

Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики

Фонякин А.В., Гераскина Л.А.

Лаборатория кардионеврологии 2-го неврологического отделения
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В лекции отражены многообразие кардиоэмболического инсульта (КЭИ), гетерогенность источников эмболии и неоднородность морфологических характеристик эмболического субстрата. Подчеркивается, что определение индивидуальной тактики вторичной профилактики базируется на верификации конкретных кардиальных причин инсульта, для удобства стратифицированных как патология камер, клапанов сердца и варианты парадоксальной эмболии. Показано, что ведущей патологией камер сердца, ассоциированной с КЭИ, служат неклапанная фибрилляция предсердий и тромбоз левого желудочка, а основой профилактики инсульта при данной патологии является пероральная антикоагулянтная терапия с помощью прямых оральных антикоагулянтов либо антагонистов витамина К (варфарин). Основными видами патологии клапанов сердца являются протезированные клапаны и ревматический митральный стеноз. В этом случае основой вторичной профилактики также служит пероральная антикоагулянтная терапия. При отсутствии необходимости назначать антикоагулянты (в основном при патологии естественных клапанов сердца) препаратом выбора является ацетилсалициловая кислота. При инфекционном эндокардите базисными стратегиями профилактики являются антибактериальная терапия и хирургические вмешательства. Хирургическая тактика также остается основной для профилактики КЭИ при опухолях левых отделов сердца. Все шире в повседневную практику интервенционной медицины с целью профилактики ишемического инсульта внедряются транскатетерное закрытие открытого овального окна и окклюзия ушка левого предсердия. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывают основы действенной профилактики КЭИ.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; классификация; причины; стратегии профилактики.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ, Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-4-13

Cardioembolic stroke: classification of causes and prevention strategies

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.

Laboratory of Cardioneurology, Second Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

This literature review covers the diversity of cardioembolic stroke (CES), the heterogeneity of the embolism sources and the morphological characteristics of the embolic substrate. It is emphasized that the determination of the individual tactics of secondary prevention is based on the verification of specific cardiac causes of stroke, for convenience, stratified as pathology of chambers, heart valves and variants of paradoxical embolism (PE). It has been shown that the leading pathology of the heart chambers associated with CES is nonvalvular atrial fibrillation and left ventricular thrombosis, and the main basis for the prevention of stroke in this pathology is oral anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants or vitamin K antagonists (warfarin). The main types of heart valve pathology are prosthetic valves and rheumatic mitral stenosis. In this case, oral anticoagulant therapy also serves as the basis for secondary prevention. In the absence of the need to prescribe anticoagulants (mainly in the pathology of natural heart valves) acetylsalicylic acid is the drug of choice. In infective endocarditis (IE), the basic prevention strategies are antibiotic therapy and surgery. Surgical tactics also remain the main one for the prevention of CES in tumors of the left heart. Transcatheter closure of the patent foramen ovale and occlusion of the left atrial appendage are being introduced into the daily practice of interventional medicine in order to prevent ischemic stroke. A balanced individual approach to the patient, a targeted cardiological examination, a comprehensive analysis of clinical and instrumental data and the reasonable use of funds that have proven their effectiveness and safety in the main strategies for stroke prevention, are essential in effective prevention of CES.

Keywords: cardioembolic stroke; classification; causes; prevention strategies.

Contact: Andrey Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV, Geraskina LA. Cardioembolic stroke: classification of causes and prevention strategies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-4-13

Представления о роли и месте заболеваний сердца в патогенезе острых ишемических нарушений мозгового кровообращения формировались и постепенно менялись параллельно с внедрением в клиническую практику различных методов прижизненной диагностики. Впервые взаимосвязь между разрастаниями на клапанах сердца и инсультом предположил еще в XVIII в. ученик Boerhaave — Gerard van Swieten (1754), личный врач австрийской императрицы Марии-Терезии и основатель Венской медицинской школы [1]. Благодаря трудам Р. Вирхова (1847) стали различать тромбоз как следствие атеросклероза и эмболию, вызванную тромбами из сердца (цит. по [1]). Однако в последующие годы конкретные причины кардиоэмболического инсульта (КЭИ) и его распространенность специально не оценивались. Вероятно, этот факт можно объяснить как отсутствием специфических клинических критериев, так и невозможностью прижизненной верификации кардиальной патологии. Например, в середине XX столетия считалось, что только 3–8% среди всех ишемических инсультов (ИИ) обусловлены кардиогенной эмболией [2]. Последующее внедрение в широкую клиническую практику ультразвуковых методов исследования, в первую очередь эхокардиографии (ЭхоКГ), привело к тому, что одним из основных критериев диагностики КЭИ стали считать наличие потенциального эмболического источника в сердце при отсутствии признаков стенозирующего поражения экстра-/интракраниальных артерий или иных этиологических факторов [3]. Кроме того, существенно изменился и расширился перечень нозологических форм и конкретных видов кардиальных нарушений, сопряженных с эмболическими осложнениями и инсультом; на сегодняшний день их описано свыше двадцати. Главным следствием пересмотра представлений о природе КЭИ стало изменение взглядов на частоту его развития. Данные регистров инсульта свидетельствуют, что 22–39% ишемических нарушений мозгового кровообращения развиваются вследствие кардиогенной эмболии [4, 5].

Перечень известных на сегодняшний день кардиальных эмбологенных факторов, ассоциированных с ИИ, включает более 20 источников [6]. В соответствии с предложенной классификацией по месту формирования будущего эмбола они делятся на патологию камер сердца, патологию клапанов сердца и варианты парадоксальной эмболии (ПЭ) [7]. К патологии камер сердца относят фибрилляцию предсердий (ФП), острый инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктный гипокинез, аневризму левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатию, миокардиты, опухоли сердца, аневризму межпредсердной перегородки, аневризму синусов Вальсальвы, паразитарные поражения сердца и сифилитический мезаортит. Условно к этой группе заболеваний относят также атерому аорты, являющуюся, по сути, причиной аортоартериальной эмболии. Показано, что камеры сердца являются источником большинства КЭИ. Так, на долю неклапанной ФП, ИМ и аневризмы ЛЖ приходится приблизительно 70% всех причин КЭИ [2, 7]. ФП считается клапанной при наличии механических клапанных протезов и умеренного либо тяжелого митрального стеноза. В остальных случаях ФП классифицируется как неклапанная [8].

