

Дефекты межпредсердной перегородки: роль в развитии нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии

Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Четчин А.О., Каршиева А.Р., Ананьева Л.Ю., Пушкина Д.С.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В статье представлено описание пациентки с кардиоэмболическим ишемическим инсультом (ИИ), развитие которого стало первым клиническим проявлением существующего дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП), бессимптомно протекавшего до зрелого возраста. Рассмотрены вопросы анатомической классификации, перестройки внутрисердечной гемодинамики в зависимости от размеров и локализации ДМПП, его роли в развитии ИИ. Описан алгоритм обследования больных с парадоксальной эмболией церебральных сосудов, обсуждаются современные возможности лечения ДМПП и профилактика связанных с ними нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки; инсульт; парадоксальная эмболия; криптогенный инсульт; инсульт в молодом возрасте.

Контакты: Анастасия Владимировна Белопасова; belopasova@neurology.ru

Для ссылки: Белопасова АВ, Добрынина ЛА, Четчин АО и др. Дефекты межпредсердной перегородки: роль в развитии нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):142–146. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-142-146

Atrial septal defects: the role in the development of cerebral circulation disorders caused by paradoxical embolism

Belopasova A.V., Dobrinina L.A., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Ananieva L.Yu., Pushkina D.S.

*Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

The article presents a case report of a patient with cardioembolic ischemic stroke (IS), which was the first clinical manifestation of congenital atrial septal defect (ASD), asymptomatic until adulthood. The issues of anatomical classification, restructuring of intracardiac hemodynamics depending on the size and localization of ASD, its role in the development of IS are discussed. The diagnostic algorithm in patients with IS caused by paradoxical embolism is described, the current possibilities of ASD treatment and prevention of related disorders of cerebral circulation are discussed.

Keywords: atrial septal defect; stroke; paradoxical embolism; cryptogenic stroke; stroke in young adults.

Contact: Anastasiya Vladimirovna Belopasova; belopasova@neurology.ru

For reference: Belopasova AV, Dobrinina LA, Chechetkin AO, et al. Atrial septal defects: the role in the development of cerebral circulation disorders caused by paradoxical embolism. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):142–146. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-142-146

Ишемический инсульт (ИИ) у лиц молодого возраста является одной из актуальных проблем современной ангионеврологии [1]. Распространенность этой нозологии среди взрослых моложе 45 лет колеблется от 3,4 до 11,3 случая на 100 тыс. населения в год и ежегодно затрагивает около 2 млн человек во всем мире [2]. Причины инсульта у молодых гетерогенны и отличаются от таковых в старшей возрастной группе [3]. Одним из возможных механизмов ИИ является парадоксальная эмболия (ПЭ) — миграция тромба из венозной системы в артериальную с последующей эмболизацией интракраниальных артерий и развитием инфаркта(-ов) мозга. Доминирующим путем реализации ПЭ является открытое овальное окно, которое наиболее часто встречается в популяции [4]. Сравнительно редкой причиной ПЭ являются дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) [5].

ДМПП — врожденный порок сердца, который представляет собой отверстие между правым и левым предсердиями с шунтирующим кровотоком вследствие несостоятельности ткани первичного или вторичного листка перепо-

родки [6]. ДМПП составляют 10–15% от числа всех врожденных пороков сердца и выявляются у 1–2 на 1000 новорожденных [7]. В 8–10% случаев они имеют наследственную природу и связаны с другими врожденными сердечными и экстракардиальными аномалиями [8]. Клинические проявления гетерогенны, к редким неврологическим осложнениям ДМПП относят развитие транзиторных ишемических атак (ТИА) и кардиоэмболического подтипа ИИ.

Приводим клиническое наблюдение пациентки, у которой ИИ вследствие парадоксальной эмболии стал первым проявлением существующего ДМПП.

Пациентка М., 18 лет, поступила в Научный центр неврологии с диагнозом: «Последствия инфаркта в глубоких отделах левого полушария головного мозга». Из анамнеза известно, что в дневное время на рабочем месте во время подъема предмета с пола остро возникли слабость в правой кисти, речевые трудности — «не могла сказать, что с ней происходит», «не слушался язык», коллеги отметили асимметрию лица за счет

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):142–146

сглаженности правой носогубной складки. В течение часа речь практически полностью восстановилась, беспокоила неловкость правой кисти. Спустя 3 сут из-за сохраняющегося моторного дефицита обратилась в медицинский центр, где при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен острый очаг ишемии диаметром до 3 см в глубоких отделах левого полушария головного мозга (рис. 1). Для восстановительного лечения и выяснения причины инсульта госпитализирована в 3-е неврологическое отделение Научного центра неврологии.

