https://doi.org/10.26442/00403660.2022.09.201842

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. Клиническое наблюдение

А.Л. Комаров, Е.Н. Кривошеева✉, М.И. Макеев, Е.В. Меркулов, М.И. Трипотень, Е.П. Панченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен клинический разбор пациентки молодого возраста с рецидивирующими ишемическими инсультами. Обсуждаются проблемы диагностики эмболических инсультов. Изложена методика обнаружения пациентов, у которых открытое овальное окно является наиболее вероятной причиной эмболического инсульта, в том числе подробно рассмотрены возможности визуализирующих методов диагностики. Освещена гипотеза возможного источника кардиоэмболии при открытом овальном окне. Даны рекомендации по вторичной профилактике ишемического инсульта, ассоциированного с открытым овальным окном. Рассматриваются вопросы антитромботического лечения.

Ключевые слова: открытое овальное окно, рецидивирующие эмболические инсульты, визуализирующие методы диагностики, антитромботическое лечение

Для цитирования: Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Макеев М.И., Меркулов Е.В., Трипотень М.И., Панченко Е.П. Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(9):1109–1114. DOI: 10.26442/00403660.2022.09.201842

CASE REPORT

Patent foramen ovale as the cause of recurrent embolic strokes. Case report

Andrey L. Komarov, Elena N. Krivosheeva✉, Maksim I. Makeev, Evgeny V. Merkulov, Maria I. Tripoten, Elizaveta P. Panchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

A clinical case of a young patient with recurrent ischemic strokes is presented. The problems of diagnostic embolic strokes are discussed. We set out the algorithm for identifying patients, in whom patent foramen ovale is the most probable cause of embolic stroke. Detailed consideration of imaging diagnostic methods possibility is included. Hypothesis of probable source of cardioembolism from patent foramen ovale is presented. Recommendations for the secondary prevention of recurrent ischemic stroke, associated with patent foramen ovale, are provided. We also considered the issues of antithrombotic treatment.

Keywords: patent foramen ovale, recurrent embolic strokes, imaging diagnostic methods, antithrombotic treatment

For citation: Komarov AL, Krivosheeva EN, Makeev MI, Merkulov EV, Tripoten MI, Panchenko EP. Patent foramen ovale as the cause of recurrent embolic strokes. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(9):1109–1114. DOI: 10.26442/00403660.2022.09.201842

Введение

Инсульт является одной из ведущих причин инвалидизации населения. Около 1,1 млн жителей Европы и 795 тыс. жителей США ежегодно переносят инсульт [1, 2], что соответствует 3 случаям на 100 человек взрослого населения в год. Каждый 3-й больной, перенесший инсульт, нуждается в посторонней помощи, а каждый 5-й утрачивает навыки самостоятельного передвижения. Статистические данные по числу инсультов в Российской Федерации аналогичны таковым, полученным в развитых странах Европы и Северной Америки. Так, заболеваемость инсультом в 2010 г. составила 3,27 случая на 1000 населения, смертность – 0,96 на 1000 взрослого населения [3]. Напомним, что подавляющее большинство (>80%) инсультов имеют ишемическую природу и характеризуются высокой частотой рецидивов, достигающей 25% в течение ближайшего года от момента регистрации 1-го эпизода [1–3].

Стратегия профилактики ишемического инсульта (ИИ) прежде всего определяется воздействием на патогенети-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кривошеева Елена Николаевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. Тел.: +7(926)542-03-09; e-mail: lena-4ka@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1146-9974

Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Макеев Максим Игоревич – врач ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0002-4779-5088

Меркулов Евгений Владимирович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., зав. отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. ORCID: 0000-0001-8193-8575

Трипотень Мария Ильинична – канд. мед. наук, науч. сотр., врач ультразвуковой диагностики отд-ния ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0003-4462-3894

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук., проф., рук-ль отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-1174-2574

✉**Elena N. Krivosheeva.** E-mail: lena-4ka@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1146-9974

Andrey L. Komarov. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Maksim I. Makeev. ORCID: 0000-0002-4779-5088

