

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ПРИ СИНДРОМЕ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА

Грачев С.П.^{1,2}, Ботина А.Ю.², Журавлев К.Н.², Замерград М.В.^{2,3}

¹Кафедра кардиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

²ГКБ им И.В.Давыдовского, Москва, Россия

³Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Инсульт остается одним из самых распространенных заболеваний и причин смерти. Снижение смертности от инсульта во многом зависит от эффективности его профилактики, которая, в свою очередь, невозможна без точного представления о его причинах и механизмах развития. Представлена история болезни пациентки с ишемическим кардиоэмболическим инсультом, развившимся на фоне синдрома некомпактного миокарда — сравнительно редкого заболевания, которое может быть диагностировано при помощи доступных современных методов исследования. Алгоритм обследования пациента с подозрением на кардиоэмболический инсульт включает проведение длительного холтеровского мониторирования, эхокардиографии, КТ и МРТ сердца, что позволяет выявлять редкие причины кардиальной тромбоэмболии. Вторичная профилактика инсульта в таких случаях, вероятнее всего, должна предусматривать использование антикоагулянтов, однако исследования, уточняющие наиболее эффективные методы предотвращения повторных инсультов при редких причинах кардиальной тромбоэмболии, пока продолжаются.

Ключевые слова: ишемический инсульт; кардиальная тромбоэмболия; синдром некомпактного миокарда; антикоагулянты.

Для цитирования: Грачев С.П., Ботина А.Ю., Журавлев К.Н., Замерград М.В. Кардиоэмболический инсульт при синдроме некомпактного миокарда. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(6):29–34. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-6-29-34

Для корреспонденции: Замерград М.В., e-mail: zamergrad@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Грачев С.П., <https://orcid.org/0000-0003-1539-4068>; e-mail: grachev_s@mail.ru

Ботина А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8159-6827>; e-mail: a.botsina@gmail.com

Журавлев К.Н., <https://orcid.org/0000-0003-1733-267X>; e-mail: kir232@mail.ru

Замерград М.В., <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>; e-mail: zamergrad@gmail.com

CARDIOEMBOLIC STROKE IN SYNDROME OF NONCOMPACTION CARDIOMYOPATHY

Grachev S.P.^{1,2}, Botsina A.Yu.², Zhuravlev K.N.², Zamergrad M.V.^{2,3}

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²State Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Stroke remains one of the most common diseases and causes of death. Reducing mortality from stroke is in great dependence on the effectiveness of its prevention, which, in turn, is impossible without an accurate understanding of its causes and mechanisms of development. The article represents the history of a patient with ischemic cardioembolic stroke that developed against noncompaction cardiomyopathy, a relatively rare disease that can be diagnosed with the use of available modern research methods. The algorithm for examining a patient with suspected cardioembolic stroke includes long-term Holter monitoring, echocardiography, CT and MRI of the heart, which makes it possible to identify rare causes of cardiac thromboembolism. Postexposure prophylaxis of stroke in such cases is likely to include the use of anticoagulants, but studies aimed to clarify most effective methods of recurrent strokes prevention in rare causes of cardiac thromboembolism are still being conducted.

Key words: ischemic stroke; cardiac thromboembolism; noncompaction cardiomyopathy; anticoagulants.

For citation: Grachev S.P., Botsina A.Yu., Zhuravlev K.N., Zamergrad M.V. Cardioembolic stroke in syndrome of noncompaction cardiomyopathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(6):29–34. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-6-29-34

For correspondence: Zamergrad M.V., e-mail: zamergrad@gmail.com

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Grachev S.P., <https://orcid.org/0000-0003-1539-4068>; e-mail: grachev_s@mail.ru

Botsina A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8159-6827>; e-mail: a.botsina@gmail.com

Zhuravlev K.N., <https://orcid.org/0000-0003-1733-267X>; e-mail: kir232@mail.ru
Zamergrad M.V., <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>; e-mail: zamergrad@gmail.com

Received 12.01.20
Accepted 17.05.20

Инсульт остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и одной из ведущих причин смерти. Тем не менее в последние годы достигнуты существенные успехи в его лечении и профилактике. Так, за последние 40 лет смертность от инсульта в среднем снизилась с 35,9% до 23%; она остается более высокой при геморрагическом инсульте, достигая 42%, и снижается до 16% при инфаркте мозга [1].

