

Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: первые результаты российского многоцентрового исследования

Огнерубов Д.В.¹, Терещенко А.С.¹, Самко А.Н.¹, Арутюнян Г.К.¹, Сивакова О.А.¹, Певзнер Д.В.¹, Макеев М.И.¹, Балахонова Т.В.¹, Белопасова А.В.², Максимова М.Ю.², Чуприна С.Е.³, Ходякова Е.П.³, Кулеш А.А.^{4,5}, Мехряков С.А.⁴, Щекокихин Д.Ю.^{6,7}, Богданова А.А.^{6,8}, Меркулов Е.В.¹
¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ³БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; ⁴ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; ⁵ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁷ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁸ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; ²Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ³Россия, 394066, Воронеж, Московский проспект, 151; ⁴Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; ⁵Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ⁶Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁷Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁸Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Открытое овальное окно (ООО) обнаруживается более чем у 25% взрослого населения и, как правило, клинически не значимо. Однако в некоторых случаях оно может быть причиной реализации парадоксальной эмболии. Эндоваскулярное закрытие ООО у пациентов с криптогенным инсультом в анамнезе является, по данным рандомизированных исследований, эффективным методом вторичной профилактики мозговой катастрофы.

Цель исследования – изучить безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия ООО у молодых пациентов с криптогенным инсультом в анамнезе.

Пациенты и методы. С мая 2018 г. по март 2020 г. 62 пациентам (22 мужчины и 40 женщин) было выполнено эндоваскулярное закрытие ООО. Средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 7,6$ года. Критериями включения пациентов в исследование были перенесенный криптогенный ишемический инсульт давностью менее 12 мес и ООО с высоким риском парадоксальной тромбоэмболии (сочетание ООО с аневризмой или гипермобильностью межпредсердной перегородки, величина ООО ≥ 2 мм, наличие сети Киари и/или евстахиева клапана).

Результаты и обсуждение. Технический успех операции был достигнут во всех случаях. У 50 (80,6%) пациентов отмечалась полная изоляция правых отделов сердца от левых в первые 3 мес. В течение первого года у 10 (16,1%) пациентов предсердия также были полностью изолированы. У 2 (3,2%) пациентов спустя 12 мес шунтирующий кровоток слева направо сохранялся. Основные процедурные осложнения выявлены у двух пациентов и включали периоперационную фибрилляцию предсердий ($n=1$) и образование псевдоаневризмы в области пункции ($n=1$).

Заключение. Эндоваскулярное закрытие ООО является безопасной и эффективной операцией для вторичной профилактики повторного ишемического инсульта. Сброс крови через ООО в нашем исследовании прекращался у 96,6% пациентов в период до 6 мес после хирургического вмешательства, что свидетельствует о быстром и эффективном снижении риска парадоксальной тромбоэмболии.

Ключевые слова: открытое овальное окно; криптогенный ишемический инсульт; эндоваскулярное закрытие открытого овального окна; парадоксальная тромбоэмболия.

Контакты: Дмитрий Викторович Огнерубов; dr.ognerubov@gmail.com

Для ссылки: Огнерубов ДВ, Терещенко АС, Самко АН и др. Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: первые результаты российского многоцентрового исследования. 2020;12(6):26–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-26-32

Safety and efficacy of endovascular patent foramen ovale closure: the first results of a Russian multicenter study

Ognerubov D.V.¹, Tereshchenko A.S.¹, Samko A.N.¹, Arutyunyan G.K.¹, Sivakova O.A.¹, Pevzner D.V.¹, Makeev M.I.¹, Balakhonova T.V.¹, Belopasova A.V.², Maksimova M.Yu.², Chuprina S.E.³, Khodyakova E.P.³, Kulesh A.A.^{4,5}, Mekhryakov S.A.⁴, Shchekochikhin D.Yu.^{6,7}, Bogdanova A.A.^{6,8}, Merkulov E.V.¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Research Center of Neurology, Moscow; ³Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh; ⁴City Clinical Hospital Four, Perm; ⁵Acad. E.A. Vagner Perm State Medical

University, Ministry of Health of Russia, Perm; ⁶N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow;

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁸N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia; ²80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ³151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066, Russia; ⁴2, KIM St., Perm 614107, Russia; ⁵26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ⁶8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁷8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁸1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Patent foramen ovale (PFO) is detectable in more than 25% of the adult population and is generally clinically insignificant. However, it can be a cause of paradoxical embolism in some cases. Randomized trials indicate that endovascular PFO closure in patients with a history of cryptogenic stroke is an effective method for the secondary prevention of catastrophic brain damage.