К патологии клапанов сердца относят механические и биопротезированные клапаны сердца, ревматические и дегенеративные пороки, инфекционный и асептический

эндокардит, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок, кальциноз митрального кольца, кальцифицирующий аортальный стеноз, нитеобразные волокна митрального клапана [9, 10].

К основным причинам, обуславливающим существование механизма ПЭ, относят открытое овальное окно (ООО), дефекты межпредсердной [11–13] и межжелудочковой перегородки [14]. К врожденным изменениям, сопровождающимся септальными дефектами, относят порок Эйзенменгера (дефект межжелудочковой перегородки с расширением легочного ствола и недостаточностью его клапана), единый желудочек сердца, общий атриоventрикулярный канал. Кроме того, описана ПЭ через открытый артериальный проток [15]. Особое внимание в качестве основного кардиогенного пути реализации ПЭ привлекает к себе ООО, представляющее собой клапанное сообщение между предсердиями, обеспечивающее в эмбриональном периоде прохождение артериальной крови в левое предсердие (ЛП) из правого, минуя нефункционирующие сосуды легких [16, 17].

Очевидно, что, в соответствии с разнообразием сердечных нарушений, морфологический состав эмболов также весьма неоднороден: красные тромбы, состоящие из фибрина, эритроцитов и небольшого количества тромбоцитов, белые тромбоцитарно-фибриновые тромбы, тромбоцитарные агрегаты, частицы опухолей; миксоматозные фрагменты, вегетации, кальцинаты, атероматозные частицы [3, 18, 19]. Показано, что место формирования будущего эмбола и его предполагаемый размер ассоциируются с величиной инфаркта мозга. Так, при клапанной патологии эмбологенные частицы небольшие и, соответственно, зона церебрального поражения чаще бывает небольшой или средней. При патологии камер сердца, напротив, происходит эмболизация большими фрагментами тромба либо целым тромбом, приводя к большому или обширному мозговому поражению [20].

Ниже будут кратко проанализированы основные причины кардиогенных тромбоэмболических осложнений в соответствии с приведенной выше классификацией: патология камер, клапанов сердца и ПЭ.

Причины кардиогенных тромбоэмболических осложнений

Патология камер сердца

Фибрилляция предсердий. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиогенных ИИ имеет разнообразная по этиологии ФП, которая служит причиной 40–50% всех случаев КЭИ. В целом при пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП эмбологенный риск сопоставим, что обусловлено сходной частотой тромбообразования. Неклапанная ФП является наиболее частой причиной кардиогенной мозговой эмболии. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% всех случаев ИИ, а риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [21, 22].

ФП является единственным видом кардиальных аритмий, ассоциированным с тромбоэмболическими осложнениями, вследствие уникальности сочетания патогенетических механизмов тромбообразования [8]. Так, при ФП происходит расширение полости ЛП, утрата его механической систолы, замедление кровотока, особенно в ушке ЛП. Традиционно считают, что для образования тромба необходимо

наличие триады Вирхова: стаза крови, повышения свертываемости крови и изменения стенки сосуда (в современном понимании – дисфункции эндотелия). Путем серийных внутрисердечных исследований, включающих оценку свертываемости крови, были выявлены гемодинамические и гемостатические механизмы тромбозов при ФП. Показано, что тромбы, связанные с ФП, зарождаются чаще всего в ушке ЛП, которое обычно не визуализируется при проведении трансторакальной ЭхоКГ. С этой целью используется чреспищеводная ЭхоКГ – наиболее чувствительный и специфичный метод оценки функции ушка ЛП [23, 24] и определения вероятности его тромбоза. Установлено, что снижение кровотока в системе «ЛП – ушко ЛП» ассоциировано со спонтанным эхо-контрастированием, образованием тромба и тромбоэмболическими осложнениями [25, 26]. Необходимо отметить, что предпосылки к формированию тромбов в ушке ЛП имеются и при пароксизмальной ФП, даже в случае относительно коротких приступов. И хотя считается, что для образования тромба необходимо наличие ФП в течение 48 ч, путем чреспищеводного исследования можно выявить тромбы и через меньший отрезок времени [27, 28].

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что дисфункция эндотелия является отдельным самостоятельным механизмом, способствующим образованию тромбов у больных с ФП, хотя общий и тканевый уровни фактора Виллебранда у некоторых пациентов повышены [29, 30]. Наличие ФП также ассоциируется с повышенным содержанием биохимических маркеров свертывания крови и активации тромбоцитов, что может отражать общее увеличение гемостатического потенциала организма [29, 31]. Как постоянная, так и пароксизмальная формы ФП сопровождаются повышением показателей общего фибриногена и D-димера фибрина, что указывает на активный внутрисосудистый тромбогенез [31, 32]. Повышение уровня тромбоглобулина и IV фактора тромбоцитов у некоторых пациентов с ФП свидетельствует об активации тромбоцитарного звена гемостаза [33, 34]. В одном из исследований продемонстрировано, что для пациентов с ФП характерно значимое повышение вязкости крови, в значительной мере за счет увеличения содержания фибриногена крови. У больных с постоянной ФП при достижении нормосистолии вязкость крови значимо не изменялась, а при персистирующей форме после восстановления синусового ритма – выражено снижалась и достигала уровня, характерного для больных без нарушений ритма сердца и здоровых лиц [35].

Тромбоз левого желудочка. Снижение сократимости ЛЖ создает условия для гиперкоагуляции, тромбообразования и повышенного риска системной эмболии. Пациенты с острым ИМ передней локализации и пониженной фракцией выброса ЛЖ – это подгруппа, подверженная особому риску образования тромба в ЛЖ [36]. ИИ развивается у 2,5–4,9% больных с острым ИМ, не получавших антикоагулянтную терапию. Риск эмболических осложнений особенно высок в первые 10 дней от развития ИМ. Гипо-/акинетический сегмент способен вызвать внутрисердечные циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей их эмболией [37]. Со временем, в среднем через 3 мес, тромб в ЛЖ организуется, плотно прилегает к эндокарду акинетического сегмента, и риск эмболии снижается.