Эффективность вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) во многом зависит от уточнения его патофизиологического механизма. В настоящее время патогенетические механизмы ИИ чаще всего классифицируются в соответствии с критериями TOAST. Согласно этим критериям, выделяют пять патогенетических вариантов ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, вызванный редкими причинами и неуточненный (к этому подтипу также относится сочетание нескольких причин в случае, если не удастся выделить главную). По данным большого числа европейских и североамериканских исследований, частота встречаемости атеротромботического ИИ составляет в среднем 25%, кардиоэмболического — 20%, лакунарного — 25%, неуточненного — 25%, и 5% приходится на инсульт, вызванный редкими причинами [2]. То есть среди трех главных вариантов инсульта (атеротромботического, лакунарного и кардиоэмболического) кардиоэмболический вариант как будто уступает по частоте атеротромботическому и лакунарному. Между тем в последние годы сформулирована концепция, согласно которой неуточненный вариант ИИ также начинает рассматриваться как вероятнее всего эмболический инфаркт, правда из неустановленного источника [3, 4]. Потенциальными причинами неустановленной по источнику эмболии может быть целый ряд сравнительно редких заболеваний сердца, причинно-следственная связь которых с развитием инсульта не всегда очевидна в отличие от таких хорошо известных причин кардиальной эмболии, как фибрилляция предсердий или, например, протезированные клапаны сердца. Их объединяют под названием «потенциальные источники кардиальной эмболии низкого риска». С помощью современных методов инструментального обследования эти заболевания все чаще удается выявлять и, что особенно важно, подтверждать их связь с кардиоцеребральной эмболией. Среди таких состояний может быть стеноз или кальцинация аортального клапана, миксоматоз с пролапсом или кальцинация створок митрального клапана, эндомикардиальный фиброз левого желудочка и синдром некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ).

В качестве примера сравнительно редкой причины кардиоэмболического инсульта приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка К., 49 лет, поступила в городскую клиническую больницу им. И.В. Давыдовского в связи с остро развившейся слабостью в левых конечностях. В соответствии с алгоритмом ведения больного с подозрением на инсульт она была сразу доставлена в кабинет компьютерной томографии, где и была осмотрена дежурным неврологом. Из анамнеза заболевания стало известно, что симптоматика развилась за полтора часа до госпитализации на рабочем месте. Выяснилось, что у пациентки в течение нескольких лет отмечается повышение артериального давления максимально до 190/100 мм. рт. ст., по поводу чего она принимает лозартан по 12,5 мг 2 раза в день и бисопролол 2,5 мг в день. Два месяца назад пациентка перенесла закрытый перелом правой малоберцовой кости. Вредных привычек не имеет. Семейный анамнез не отягощен. Мать жива, отец умер в возрасте 68 лет (злоупотреблял алкоголем, точную причину смерти пациентка не знает), старшая родная сестра здорова. У пациентки была одна беременность, завершившаяся абортom.

В соматическом статусе отмечались отечность правой стопы и голени, повышение артериального давления до 160/100 мм. рт. ст. и частоты сердечных сокращений до 94 ударов в минуту; остальные физические данные без особенностей. На ЭКГ — синусовая тахикардия. В неврологическом статусе общемозговых и менингеальных симптомов не было. Отмечались центральный парез мышц лица слева, левосторонний гемипарез до плечей в руке и 4 баллов в ноге, снижение болевой чувствительности по гемитипу слева. Оценка по NIHSS — 7 баллов, что классифицируется как легкий инсульт.

Была проведена КТ головного мозга, по результатам которой не отмечалось признаков внутричерепного кровоизлияния, а также очаговых и объемных образований в веществе головного мозга. Ранних признаков острого ишемического повреждения вещества головного мозга также выявлено не было (ASPECTS 9 баллов). Учитывая время начала заболевания к моменту госпитализации менее 4,5 часа, очаговый неврологический дефицит (NIHSS 7 баллов), отсутствие признаков кровоизлияния, а также отсутствие противопоказаний, через 15 минут после поступления непосредственно в кабинете КТ пациентке было начато проведение системной тромболитической терапии (введен болюс альтеплазы). После чего проведена КТ-ангиография для исключения окклюзии крупной артерии и продолжено введение альтеплазы через инфузомат в течение часа с кон-

тролем артериального давления и оценкой динамики неврологического статуса согласно протоколу (каждые 15 минут в течение первого часа, далее ежедневно до истечения первых суток заболевания). Учитывая отсутствие данных за окклюзию магистральных артерий головы, вопрос о возможном проведении рентгенэндоваскулярного вмешательства (тромбэкстракции) не рассматривался.