Objective: to study the safety and efficiency of endovascular PFO closure in young patients with a history of cryptogenic stroke.

Patients and methods. Sixty-two patients, including (22 males and 40 females) women, underwent percutaneous PFO closure in May 2018 to March 2020. The patients' mean age was 37.4 ± 7.6 years. The inclusion criteria were a prior cryptogenic ischemic stroke lasting less than 12 months and PFO with a high risk for paradoxical embolism (PFO concurrent with atrial septal aneurysm or hypermobility; PFO, ≥ 2 mm size; the presence of the Chiari network and/or the Eustachian valve).

Results and discussion. The technical success of the operation was achieved in all cases. In 50 (80.6%) patients, the right chamber of the heart was completely isolated from the left one in the first 3 months. During the first year, the atria were also completely isolated in 10 (16.1%) patients. A left-to-right shunt persisted in 2 (3.2%) patients 12 months later. Two patients were found to have main procedural complications: one had perioperative atrial fibrillation and the other had pseudoaneurysm formation at the puncture site.

Conclusion. Endovascular PFO closure is a safe and effective operation for the secondary prevention of recurrent ischemic stroke. In our study, blood shunting through the PFO was stopped in 96.6% of patients at less than 6 months after surgery, which suggests that there is a rapid and effective reduction in the risk of paradoxical embolism.

Keywords: patent foramen ovale; cryptogenic ischemic stroke; endovascular patent foramen ovale closure; paradoxical embolism.

Contact: Dmitry Viktorovich Ognerubov; dr.ognerubov@gmail.com

For reference: Ognerubov DV, Tereshchenko AS, Samko AN, et al. Safety and efficacy of endovascular patent foramen ovale closure: the first results of a Russian multicenter study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):26–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-26-32

В России ежегодно регистрируется более 560 тыс. случаев ишемического инсульта (ИИ) [1]. Инсульт занимает пятое место среди самых частых причин смертности и является одной из наиболее частых причин предотвратимой инвалидности. У 10–40% пациентов этиология инсульта остается неясной, несмотря на их полное и всестороннее обследование; такие случаи классифицируются как криптогенные инсульты (КИ) [2]. КИ, согласно современной номенклатуре ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source), рассматривается как эмболический инсульт из неопределенного источника. Сложность диагностики КИ обусловлена тем, что существует более 200 причин инсульта, потенциально требующих анализа [3]. Диагностика КИ выполняется на основании нескольких различных классификаций: TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), CCS (Causative Classification of Stroke System), ASCOD (Atherosclerosis, Small-Vessel Disease, Cardiac Pathology, Other Causes, Dissection). Подходы к постановке диагноза КИ подробно рассмотрены в статье А.А. Кулеша и соавт. [3]. Помимо открытого овального окна (ООО), частыми причинами КИ у молодых пациентов являются: кардиогенная эмболия вследствие скрытой фибрилляции предсердий (ФП) или других причин (12% случаев), антифосфолипидный синдром (11%), диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий (30%), а также васкулиты, наследственные тромбофилии и гипергомоцистеинемия [4, 5]. Отмечено, что у 50% пациентов с КИ ООО является путем реализации парадоксальной тромбоэмболии [2–4, 6, 7].

ООО представляет собой сообщение, располагающееся в овальной ямке межпредсердной перегородки (МПП).

