

Кулеш А.А., Шестаков В.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
Пермь, Россия
614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт

В статье рассмотрена актуальная проблема криптогенного инсульта и открытого овального окна (ООО). Освещены вопросы патогенеза и роль парадоксальной эмболии в развитии нарушения мозгового кровообращения. Описаны особенности клинических проявлений и нейровизуализационной картины инсульта на фоне ООО. Охарактеризованы методы ультразвуковой диагностики, используемые для верификации кардиальной аномалии. Представлены подходы к установлению причинно-следственной связи между наличием ООО и развитием инсульта. Обсуждены современные возможности вторичной профилактики у данной категории пациентов, в частности результаты исследований, посвященных чрескожной окклюзии ООО.

Ключевые слова: открытое овальное окно; парадоксальная эмболия; криптогенный инсульт; окклюзия.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):4–11.

Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke

Kulesh A.A., Shestakov V.V.

*Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990*

The paper considers the actual problem of cryptogenic stroke and patent foramen ovale (PFO). It highlights the issues of pathogenesis and role of paradoxical embolism in the development of cerebral circulation disorders. The features of clinical manifestations and neuroimaging pattern of stroke in the presence of PFO are described. Ultrasound diagnostic techniques used to verify a cardiac anomaly are characterized. Approaches to establishing a cause-and-effect relationship between the presence of PFO and the development of stroke are presented. The current possibilities of secondary prevention in this category of patients, in particular the results of studies of percutaneous PFO occlusion, are discussed.

Keywords: patent foramen ovale; paradoxical embolism; cryptogenic stroke; occlusion.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4–11.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11

Примерно у трети пациентов с ишемическим инсультом его этиология остается неизвестной, в таких случаях используется термин «криптогенный инсульт» (КИ). Существенным недостатком этого понятия является то, что его применение зависит от интенсивности и качества проведенного обследования, а также от правил кодирования, используемых в различных классификационных системах инсульта (TOAST, SSS-TOAST, ASCOD) [1]. Более удобна для клинической практики концепция эмболического инсульта с неопределенным источником эмболии (embolic stroke of undetermined source, ESUS), предложенная в 2014 г. R.G. Hart и соавт. [2] и нашедшая широкое распространение в мире. ESUS устанавливается при наличии лакунарного инфаркта в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями (стеноз <50%), отсутствием больших источников кардиальной эмболии и других специфических причин инсульта. По данным K.S. Perera и соавт. [3], ESUS занимает 24% в структуре ишемического инсульта у пациентов моложе 50 лет и 15% у пациентов 50 лет и старше. При этом открытое овальное окно (ООО) обнаруживается у 42%

пациентов с ESUS моложе 50 лет и у 27% пациентов с криптогенным эмболическим инсультом 50 лет и старше. Преимуществами понятия ESUS по сравнению с КИ являются более четкие диагностические критерии, позволяющие у больных этой группы стандартизировать проведение исследований, в том числе связанных с терапией и вторичной профилактикой [4].

Эпидемиология и связь с инсультом

ООО является самой распространенной кардиальной аномалией и обнаруживается при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у 20–25% индивидов, тогда как аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) – у 2,2%, при этом у 83% лиц с АМПП также наблюдается ООО [5, 6].

Как показали исследования последних трех десятилетий, наличие ООО ассоциировано с КИ у молодых пациентов [6]. ООО имеется у 50–60% больных с КИ молодого и среднего возраста, и вероятность выявления аномалии у них в 2,9 раза выше, чем у пациентов с установленной причиной инсульта [7]. Согласно теории вероятности, если у пациента

с КИ молодого или среднего возраста обнаруживается ООС, то оно служит причиной мозговой катастрофы в 73% случаев [6]. При этом точная доля ООС-ассоциированных КИ в структуре ишемического инсульта остается неизвестной, что связано с особенностями применяемых диагностических методов и алгоритмов установления КИ.

По данным S. Ryoo и соавт. [8], ESUS диагностируется у 8% пациентов всех возрастных групп с ишемическим инсультом, у 48% из них причиной мозговой катастрофы служит ООС, у 40% — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и у оставшихся 14% — атерома дуги аорты. В исследовании DEFENSE-PFO ООС выявлено у 26% пациентов с КИ и у 39% из них характеризовалось высоким церебральным риском (размер ≥ 2 мм и/или наличие аневризмы или гипермобильности межпредсердной перегородки, МПП) [9]. По вероятностным расчетам, из 2,3 млн пациентов с ишемическим инсультом в возрасте 18–60 лет во всем мире у 690 тыс. (30%) имеет место КИ, и у половины из них должно обнаруживаться ООС [5, 6]. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что ООС может служить значимой причиной КИ и у пациентов старших возрастных групп. В работе S. Mazzucco и соавт. [10] право-левый шунт (right-to-left shunt, RLS) выявлен при помощи транскраниальной доплерографии (ТКДГ) у 36% пациентов старше 60 лет и только у 21% пациентов с инсультом известной этиологии из когорты Oxford Vascular Study (OXVASC).