Через пять часов после начала системной тромболитической терапии у пациентки наблюдался полный регресс очаговой неврологической симптоматики (NIHSS 0 баллов). При исследовании КТ головного мозга через сутки признаков кровоизлияния не выявлено. По результатам МРТ головного мозга через двое суток от поступления в режимах DWI и ADC определяются разрозненные кортикальные очаги ограничения диффузии в правой лобно-теменно-затылочной области размером 9–31 мм. Признаков кровоизлияния в веществе головного мозга на T2*-режиме не отмечается. По результатам МРТ было сделано заключение о кортикальном инфаркте головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии (рис. 1). Учитывая мультифокальный характер очагов инфаркта мозга в проекции коры правого полушария по данным МРТ, была предположена эмболическая природа инсульта.

Для верификации источника эмболии пациентке было проведено дуплексное сканирование магистральных артерий головы, по результатам которого в проксимальном отделе правой внутренней сонной артерии по заднелатеральной стенке визуализирована локальная гетерогенная (с преобладанием гипоехогенного компонента) атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет артерии до 30%. Была проведена трансторакальная ЭхоКГ, которая не выявила расширения камер сердца и гипертрофии миокарда правого и левого желудочков. Было обнаружено уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. Систолическая и диастолическая функции

левого желудочка были в норме. Отмечалась клинически незначимая митральная, трикуспидальная и легочная регургитация. Признаков легочной гипертензии выявлено не было.

Далее, по установленному протоколу, пациентке было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов. За время исследования были зарегистрированы 3 наджелудочковые экстрасистолы, пауз ритма зафиксировано не было.

Таким образом, у пациентки имел место нелакунарный инфаркт мозга при отсутствии гемодинамически значимого стенозирующего процесса в ипсилатеральной артерии и явного кардиального источника эмболии, что было классифицировано как инфаркт с неизвестной причиной. Следующим этапом диагностики было исключение парадоксальной эмболии. Проведено УЗИ вен нижних конечностей и выявлен тромбоз малоберцовой вены справа с признаками минимальной реканализации, связанный, вероятнее всего, с иммобилизацией конечности по поводу недавнего перелома голени. При проведении ЭхоКГ с тугим контрастированием правых отделов сердца при натуживании в левых отделах сердца были зарегистрированы микропузырьки, и у пациентки было заподозрено незаращение овального окна. Можно было думать о парадоксальной эмболии из глубоких вен голени (с учетом результатов УЗИ вен нижних конечностей) через незаращенное овальное окно по большому кругу кровообращения в правую среднюю мозговую артерию. Для уточнения характера изменений было принято решение о проведении КТ сердца с внутривенным контрастированием (рис. 2). При этом дефектов межпредсердной перегородки выявлено не было, однако в полости левого желудочка в отсроченную фазу контрастирования определялись тонкие дефекты контрастирования по ходу трабекул вблизи межжелудочковой перегородки и верхушки размером 7 × 3 мм. В ушке левого