Хроническая левожелудочковая аневризма, приводящая к тромбообразованию в отдаленные сроки после ИМ, также является установленной причиной кардиогенной мозговой эмболии [38, 39]. Материалы хирургических и аутопсических исследований свидетельствуют, что пристеночные тромбы типичны для постинфарктных левожелудочковых аневризм и выявляются в 50% наблюдений [40, 41].

Кардиомиопатии. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) представляет собой заболевание миокарда неизвестной этиологии, характеризующееся расширением всех камер сердца, нарушением сократительной функции желудочков и хронической сердечной недостаточностью. ДКМП является причиной тромбообразования в полости ЛЖ вследствие нарушения его сократимости, расширения, формирования зон турбулентности, а также присоединяющихся аритмий. Более чем у 60% лиц с ДКМП можно обнаружить пристеночный тромб ЛЖ. Риск тромбоэмболий увеличивается по мере снижения сократимости миокарда и появления ФП [42]. Другие кардиомиопатии, включая рестриктивную, гипертрофическую и некомпактный миокард, также представляют собой подгруппу повышенного самостоятельного риска тромбоэмболических осложнений [43, 44].

Опухоли сердца. Первичные опухоли сердца нечасты и встречаются в 0,02% случаев по данным больших последовательных аутопсий, а наиболее частыми опухолями являются миксома и фиброэластома [45]. Результаты крупного исследования установлено, что 25% пациентов с первичными опухолями сердца переносят ИИ [46]. Независимыми предикторами высокого эмболического риска признаны следующие: папиллярная фиброэластома, мобильность опухоли и локализация на аортальном клапане [47]. Механизм инсульта у больных с опухолями левых отделов сердца является эмболическим; в качестве эмболического субстрата может выступать тромб, образовавшийся на опухоли, фрагмент опухоли либо вся опухоль [48].

Патология клапанов сердца

Аортальный и митральный стеноз характеризуются поражением преимущественно створок клапана, выражающимся в комиссуральном сращении и ограничении их подвижности [49]. При ревматическом стенозе эмбологенным плацдармом служат измененные створки, которые активируют образование небольших тромбоцитарных тромбов [2]. Эмболы при ревматическом аортальном стенозе являются фибриново-тромбоцитарными или кальцифицированными [50]. Большинство эмболов имеют небольшой размер и не приводят к обширному церебральному поражению [2, 51]. Однако не только клапанное поражение может служить источником эмболий. Так, умеренный и выраженный митральный стеноз, приводя к стазу крови, способствует тромбообразованию в полости ЛП и его ушке даже при синусовом ритме [49, 52].

Протезированные клапаны сердца. Тромбоэмболия является одним из самых серьезных осложнений протезированных клапанов сердца. Предпосылки к тромбообразованию обусловлены активацией тромбоцитарных и коагуляционных каскадов при контакте крови с искусственными материалами и поврежденной эндотелиальной поверхностью и создаются уже во время операции [53, 54]. Однако своевременная и адекватная антикоагулянтная терапия минимизирует риск эмболических осложнений [55]. Так,

по данным литературы, риск инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции и получающих антикоагулянты невелик и составляет менее 1% в год, тогда как для митрального протеза риск эмболических осложнений выше [56]. Биопротезированные клапаны имеют более низкий эмболический потенциал по сравнению с механическими протезами [37, 53, 54].

Инфекционный эндокардит. Характерный патологический признак инфекционного эндокардита (ИЭ) — это наличие вегетаций, наиболее часто поражающих створки клапанов [57]. Рост вегетаций возможен как на изначально неизмененных створках (первичный эндокардит), так и на фоне ревматических или дегенеративных изменений (вторичный эндокардит) [58]. Гистологически вегетации состоят из аморфного фибрина, тромбоцитов и эритроцитов вместе с возбудителями и воспалительными клетками. Возбудители часто локализуются глубоко внутри вегетации, что объясняет сложности эрадикации инфекции при антибактериальной терапии [59]. Инсульт является наиболее частой неврологической манифестацией ИЭ. Неврологические осложнения ИЭ связаны с количеством, размером, локализацией и инфицированностью эмболов. Риск эмболических осложнений увеличивается при больших вегетациях (>10 мм), но особенно высок риск при мобильных и гигантских вегетациях, превышающих 15 мм [57].

Парадоксальная эмболия

Открытое овальное окно. В качестве основного пути реализации ПЭ рассматривается ООО, при этом наиболее высокая распространенность данной аномалии отмечается у больных молодого возраста с инсультом неясной этиологии. Показано, что ИИ, ассоциирующийся с ООО, в большей степени характерен для молодых лиц с нормальной геометрией левых отделов сердца и не имеющих других факторов риска церебрального сосудистого поражения [60]. Преобладание ООО считается характерным для пациентов в возрасте моложе 55 лет с криптогенным инсультом. ПЭ не является частым и глубоко инвалидизирующим событием. С учетом того, что ООО можно рассматривать как вариант нормального строения сердца, встречающийся у 27–40% населения во всех возрастных группах [61], клиническая интерпретация ООО у пациентов с ИИ должна осуществляться на основе исчерпывающего представления о состоянии всей сердечно-сосудистой системы, включая наличие венозных тромбозов, коагулопатий, функциональные и анатомические характеристики самого ООО [62]. Так, для криптогенного инсульта, ассоциированного с ООО, характерны относительно большие анатомические размеры ООО, клапанный или окончатый тип его строения, выраженный шунтирующий кровоток, что в конечном итоге определяет самостоятельную патогенетическую роль межпредсердного сообщения [63].