Анатомические особенности и патогенез

У плода МПП сформирована туннелем — ООС, что позволяет оксигенированной материнской крови обходить легочную циркуляцию плода и напрямую обогащать его артериальное русло. У большинства индивидов данный туннель закрывается в первые 3 мес жизни. Тем не менее в четверти наблюдений соошение между предсердиями сохраняется на протяжении всей жизни. Средний диаметр персистирующего ООС составляет 4,9 мм (от 1 до 19 мм), что достаточно для прохождения эмболов, способных обтурировать среднюю мозговую артерию (3 мм) и крупные корковые ветви (1 мм). АМПП представляет собой выпячивание МПП, способствующее увеличению ее подвижности (>10 мм от плоскости МПП или 15 мм общей экскурсии).

Среди механизмов развития инсульта на фоне ООС выделяют парадоксальную эмболию (ПЭ), тромбообразование в области АМПП и суправентрикулярную аритмию. Основным механизмом служит ПЭ, которая обусловлена перемещением тромбов из вен нижних конечностей и таза, минувшая легочной фильтр, напрямую в мозговую циркуляцию. В основе ПЭ лежит RLS — сброс крови справа налево, обусловленный ООС. Наличие АМПП может способствовать открытию овального окна при каждом сердечном цикле, тем самым повышая вероятность развития ПЭ [5, 6, 11–13]. Такие характеристики ООС, как высота туннеля, мобильность МПП и АМПП, сопряжены с развитием КИ [14].

Особенности клинической и нейровизуализационной картины

Прежде чем перейти к вопросам идентификации ООС и определения его связи с развитием КИ, необходимо рассмотреть клинические и нейровизуализационные особенности инсульта на фоне ООС, которые уже при поступлении пациента в стационар могут служить подсказкой в отноше-

нии ПЭ и, соответственно, поводом для более ранней инициации диагностического поиска. Клиническими подсказками для выявления ПЭ служат: наличие в анамнезе недавней длительной поездки (перелета), тромбоза глубоких вен ног или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), мигрени, синдрома сонного апноэ, а также возникновение симптоматики при пробуждении или маневре Вальсальвы [15].

При КИ тромбоз глубоких вен таза встречается в 20% случаев, тогда как при инсульте известной этиологии — лишь в 4%, хотя существуют и другие данные [16, 17]. При развитии тромбоза глубоких вен в полости правого предсердия за 1 ч наблюдается от 300 до 50 000 эмболов. Важно отметить, что тромбоз вен таза может развиваться изолированно в 20% случаев тромбоза глубоких вен, поэтому в дополнение к УЗИ определенной пользой обладает магнитно-резонансная томография (МРТ) таза, хотя диагностическая ценность данного метода у пациентов с ООС и КИ не установлена и варьируется от 1,5 до 13% [16–18]. Наличие факторов, способствующих венозному тромбозу, повышает патогенетическую значимость ООС и должно учитываться при сборе анамнеза: недавняя иммобилизация (длительное путешествие или перелет, иммобилизация вследствие болезни), лабораторные признаки венозного гиперкоагуляционного статуса (дефицит белков С и S, антитромбина III, мутация V фактора Лейдена и гена протромбина), наличие анатомических причин венозного застоя (синдром Мейо—Тернера — тромбоз илиофemorального венозного сегмента, обусловленный компрессией левой общей подвздошной вены перегибающейся через нее правой общей подвздошной артерией) или тромбоз эмболии в анамнезе [15, 19].

Наличие в анамнезе мигрени является важной клинической подсказкой, так как у пациентов в возрасте 18–60 лет с КИ и мигренью вероятность сосуществования ООС с RLS составляет 79%, а при мигрени с аурой достигает 93% [20]. Кроме того, наличие мигрени с аурой может указывать на сочетание ООС с АМПП [21].

Маневр Вальсальвы характеризуется форсированным выдохом при закрытом надгортаннике, когда происходит моментальное повышение внутригрудного давления. Наличие маневра Вальсальвы в дебюте развития симптомов инсульта повышает вероятность ПЭ, поэтому при сборе анамнеза необходимо обращать внимание на такие факторы, как подъем тяжести, натуживание при дефекации, половой акт, кашель, чиханье, смех и рвота [5, 15].

Возникновение очагового неврологического дефицита при пробуждении у пациентов с ООС может быть обусловлено наличием синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна, при котором в фазу апноэ вследствие маневра Мюллера (форсированный вдох при закрытом надгортаннике) происходит резкое изменение внутригрудного давления и давления в полости правого предсердия. Кроме того, данный синдром ассоциирован с легочной гипертензией [22].

В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы говорить о наличии особых изменений МРТ при КИ на фоне ООС, хотя имеется ряд закономерностей, на которые следует обращать внимание при проведении нейровизуализации. Типичными реципиентами при ПЭ являются основные стволы церебральных артерий (корково-подкорковый инфаркт) или мелкие дистальные ветви (корковый инфаркт). Особенно подозрительны в отношении ПЭ инфаркты, расположенные в пределах разных сосудистых тер-

риторий, хотя данный паттерн встречается лишь у каждого 6-го пациента с ООО [23]. В сравнении с пациентами с другими источниками кардиоэмболии (атерома дуги аорты и пароксизмальная фибрилляция предсердий) больные с ООО характеризуются более частым расположением очагов инфаркта в вертебробазиллярном бассейне [8]. Предрасположенность к поражению задней системы циркуляции может быть обусловлена тем, что во время маневра Вальсальвы именно там происходит большее изменение кровотока [24]. Кроме того, для ООО-ассоциированной эмболии характерна меньшая частота реканализации, чем для фибрилляции предсердий, что можно обнаружить при контрольной МРТ-ангиографии [25].