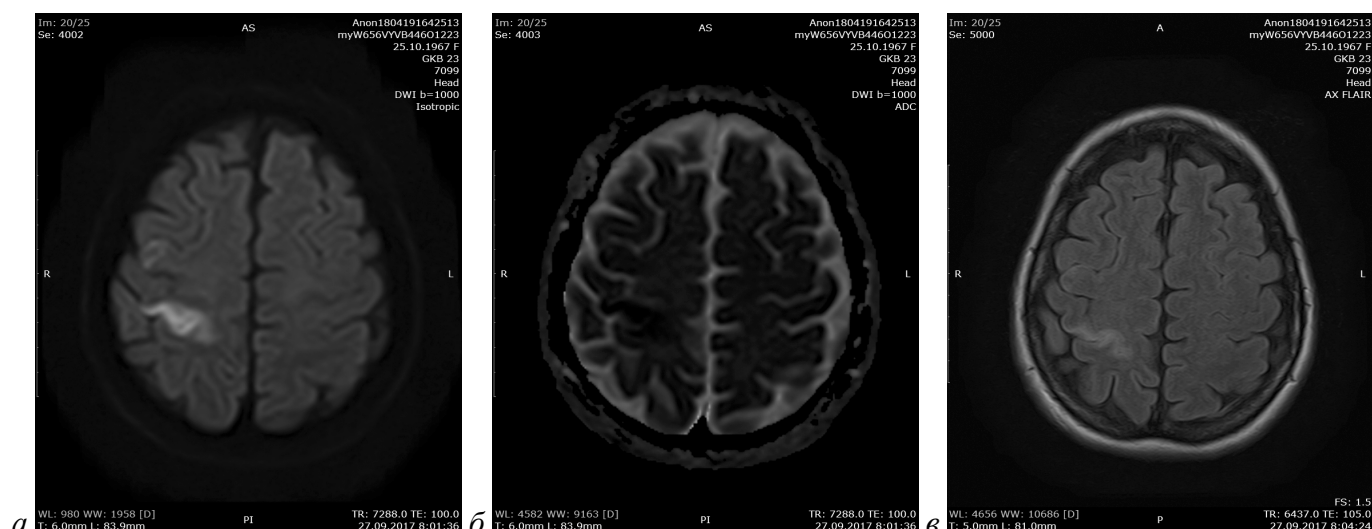


Рис. 1. МРТ головного мозга. Определяются признаки инфаркта головного мозга в кортикальных отделах правой теменной области: признаки истинного ограничения диффузии в режимах DWI (а) и ADC (б), повышение МР-сигнала в режиме Flair (в)
Fig. 1. MRI of the brain. Signs of cerebral infarction in the cortical parts of the right parietal lobe are determined: signs of true diffusion limitation in DWI (a) and ADC modes (б), increased MR signal in Flair mode (в)

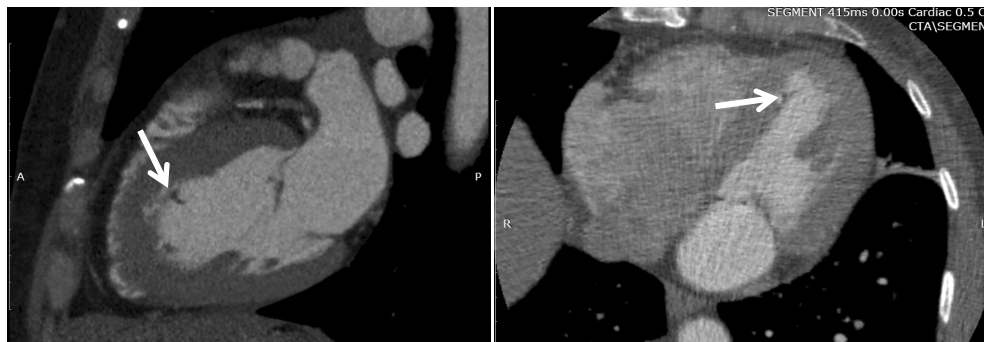


Рис. 2. КТ сердца с ЭКГ-синхронизацией. В полости левого желудочка между трабекулами определяются гиподенсные включения без признаков накопления контрастного вещества (отмечены стрелками)

Fig. 2. CT of the heart with ECG synchronization. Hypodense inclusions without signs of accumulation of contrast agent (marked with arrows) are detected between the trabeculae in the cavity of the left ventricle

предсердия в обе фазы контрастирования дефектов наполнения не было.

Для уточнения характера структурной патологии миокарда левого желудочка пациентке было проведено МРТ сердца. По результатам исследования определялась повышенная трабекулярность локально по передней стенке левого желудочка (рис. 3).

На основании результатов клинко-инструментальных методов исследования был сделан вывод, что у пациентки имел место кардиоэмболический ИИ на фоне синдрома НМЛЖ и образования тромбов в области трабекулярного («губчатого») участка миокарда левого желудочка. На момент выписки у пациентки отмечался полный регресс очаговой неврологической симптоматики, она была полностью независима в быту, вернулась на работу. Ей был рекомендован прием прямых пероральных антикоагулянтов в стандартной дозировке в течение трех месяцев. Для решения вопроса о необходимости продолжения терапии рекомендовано повторное проведение КТ сердца с внутривенным контрастированием в динамике.