Основные принципы профилактики КЭИ

Широкий спектр причин КЭИ обуславливает разнообразие стратегических направлений его профилактики, включая антитромботическую, антигипертензивную, гиполипидемическую, антиаритмическую терапию, антибактериальное лечение ИЭ, хирургическое удаление опухолей сердца и инфекционных вегетаций на клапанах сердца, интервенционные чрескожные вмешательства при ООО и ФП

[64, 65]. Ведущая роль в профилактике КЭИ принадлежит пероральным антикоагулянтам, тромбоцитарным антиагрегантам и интервенционным вмешательствам [22]. Решение о выборе того или иного антитромботического средства (пероральные антикоагулянты или тромбоцитарные антиагреганты) базируется прежде всего на этиологической верификации кардиогенного источника эмболии.

Пероральные антикоагулянты

Неклапанная фибрилляция предсердий. В многочисленных исследованиях при неклапанной ФП, выполненных еще в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого столетия, включая метаанализ полученных результатов, убедительно продемонстрирована лучшая профилактическая эффективность антагониста витамина К (АВК) варфарина в профилактике ИИ и системных тромбоэмболий по сравнению с плацебо или ацетилсалициловой кислотой (АСК) [66, 67].

В настоящее время беспрецедентные результаты повышения эффективности профилактики ИИ при ФП связывают с широким использованием прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), изученных в сравнительных с варфарином рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы: прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат [68], прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан [69] и апиксабан [70]. Во всех исследованиях продемонстрирован сопоставимый либо меньший риск инсульта по сравнению с варфарином при сходном либо меньшем риске кровотечений. Так, в исследовании RE-LY доза дабигатрана 150 мг 2 раза в день ассоциировалась с более низким риском инсульта и сходной частотой кровотечений в сравнении с варфарином, за исключением повышения риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [68]. В исследовании ROCKET AF ривароксабан не уступал варфарину в отношении частоты инсульта / системных эмболий и больших кровотечений, однако частота ЖКК также была выше [69]. Апиксабан в РКИ ARISTOTLE превосходил варфарин в том, что касается предупреждения инсульта / системных эмболий, значительно реже вызывал большие и внутричерепные кровотечения и сопровождался меньшей смертностью во всех возрастных группах [70]. Частота ЖКК в группе апиксабана была сопоставима с таковой для варфарина, что принципиально отличает данный препарат от других ПОАК. Все перечисленные ПОАК рассматриваются в качестве препаратов выбора для профилактики КЭИ при неклапанной ФП, исходя из лучшей суммарной клинической эффективности [22]. Основным ограничением назначения ПОАК при неклапанной ФП является редукция скорости клубочковой фильтрации, при значениях которой ниже 30 мл/мин показано назначение дабигатрана, а ниже 15 мл/мин — ривароксабана и апиксабана из-за потенциально высокого риска кровотечений. У пациентов с ФП и инсультом и/или транзиторной ишемической атакой, имеющих терминальную почечную недостаточность, включая диализ, препаратами выбора являются варфарин, нефракционированный либо низкомолекулярные гепарины. Однако есть данные, все-таки допускающие при этом возможность применения ПОАК, а именно апиксабана в сниженной дозе — 2,5 мг 2 раза в день [22, 71].

При ФП могут происходить различные изменения клапанов, не соответствующие критериям диагностики кла-

панной ФП. К данным видам патологии относятся незначительный ревматический митральный стеноз, биопротезированные клапаны сердца, поражение естественных клапанов — кальцифицирующий аортальный стеноз, двустворчатый аортальный клапан, кальциноз митрального кольца, аортальная и митральная регургитация, комиссуротомия при митральном стенозе в анамнезе, пролапс митрального клапана. Во всех перечисленных ситуациях ФП определяется как неклапанная. В РКИ, посвященные изучению эффективности ПОАК при неклапанной ФП, целенаправленно включали подобных пациентов с клапанным поражением. Был проведен запланированный субанализ, а также последующий метаанализ, и показано, что ПОАК и в этом случае имеют преимущество перед варфарином в плане эффективности и безопасности [72–74].

Тромбоз левых отделов сердца. Другой областью применения пероральных антикоагулянтов являются заболевания, ассоциированные с тромбозом левых отделов сердца. В обширном когортном исследовании (2160 пациентов) продемонстрировано, что риск инсульта является наиболее высоким в первый месяц после ИМ и сохраняется повышенным в течение последующих лет [75]. Пациенты с КЭИ и тромбозом ЛЖ должны получать антикоагулянты до тех пор, пока тромб не организован, и риск повторной эмболии не минимизировался. На это уходит приблизительно 3 мес, и далее пациентов переводят на тромбоцитарные антиагреганты. Основные доказательства пользы антикоагулянтов базируются на применении АВК с достижением и удержанием международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2–3. Использование АВК после переднего ИМ уменьшает риск инсульта на 86% и способствует полному исчезновению тромба у 68% пациентов [76].

В том, что касается эффективности применения ПОАК, мнения в настоящее время противоречивы. В одном небольшом исследовании был проведен ретроспективный анализ эффективности ПОАК у 52 больных с постинфарктным тромбозом ЛЖ; у 86% больных была достигнута диссолюция тромба, верифицированная с помощью ЭхоКГ. Однако исследование имело недостаточную мощность для корректной оценки риска эмболических осложнений [77]. В другом, более обширном, наблюдении сравнивались группы пациентов с тромбозом ЛЖ, получавшие варфарин (n=300) и ПОАК (n=185). В группе больных, получавших ПОАК, риск инсульта и системной эмболии был существенно выше, однако эта разница могла быть оправдана несопоставимостью по продолжительности приема антикоагулянтов в двух группах [22, 78].

Кардиомиопатии также требуют назначения антикоагулянтов с целью профилактики КЭИ. Известно, что по сравнению с общей популяцией пациенты с кардиомиопатией и сниженной фракцией выброса ЛЖ имеют более высокую инцидентность тромбоэмболии [79]. При наличии кардиомиопатии, ИИ и интракардиального тромбоза (ушко ЛП, ЛЖ) при синусовом ритме необходимо проведение терапии АВК в течение не менее чем 3 мес после инсульта с последующим продолжением терапии антиагрегантами. Пациенты с некомпактным миокардом также представляют собой группу повышенного риска тромбоэмболических осложнений [44]. В случае перенесенного КЭИ при некомпактном миокарде на фоне синусового ритма рекомендован длительный прием варфарина.