Взаимосвязь анатомических и функциональных характеристик ООО с особенностями очагового поражения мозга остается противоречивой [6, 26]. Размер очага инфаркта не коррелирует с величиной и другими характеристиками ООО, но связан с амплитудой экскурсии МПП [27]. Кроме того, для пациентов с выраженным RLS, по данным ТКДГ, характерны маленькие очаги на диффузионно-взвешенном изображении МРТ [28].

При выполнении МРТ головного мозга не следует ограничиваться анализом острых очагов, так как в ряде случаев наличие ООО может быть ассоциировано с немными инфарктами [26, 29, 30]. Показано, что у «здоровых» пациентов с бессимптомными инфарктами ПЭ наблюдается в половине случаев [31].

Диагностика ООО

Для выявления ООО могут быть использованы три метода: трансторакальная эхокардиография, ЧПЭхоКГ и ТКДГ. Особенности их применения подробно описаны в соответствующих руководствах [32, 33]. Трансторакальная эхокардиография является наименее чувствительным методом и позволяет выявлять лишь 50–60% ООО, обнаруженных при ЧПЭхоКГ или ТКДГ (чувствительность 46%, специфичность 99%). При этом чувствительность метода значительно возрастает при гармонизации изображения (до 91%) [5, 33].

По сравнению с аутопсией ЧПЭхоКГ обладает примерно 90% чувствительностью и 95% специфичностью. ЧПЭхоКГ позволяет оценить анатомию ООО, наличие АМПП, евстахиева клапана, сети Хиари, а также исключить другие проксимальные источники кардиоэмболии, такие как атерома дуги аорты, тромб в ушке левого предсердия и атриопатия. Применение данного метода в остром периоде инсульта может быть ограничено необходимостью седации, тяжестью состояния пациента, нарушением сознания, склонностью к кровотечениям, расстройством глотания и низкой комплаентностью [5].

Оба варианта УЗИ сердца могут быть дополнены контрастированием путем введения аэрированного физиологического раствора, что позволяет безопасно визуализировать попадание пузырьков в левую часть циркуляции, тогда как в отсутствие ООО они должны полностью поглощаться легочным фильтром. Множественные инъекции аэрированного раствора увеличивают чувствительность исследования [34]. Поскольку, в отличие от дефекта МПП, RLS на фоне ООО обычно является транзитным и возникает лишь при повышении давления в правом предсердии, выполнение провокационных тестов (маневр Вальсальвы или, если со-

стояние пациента этого не позволяет, мягкое надавливание на живот в течение 10–20 с) считается обязательным элементом исследования [5, 6, 26, 33]. Проведение пробы Вальсальвы во время ЧПЭхоКГ технически трудно осуществить [6, 26]. Тем не менее сегодня ЧПЭхоКГ с контрастированием является «золотым стандартом» диагностики ООО, обладающим почти 100% чувствительностью и специфичностью, так как лишь данный метод позволяет одновременно анатомически и функционально идентифицировать ООО с RLS [6, 26, 35].

ТКДГ обладает такой же чувствительностью и меньшей специфичностью по сравнению с трансторакальной эхокардиографией и дает возможность выявлять 90–100% ООО, идентифицированных при ЧПЭхоКГ, и до 10% ООО, упущенных при ЧПЭхоКГ (чувствительность 97%, специфичность 93%) [33, 36, 37]. Недостаток метода выражается в невозможности дифференциации кардиального и пульмонального шунта, а основное преимущество – в легкости выполнения маневра Вальсальвы [37]. ТКДГ позволяет оценить функциональную значимость RLS и церебральное бремя ПЭ путем проведения пузырьковой пробы (bubble-test) или (реже) 30-минутного мониторинга спонтанной микроэмболии [5, 26, 38]. На основе ТГДГ выполняется количественная оценка выраженности шунта путем подсчета числа сигналов от микропузырьков (0 степень – 0 микропузырьков; I степень – 1–10 микропузырьков; II степень – 10–20 микропузырьков; III степень – >20 микропузырьков) [33, 39].

С учетом этого для повышения эффективности и безопасности обследования, а также для экономии ресурсов возможно осуществлять этапный поиск ООО [33, 40]. В нашем центре используется алгоритм, согласно которому пациента в возрасте до 60 лет обследуют с целью исключения основных причин инсульта, при их отсутствии и наличии эмболической топографии очага устанавливают ESUS, после чего выполняют ТКДГ с пузырьковой пробой и при ее положительном результате – ЧПЭхоКГ без контрастирования (рис. 1).