Evgeny V. Merkulov. ORCID: 0000-0001-8193-8575

Maria I. Tripoten. ORCID: 0000-0003-4462-3894

Elizaveta P. Panchenko. ORCID: 0000-0002-1174-2574

 https://doi.org/10.26442/00403660.2022.09.201842

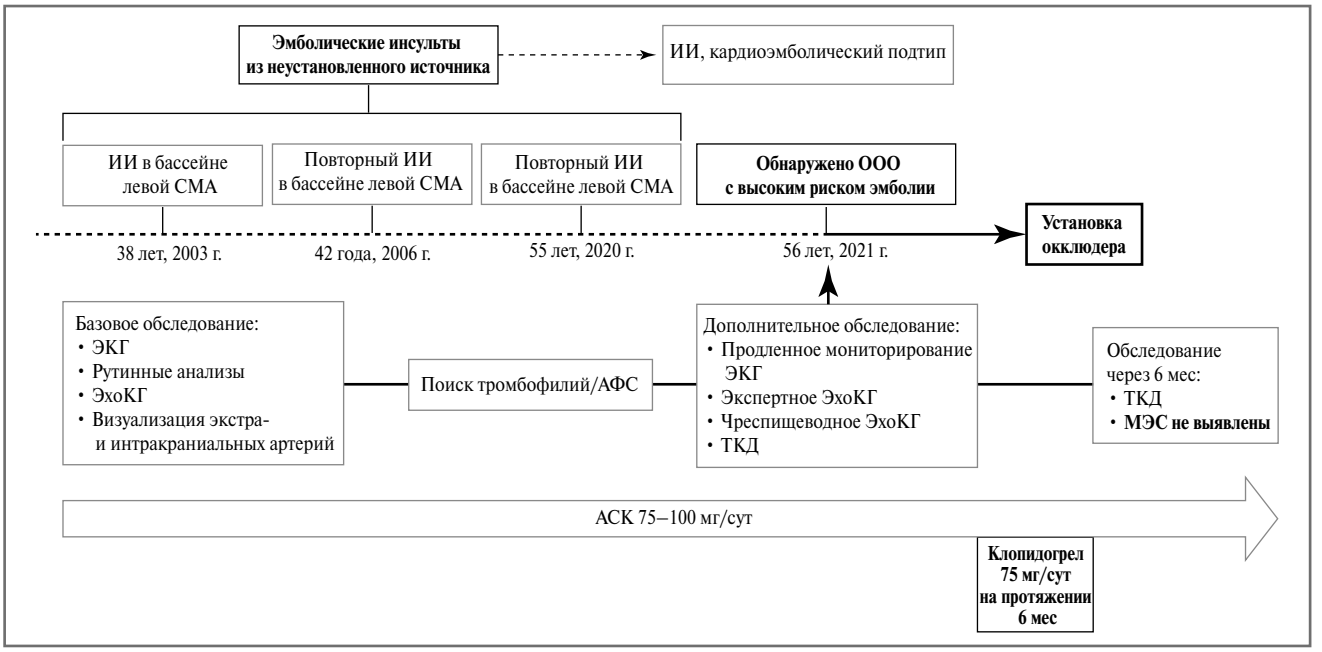

Рис. 1. **Схематичное изображение истории болезни пациентки А.**

Примечание. СМА – средняя мозговая артерия, АФС – антифосфолипидный синдром, МЭС – микроэмболические сигналы.

Fig. 1. **Schematic representation of the medical history of patient A.**

ческий механизм его развития, актуальный для конкретного пациента. В настоящее время общепризнанной считают классификацию группы TOAST, выделяющую следующие патогенетические подтипы ИИ:

- атеротромботический (вследствие атеротромбоза крупных артерий);
- кардиоэмболический, лакунарный (вследствие окклюзии мелкой перфорантной артерии);
- инсульт другой установленной этиологии (диссекции, васкулиты и т.д.);
- инсульт неустановленной этиологии (так называемый криптогенный подтип – от греч. kryptos – скрытый, тайный) [4, 5].

По данным популяционных исследований, на долю последнего приходится не менее 1/3 всех случаев ИИ, что определяет высокую значимость проблемы криптогенного инсульта в реальной клинической практике.