Необходимо подчеркнуть, что ПОАК у пациентов с документированным тромбозом ЛП или ЛЖ при синусовом ритме не изучались в специальных исследованиях, посвященных профилактике инсульта. Неизвестна в таких случаях доза ПОАК для обеспечения их эффективности и безопасности при длительном применении. Поэтому в настоящее время варфарину отдают предпочтение перед ПОАК у пациентов с ишемической, неишемической и рестриктивной кардиомиопатией, ИИ на фоне синусового ритма и документированным тромбозом левых отделов сердца.

Патология клапанов сердца. Назначение пероральных антикоагулянтов при синусовом ритме показано, прежде всего, пациентам с механическими протезами клапанов сердца. Инцидентность тромбоэмболий при митральном протезе выше по сравнению с механическим аортальным клапаном. У пациентов с механическим митральным протезом рекомендован варфарин с целевым уровнем МНО 3,0 (диапазон 2,5–3,5). Антикоагуляция с помощью варфарина с целевым МНО 2,5 рекомендована пациентам с механическим двустворчатым либо монодисковым аортальным клапаном и отсутствием дополнительных рисков тромбоэмболии [80, 81]. Вместе с тем у пациентов с механическим аортальным протезом и ИИ в анамнезе рекомендовано удерживать МНО в пределах 3,0 (диапазон 2,5–3,5) либо добавлять АСК 75–100 мг ежедневно [81, 82]. Пациентам, подвергшимся биопротезированию митрального или аортального клапана, необходимо назначить варфарин с целевым МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0) в течение по крайней мере 3 мес после операции, но не более 6 мес. По истечении данного срока риск тромбоэмболий существенно снижается, и далее достаточно монотерапии АСК 75–100 мг ежедневно [81, 83]. Та же тактика приемлема для пациентов, перенесших КЭИ до биопротезирования.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при механических протезах митрального и аортального клапана ПОАК не рекомендованы. В единственном рандомизированном исследовании RE-ALIGN сравнивались эффективность и безопасность дабигатрана по сравнению с варфарином у больных с протезированными клапанами. Исследование было остановлено досрочно из-за более высокого риска тромбоэмболий и кровотечений в группе дабигатрана [84].

Единственной патологией нативного клапана при синусовом ритме, требующей назначения варфарина (МНО 2–3) в случае КЭИ, является умеренный или выраженный митральный стеноз [85, 86]. Терапия с помощью ПОАК у данных пациентов не рекомендована, так как соответствующих исследований проведено не было. Развитие ФП при всей перечисленной клапанной патологии (клапанная ФП) не приводит к радикальным изменениям в приеме антикоагулянтов, за исключением того, что при аортальном механическом протезе следует удерживать МНО на более высоком уровне — около 3,0 (2,5–3,5), а при биопротезах по прошествии 3–6 мес продолжить дальнейшую терапию варфарином либо перейти на ПОАК.

Тромбоцитарные антиагреганты

Тромбоцитарные антиагреганты, в основном АСК, широко используются для профилактики повторного КЭИ при разнообразной патологии клапанов сердца, не требующей приема антикоагулянтов, включая кальцификацию митрального кольца, эндокардит Либмана–Сакса, сенильную

кальцификацию устья аорты, бicuspidальный аортальный клапан, пролапс митрального клапана и т. д. Кроме того, АСК назначается при некоторой патологии камер сердца: аневризме межпредсердной перегородки, атероме дуги аорты, а также при ООС без признаков венозного тромбоза [22].

Интервенционные вмешательства

Фибрилляция предсердий. У пациентов с инсультом и неклапанной ФП приблизительно в 90% наблюдений можно прижизненно идентифицировать тромбоз ушка ЛП [87]. В связи с этим было высказано предположение, что закрытие ушка ЛП способно уменьшить риск инсульта, обусловленного ФП. Оригинальное устройство (девайс) Watchman, созданное специально для этой цели, способно окклюдировать ушко ЛП, тем самым предупреждая тромбоэмболические осложнения. Было проведено два РКИ (PROTECT AF и PREVAIL) и создан нерандомизированный регистр (CAP), продемонстрировавшие статистически незначимое увеличение риска тромбоэмболий предположительно с поверхности окклюдера, наряду с более низким риском кровотечений и более высокой чистой клинической выгодой [88]. Окклюдер ушка ЛП Watchman – единственное устройство, одобренное в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Другие технические приспособления находятся в стадии исследований.

Послеоперационное ведение больных основывается на дизайне клинических исследований, где после установки окклюдера ушка ЛП применяли краткосрочную (1,5 мес) терапию пероральными антикоагулянтами для уменьшения риска девайс-ассоциированных тромбозов и тромбоэмболий. В последующие 4,5 мес использовали комбинированную антитромбоцитарную терапию клопидогрелом 75 мг и АСК 75–100 мг. У пациентов с высоким риском кровотечений окклюзия ушка ЛП в сравнении с терапией АВК может уменьшить частоту геморрагических осложнений наряду с сопоставимым риском КЭИ [22]. Также окклюзия ушка ЛП может считаться методом выбора при невозможности длительного приема любых пероральных антикоагулянтов и у больных с ФП и геморрагическим инсультом с высоким риском повторных кровоизлияний и тромбоэмболических осложнений [8].