Во внутриутробном периоде через него происходит сброс крови из правых отделов сердца в левые в обход «нефункционального» малого круга кровообращения. После первого вдоха новорожденного давление в правом предсердии становится ниже, чем в левом, что приводит к смыканию первичной и вторичной перегородок и закрытию овального окна. В 20–34% случаев происходит неполное смыкание перегородок и между предсердиями остается постоянное или персистирующее сообщение [8]. Тромбы, которые образуются в венозной системе, могут проходить через ООО в левые отделы сердца, становясь причиной окклюзии артерий большого круга кровообращения; такая эмболия называется парадоксальной [9].

В последние годы было проведено значительное количество исследований, посвященных изучению эффективности эндоваскулярного закрытия ООО для вторичной профилактики ИИ и определению категории пациентов, у которых вмешательство будет наиболее оправданным. В первой серии клинических исследований, в которых эндоваскулярное закрытие ООО сравнивались с медикаментозной терапией для вторичной профилактики КИ (CLOSURE [10], PC [11], RESPECT [12]), не удалось достичь клинических конечных точек, которые наглядно продемонстрировали бы преимущества эндоваскулярного закрытия ООО. Однако в дальнейшем длительное наблюдение за пациентами в рамках того же исследования RESPECT показало клиническую выгоду эндоваскулярного закрытия ООО [13], в результате чего Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение септально-

го окклюдера AMPLATZER (Abbott, США). Данные более позднего исследования REDUCE продемонстрировали меньшую частоту повторных инсультов в группе эндоваскулярного лечения, что способствовало одобрению FDA окклюдера GORE (W. L. Gore & Associates, США) в 2018 г. [14]. Исследование CLOSE продемонстрировало аналогичные результаты [15]. Исследование DEFENSE-PFO завершилось раньше, чем ожидалось, потому что уже после 2 лет наблюдения были получены данные, однозначно свидетельствующие о значительном преимуществе закрытия ООС [16].

В последнее время в кардиологических и неврологических журналах опубликовано большое число метаанализов, подтвердивших преимущества эндоваскулярного закрытия ООС перед медикаментозной терапией в отношении вторичной профилактики КИ [17–19]. В метаанализах было также отмечено, что наиболее распространенным осложнением эндоваскулярного лечения оказалась ФП.

С учетом данных метаанализов и рандомизированных исследований опубликованы некоторые практические рекомендации, консенсусные документы и рекомендации, в которых постулируется целесообразность закрытия ООС у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с КИ в анамнезе [19]. Ранее нами представлено описание трех клинических случаев успешной эндоваскулярной профилактики при ИИ на фоне ООС и предложен лечебно-диагностический алгоритм [20].

Пациенты и методы. Проведено исследование, целью которого стала оценка безопасности и эффективности операции эндоваскулярного закрытия ООС в непосредственном и отдаленном периодах. В исследование вошли 62 пациента – 22 (35,5%) мужчины и 40 (64,5%) женщин (средний возраст – $37,4 \pm 7,6$ года) с КИ в анамнезе и ООС высокого риска повторения ишемического события. Работа проводилась на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России в период с мая 2018 г. по март 2020 г. Пациентами предварительно было подписано согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были: 1) возраст пациентов от 18 до 65 лет; 2) перенесенный ИИ давностью ≤ 12 мес на момент исследования; 3) эмболический КИ по критериям ESUS; 4) наличие ООС высокого риска повторения ишемического события. В исследование включались только больные с верифицированным по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии очагом инфаркта головного мозга.

Проведенный диагностический поиск позволил исключить наиболее распространенные причины инсульта, такие как стенозирующий атеросклероз сонных артерий, установленный источник кардиоэмболии, спонтанное расслоение (диссекцию) стенок экстра- и интракраниальных артерий. Для исключения атеросклероза артерий пациентам проводилась визуализация внутричерепных, сонных и позвоночных артерий, дуги аорты с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии либо ультразвукового исследования.

Критериями исключения пациентов из исследования были стеноз артерий $>50\%$ или окклюзия; одиночные или множественные лакунарные инфаркты (диаметром $<1,5$ см),

обусловленные микроангиопатией; наличие противопоказаний к антитромбоцитарной терапии и отсутствие подписанной формы добровольного согласия на проведение операции. Для исключения пароксизмальной формы ФП проводили суточный или длительный холтеровский мониторинг электрокардиограммы. «Малый» шунт при транскраниальной доплерографии с визуализацией менее чем 10 микроэмболов в обеих среднемозговых артериях при пробе Вальсальвы также считался критерием исключения [21].