Повышение артериального давления, эпизоды нарушения ритма сердца, наличие хронических заболеваний отрицала. Наследственный анамнез неотягощен. Патология сосудистой системы на экстра- и интракраниальном уровнях была исключена, так как отсутствовали отклонения по результатам ультразвукового дуплексного сканирования и магнитно-резонансной ангиографии. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) в течение 24 ч не зарегистрировало эпизодов желудочковой и наджелудочковой активности. При проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) обнаружен вторичный центральный ДМПП размером 4,1 мм, с легочно-системным соотношением кровотока (Q_p/Q_s) 1,5:1, без признаков расширения правых отделов сердца и легочной гипертензии (рис. 2). Выполненная транскраниальная доплерография (ТКД) с «пузырьковым» контрастом («bubble-test») подтвердила наличие право-левого шунтирующего кровотока 4-й степени.

Диагностика была продолжена с целью поиска источника тромбоза и/или предрасположенности к тромбофилии. По результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей данных, свидетельствующих о наличии внутрисосудистого тромбообразования, не получено. Проведенная ДНК-диагностика выявила гетерозиготную мутацию в гене V фактора (Лейденовская мутация), ассоциированную с повышенным риском тромбоза и развития ПЭ.

Пациентка направлена на консультацию к кардиохирургу в Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. Проведено эндоваскулярное закрытие ДМПП окклюдером Figulla Flex II ASD 13/29. В связи с выявленной предрасположенностью к тромбофилии гематологом рекомендован длительный прием антикоагулянтов (апиксабан 5 мг 2 раза в день).

Обсуждение

В настоящее время в литературе широко обсуждается значение открытого овального окна как одной из причин развития ИИ у пациентов молодого возраста [5]. Наряду с этим роль ДМПП в развитии преходящих и стойких нарушений мозгового кровообращения освещена недостаточно, что можно объяснить, с одной стороны, малой осведомленностью врачей о возможности формирования при данной нозологии право-левого кровотока, а с другой — недооценкой значимости этой аномалии в реализации ПЭ.

Наиболее распространенным в популяции является дефект вторичной перегородки (75% случаев; рис. 3) [9], диаметр которого может варьировать: от малого (3–6 мм) до среднего (≥ 6 , но < 12 мм) и крупного (≥ 12 мм) [6, 10, 11, 12]. ДМПП размером до 8 мм имеют тенденцию к спонтанному закрытию в младенческом или детском возрасте. Дефекты > 8 см самостоятельно не закрываются и требуют хирургической коррекции [13].

Аномалия межпредсердной перегородки (МПП) может быть обнаружена на первой декаде жизни, однако зача-

стую заболевание протекает бессимптомно до зрелого возраста. Появление клинической симптоматики при изолированных ДМПП связано с постепенным увеличением давления в правых отделах сердца вследствие усиления шунтирующего кровотока слева направо. В исследовании Н. Rostad и S. Sörlund [5] показано, что у пациентов с ДМПП со значительным левосторонним сбросом крови (соотношение легочного и системного кровотока [Q_p/Q_s] $\geq 1,5:1$) средний возраст развития симптомов заболевания составляет 40 лет. Подобное отсроченное изменение сердечной гемодинамики связано с возраст-зависимым увеличением жесткости левого желудочка, что приводит к снижению его диастолического наполнения, нарастанию объема кровотока слева направо и перегрузке правого предсердия с развитием клинической картины легочной гипертензии [14].

Наряду с лево-правым сбросом крови при ДМПП возможно появление кратковременного шунта справа налево, который возникает в период медленного наполнения желу-

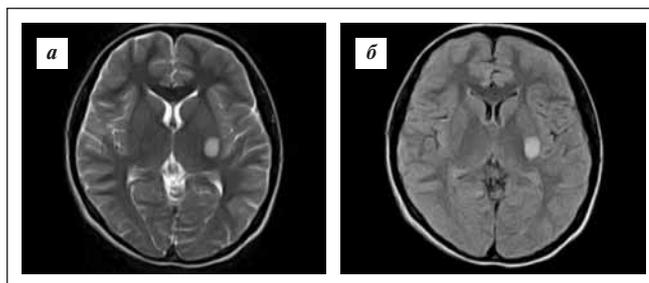


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки М. Очаг ишемии в проекции нижней трети скорлупы левого полушария мозга. а – T2-ВИ; б – FLAIR
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of a female patient M. Ischemic focus in the projection of the lower third of the putamen in the left hemisphere of the brain.
а – T2-WI; б – FLAIR