Установление причинно-следственной связи наличия ООО с развитием КИ

Парадокс проблемы взаимосвязи ООО и КИ заключается в том, что, несмотря на наличие ассоциации ООО с развитием КИ, у пациентов без инсульта существование ООО не повышает риск мозговой катастрофы [30, 41]. Потому возникновение инсульта на фоне ООО, вероятно, связано с интерференцией нескольких факторов, хотя данное положение пока остается преимущественно теоретическим. Примечательно, что при наличии ООО пациенты с КИ и пациенты без КИ, а также пациенты, подвергавшиеся эндоваскулярной окклюзии, и пациенты, получающие консервативное лечение, различаются с точки зрения протеомики [42].

С практических позиций важнейшим вопросом в диагностике КИ на фоне ООО является доказательство причинно-следственной связи между данными феноменами, так как примерно у каждого 3-го пациента с КИ и ООО последнее не является причиной цереброваскулярного события [7]. При наличии альтернативных источников эмболии этиологическая значимость ООО снижается. Даже при отсутствии существенного атеросклероза крупных артерий при проведении ангиографии наличие сердечно-сосудистых факторов риска ослабляет причинно-следственную

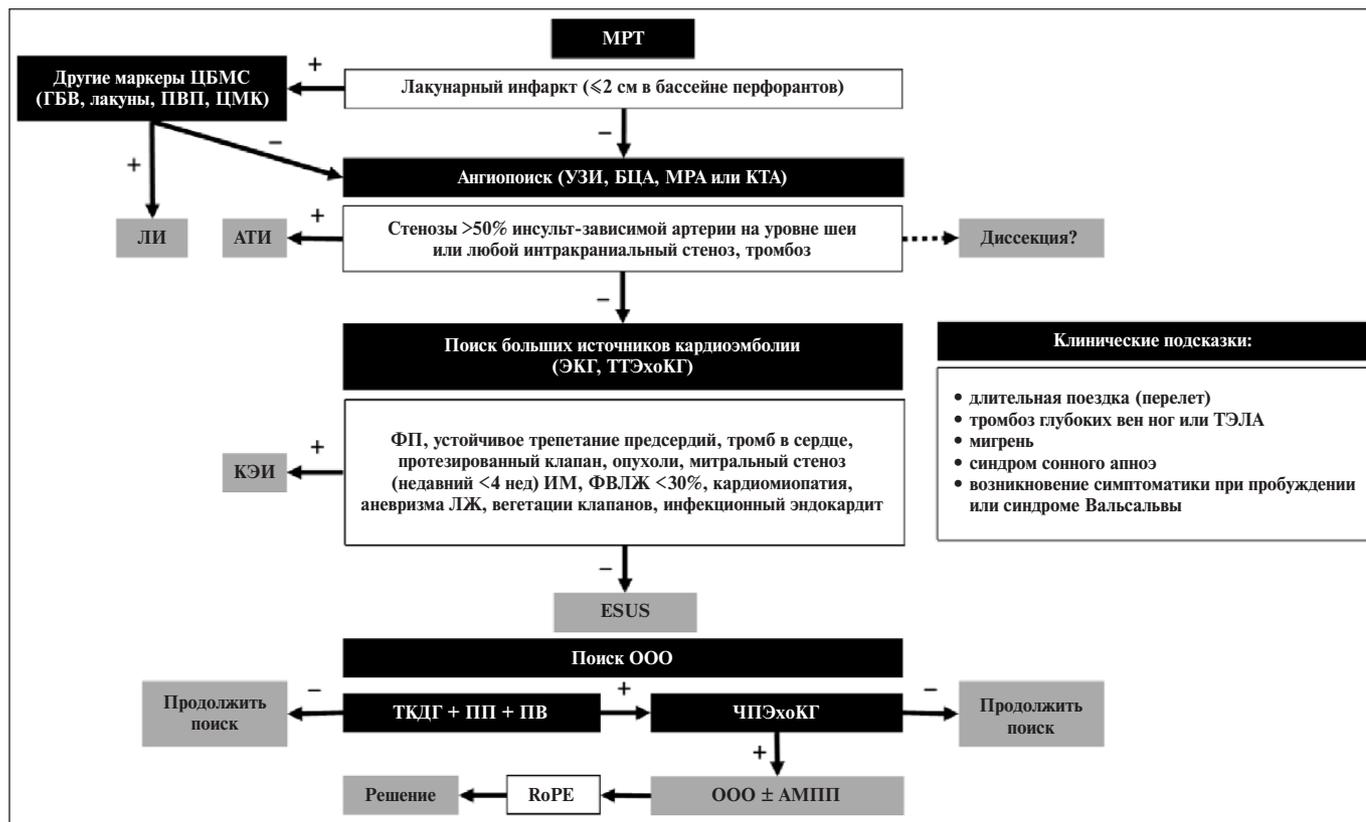


Рис. 1. Алгоритм диагностики эмболического КИ, связанного с ООО, у пациентов моложе 60 лет. ЦБМС – церебральная болезнь мелких сосудов; ГБВ – гиперинтенсивность белого вещества; ПВП – периваскулярные пространства; ЦМК – церебральные микрокровоизлияния; ЛИ – лакунарный инсульт; АТИ – атеротромботический инсульт; КЭИ – кардиоэмболический инсульт; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПП – пузырьковая проба; ПВ – проба Вальсальвы

связь, что нашло отражение в шкале RoPE (Risk of Paradoxical Embolism Score; табл. 1). Данная 10-балльная шкала позволяет определить вероятность того, что КИ связан именно с ООО: наибольшая вероятность будет наблюдаться при результате шкалы >5 баллов (6 баллов – 62%, 7 баллов – 72%, 8 баллов – 84%, 9–10 баллов – 88%). Риск повторного

инсульта в течение 2 лет, напротив, уменьшается с увеличением результата шкалы: с 20% при 0–3 балах до 2% при 9–10 баллах [43].