Криптогенный инсульт – весьма широкий термин, применимый в случаях неполного обследования, при нескольких «конкурирующих» причинах, а также в ситуациях, когда причину в ходе обследования установить так и не удалось. В последние годы в рамках криптогенного подтипа выделяют нелакунарные инсульты, для которых эмболия (в том числе парадоксальная) является наиболее вероятным патогенетическим механизмом, приводящим к окклюзии мозговой артерии; при этом отсутствуют источники кардиоэмболии высокого риска, значимые стенозы артерий, ипсилатеральных очагу ишемии, а также другие специфические причины ИИ (артериты, диссекции, мигрень/вазоспазм). Такой тип инсульта получил название эмболического из неустановленного источника, или ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) [6]. В качестве возможных причин ESUS обсуждают кардиопатии, в том числе с изолированным поражением миокарда предсердий, атеросклеротическое поражение экстра- и интракраниальных артерий и дуги аорты (эти 3 причины встречаются наиболее часто), а также открытое овальное окно (ООО), пороки сердца, онкологию и скрытую фибрилляцию предсердий (ФП) [6, 7]. Отсутствие единого механизма развития ESUS очевидным образом затрудняет выбор патогенетически обоснованной вторичной профилактики, включающей в том числе и назначение антитромботических препаратов.

Сложность диагностики и, как следствие, трудности в профилактике и высокая частота рецидивирования определяют актуальность представленного клинического случая ESUS, на примере которого мы сочли важным акцентировать внимание ввиду особенностей тактики обследования и лечения пациентов с этой патологией.

Клинический пример

Пациентка А., 56 лет, госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» (Москва) в мае 2021 г. в связи с повторными ишемическими эпизодами в бассейне левой средней мозговой артерии. Считает себя больной с 2003 г. (**рис. 1**), когда в возрасте 38 лет перенесла обширный ИИ с развитием правостороннего гемипареза и моторной афазии.

Обращает на себя внимание возникновение очаговой неврологической симптоматики на фоне острой респираторной инфекции с изнуряющим кашлем; других провоцирующих факторов установить не удалось. Индекс массы тела – в пределах нормальных значений, курения и других вредных привычек, а также артериальной гипертензии не зарегистрировано. Диагноз подтвержден данными магнитно-резонансной томографии (МРТ; **рис. 2**). В стационаре выполнено обследование, направленное на поиск наиболее вероятной причины ИИ. Значимых отклонений от нормы электрокардиографией (ЭКГ) не установлено. При суточном мониторировании ЭКГ определялся синусовый ритм. При стандартном лабораторном обследовании патологических изменений, в том числе дислипидемии, гипергликемии, снижения функции почек, электролитного дисбаланса, не выявлено. По данным эхокардиографического исследования расширения полостей сердца и наличия в них тромбов, а также изменения клапанов сердца не зафиксировано. По данным дуплексного сканирования и ангиографии

Рис. 2. **МРТ головного мозга через 6 мес после развития ИИ. Корково-подкорковый инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии (режим Т2: гиперинтенсивный сигнал в бассейне левой средней мозговой артерии).**

Fig. 2. **Magnetic resonance imaging of the brain 6 months after the development of ischemic stroke. Cortical-subcortical infarction in the basin of the left middle cerebral artery (T2 mode: hyperintense signal in the basin of the left middle cerebral artery).**

с применением мультиспиральной компьютерной томографии гемодинамически значимого стенозирования брахиоцефальных артерий не установлено, аномалии интракраниальных артерий отсутствуют. Таким образом, учитывая наличие обширного ишемического очага корковой локализации по данным МРТ и отсутствие явных причин, можно говорить о перенесенном в возрасте 38 лет эмболическом инсульте из неустановленного источника. Напомним, что стандартом вторичной профилактики ESUS является монотерапия антиагрегантом [3, 5, 8], обычно речь идет об ацетилсалициловой кислоте (АСК), и именно этот препарат и назначили пациентке после инсульта.