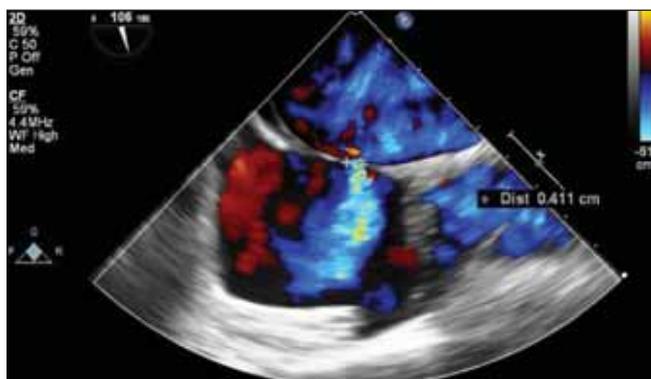


Рис. 2. Чреспищеводная эхокардиограмма (бикавальное сечение) пациентки М. При цветовом доплеровском картировании визуализируется ДМПП размером 4,1 мм с направлением тока крови слева направо
Fig. 2. Transesophageal echocardiogram (bicaval section) of a female patient M. With color Doppler mapping, an atrial septal defect of 4.1 mm with the direction of blood flow from left to right is visualized

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

дочков и в начале их сокращения из-за выраженного падения градиента давления в левом предсердии по сравнению с правым [15]. Величина шунтирующего кровотока зависит от размера дефекта и эластичности левых и правых камер сердца. Усиление право-левого сброса может быть спровоцировано маневром Вальсальвы – форсированным резким выдохом при закрытом надгортаннике, в результате которого происходит моментальное повышение внутригрудного и внутрипредсердного давления. Подобная ситуация возникает во время таких физиологических состояний, как натуживание при дефекации, кашель, чиханье, смех, рвота, или в рамках синдрома platypnea-orthodeoxia – при резком переходе из вертикального в горизонтальное положение [16, 17]. Таким образом, возникновение право-левого шунтирующего кровотока не требует хронического повышения давления в правых отделах сердца, а может быть преходящим, ассоциированным с вышеописанными функциональными состояниями [18], в отдельных случаях становясь путем реализации ПЭ.

Основными источниками тромбозов при ПЭ являются вены нижних конечностей и малого таза. Реже возникает тромбоз *in situ* в области аневризмы МПП (при ее сочетании с ДМПП), а также вследствие предсердных нарушений ритма сердца, наличия искусственных водителей ритма [19]. Важную роль в повышении протромботических свойств крови играют нарушения гемостаза и гемореологии [1, 20]. В настоящее время известно более 100 факторов риска и состояний, способствующих тромбофилии. Основными из них являются: вынужденная иммобилизация (длительное путешествие или перелет, сниженная активность вследствие болезни), онкологическое заболевание; естественные протромботические состояния (беременность, ранний послеродовой период), прием оральных контрацептивов; наличие генетических маркеров тромбофилии (мутация в генах II и V факторов); дефицит антикоагулянтных факторов (протеина C, S, антитромбина III), антифосфолипидный синдром [21, 22].

Ультразвуковые методы исследования являются ведущими в визуализации аномалий строения МПП. Трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) позволяет оценить

расположение, размер ДМПП, направление шунтирующего кровотока и его гемодинамическую значимость с помощью расчета отношения легочного кровотока к системному (Qp/Qs), показатель давления в легочной артерии (по градиенту регургитации на трехстворчатом клапане или по диастолическому градиенту на клапане легочной артерии). ТТ-ЭхоКГ в большинстве случаев бывает достаточно для установления точного диагноза [23, 24].

ЧП-ЭхоКГ является признанным стандартом для определения тактики закрытия внутрипредсердных сообщений. Исследование позволяет оценить точный размер дефекта, его морфологию, края дефекта; наличие легочных венозных аномалий и дефектов венозного синуса [25]. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (American College of Cardiology / American Heart Association, АНА/АСС) по лечению взрослых с врожденными пороками сердца 2018 г. [26], при необходимости визуализации множественных аномалий строения сердца или редких вариантов ДМПП ЧП-ЭхоКГ может быть дополнена нейровизуализационными исследованиями – компьютерной или магнитно-резонансной томографией (*уровень доказательности 1B*).