Открытое овальное окно. Несмотря на большой интерес к проблеме профилактики повторного инсульта у пациента с ООС, а также большое число проведенных широкомасштабных исследований, до сих пор нет определенности в том, что касается выбора между антитромботической терапией и транскатетерной окклюзией. Показано, что у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с нелакунарным ИИ вследствие неустановленной причины и наличием ООС с признаками высокого эмболического риска (большой анатомический размер, аневризма межпредсердной перегородки, венозные тромбозы), целесообразно выбрать транскатетерную окклюзию ООС в сочетании с длительной антиагрегантной терапией вместо монотерапии антиагрегантами для предотвращения рецидивов [89, 90]. У пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с нелакунарным ИИ вследствие неустановленной причины при наличии ООС без дополнительных признаков высокого эмболического риска польза закрытия ООС с помощью транскатетерного устройства с последующей длительной антитромбоцитарной терапией

вместо монотерапии АСК либо антикоагулянтом (варфарин) для предотвращения повторного инсульта не установлена [91–94].

Инфекционный эндокардит. Приблизительно 70% неврологических осложнений ИЭ развиваются до начала антимикробной терапии [95]. Частота инсульта среди больных с ИЭ, получавших адекватную противомикробную терапию, составляет 4,8 случая на 1000 пациентов в день в течение первой недели терапии, а в дальнейшем снижается до 1,7 на 1000 пациентов в день на второй и последующих неделях продолжающегося лечения [96]. Однако основным способом профилактики повторного инсульта у больных с ИЭ является оперативное лечение. Показания и время для выполнения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и инсультом зависят от множества факторов, включая повторные осложнения на фоне приема антибиотиков, размера вегетаций и наличия интракраниальных кровоизлияний [82, 97]. Так, при наличии интракраниальных кровоизлияний и тяжелого ИИ хирургическое лечение следует отложить. При отсутствии церебральных геморрагических осложнений и наличии больших (>10 мм) мобильных вегетаций и повторного ИИ на фоне антибиотикотерапии рекомендуется неотложное хирургическое вмешательство [22].

Опухоли сердца. Верификация тромбоза на опухолях сердца является основанием для проведения антиагрегантной или антикоагулянтной терапии. Однако у больных, перенесших КЭИ, радикальным способом уменьшения риска повторного инсульта является резекция опухоли [47, 98].

Заключение

КЭИ является клинически многообразным подтипом ИИ с гетерогенными источниками эмболии и неоднородностью морфологических характеристик эмболического субстрата. Определение индивидуальной тактики вторичной профилактики базируется на верификации конкретных кардиальных причин инсульта, для удобства стратифицированных как патология камер, клапанов сердца и варианты ПЭ. Показано, что ведущей патологией камер сердца, ассоциированной с КЭИ, служит неклапанная ФП и тромбоз ЛЖ, а основой профилактики инсульта при данной патологии является пероральная антикоагулянтная терапия с помощью ПОАК либо АВК. Основными видами патологии клапанов сердца являются протезированные клапаны и ревматический митральный стеноз. И в этом случае основой вторичной профилактики служит пероральная антикоагулянтная терапия. При отсутствии необходимости назначать антикоагулянты, в основном при патологии естественных клапанов сердца, препаратом выбора остается АСК. При ИЭ базисными стратегиями профилактики являются антибактериальная терапия и хирургические вмешательства. Хирургическая тактика также остается основной для профилактики КЭИ при опухолях левых отделов сердца. Все шире в повседневную практику интервенционной медицины с целью профилактики ИИ внедряется транскатетерное закрытие ООС и окклюзия ушка ЛП. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывает основы действенной профилактики КЭИ.

1. Ворлоу ЧП, Деннис МС, ван Гейн Ж и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Санкт-Петербург: Политехника; 1998.
[Vorlow ChP, Dennis MS, van Gein J, et al. *Insul't. Prakticheskoye rukovodstvo dlya vedeniya bol'nykh* [Stroke. A practical guide for the management of patients]. St. Petersburg: Politekhnik; 1998 (In Russ.)].
2. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1986 Jan;43(1):71-84.
3. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
4. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989 Jul;46(7):727-43.
5. Urbinelli R, Bolard P, Lemesle M, et al. Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study. *Neurol Res*. 2001 Jun;23(4):309-14. doi: 10.1179/016164101101198668.
6. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Кузнецов АЛ. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Кардиология*. 2004;(2):13-6.
[Suslina ZA, Fonyakin AV, Kuznetsov AL. Cardioembolic stroke: sources of embolism and ways of prevention. *Атмосфера. Кардиология*. 2004;(2):13-6 (In Russ.)].
7. Hanna JP, Furlan AJ. Cardiac disease and embolic sources. In: Caplan LR, editor. *Brain Ischemia: Basic Concept and Clinical Relevance*. London; 1995. P. 299-315.
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
9. Roberts JK, Omarali I, Di Tullio MR, et al. Valvular strands and cerebral ischemia. Effect of demographics and strand characteristics. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2185-8. doi: 10.1161/01.str.28.11.2185
10. Shiota T. Role of modern 3D echocardiography in valvular heart disease. *Korean J Intern Med*. 2014 Nov;29(6):685-702. doi: 10.3904/kjim.2014.29.6.685
11. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, et al. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke*. 1994 Apr; 25(4):782-6. doi: 10.1161/01.str.25.4.782
12. Herrmann HC, Silvestry FE, Glaser R, et al. Percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure in adults: results and device comparison in 100 consecutive implants at a single center. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005 Feb;64(2):197-203. doi: 10.1002/ccd.20260
13. Bartz PJ, Cetta F, Cabalka AK, et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Mayo Clin Proc*. 2006 May; 81(5):615-8. doi: 10.4065/81.5.615
14. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr*. 2007 Jun;8(3):S2-12. doi: 10.1016/j.euje.2007.03.006
15. Jungbluth A, Erbel R, Darius H, et al. Paradoxical coronary embolism: case report and review of the literature. *Am Heart J*. 1988 Sep; 116(3):879-85. doi: 10.1016/0002-8703(88)90356-0
16. Онищенко ЕФ. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПБ; 2005.
[Onishchenko EF. *Otkrytoye oval'noye okno i insul't v klinicheskoy praktike* [Patent foramen ovale and stroke in clinical practice]. St. Petersburg: ELBI-SPB; 2005 (In Russ.)].
17. Gonzalez JB, Testai FD. Advances and Ongoing Controversies in Patent Foramen Ovale Closure and Cryptogenic Stroke. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):51-69. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.013
18. Кузнецов АЛ, Фоякин АВ, Суслина ЗА. Микроцеребральная эмболия и очаговое поражение головного мозга при кардиоэмболическом инсульте. *Неврологический журнал*. 2002;(3):10-2.
[Kuznetsov AL, Fonyakin AV, Suslina ZA. Microcerebral embolism and focal brain damage in cardioembolic stroke. *Неврологический журнал*. 2002;(3):10-2 (In Russ.)].
19. Hwang J, Choe YH. Cardiovascular sources of systemic embolism: detection and characterization using multidetector CT and MR imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Jun;27(5):727-44. doi: 10.1007/s10554-011-9878-2
20. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Соотношение размера церебрального ишемического очага и места формирования эмбологического субстрата при кардиоэмболическом инсульте. *Неврологический журнал*. 2003;8(1):10-2.
[Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. The ratio of the size of the cerebral ischemic focus and the site of formation of the embologic substrate in cardioembolic stroke. *Неврологический журнал*. 2003;8(1):10-2 (In Russ.)].
21. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):217-21. doi: 10.1177/1747493019897870
22. Kleindorfer DO, 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 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
23. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 1;23(3):599-607. doi: 10.1016/0735-1097(94)90743-9
24. Chen L, Xu C, Chen W, Zhang C. Left atrial appendage orifice area and morphology is closely associated with flow velocity in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Sep 16;21(1):442. doi: 10.1186/s12872-021-02242-9
25. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk *in vivo*. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 15;23(4):961-9. doi: 10.1016/0735-1097(94)90644-0
26. Hwang JJ, Ko FN, Li YH, et al. Clinical implications and factors related to left atrial spontaneous echo contrast in chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology*. 1994;85(2):69-75. doi: 10.1159/000176648
27. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Feb;25(2):452-9. doi: 10.1016/0735-1097(94)00396-8
28. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1995 Nov 13;155(20):2193-8.
29. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997 May;77(5):407-11. doi: 10.1136/hrt.77.5.407
30. Wysokinski WE, Melduni RM, Ammash NM, et al. Von Willebrand Factor and ADAMTS13 as Predictors of Adverse Outcomes in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CJC Open*. 2020 Nov 13;3(3):318-26. doi: 10.1016/j.cjco.2020.10.018
31. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J*. 1996 Apr;131(4):724-30. doi: 10.1016/s0002-8703(96)90278-1