Первичной оценочной шкалой для выявления связи криптогенного ИИ и ООС была Шкала оценки риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxical Embolism Score, RoPE). По одному баллу добавлялось за отсутствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения. При наличии первичного эпизода нарушения мозгового кровообращения и коркового очага также дополнительно добавлялся один балл за каждый показатель. В зависимости от возрастной категории добавлялись дополнительные баллы: 18–29 лет (5 баллов), 30–39 лет (4 балла), 40–49 лет (3 балла), 50–59 лет (2 балла), 60–69 лет (1 балл). Таким образом, максимальная сумма баллов равнялась 10, что соответствовало самой высокой вероятности связи ООС и парадоксальной эмболии.

Прицельный протокол чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) [22] использовался для оценки морфологических характеристик МПП. Для визуализации шунтирующего кровотока через ООС применялась цветовая доплерография или контрастирование правых отделов сердца физиологическим раствором с микропузырьками воздуха и проведением пробы Вальсальвы. ООС высокого риска повторения ишемического события определялось в следующих случаях:

- 1) размер ООС >2 мм,
- 2) сочетание ООС с аневризмой (выпячивание расширенного сегмента перегородки не менее чем на 15 мм за пределы поверхности МПП);
- 3) сочетание ООС с гипермобильностью межпредсердной перегородки (фазная экскурсия МПП в предсердия ≥ 10 мм во время пробы Вальсальвы);
- 4) сочетание ООС с наличием евстахиева клапана или сети Киари.

После морфологической оценки ООС и МПП пациентам проводилось эндоваскулярное закрытие ООС. Использовались окклюдеры Occlutech (Occlutech International AB, Швеция). В послеоперационном периоде назначалась двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут), которая рекомендовалась к применению в течение 6 мес после процедуры с дальнейшей монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Транскраниальная доплерография и ЧПЭхоКГ выполнялись через 1, 3, 6 и 12 мес после вмешательства.

Результаты. С мая 2018 г. по март 2020 г. 62 пациентам, соответствующим критериям включения в исследование, было выполнено эндоваскулярное закрытие ООС. Клинико-анамнестические и лабораторные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Из наследственных тромбофилий у пациентов были мутации в следующих генах: фактора свертывания V (фактор Лейдена), фактора свертывания XIII, гликопротеина Ia

(GPIa), тканевого активатора плазминогена (PAI), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтетазы (MTR).

Показатели трансторакальной ЭхоКГ были в пределах нормы. Значения общего холестерина и липопротеидов высокой и низкой плотности были в пределах нормы.

У женщин в 22,5% случаев (9 из 40) инсульту предшествовал прием комбинированных оральных контрацептивов. В табл. 2 представлены периоперационные характеристики пациентов, включенных в исследование.

Размер ООУ у пациентов, по данным ЧПЭхоКГ, в среднем составил $2,73 \pm 0,84$ мм.

Из анатомических особенностей у двух пациентов выявлен евстахийев клапан, наличие которого не затруднило выполнение вмешательства и не препятствовало высвобождению правого диска окклюдера.

У 44 (70,1%) пациентов использовались окклюдеры Occlutech PFO Occluder – особенностью этой модели является наличие более крупного левопредсердного диска; 18 (29,9%) пациентам были установлены Occlutech UNI Occluder с одинаковым размером лево- и правопредсердных дисков. Размеры и типы установленных устройств представлены в табл. 3.

Технический успех операции был достигнут во всех случаях. После установки окклюдера всем пациентам была

проведена трансторакальная ЭхоКГ для проверки остаточного шунта, при выполнении которой в режиме цветовой доплерографии у 32 (51,6%) пациентов отсутствовал остаточный кровоток. Сроки прекращения шунтирующего кровотока у пациентов после эндоваскулярного закрытия ООУ по результатам транскраниальной доплерографии и ЧПЭхоКГ с введением физиологического раствора с микропузырьками воздуха представлены в табл. 4.