Важным вопросом в определении этиологии КИ является исключение оккультных форм фибрилляции предсердий. Тем не менее у пациентов молодого и среднего возраста, в отличие от пожилых больных, роль данного фактора не следует переоценивать. В исследовании CRYSTAL-AF trial (Cryptogenic Stroke and Underlying AF) показано, что при 3-летнем мониторинге сердечного ритма с помощью имплантированного устройства частота выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий составляет 3% у пациентов моложе 54 лет и 4% – у больных 54–61 года [44]. Поэтому у пациентов данной возрастной категории достаточно проведения стандартного ЭКГ-мониторинга в течение острого периода заболевания [45].

Вероятность причинно-следственной связи между ООО и КИ повышает наличие следующих факторов: 1) венозный тромбоз или предрасположенность к нему (по данным УЗИ вен нижних конечностей, КТ или МРТ вен таза в первые 48–72 ч); 2) выраженный RLS; 3) АМПП и/или евстахиев клапан и/или сеть Хиари; 4) эмболический характер инфаркта и 5) отсутствие традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [5, 46].

Выявление выраженного RLS, перманентного или транзиторного, повышает вероятность возникновения ПЭ. Выраженный в покое RLS может быть сопряжен с большим

Таблица 1. Шкала оценки риска парадоксальной эмболии (RoPE)

Характеристика	Балл
Отсутствие гипертонической болезни в анамнезе	1
Отсутствие сахарного диабета в анамнезе	1
Отсутствие инсульта и ТИА в анамнезе	1
Не курит	1
Корковый инфаркт при нейровизуализации	1
Возраст, годы:	
18–29	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
≥70	0

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

размером ООО и легочной гипертензией, тогда как транзиторное повышение RLS провоцируется маневром Вальсальвы. Наличие АМПП повышает риск развития инсульта на фоне ООО вследствие гемодинамического облегчения доступа венозных эмболов к ООО или образования тромбов в области туннеля ООО или предсердий за счет турбулентности кровотока и/или стаза крови. Отсутствие факторов риска атеросклероза является важным доказательством причинности ООО, так как минорное атеросклеротическое поражение — значимая и труднодиагностируемая причина КИ. Следует отметить, что суммарный сердечно-сосудистый риск наиболее высокий при КИ на фоне больших источников кардиоэмболии и наименьший при лакунарном инсульте [47, 48] (рис. 2).

Прогноз и лечение

До недавнего времени отсутствовали результаты рандомизированных клинических исследований, которые свидетельствовали бы в пользу одного из возможных методов вторичной профилактики при КИ на фоне ООО — антиагрегатной, антикоагулянтной терапии или чрескожной закрытия ООО. Поэтому в рутинной клинической практике, помимо соблюдения общепринятых принципов вторичной профилактики ишемического инсульта, как правило, использовались антиагреганты [49, 50], тогда как назначение антикоагулянтов было ограничено преимущественно случаями КИ на фоне больших источников эмболии [51, 52]. Несмотря на имеющиеся патогенетические предпосылки, при КИ на фоне ООО антикоагулянты не продемонстрировали достаточной эффективности при наличии высоких геморрагических рисков (исследования PICSS и CLOSE, метаанализ) [53–55]. Большой эффективностью и безопасностью могут обладать антикоагулянты из группы не антагонистов витамина К, но соответствующих исследований пока не проводилось. Особую важность у пациентов с КИ на фоне ООО имеет вопрос профилактики венозных тромбоземболических осложнений [56].

Устройства для окклюзии ООО делятся на две группы в зависимости от формы: по типу зонтика (первое поколение) и двойного диска (второе поколение). Именно применение устройств второго поколения сопряжено с лучшим исходом, включая меньшую частоту рецидива инсульта, тромбоза окклюдера и фибрилляции предсердий [57]. На данный момент, начиная с 2012 г., опубликованы результаты 6 исследований (всего 3560 пациентов), в которых изучалась эффективность эндоваскулярной окклюзии в сравнении с консервативной терапией. Данные исследования отличались по виду окклюдеров, варианту консервативного лечения и алгоритму исключения других причин инсульта.