После выписки из стационара постепенно восстановились движения в правых конечностях и улучшилась речевая функция. Однако дважды (в 42 года и в 55 лет) развивались эпизоды моторной афазии, трактовавшиеся как повторные ИИ в том же сосудистом бассейне, что подтверждалось данными нейровизуализации. Все это время продолжали терапию АСК, а единственным известным провоцирующим обстоятельством, как и в случае первого ИИ, служил упорный кашель. Повторные ишемические эпизоды стали основанием для поиска врожденных и приобретенных тромбофилий: мутаций фактора V Лейден и в гене протромбина не выявлено, уровни антитромбина III, протеина С, гомоцистеина находились в пределах нормальных значений, антифосфолипидный синдром также был исключен. Признаков тромбоза вен нижних конечностей не обнаружено.

Таким образом, в наше поле зрения пациентка попала в возрасте 56 лет с сохраняющимся «рабочим» диагнозом ESUS для решения вопроса о стратегии вторичной профилактики, принимая во внимание рецидивы инсультов на фоне лечения АСК.

Обсуждение

Следует отметить, что риск рецидива ESUS считается довольно высоким, составляя около 4–5% в год [9, 10]. Среди всех подтипов инсультов аналогичная частота рецидивов описана лишь для кардиоэмболических инсультов [11]. Высокий риск рецидива, а также гипотеза об основополагающей роли эмболии в развитии ESUS дают основания полагать, что антикоагулянты могли бы быть эффективнее антиагрегантной терапии при лечении этой категории пациентов. К сожалению, дабигатран (150 или 110 мг 2 раза в сутки у пациентов ≥75 лет и/или со скомпрометированной функцией почек) в исследовании RE-SPECT ESUS [12] и ривароксабан (15 мг/сут в NAVIGATE ESUS) [10] не продемонстрировали преимущества перед АСК в отношении профилактики повторных ишемических эпизодов у пациентов с ESUS. Таким образом, эмпирическое назначение антикоагулянтной терапии после ESUS себя не оправдало, а предписание терапии АСК сохраняется и в современных рекомендациях [3, 5, 8].

Как отмечено выше, больные с ESUS представляют собой крайне гетерогенную в патогенетическом отношении группу, в связи с чем однозначно отвергать потенциальную пользу модификации вторичной профилактики ИИ при данной патологии было бы неправильно. Так, анализ подгрупп больных, включенных в исследования RE-SPECT и NAVIGATE ESUS, показал потенциальную пользу от антикоагулянтной терапии при высокой вероятности бессимптомной ФП (пожилые со сниженной функцией почек, расширением левого предсердия и т.д.) [12–14]. С целью поиска скрытой ФП экспертами различных сообществ рекомендовано мониторирование результатов ЭКГ пациентов с ESUS в течение 24–72 ч [3, 5, 8, 15, 16]. Для ряда больных, перенесших ESUS и имеющих высокую вероятность ФП, предлагается рассмотреть дополнительное длительное неинвазивное мониторирование ЭКГ или имплантацию устройств для длительной регистрации ЭКГ. Традиционными факторами, ассоциирующимися с высокой вероятностью ФП, являются предсердная эктопическая активность по данным суточного мониторирования ЭКГ, увеличение левого предсердия, диастолическая дисфункция левого желудочка, пожилой возраст, наличие факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и т.д. [8, 15, 16]. Однако четких единых количественных характеристик этих показателей не существует, что еще сильнее осложняет поиск скрытой ФП. Учитывая указанные предписания, пациентке А. выполнили мониторирование ЭКГ в течение 3 сут, при этом пароксизмальных нарушений ритма (в том числе ФП) нами не зарегистрировано. От имплантации регистрирующего устройства нами решено воздержаться, учитывая отсутствие описанных выше критериев высокой вероятности развития ФП.