32. Wan H, Wu S, Yang Y, et al. Plasma fibrin D-dimer and the risk of left atrial thrombus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Feb 16;12(2):e0172272. doi: 10.1371/journal.pone.0172272
33. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):425-31. doi: 10.1161/01.cir.94.3.425
34. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jan;29(1):106-12. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00427-5
35. Киричук ВФ, Железнякова НА, Калюта ТЮ, Шварц ЮГ. Изменения вязкости крови у больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий: механизм патогенеза или компенсации? *Вестник аритмологии*. 2004;(38):13-6. [Kirichuk VF, Zheleznyakova NA, Kalyuta TYu, Schwartz YuG. Changes in blood viscosity in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation: a mechanism of pathogenesis or compensation? *Vestnik aritmologii*. 2004;(38):13-6 (In Russ.)].
36. Mooe T, Teien D, Karp K, Eriksson P. Long term follow up of patients with anterior myocardial infarction complicated by left ventricular thrombus in the thrombolytic era. *Heart*. 1996 Mar;75(3):252-6. doi: 10.1136/hrt.75.3.252
37. Шевченко ЮЛ, Одинак ММ, Кузнецов АП, Ерофеев АА. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Shevchenko YuL, Odinak MM, Kuznetsov AP, Erofeev AA. *Kardiogenyy i angiogenyy tserebral'nyy embolicheskyy insul't (fiziologicheskiye mekhanizmy i klinicheskiye proyavleniya)* [Cardiogenic and angiogenic cerebral embolic stroke (physiological mechanisms and clinical manifestations)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (In Russ.)].
38. Haugland JM, Asinger RW, Mikell FL, et al. Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1984 Oct;70(4):588-98. doi: 10.1161/01.cir.70.4.588
39. Kamran S, Akhtar N, Singh R, et al. Association of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Stroke and Cardiac Wall Motion Abnormalities. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 20;10(14):e020888. doi: 10.1161/JAHA.121.020888
40. Nixon JV. Left ventricular mural thrombus. *Arch Intern Med*. 1983 Aug;143(8):1567-71.
41. Ye F, Silverstein BV, Khuddus MA, et al. Giant Left Ventricular Thrombus in a Patient with Acute Ischemic Stroke: A Case Report and Minireview. *Case Rep Cardiol*. 2018 Jan 14;2018:3714742. doi: 10.1155/2018/3714742
42. Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P, et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail*. 2020 Sep 17;7(6):3601-9. doi: 10.1002/ehf2.12854
43. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug;36(2):493-500. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00755-5
44. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol*. 2011 Oct 1;108(7):1021-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.039. Epub 2011 Jul 23.
45. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol*. 1996 Jan 1;77(1):107. doi: 10.1016/s0002-9149(97)89149-7
46. Lai MM, Li TC, Lin CL, et al. Benign neoplasm of the heart increases the risk of first ischemic stroke: a population-based cohort study. *Int J Stroke*. 2015 Feb;10(2):202-6. doi: 10.1111/ijss.12314
47. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J*. 2003;146:404-10. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00249-7
48. Valente M, Basso C, Thiene G, et al. Fibroelastic papilloma: A not-so-benign cardiac tumor. *Cardiovasc Pathol*. 1992 Apr-Jun;1(2):161-6. doi: 10.1016/1054-8807(92)90020-O
49. Соловьев ГМ, Попов ЛВ, Игнатов ЮВ. Кардиохирургия в эхокардиографическом исследовании. Москва: Медицина; 1990. [Soloviev GM, Popov LV, Ignatov YuV. *Kardiokhirurgiya v ehokardiograficheskoy issledovanii* [Cardiac surgery in echocardiographic research]. Moscow: Meditsina; 1990 (In Russ.)].
50. Greve AM, Dalsgaard M, Bang CN, et al. Stroke in patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):1939-46. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005296
51. Oppenheimer SM, Lima J. Neurology and the heart. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Mar;64(3):289-97. doi: 10.1136/jnnp.64.3.289
52. Easton JD, Sherman DG. Management of cerebral embolism of cardiac origin. *Stroke*. 1980 Sep-Oct;11(5):433-42. doi: 10.1161/01.str.11.5.433
53. Шевченко ЮЛ, Михайленко АА, Кузнецов АН, Ерофеев АА. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг. Санкт-Петербург: Наука; 1997. [Shevchenko YuL, Mikhailenko AA, Kuznetsov AN, Erofeev AA. *Kardiokhirurgicheskaya agressiya i golovnoy mozg* [Cardiac aggression and the brain]. St. Petersburg: Nauka; 1997 (In Russ.)].
54. Hering D, Piper C, Bergemann R, et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience with Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest*. 2005 Jan;127(1):53-9. doi: 10.1378/chest.127.1.53
55. Kim AS. Evaluation and prevention of cardioembolic stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Apr;20(2 Cerebrovascular Disease):309-22. doi: 10.1212/01.CON.0000446103.82420.2d
56. Шевченко ЮЛ, Одинак ММ, Михайленко АА, Кузнецов АП. Кардиоэмболический инсульт. Санкт-Петербург: ВМедА; 1997. [Shevchenko YuL, Odinak MM, Mikhailenko AA, Kuznetsov AP. *Kardiembolicheskyy insul't* [Cardioembolic stroke]. St. Petersburg: VMedA; 1997 (In Russ.)].
57. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
58. Del Giudice C, Vaia E, Liccardo D, et al. Infective Endocarditis: A Focus on Oral Microbiota. *Microorganisms*. 2021 Jun 4;9(6):1218. doi: 10.3390/microorganisms9061218
59. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002 Jun;16(2):297-318. doi: 10.1016/s0891-5520(01)00009-5
60. Homma S, Messe SR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 21;2:15086. doi: 10.1038/nrdp.2015.86
61. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984 Jan;59(1):17-20. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60336-x
62. Wahl A, Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale: pathophysiology and therapeutic options in symptomatic patients. *Minerva Cardioangiol*. 2001 Dec;49(6):403-11.
63. Суслина ЗА, Фоянкин АВ, Четчекин АО и др. Сравнительная клинко-инструментальная характеристика больных с открытым овальным окном при уточненном и криптогенном ишемическом инсульте. *Кардиология*. 2010;(11):50-4.