У 50 (80,6%) пациентов наблюдалась полная изоляция правых отделов сердца от левых в первые 3 мес. До года еще у 10 (16,1%) пациентов предсердия также были полностью изолированы. У двух пациентов (3,2%) через 12 мес сохранился шунтирующий кровоток слева направо.

Основные процедурные осложнения имели место у двух пациентов, они включали развитие периоперационной ФП (n=1) и псевдоаневризмы в месте пункции (n=1). ФП развилась на следующий день после процедуры и была купирована медикаментозно. Гематомы без клинических проявлений в области пункции обнаружены у 13 (20,9%) пациентов. Возникновение их не приводило к увеличению продолжительности госпитализации.

Таблица 2. *Периоперационные характеристики пациентов (n=62)*

Table 2. *Perioperative characteristics of patients (n=62)*

Показатель	Значение
Анатомические типы ООУ**:	
туннелевидный	22 (35,5)
туннелевидный с аневризмой	28 (45,2)
аневризматический без туннеля	12 (19,4)
Гипермобильность МПП**	14 (22,6)
Евстахийев клапан**	2 (3,2)
Длительность операции, мин*	22,2±13,4
Время рентгеноскопии, мин*	8,4±3,1

Таблица 3. *Типы и размеры установленных окклюдеров, n (%)*

Table 3. *Types and sizes of installed occluders, n (%)*

Размеры дисков (правый/левый), мм	UNI Occluder (Uniform) (n=18)	Figure flex II PFO Occluder (n=44)
17/17	1 (1,6)	0
24/24	4 (6,5)	0
28,5/28,5	8 (13,0)	0
33/33	4 (6,5)	0
40/40	1 (1,6)	0
16/18	0	8 (13,0)
23/25	0	26 (41,9)
27/30	0	10 (16,1)

Таблица 1. *Клинико-anamnestические и лабораторные характеристики пациентов (n=62)*

Table 1. *Clinical, anamnestic, and laboratory characteristics of patients (n=62)*

Показатель	Значение
Рост, см*	175,3±7,6
Масса тела, кг*	73,6±13,0
Индекс массы тела*	24,6±0,2
Артериальная гипертензия**	16 (25,8)
Мигрень с аурой**	9 (14,5)
Мигрень без ауры**	4 (6,5)
Курение**	8 (12,9)
Наследственные тромбофилии**	18 (29,0)
Суммарный балл по шкале RoPE*	7,5±1,1
Общий холестерин крови, ммоль/л*	4,6±0,9
Триглицериды, ммоль/л*	1,2±0,5
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л*	2,7±0,8
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л*	1,4±0,3
D-димер*	0,4±0,3

Примечание. Здесь и в табл. 2 значения представлены в виде: * – $M \pm \sigma$; ** – числа и доли больных, n (%).

Note. Here and in Table 2, the values are given as * $M \pm \sigma$; ** the number and proportion of patients, n (%).

Таблица 4. Прекращение шунтирующего кровотока у пациентов в разные сроки наблюдения

Table 4. Termination of shunting blood flow in patients in different follow-up periods

Срок наблюдения	Число пациентов, n (%)
При госпитализации	20 (32,3)
После эндоваскулярного закрытия ООС:	
1 мес	18 (29)
3 мес	13 (21,0)
6 мес	9 (14,5)
12 мес	2 (3,2)

Медиана сроков наблюдения составила $10,2 \pm 5,6$ мес. При длительном наблюдении повторных ишемических (ИИ, транзиторная ишемическая атака) или геморрагических (внутричерепное кровоизлияние) нарушений мозгового кровообращения зафиксировано не было. Случаев тромбозов легочного ствола и легочных артерий также не наблюдались, тромботические массы на окклюдере не определялись.