Еще одну подгруппу, продемонстрировавшую потенциальную пользу от модификации вторичной профилактики ESUS, составили пациенты с ООО [17], которое мы обнаружили у пациентки А. при выполнении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате экспертного класса. Нужно сказать, что чувствительность трансторакальной ЭхоКГ составляет в среднем 46% и в случае отрицательных данных требует дообследования – проведения чреспищеводной ЭхоКГ либо транскраниальной допплерографии с детекцией микроэмболов [18].

https://doi.org/10.26442/00403660.2022.09.201842

Таблица 1. **Шкала оценки риска парадоксальной эмболии RoPE**

Table 1. **RoPE paradoxical embolism risk score**

Показатель	Балл	Пациентка А.
Отсутствие сосудистых факторов риска:		
• Артериальной гипертензии	1	**1**
• Сахарного диабета	1	**1**
• Инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе (до индексного события)	1	**1**
• Курения	1	**1**
Возраст, лет:		
• 18–29	5	–
• 30–39	4	**4**
• 40–49	3	–
• 50–59	2	–
• 60–69	1	–
• ≥70	0	–
Корковый инфаркт при нейровизуализации	1	**1**
Сумма баллов		**9**

Проблема ООО стала активно обсуждаться в последние десятилетия, ознаменовавшиеся совершенствованием методов ЭхоКГ-диагностики. Оказалось, что около 1/4 населения имеют ООО [19–21]. Таким образом, очевидно, что само по себе наличие ООО не могло считаться серьезным фактором риска, и требовались дополнительные доказательства патогенетических взаимосвязей между этой аномалией и ИИ. Обсуждая опасность ООО, обычно имеют в виду потенциальную возможность развития парадоксальных эмболий, а также образование тромбов *in situ* (в канале ООО).

При оценке клинической вероятности взаимосвязи между наличием ООО и развитием инсульта используют шкалу RoPE (Risk of Paradoxical Embolism; **табл. 1**) [22]. Как видно из таблицы, чем больше у пациента «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и чем он старше, тем меньше балльная оценка RoPE и ниже возможность того, что основной причиной перенесенного инсульта станет ООО. Напротив, у молодых пациентов без сопутствующих факторов риска сумма баллов окажется выше. Установлено, что при сумме баллов RoPE≥7 закрытие ООО статистически значимо снижает риск повторного инсульта [23]. У обсуждаемой нами пациентки на момент перенесенного инсульта в возрасте 38 лет сумма баллов RoPE составила 9, указывая таким образом на высокую вероятность патогенетических взаимосвязей между ООО и инсультом.

Для оценки эмбологенности ООО используют чреспищеводную ЭхоКГ и транскраниальную допплерографию (ТКД). Чреспищеводная ЭхоКГ обеспечивает визуализацию формы овальной ямки, анатомии ООО, межпредсердной перегородки и близлежащих структур. К сожалению, далеко не всегда в режиме цветового допплеровского картирования удается визуализировать ООО даже с использованием низких скоростей кровотока – чувствительность 89%, специфичность 92% [24]. В связи с этим всем пациентам с подозрением на парадоксальный сброс крови через овальное окно необходимо проведение чреспищеводной ЭхоКГ с внутривенным

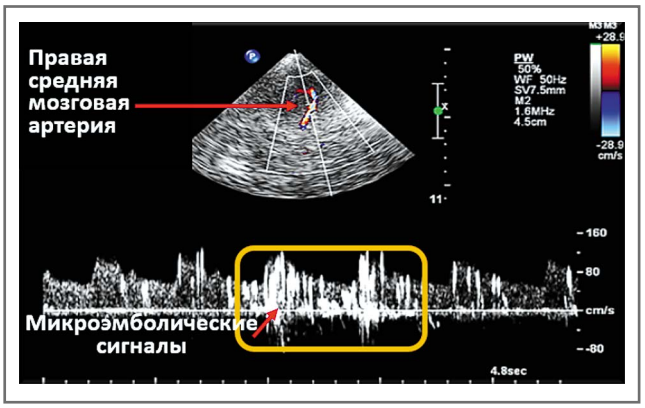

Рис. 3. **ТКД с «пузырьковой» пробой во время маневра Вальсальвы.**

Fig. 3. **Transcranial dopplerography with "bubble" test during the Valsalva maneuver.**