- [Suslina ZA, Fonyakin AV, Chechetkin AO, et al. Comparative clinical and instrumental characteristics of patients with an patent foramen ovale with refined and cryptogenic ischemic stroke. *Kardiologiya* 2010;(11):50-4 (In Russ.).]
64. Суслина ЗА, Фоныкин АВ, Гераскина ЛА и др. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-Пресс; 2010. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-Press; 2010 (In Russ.).]
65. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 4;21(18):6454. doi: 10.3390/ijms21186454
66. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999 Oct 5;131(7):492-501. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003
67. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
68. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
69. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban—once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010 Mar;159(3):340-7.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025
70. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
71. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018 Oct 9;138(15):1519-29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
72. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014 Dec 14;35(47):3377-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehu305
73. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation.* 2015 Aug 25;132(8):624-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807
74. Pan KL, Singer DE, Oybiagele B, et al. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jul 18;6(7):e005835. doi: 10.1161/JAHA.117.005835
75. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, et al. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2005 Dec 6;143(11):785-92. doi: 10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00006
76. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4):1004-9. doi: 10.1016/0735-1097(93)90409-t
77. Fleddermann AM, Hayes CH, Magalski A, Main ML. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol.* 2019 Aug 1;124(3):367-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009. Epub 2019 May 8.
78. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol.* 2020 Jun 1;5(6):685-92. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0652
79. Roifman I, Connelly KA, Wright GA, Wijeyesundera HC. Echocardiography vs. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Left Ventricular Thrombus: A Systematic Review. *Can J Cardiol.* 2015 Jun;31(6):785-91. doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.011. Epub 2015 Jan 24.
80. Torella M, Torella D, Chiodini P, et al. LOWERing the INtensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the «LOWERING-IT» Trial. *Am Heart J.* 2010 Jul;160(1):171-8. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.005
81. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-e600S. doi: 10.1378/chest.11-2305
82. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021 Feb 2;143(5):e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923. Epub 2020 Dec 17.
83. Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J Heart Valve Dis.* 2007 Nov;16(6):667-71.
84. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615. Epub 2013 Aug 31.
85. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al; Document Reviewers: EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016 Oct;18(10):1455-90. doi: 10.1093/europace/euw161. Epub 2016 Jul 8.
86. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 8;70(6):756-65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.033
87. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996 Feb;61(2):755-9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X
88. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al; PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes after Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 19;70(24):2964-75. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021. Epub 2017 Nov 4.
89. 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
90. 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.
91. 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):1011-21. doi: 10.1056/NEJMoa1705915
92. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al; RESPECT Investigators. 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

93. 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):1033-42. doi: 10.1056/NEJMoa1707404
94. Turc G, Lee JY, Brochet E, et al; CLOSE and DEFENSE-PFO Trial Investigators. Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients with Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2312-20. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.068
95. Alegria S, Marques A, Cruz I, et al. Neurological Complications in Patients with Infective Endocarditis: Insights from a Tertiary Centre. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Apr;116(4):682-91. doi: 10.36660/abc.20190586
96. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al.; ICE Investigators. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1086-94. doi: 10.1016/j.ahj.2007.07.023
97. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, et al; International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):209-17. doi: 10.1093/cid/cis878. Epub 2012 Oct 16.
98. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Embolic potential of cardiac tumors and outcome after resection: a case-control study. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):156-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.525709. Epub 2008 Oct 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.09.2021/05.11.2021/19.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Pfizer. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Фонякин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

Гераскина Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>