В 2017–2018 гг. вышли в свет результаты трех исследований, впервые подтвердивших эффективность чрескож-

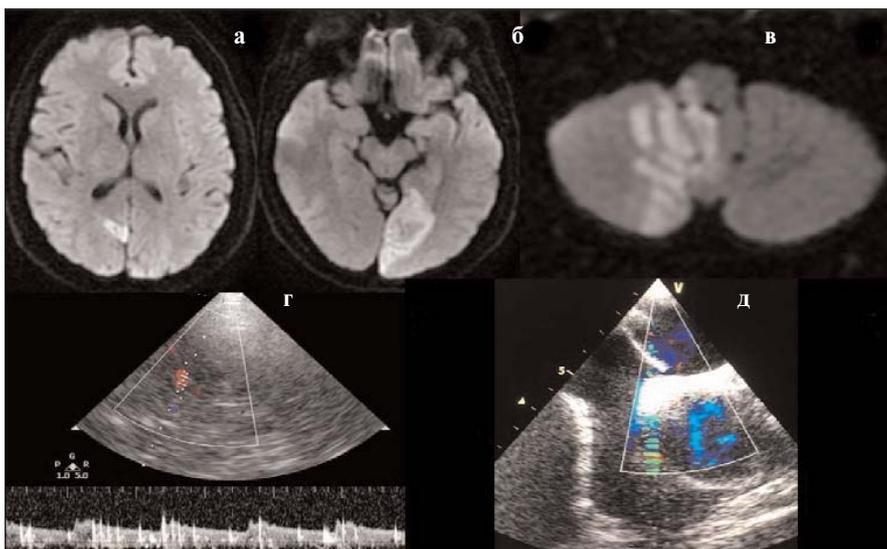


Рис. 2. Многоочаговый инфаркт мозга в вертебробазилярном бассейне на фоне ООО. У пациента 48 лет через несколько часов после поездки на поезде внезапно возникли системное головокружение и неустойчивость при ходьбе. При поступлении в стационар (через 2 ч) зафиксированы гемипарез и птоз справа, мозжечковый нистагм, дизартрия, гемигипестезия слева и выраженная атаксия (NIHSS 15 баллов). Проведена внутривенная тромболитическая терапия с положительным эффектом. При МРТ головного мозга с диффузионно-взвешенной последовательностью выявлены инфаркты обеих затылочных долей, правого полушария и червя мозжечка, а также продолговатого мозга (а–в). На основании проведенного обследования установлен эмболический криптогенный инсульт. При ТКДГ с пузырьковой пробой и маневром Вальсальвы зарегистрированы множественные (более 20) паттерны от микропузырьков (г). При ЧПЭхоКГ зафиксировано отсутствие приращения клапана мембраны овальной ямки к МПП (ширина открытия клапана 2 мм) с непостоянным минимальным сбросом слева направо (д). Результат шкалы RoPE — 6 баллов

ной окклюзии ООО в сочетании с антитромботической терапией в профилактике повторных инсультов у пациентов с ООО в сравнении с консервативной терапией — CLOSE, REDUCE, DEFENSE-PFO, а также анализ продленного периода наблюдения исследования RESPECT, которое изначально продемонстрировало нейтральный результат. Следует отметить, в исследование DEFENSE-PFO, выполненное в Южной Корее, в том числе включали пациентов старше 60 лет. В исследованиях REDUCE и DEFENSE-PFO в качестве ООО-ассоциированных показаний к окклюзии использовалась большая размер RLS/ООО или АМПП (табл. 2) [9, 53, 58, 59].

В представленных в табл. 2 данных обращают на себя внимание высокая частота мигрени и поражения вертебробазилярного бассейна, а также низкая частота тромбоза глубоких вен в исследованиях, в которых соответствующие сведения приведены. В совокупности результаты указанных исследований свидетельствуют о снижении риска повторного инсульта при чрескожной окклюзии ООО в сочетании с долгосрочной медикаментозной терапией (преимущественно антиагреганты) в сравнении с долгосрочной антитромботической терапией (отношение рисков, ОР 0,30; 95% доверительный интервал, ДИ 0,13–0,68; $p=0,004$). В пяти исследованиях с применением двойных дисков частота повторного инсульта в течение 5 лет составила 6% в группе консервативного лечения

Таблица 2. Характеристика исследований, подтвердивших эффективность окклюзии ООО при КИ

Характеристика исследования	CLOSE	REDUCE	RESPECT	DEDENSE-PFO
Дизайн	Окклюзия + АА против АА, АА против АК	Окклюзия + АА против АА	Окклюзия против АТ (преимущественно АА)	Окклюзия + АТ (преимущественно АА) против АТ (преимущественно АА)
Год публикации	2017	2017	2017	2018
Длительность, годы	2007–2016	2008–2016	2003–2016	2011–2017
Регион	Франция, Германия	Европа, Канада, США	Канада, США	Южная Корея
Критерии включения:			Криптогенный	
тип инсульта				
срок, мес	≤6	≤6	≤9	≤6
возраст пациентов, годы	16–60	18–59	18–60	18–80
характеристика ООО	Большой шунт окна и/или АМПП	Наличие шунта		Большой размер окна и/или АМПП/ гипермобильность
Число пациентов, n	663	664	980	120
Средний возраст, годы	43	45	46	52
Умеренный и выраженный RLS, %	93	81	49	52
АМПП, %	33	20	36	13 (45*)
Мигрень, %	30	-	39	-
ТГВ или ТЭЛА, %	2	-	3,6	-
Инсульт в ВББ, %	40	-	-	53
Период наблюдения, годы	5,3	3,2	5,8	2
Повторный ишемический инсульт, комбинированное лечение против АА, %	0 против 5,9	1,4 против 5,4	2,0 против 4,8**	0 против 10,5
Фибрилляция предсердий, %	4,6 против 0,9	6,6 против 0,4	0,48 против 0,34***	3 против 0

Примечание. * – гипермобильность МПП; ** – неизвестной этиологии в соответствии с ASCOD; *** – на 100 пациенто-лет; АК – антикоагулянты; АА – антиагреганты; АТ – антитромботическая терапия; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВББ – вертебробазиллярный бассейн.