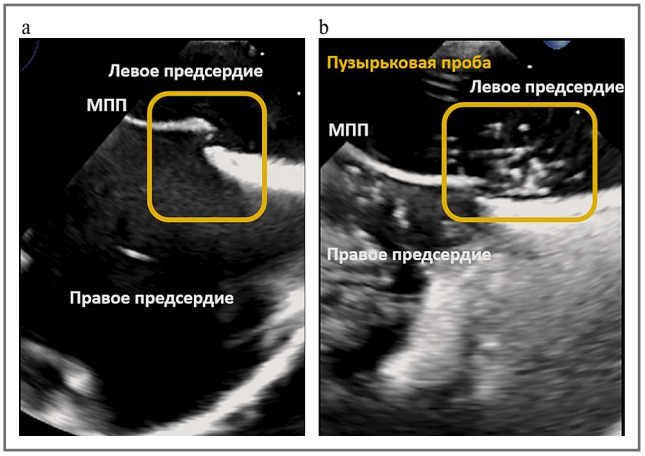

Рис. 4. **Чреспищеводная ЭхоКГ (*a*) с «пузырьковой» пробой (*b*) во время маневра Вальсальвы. Прохождение более 30 пузырьков воздуха через овальное окно.**

Fig. 4. **Transesophageal echocardiography (*a*) with a "bubble" test (*b*) during the Valsalva maneuver. Passage of over 30 air bubbles through the foramen ovale.**

контрастированием. Сложность правильного выполнения пробы Вальсальвы не всегда позволяет оптимально выявить шунтирующий поток справа налево [19, 20]. Надежным методом идентификации шунтирующего потока и оценки его значимости является транскраниальная допплерография [5, 19–21]. Чувствительность и специфичность этого метода составляют 96 и 93% соответственно [25]. Признаками межпредсердного сброса тяжелой степени являются проникновение ≥20 пузырьков воздуха из правого в левое предсердие по данным чреспищеводной ЭхоКГ, >10 высокоинтенсивных сигналов или «занавес» при ТКД [20]. У пациентки А. по данным ТКД (**рис. 3**) и чреспищеводной ЭхоКГ (**рис. 4**) с «пузырьковой» пробой выявлен межпредсердный сброс справа налево через ООО тяжелой степени.

Учитывая наличие межпредсердного сброса справа налево тяжелой степени и высокий суммарный балл по шкале RoPE, можно рассматривать ООО как наиболее вероятную причину повторных ИИ в представленном клиническом случае. До недавнего времени практически единственным механизмом развития инсульта на фоне ООО считали парадоксальную эмболию из вен нижних конечностей,

которые, как мы уже отметили, оказались интактны у обсуждаемой больной. В последнее время большое внимание стали уделять анатомическим особенностям предсердий, повышающим риск тромбообразования. К ним относят аневризмы межпредсердной перегородки и ее гиперподвижность, ширину и длину тоннеля ООО, евстахиев клапан, наличие сети Киари [20]. Длина тоннеля ООО у нашей больной А. составила 0,8 см, что классифицирует тоннель как длинный, ширина при пробе Вальсальвы оказалась равна 0,6 см, что соответствует значимому расширению. Таким образом, механизмом ИИ в нашем клиническом примере следует считать стаз крови с образованием тромба *in situ* в тоннеле ООО с развитием кардиоэмболии при повышении давления в правых отделах сердца во время интенсивного кашля, фактически имитирующего маневр Вальсальвы. Соответственно, на момент завершения поиска, установившего причину инсульта, диагноз ESUS утратил актуальность и следовало говорить о кардиоэмболическом подтипе ИИ, связанном с ООО. В пользу этой гипотезы свидетельствует недавно опубликованная работа C. Yan и соавт. [26], где 11 пациентам, 10 из которых перенесли криптогенный инсульт, а у одного отмечалась мигренозная головная боль, выполнена оптическая когерентная томография высокого разрешения в области овального окна. У всех 11 пациентов (100%) внутри овального окна обнаружены множественные тромбы (среднее число 12,6 на пациента, средний общий объем тромба – 0,04 мм^3). Кроме того, у 9 человек зафиксирована неровность поверхности эндокарда (у 3 пациентов на неровных поверхностях эндокарда обнаружены тромбы *in situ*), а еще у 3 пациентов имели место надрывы эндокардиальной поверхности. Ни у одного бессимтомного пациента в контрольной группе (*n*=7) подобные явления не наблюдали. Таким образом, выявленные микротромбы в области овального окна могут быть образованы *in situ* либо быть остатками парадоксальных тромбов венозного происхождения.

