology*. 2014;42(4):243-51.
3. Weimar C, Stausberg J, Kraywinkel K, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Diener HC. Deutsche Schlaganfall-Datenbank. Diagnosis related groups in stroke treatment. An analysis from the stroke data bank of the German Stroke Foundation. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127(31-32):1627-32.
4. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. *Stroke*. 2005;36(6):1128-33.

5. 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):3711-7.
6. Markus HS, King A, Shiple M, Shiple M, Topakian R, Cullinane M, Reibill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):663-71.
7. Markus HS, MacKinnon A. Asymptomatic embolization, detected by Doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke*. 2005;36(5):971-5.
8. Markus H, Thomson N, Brown M. Asymptomatic cerebral embolic signals, in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain*. 1995;118(4):1005-11.
9. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke*. 1999;30(7):1440-3.
10. Babikian V, Wijman C, Hyde C, Cantelmo N, Winter MR, Baker E, Pochay V. Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. *Stroke*. 1997;28(7):1314-8.
11. Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Fryer TD, Graves MJ, Rudd JH, Gillard JH, Weissberg PL, Baron JC, Warburton EA. Carotid plaque inflammation is associated with cerebral microembolism in patients with recent transient ischemic attack or stroke: a pilot study. *Circulation*. 2010;3(5):536-41.
12. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:445-53.
13. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, Steinmetz H. Cerebral microembolism and the risk of ischaemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery ischemia. *Stroke*. 1995;26(11):2184-6.
14. Siebler M, Sitzer M, Rose D, Benefeldt D, Steinmetz H. Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. *Brain*. 1993;116(5):1005-15.
15. Sitzer M, Müller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jöncke L, Steinmetz H. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1995;26(7):1231-3.
16. Nicolaidis AN. Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. Identification of a high-risk group. *Int Angiol*. 1995;14(1):21-3.
17. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005;36(11):2373-8.
18. Tegeler C, Burke G, Dalley G, Stump D. Carotid emboli predict poor outcome in stroke. *Stroke*. 1993;24(3):186-9.
19. Valton L, Larrue V, Arrue P, Geraud G, Be's A. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis: correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke*. 1995;26(5):813-5.
20. Valton L, Larrue V, Pavy le Traon A, Geraud G. Cerebral microembolism in patients with stroke or transient ischaemic attack as a risk factor for early recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(6):784-7.
21. Consensus Committee of Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke*. 1995;26(6):1123.
22. Georgiadis D, Lindner A, Manz Et, Sonntag M, Zunker P, Zerkowski HR, Borggreffe M. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke*. 1997;28(6):1203-7.
23. Ritter MA, Diltrich R, Thoenissen N, Ringelstein EB, Nabavi DG. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2008;255(7):953-61.
24. Shevchenko YL, Odinak MM, Kuznetsov AN, Erofeev AA. Cardiogenic and angiogenic cerebral embolic stroke. *Moscow. Geotar-Media*; 2006:272-4. In Russian (Шевченко ЮЛ, Одинак ММ, Кузнецов АН, Ерофеев АА. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. Москва. ГЭОТАР-Медиа; 2006:272-4).
25. Dzhibladze DN, Krasnikov AV, Lagoda OV, Barcatov DYu. Asymptomatic stenosis of carotid arteries. *Atmosphere. Nervous diseases*. 2005;2:26-31. In Russian (Дзибладзе ДН, Красников АВ, Лагода ОВ, Бархатов ДЮ. Асимптотические стенозы артерий каротидного бассейна. Атмосфера. Нервные болезни. 2005;2:26-31).
26. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8.
27. Mobammed N, Anand SS. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. MRC asymptomatic carotid surgery trial (ACST) collaborative group. *Lancet*. 2004;363:1491-502.
28. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Adams CD, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Hunt SA, Krumboltz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Obman EM, Page RL, Riegel B, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(1):E76-123.