и 1,8% в группе комбинированного лечения (number needed to treat, NNT=24 >5 лет). В 4 из 6 исследований в группу консервативного лечения включали как пациентов, принимавших антиагреганты, так и пациентов, принимавших антикоагулянты, в то же время в двух исследованиях больные получали только антиагреганты. В сравнении с антиагрегантной терапией, комбинированное применение окклюдеров в сочетании с длительной антиагрегантной терапией также оказалось эффективнее для вторичной профилактики (ОР 0,19; 95% ДИ 0,06–0,56; p=0,003). При этом в группе комбинированного лечения чаще наблюдалась преимущественно транзиторная фибрилляция предсердий. В исследованиях с применением двойных дисков показано, что окклюзия ООО наиболее эффективна у пациентов с АМПП (NNT=13), умеренным или выраженным шунтом (NNT=18) и нелакунарным инсультом [5, 60].

Поскольку годовой риск повторного инсульта достаточно мал даже в группе консервативного лечения (1,2%), выбор тактики лечения должен быть ориентирован на конкретного пациента. Наиважнейшим условием направления пациента к кардиохирургу является максимально точная идентификация ПЭ при исключении других причин и состояний, которые могли бы снизить эффективность хирургического лечения (в том числе неконтролируемая артериальная гипертензия или сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, алкоголизм, вероятная продолжительность жизни <1 года, некурабельные заболевания). Наиболее сложен вопрос о выборе тактики лечения у пациентов с эмболическим КИ в возрасте 50–59 лет, имеющих традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (RoPE 5–6) с пограничными характеристиками ООО (размер <2 мм, RLS≤5 микропузырьков, отсутствие АМПП), так как, с одной стороны, ООО-ассоциированный риск развития повторного инсуль-

та при консервативном лечении у таких больных составляет примерно 5% в течение 5 лет, а с другой — данные характеристики ООО не соответствуют критериям включения позитивных исследований [11].

Таким образом, актуальные данные клинических исследований позволили наметить основные принципы диаг-

ностики, стратификации риска и определения тактики лечения у пациентов с КИ и ООО. Однако в отсутствие строгих алгоритмов в каждом конкретном случае решение должно приниматься мультидисциплинарной командой специалистов в составе невролога, кардиолога, врача ультразвуковой диагностики и рентгенохирурга.

ЛИТЕРАТУРА

- Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol. Front Neurol.* 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Perera KS, Swaminathan B, Veltkamp R, et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults. *European Stroke Journal.* 2018;3(2):110-6.
- Шамалов НА, Кустова МА. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2S):42-9. [Shamalov NA, Kustova MA. Cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(2S):42-9. Doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49]
- Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke.* 2018 Jun;49(6):1541-1548. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018153. Epub 2018 May 14.
- Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J.* 2016 Jul 25;80(8):1665-73. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0534. Epub 2016 Jun 22.
- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke.* 2009 Jul;40(7):2349-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828. Epub 2009 May 14.
- Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar 22;5(3):e002975. doi: 10.1161/JAHA.115.002975.
- Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the defense-pfo trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 22;71(20):2335-2342. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046. Epub 2018 Mar 12.
- Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2018 Jul;17(7):609-617. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30167-4. Epub 2018 Jun 7.
- Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Mar 6;71(9):1035-1043. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.059.
- Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Jan;7(1):125-31. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000807. Epub 2013 Nov 8.
- Пизова НВ. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2):62-9. [Pizova NV. Heart diseases and strokes in young people. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(2):62-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-62-69]
- Bayar N, Arslan S, Cagirci G, et al. Assessment of morphology of patent foramen ovale with transesophageal echocardiography in symptomatic and asymptomatic patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jun;24(6):1282-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.036. Epub 2015 Apr 20.
- Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci.* 2008 Dec 15;275(1-2):121-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.018. Epub 2008 Sep 26.
- Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: Results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke.* 2004 Jan;35(1):46-50. Epub 2003 Dec 4.
- Liberman AL, Daruwalla VJ, Collins JD, et al. Diagnostic yield of pelvic magnetic resonance venography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke.* 2014 Aug;45(8):2324-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005539. Epub 2014 Jun 17.
- Osgood M, Budman E, Carandang R, et al. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(3-4):216-23. doi: 10.1159/000376613. Epub 2015 Mar 14.
- Kiernan TJ, Yan BP, Cubeddu RJ, et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1502-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.527366. Epub 2009 Jan 29.
- West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke.* 2018 May;49(5):1123-1128. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020160. Epub 2018 Apr 10.
- Snijder RJ, Luermans JG, de Heij AH, et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Dec 1;5(12). pii: e003771.
- Mojadidi MK, Bokhoro PI, Gevorgyan R, et al. Sleep apnea in patients with and without a right-to-left shunt. *J Clin Sleep Med.* 2015 Nov 15;11(11):1299-304. doi: 10.5664/jcs.m.5190.
- Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke.* 2013 Mar;44(3):675-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.677039. Epub 2013 Jan 22.
- Hayashida K, Fukuchi K, Inubushi M, et al. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m) Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography. *J Nucl Med.* 2001 Jun;42(6):859-63.
- Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke.* 2013 Dec;44(12):3350-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002459. Epub 2013 Sep 26.
- Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, et al. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke.* 2015 Sep;17(3):229-37. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.229. Epub 2015 Sep 30.
- Akhondi A, Gevorgyan R, Tseng CH, et al. The association of patent foramen ovale morphology and stroke size in patients with paradoxical embolism. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Oct;3(5):506-10. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.908533. Epub 2010 Sep 21.
- Kim JW, Kim SJ, Yoon CW, et al. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study. *Int J Stroke.* 2013 Dec;8(8):657-62. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00846.x. Epub 2012 Jul 19.
- Liu JR, Plötz BM, Rohr A, et al. Association of right to-left shunt with frontal white matter lesions in T2-weighted MR imaging of stroke patients. *Neuroradiology.* 2009 May;51(5):299-304. doi: 10.1007/s00234-009-0496-9. Epub 2009 Jan 23.
- Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 2;62(1):35-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.064. Epub 2013 May 1.
- Kim SJ, Shin HY, Ha YS, et al. Paradoxical embolism as a cause of silent brain infarctions in healthy subjects: the ICONS study (Identification of the Cause of Silent Cerebral Infarction in Healthy Subjects). *Eur J Neurol.* 2013 Feb;20(2):353-60. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03864.x. Epub 2012 Sep 9.
- Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Aug;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015.

33. Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N, et al. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin*. 2017 Oct;6(4):495-504. doi: 10.1016/j.iccl.2017.05.002. Epub 2017 Jun 27.
34. Johansson MC, Helgason H, Dellborg M, Eriksson P. Sensitivity for detection of patent foramen ovale increased with increasing number of contrast injections: A descriptive study with contrast transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 May;21(5):419-24. Epub 2007 Oct 10.
35. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol*. 1996 Jun 1;77(14):1202-9.
36. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016 Apr;79(4):625-35. doi: 10.1002/ana.24609. Epub 2016 Mar 11.
37. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2211-6.
38. Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *Review. JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):236-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.011. Epub 2014 Feb 19.
39. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1322-8.
40. Mojadidi MK, Gevorgyan R, Tobis JM. A comparison of methods to detect and quantify PFO: TCD, TTE, ICE and TEE. In: Amin Z, Tobis J, Sievert H, Carroll J, editors. *Patent Foramen Ovale*. London: Springer; 2015. P. 55-65.
41. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: Innocent or guilty?: Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):440-5. Epub 2005 Dec 6.
42. Lopez MF, Krastins B, Sarracino DA, et al. Proteomic signatures of serum albumin-bound proteins from stroke patients with and without endovascular closure of PFO are significantly different and suggest a novel mechanism for cholesterol efflux. *Clin Proteomics*. 2015 Jan 13;12(1):2. doi: 10.1186/1559-0275-12-2. eCollection 2015.
43. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Aug 13;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59. Epub 2013 Jul 17.
44. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):261-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002282. Epub 2015 Dec 18.
45. Saver JL. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2065-74. doi: 10.1056/NEJMcп1503946.
46. Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, et al. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur Neurol*. 2015;74(1-2):69-72. doi: 10.1159/000437261. Epub 2015 Jul 25.
47. Kobayashi N, Karino T. Flow behavior and distribution of embolus-model particles at the terminal bifurcation of the human internal carotid artery. *World Neurosurg*. 2016 Jun;90:469-477. doi: 10.1016/j.wneu.2016.03.012. Epub 2016 Mar 14.
48. Кулеш АА, Голосова ВВ. Дополнительные клинические и инструментально-лабораторные маркеры основных патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Клиническая медицина*. 2018;96(3):240-7. [Kulesh AA, Golosova YuA, Syromyatnikova LI, Shestakov VV. Additional clinical and instrumental laboratory markers of the main pathogenetic variants of ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(3):240-7. (In Russ.)].
49. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
50. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. *Неврологический журнал*. 2014;19(2):4-10. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;19(2):4-10. (In Russ.)].
51. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение аписабана (исследования aristotle, avergoes). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):7-14. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERGOES studies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):7-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14
52. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):55-60. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):55-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-55-60
53. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1011-1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915.
54. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2625-31.
55. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta analysis. *Eur Heart J*. 2015 Sep 14;36(35):2381-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv252. Epub 2015 Jul 3.
56. Парфенов ВА. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(3):49-54. [Parfenov VA. Prevention of venous thromboembolic events in ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3):49-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2341
57. Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(43):3362-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv283. Epub 2013 Jul 9.
58. SØndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033-1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404.
59. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. RESPECT Investigators. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
60. Sitwala P, Khalid MF, Khattak F, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke – An updated comprehensive meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018 Sep 19. pii: S1553-8389(18)30412-3. doi: 10.1016/j.carrev.2018.09.010. [Epub ahead of print]

Поступила 18.11.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.