Обсуждение. В нашем исследовании эндоваскулярное закрытие ООС оказалось безопасной и эффективной методикой вторичной профилактики ИИ. После закрытия ООС повторных ишемических событий не было зафиксировано ни у одного пациента. В трех рандомизированных исследованиях, опубликованных в 2012 и 2013 гг., не было показано превосходства закрытия ООС перед медикаментозной терапией для вторичной профилактики у пациентов с КИ и ООС [10–12]. В 2017 г. эндоваскулярная профилактика при ИИ, ассоциированном с ООС, значительно укрепила свои позиции [13–16]. Новые исследования с положительными результатами характеризовались другим дизайном с точки зрения подходов к диагностике, медикаментозной терапии и продолжительности последующего наблюдения. Совершенствование диагностического поиска при КИ, тщательное исключение других причин мозговой катастрофы, использование шкал оценки патогенетической значимости ООС в развитии инсульта (например, RoPE), а также установление риска ООС исходя из его морфологических характеристик служат ключевыми моментами, определяющими целесообразность направления больного на эндоваскулярную профилактику и ее долгосрочную эффективность [23].

Потенциальная роль стратификации риска на основе морфологических характеристик ООС и связанных с ними анатомических особенностей МПП продемонстрирована в исследовании DEFENSE-PFO [16]. Аневризма МПП, характеризующаяся ее гипермобильностью, являлась независимым фактором риска повторного инсульта у пациентов с ООС [15, 16].

Выполненное нами исследование подтверждает безопасность и эффективность методики эндоваскулярного за-

крытия ООС для вторичной профилактики ИИ, ассоциированного с ООС [11, 13]. Как и в исследовании DEFENSE-PFO [16], мы включали пациентов только с ООС высокого риска и большим межпредсердным шунтом и/или аневризмой МПП, поэтому можно рассчитывать на аналогичную долгосрочную пользу от выполнения вмешательства. Таким образом, в дополнение к систематической и стандартизированной оценке причин КИ, необходима морфологическая оценка ООС в качестве дополнительного критерия для повышения пользы от эндоваскулярного закрытия ООС.

Выбор соответствующего медикаментозного лечения для пациентов с КИ и ООС по-прежнему остается сложным и нерешенным вопросом. Одно из ретроспективных исследований [24] и метаанализ [25] показали, что антикоагулянтная терапия может превосходить антитромбоцитарную терапию в отношении профилактики повторного инсульта у пациентов с ООС. Сравнение пероральных антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами было выполнено в исследовании CLOSE, однако не было получено достоверных различий между группами [15]. В предыдущих исследованиях с отрицательными результатами [10–12] варфарин был включен в группу только медикаментозного лечения, тогда как в исследовании REDUCE [14] использовали только антитромбоцитарную терапию и не включали варфарин в схему медикаментозной профилактики. В исследовании DEFENSE варфарин был разрешен к включению в группу медикаментозного лечения по усмотрению лечащего невролога, и 25% пациентов в группе медикаментозного лечения продолжали получать варфарин до 1 года после рандомизации [16]. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности применения антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ИИ. Пока результаты данных исследований не получены, мы считаем целесообразным применение двойной антиагрегантной терапии в течение 6 мес после эндоваскулярного закрытия ООС с последующим приемом одного антиагреганта в течение 1 года – 5 лет в зависимости от факторов риска.

В нашем исследовании контрольные точки в 1, 3, 6 и 12 мес с транскраниальной доплерографией и ЧПЭхоКГ для регистрации остаточного шунтирующего кровотока были пройдены не всеми пациентами, что не позволяет достоверно судить о сроках изоляции предсердий и относится к ограничениям исследования. При прохождении всех контрольных точек можно выдвинуть предположение о более ранней изоляции предсердий у части пациентов.