Для определения риска парадоксальной эмболии большое значение имеет оценка наличия и величины право-левого шунтирующего кровотока. С этой целью проводится ЭхоКГ с использованием «пузырькового» контраста – взболтанной смеси 9 мл физиологического раствора и 1 мл воздуха. Исследование помогает продемонстрировать право-левый сброс как в покое, так и при пробе Вальсальвы. Появление микропузырьков воздуха в левом предсердии в первые три-пять сердечных циклов после попадания контраста в правое предсердие указывает на наличие межпредсердного сообщения (открытое овальное окно или ДМПП). Для уточнения функциональной значимости выявленной коммуникации рекомендовано проведение контрастной ТКД. Методика проведения контрастной ТКД общепринята, используется стандартизированный протокол, согласно которому в зависимости от количества воздушных микроэмболических сигналов (МЭС), зарегистрированных в средних мозговых артериях, право-левый сброс может быть классифицирован на четыре степени. Шунты среднего и большого размера (>20 МЭС при двустороннем мониторинге и «занавес» из микропузырьков, где единичный МЭС не может быть распознан в спектре, соответственно) ассоциированы с риском развития ТИА и ИИ [25, 27].

В представленном наблюдении развитие острой неврологической симптоматики во время активного бодрствования после наклона вниз с последующим резким разгибанием корпуса (маневр Вальсальвы) у пациентки молодого возраста, формирование нелакунарного инфаркта по данным нейровизуализации в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями, отсутствие других специфических причин инсульта являются веским доказательством эмболического генеза инфаркта мозга (embolic stroke of undetermined source, ESUS) [22, 28]. Наличие малого ДМПП (4,1 мм) в сочетании с шунтом справа налево 4-й степени, по данным ультразвуковых методов обследования, указывает на потенциальную вероятность парадоксальной эмболии [29]. Выявленная гетерозиготная Лейденовская мутация увеличивает риск венозного тромбоза и определяет патогенетическую значимость ДМПП.

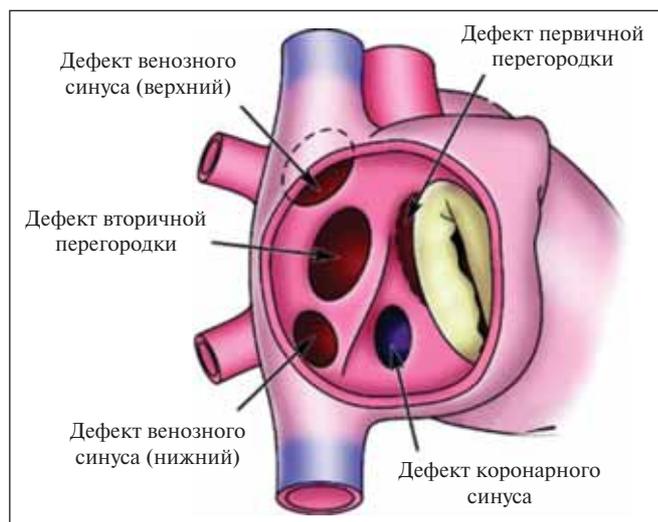


Рис. 3. Схематическое изображение вариантов расположения ДМПП (из [9])

Fig. 3. Schematic representation of localizations of atrial septal defects (from [9])

Обнаружение источника тромбоэмболии повышает достоверность диагноза ПЭ. В нашем случае источник тромбоэмболии найден не был, однако, по данным литературы, наличие тромбоза удается определить не более чем в 10–22% случаев. Столь низкая выявляемость объясняется отсроченным проведением исследования (спустя несколько суток после острого периода заболевания) либо ситуацией манифестно возникшего локального внутрисосудистого тромбообразования, инициирующего развитие нарушения мозгового кровообращения, бесследно исчезающая из периферического венозного русла [27]. Наличие предсердной аритмии было исключено по данным ХМ-ЭКГ.

Согласно рекомендациям АНА/АСС 2018 г. [26], чрескожное или хирургическое закрытие дефекта является основой лечения ДМПП с гемодинамическими или клиническими проявлениями. Большинство экспертов склоняются к необходимости окклюзии ДМПП при достижении легочно-системного соотношения кровотока Qp/Qs $\geq 1,5$ [6, 30]. В ситуации объемной перегрузки правых отделов сердца, которая проявляется увеличением предсердия и желудочка, показано хирургическое лечение независимо от наличия клинических проявлений. У пациентов с ПЭ окклюзия дефекта может быть оправдана даже в случае ДМПП небольшого размера [31].