При выборе тактики лечения пациентов в возрасте 18–65 лет, у которых после тщательного обследования ООО остается единственной возможной причиной перенесенного инсульта, а также имеются анатомические и клинические признаки, обусловливающие высокий риск рецидива, следует использовать транскатетерное закрытие ООО с последующей терапией антиагрегантами [4, 6, 16]. Целесообразность назначения антикоагулянтов как альтернативы закрытию ООО у обсуждаемой категории пациентов в настоящее время не вполне ясна. С 2012 по 2018 г. опубликованы данные ряда исследований, в которых сравнивают эффективность закрытия ООО с различными вариантами антитромботического лечения. Единого подхода к выбору лекарств и продолжительности их применения в группах инвазивного и консервативного лечения не существует, что следует рассматривать как серьезное ограничение имеющейся доказательной базы. Тем не менее результаты метаанализов указанных исследований все же продемонстрировали, что закрытие ООО превосходит по эффективности консервативную терапию, особенно у молодых пациентов, имеющих признаки высокого риска, о которых говорилось выше [27, 28].

Принятие решения о закрытии ООО должно реализовываться командой врачей, включая кардиолога, невролога, эндоваскулярного хирурга, а также при непосредственном участии самого пациента, что и было предпринято в случае обсуждаемой нами больной. Пациентке А. выполнено успешное эндоваскулярное закрытие ООО и (в соответствии с действующими рекомендациями) назначена двойная антиагрегантная терапия сроком до 6 мес с последующим переходом на монотерапию АСК [20]. Наблюдение после вмешательства предусматривает контрольное выполнение контрастной трансторакальной ЭхоКГ (желательно в период индексной госпитализации), а спустя 6 мес – ТКД, которую необходимо повторять ежегодно в случае наличия остаточного сброса [20]. В нашем случае остаточного сброса не зарегистрировано, так же как и не зарегистрированы сигналы, свидетельствующие о микроэмболизации при ТКД. После имплантации окклюдера прошло 8 мес, в течение которых повторных эпизодов, подозрительных в отношении ИИ, нами не зафиксировано.

Заключение

Демонстрируя настоящий клинический пример ИИ, рецидивирующих без видимых причин у пациентки достаточно молодого возраста, мы сочли необходимым привлечь внимание к проблеме ESUS. Возможные патогенетические механизмы таких инсультов весьма разнообразны, что обусловливает сложности в обследовании и вторичной профилактике пациентов с этой патологией. В ходе диагностического поиска нам удалось установить причину ИИ, связанную с ООО. Представленный клинический случай отражает современные взгляды на оценку риска эмболий и подходы к профилактике ИИ у лиц с ООО. Статья отражает современные взгляды на вторичную профилактику ИИ, ассоциированного с ООО.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АСК – ацетилсалициловая кислота
ИИ – ишемический инсульт
МРТ – магнитно-резонансная томография
ООО – открытое овальное окно
ТКД – транскраниальная допплерография
ФП – фибрилляция предсердий
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source (эмболический инсульт из неустановленного источника)
RoPE – Risk of Paradoxical Embolism