Заключение. Таким образом, эндоваскулярное закрытие ООС служит эффективным и безопасным методом вторичной профилактики криптогенного эмболического инсульта у тщательно отобранных пациентов, что обосновывает необходимость более широкого внедрения примененных лечебно-диагностических подходов в отечественную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ключихина ОА, Стаховская ЛВ, Полунина ЕА и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8 вып. 2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20191190825 [Klochikhina OA, Stakhovskaya LV, Polunina EA, et al. Epidemiology and prognosis of the level of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial-population register. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 iss. 2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20191190825 (In Russ.)].
2. Giblett JP, Abdul-Samad O, Shapiro LM, et al. Patent foramen ovale closure in 2019. *Interv Cardiol*. 2019 Feb;14(1):34-41. doi: 10.15420/icr.2018.33.2
3. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 (In Russ.)].
4. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):3-12. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):3-12 (In Russ.)].
5. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА, Чечеткин АО и др. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2016;(2):10-5. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Chechetkin AO, et al. Cerebral circulation disorders during dissection of the internal carotid and vertebral arteries. Diagnostic algorithm. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2016;(2):10-5 (In Russ.)].
6. Фонякин АВ, Суслина ЗА, Гераскина ЛА. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. Санкт-Петербург; 2005. [Fonyakin AV, Suslina ZA, Geraskina LA. *Kardiologicheskaya diagnostika pri ishemicheskoy insul'te* [Cardiological diagnostics in ischemic stroke]. St. Petersburg; 2005 (In Russ.)].
7. Пирадов МА, Танашян ММ, Максимова МЮ, редакторы. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд., доп. и перераб. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. ISBN 5-98322-566-9. doi: 10.24421/MP.2018.18.15909 [Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, editors. *Insul't: sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya* [Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 360 p. ISBN 978-5-00030-622-2. doi: 10.24421/MP.2018.18.15909 (In Russ.)].
8. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Mar;8(3):148-60. doi: 10.1038/nrcardio.2010.224. Epub 2011 Feb 1.
9. Мехряков СА, Кулеш АА, Покаленко ЕА и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):13-21. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21 [Mekhryakov SA, Kulesh AA, Pokalenko EA, et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):13-21. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21 (In Russ.)].
10. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):991-9. doi: 10.1056/NEJMoa1009639
11. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1083-91. doi: 10.1056/NEJMoa1211716
12. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440
13. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1022-32. doi: 10.1056/NEJMoa1610057
14. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033-42. doi: 10.1056/NEJMoa1707404
15. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1011-21. doi: 10.1056/NEJMoa1705915
16. 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):2335-42. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046. Epub 2018 Mar 12.
17. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018 May 7;39(18):1638-49. doi: 10.1093/eurheartj/ehy121
18. Nasir UB, Qureshi WT, Jogu H, et al. Updated meta-analysis of closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019 Mar;20(3):187-93. doi: 10.1016/j.carrev.2018.06.001. Epub 2018 Jun 13.
19. 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. *Eur Heart J*. 2019 Oct 7;40(38):3182-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649
20. Кулеш АА, Огнерубов ДВ, Мехряков СА и др. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):72-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 [Kulesh AA, Ognerubov DV, Mekhryakov SA, et al. Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):72-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 (In Russ.)].
21. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. Nov-Dec 2000;10(6):490-6. doi: 10.1159/000016119
22. Саидова МА. Чреспищеводная эхокардиография: показания, техника проведения. *Болезни сердца и сосудов*. 2007;(4):73-8. [Saidova MA. Transesophageal echocardiography: indications, technique. *Bolezni serdtsa i sosudov*. 2007;(4):73-8 (In Russ.)].
23. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Дробаха ВЕ и др. Криптогенный инсульт: Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 128 с. [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Drobakha VE, et al. *Kriptogennyy insul't: Rukovodstvo* [Cryptogenic stroke: Manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 128 p. (In Russ.)].
24. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):907-17. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.023
25. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.08.2020/15.09.2020/20.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Огнерубов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-4781-2773>
Терещенко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-4198-0522>
Самко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1808-3484>
Арутюнян Г.К. <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>
Сивакова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-0060-095X>
Певзнер Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>
Макеев М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>
Балахонова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>
Белопасова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>
Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>
Чуприна С.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2103-3771>
Ходякова Е.П. orcid.org/0000-0003-3070-8926
Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Мехряков С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>
Щекочихин Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>
Богданова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5509-8023>
Меркулов Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-9875-2590>