При первичном ДМПП, венозном или коронарном синусе в сочетании с ДМПП рекомендовано открытое хирургическое лечение, тогда как при вторичном возможно чрескожное закрытие дефекта с помощью транскатетерного окклюдера [32, 33]. Послеоперационное ведение пациентов включает назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–325 мг/сут минимум на 6 мес, при необходимости – дополнительно с клопидогрелом в дозе 75 мг/сут в течение 1 мес. ЭхоКГ-контроль проводится через 6 и 12 мес для оценки правильности установки окклюдера и исключения

возможных осложнений, например эрозий, в месте установки девайса [32–34].

Пациентам с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП) до закрытия дефекта рекомендовано проведение абляции [35]. Медикаментозное лечение нарушений ритма на фоне ДМПП включает назначение антиаритмической терапии, а также антикоагулянтов для вторичной профилактики ИИ. При отсутствии у пациентов с ДМПП ФП назначение антикоагулянтной терапии для первичной профилактики ИИ не показано [29]. Однако, согласно данным датского проспективного когортного исследования 1168 пациентов с ДМПП, риск развития ФП у пациентов с ДМПП выше, чем в популяции, и не зависит от сроков² и методов хирургического лечения (открытая операция или эндоваскулярная окклюзия), поэтому всем пациентам с ДМПП рекомендовано самонаблюдение, а также динамическое ХМ-ЭКГ для контроля за нарушениями ритма сердца [36].

Проведенный анализ свидетельствует о том, что дефекты межпредсердной перегородки могут проявляться клинически гетерогенной симптоматикой. Описанный случай подтверждает необходимость рассмотрения ДМПП как потенциальной причины развития НМК по механизму парадоксальной эмболии. Ультразвуковые методы исследования являются ведущими для верификации аномалий строения МПП, а «пузырьковый» тест – для определения наличия и функциональной значимости шунтирующего кровотока справа налево. Пациентам с ИИ вследствие ДМПП следует рекомендовать закрытие дефекта, проведение вторичной профилактики инсульта (антиагреганты или антикоагулянты) в зависимости от клинической ситуации под наблюдением невролога, терапевта и кардиохирурга.

²В исследование вошли пациенты 18 лет и старше, поэтому влияние закрытия ДМПП в более раннем возрасте не учитывалось.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4-8. [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4-8 (In Russ.).]
2. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke*. 1997 Sep;28(9):1702-9. doi: 10.1161/01.str.28.9.1702
3. Fu Q, Guo X, Mo D, Chen B. Young Paradoxical Stroke Treated Successfully With Mechanical Thrombectomy Using Solitaire and Transcatheter Closure of Patent Foramen Oval. *Int Heart J*. 2017 Oct 21;58(5):812-5. doi: 10.1536/ihj.16-461. Epub 2017 Sep 30.
4. 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
5. Rostad H, Sörlund S. Atrial septal defect of secundum type in patients under 40 years of age. A review of 481 operated cases. Symptoms, signs, treatment and early results. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;13(2):123-7. doi: 10.3109/14017437909100977
6. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов в России. Клинические рекомендации. Дефект межпредсердной перегородки, 2019. Доступно по ссылке: <https://racvs.ru/clinic/files/2020/dmpp.pdf> [Association of Cardiovascular Surgeons in Russia. Clinical guidelines. Atrial septal defect, 2019. Available from: <https://racvs.ru/clinic/files/2020/dmpp.pdf> (In Russ.)].
7. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2241-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
8. Perrot A, Schmitt KR, Roth EMG, et al. CCN1 Mutation is Associated with Atrial Septal Defect. *Pediatr Cardiol*. 2015 Feb;36(2):295-9. doi: 10.1007/s00246-014-1001-8. Epub 2014 Aug 19.
9. Sridharan S. Cardiovascular MRI in Congenital Heart Disease: An Imaging Atlas, Springer; 2010. P. 24.
10. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554
11. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet*. 014 May 31;383(9932):1921-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62145-5. Epub 2014 Apr 8.
12. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, et al. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart*. 2002 Mar;87(3):256-9. doi: 10.1136/heart.87.3.256
13. Behjati-Ardakani M, Golshan M, Akhavan-Karbasi S, et al. The Clinical Course of Patients with Atrial Septal Defects. *Iran J Pediatr*. 2016 Aug 1;26(4):e4649. doi: 10.5812/ijp.4649. eCollection 2016 Aug.
14. Leppert M, Poisson SN, Carroll JD. Atrial Septal Defects and Cardioembolic Strokes. *Cardiol Clin*. 2016 May;34(2):225-30. doi: 10.1016/j.ccl.2015.12.004. Epub 2016 Mar 9.
15. Levin AR, Spach MS, Boineau JP, et al. Atrial pressure-flow dynamics in atrial septal defects (secundum type). *Circulation*. 1968 Apr;37(4):476-88. doi: 10.1161/01.cir.37.4.476