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Médicale.* 2016;45(12):e391-8. DOI:10.1016/j.lpm.2016.10.003
2. Virani S, Alonso A, Benjamin E, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-596. DOI:10.1161/cir.0000000000000757
3. Акжигитов Р.Г., Алекян Б.Г., Алферова В.В., и др. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. М.: Атомиздат, 2021. Режим доступа: https://www.neurology.ru/klinicheskie-rekomendacii-ishemicheskiy-insult-i-tranzitornaya-ishemicheskaya-ataka-u-vzroslyh. Ссылка активна на 11.09.2022 [Akzhigitov RG, Alekian BG, Alferova VV, et al. Klinicheskie rekomendatsii. Ishemicheskii insul't i tranzitornaia ishemicheskaia ataka u vzroslykh. Moscow: Atomizdat, 2021. Available at: https://www.neurology.ru/klinicheskie-rekomendacii-ishemicheskiy-insult-i-tranzitornaya-ishemicheskaya-ataka-u-vzroslyh. Accessed: 11.09.2022 (in Russian)].
4. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. DOI:10.1161/01.str.24.1.35
5. Kleindorfer D, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364-e467. DOI:10.1161/str.0000000000000375
6. Hart R, Diener H, Coutts S, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurology.* 2014;13(4):429-38. DOI:10.1016/s1474-4422(13)70310-7
7. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, et al. Prevalence and Overlap of Potential Embolic Sources in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(15):e012858. DOI:10.1161/jaha.119.012858
8. Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11–13 November 2018. *Eur Stroke J.* 2019;4(4):307-17. DOI:10.1177/2396987319863606
9. Hart R, Catanese L, Perera K, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2017;48(4):867-72. DOI:10.1161/strokeaha.116.016414
10. Hart R, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2191-201. DOI:10.1056/nejmoa1802686
11 Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry. *Stroke.* 2015;46(8):2087-93. DOI:10.1161/strokeaha.115.009334
12. Diener H, Sacco R, Easton J, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1906-17. DOI:10.1056/nejmoa1813959
13. Toyoda K, Uchiyama S, Hagihara Y, et al. Dabigatran vs. Aspirin for Secondary Prevention After Embolic Stroke of Undetermined Source – Japanese Subanalysis of the RE-SPECT ESUS Randomized Controlled Trial. *Circ J.* 2020;84(12):2286-95. DOI:10.1253/circj.CJ-20-0563
14. Healey J, Gladstone D, Swaminathan B, et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):764-73. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.0617
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
16. Schnabel R, Haeusler K, Healey J, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke. *Circulation.* 2019;140(22):1834-50. DOI:10.1161/circulationaha.119.040267
17. Kasner S, Swaminathan B, Lavados P, et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(12):1053-60. DOI:10.1016/s1474-4422(18)30319-3
18. Mojadidi M, Winoker J, Roberts S, et al. Accuracy of Conventional Transthoracic Echocardiography for the Diagnosis of Intracardiac Right-to-Left Shunt: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Echocardiography.* 2014;31(9):1036-48. DOI:10.1111/echo.12583
19. Schnabel R, Camen S, Knebel F, et al. Expert opinion paper on cardiac imaging after ischemic stroke. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):938-58. DOI:10.1007/s00392-021-01834-x
20. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eurointervention.* 2019;14(13):1389-402. DOI:10.4244/eij-d-18-00622
21. Giblett J, Williams L, Kyranis S, et al. Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. Interventional. *Interv Cardiol.* 2020;15:e15. DOI:10.15420/icr.2019.27
22. Kent D, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619-25. DOI:10.1212/wnl.0b013e3182a08d59
23. Kent D, Saver J, Ruthazer R, et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) – Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure. *Stroke.* 2020;51(10):3119-23. DOI:10.1161/strokeaha.120.029350
24. Mojadidi M, Bogush N, Caceres J, et al. Diagnostic Accuracy of Transesophageal Echocardiogram for the Detection of Patent Foramen Ovale: A Meta-Analysis. *Echocardiography.* 2013;31(6):752-8. DOI:10.1111/echo.12462
25. Mojadidi M, Roberts S, Winoker J, et al. Accuracy of Transcranial Doppler for the Diagnosis of Intracardiac Right-to-Left Shunt. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2014;7(3):236-50. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.12.011
26. Yan C, Li H. Preliminary Investigation of In situ Thrombus Within Patent Foramen Ovale in Patients With and Without Stroke. *JAMA.* 2021;325(20):2116. DOI:10.1001/jama.2021.4359
27. Hakeem A, Cilingiroglu M, Katramados A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale for secondary prevention of ischemic stroke: Quantitative synthesis of pooled randomized trial data. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(6):1153-60. DOI:10.1002/ccd.27487
28. Turc G, Calvet D, Guérin P, et al. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(12):e008356. DOI:10.1161/jaha.117.008356

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.03.2022