16. Langholz D, Louie EK, Konstadt SN, et al. Transesophageal echocardiographic demonstration of distinct mechanisms for right to left shunting across a patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Oct;18(4):1112-7. doi: 10.1016/0735-1097(91)90775-5
17. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep;38(3):613-23. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01427-9
18. Хохлунов МС, Кислухин ТВ, Шорохов СЕ. Дефекты межпредсердной перегородки: клинические проявления, эхокардиографическая оценка и лечение. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2015;3(6):42-7. [Khokhlunov MS, Kislukhin TV, Shorokhov SE. Atrial septal defects: clinical presentation, echocardiographic evaluation, and treatment. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2015;3(6):42-7 (In Russ.)].
19. Kitamura T, Arakawa S, Muraio K, et al. Paradoxical Brain Embolism in Elderly Subjects with Small Atrial Septal Defects. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):1987-91. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.053. Epub 2018 Mar 20.
20. Пизова НВ. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):71-80. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.8 [Pizova NV. Ischemic stroke and inherited thrombophilias. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(4):71-80. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.8 (In Russ.)].
21. Campello E, Luca S, Adamo A, et al. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2019 Mar;12(3):147-58. doi: 10.1080/17474086.2019.1583555. Epub 2019 Feb 26.
22. 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 (In Russ.)].
23. Шиллер Н, Шиллер МА. Клиническая эхокардиография. Москва; 1993. 213 с. [Shiller N, Shiller MA. *Klinicheskaya ekhokardiografiya* [Clinical echocardiography]. Moscow; 1993. 213 p. (In Russ.)].
24. Четчин АО. Методические аспекты диагностики открытого овального окна с помощью контрастной транскраниальной доплерографии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;(1):102-18. [Chechetkin AO. Contrast transcranial doppler ultrasound in the diagnosis of the patent foramen ovale – methodical aspects. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2007;(1):102-18 (In Russ.)].
25. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Tarantini G, et al. Clinical, hemodynamic, and intracardiac echocardiographic characteristics of secundum atrial septal defects-related paradoxical embolism. *J Interv Cardiol*. 2014 Dec;27(6):542-7. doi: 10.1111/joic.12159. Epub 2014 Nov 23.
26. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):e81-e192. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1029. Epub 2018 Aug 16.
27. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):46-50. doi: 10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB. Epub 2003 Dec 4.
28. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
29. Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patient with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Dec 1;74(7):1066-9. doi: 10.1002/ccd.22170
30. O'Byrne ML, Levi DS. State-of-the-Art Atrial Septal Defect Closure Devices for Congenital Heart. *Interv Cardiol Clin*. 2019 Jan;8(1):11-21. doi: 10.1016/j.iccl.2018.08.008
31. Karamlou T, Diggs BS, Ungerleider RM, et al. Adults or big kids: what is the ideal clinical environment for management of grown-up patients with congenital heart disease? *Ann Thorac Surg*. 2010 Aug;90(2):573-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.078
32. Baharestani B, Rezaei S, Jalili Shahdashi F, et al. Experiences in surgical closure of atrial septal defect with anterior mini-thoracotomy approach. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(3):181-4. doi: 10.15171/jcvtr.2014.008. Epub 2014 Sep 30.
33. Oster M, Bhatt A, Zaragoza-Macias E, et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systematic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1579-95. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1032. Epub 2018 Aug 16.
34. Yap SC. Atrial fibrillation and stroke after atrial septal defect closure. Is earlier closure warranted? *Heart*. 2015 May;101(9):661-2. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307554. Epub 2015 Feb 23.
35. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
36. Nyboe C, Olsen MS, Nielsen-Kudsk JE, et al. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and long-term effect of closure. *Heart*. 2015 May;101(9):706-11. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306552. Epub 2015 Feb 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.08.2021/23.09.2021/26.09.2021

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.

Белопасова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Добрынина Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Четчин А.О. <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

Каршиева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0274-9694>

Ананьева Л.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7017-6728>

Пушкина Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-6365-5555>