Обсуждение. Целенаправленный диагностический поиск, включающий последовательное использование различных методов визуализации, позволяет в части случаев неуточненного патогенетического варианта ИИ конкретизировать причину сосудистого события и провести патогенетическую терапию.

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует одну из сравнительно редких причин кардиальной эмболии — НМЛЖ, представляющую редкую форму кардиомиопатии, для которой характерна патологическая гипертрабекулярность миокарда левого желудочка с формированием двух слоев миокарда — нормального и некомпактного, со сниженной сократительной способностью. Некомпактный миокард, вероятнее всего, формируется в результате нарушения процесса компактизации в период эмбрионального развития и чаще обнаруживается в верхушке левого желудочка и боковой его стенке. Диагностика основана на данных ЭхоКГ и результатах МРТ сердца. Одним из трех ведущих синдромов в клинической картине НМЛЖ, помимо сердечной недостаточности и аритмий, является тромбоэмболический синдром. Наличие глубоких межтрабеку-

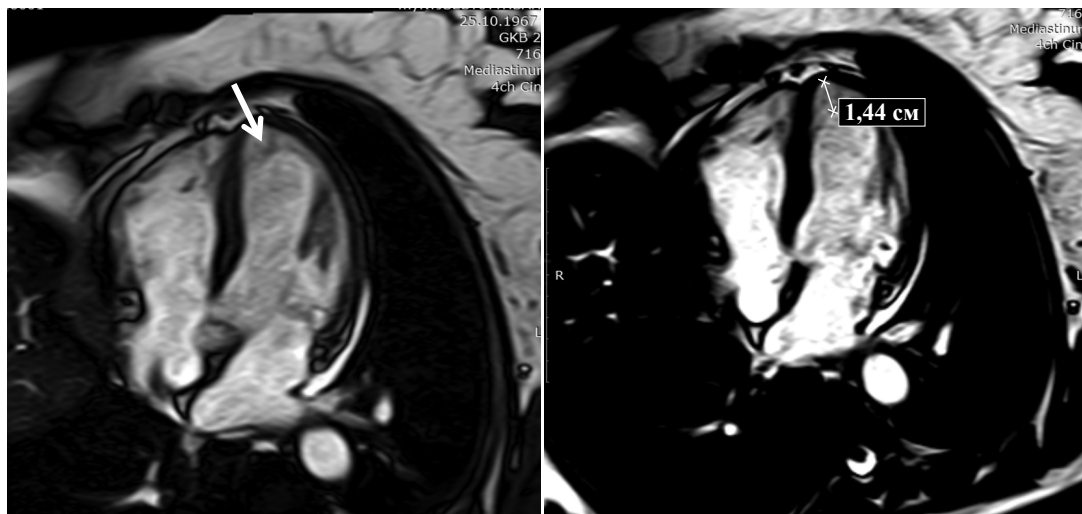


Рис. 3. МРТ сердца. В 4-камерной проекции определяется локальная повышенная трабекулярность стенки левого желудочка в области верхушки с переходом на межжелудочковую перегородку (отмечено стрелкой)

Fig. 3. MRI of the heart. A locally increased trabecularity of the left ventricular wall in the apex region with a transition to the interventricular septum is determined (indicated by arrow) in a 4-chamber projection

лярных пространств создает благоприятные условия для тромбообразования. По данным Е. Oechslin и соавт., тромбоз полости левого желудочка встречается в 9% случаев, тромбоэмболия по большому кругу кровообращения — в 21% [5]. Тромбоэмболические осложнения, в том числе ИИ, являются ведущей причиной инвалидизации пациентов с НМЛЖ.

Выявить НМЛЖ при помощи стандартных исследований, в частности трансторакальной ЭхоКГ, не представляется возможным. Лишь КТ сердца с контрастным усилением позволяет заподозрить эту патологию, тогда как МРТ — подтвердить предположения.

Представленное наблюдение демонстрирует алгоритм обследования пациента с неуточненным характером ИИ, у которого стандартное обследование не обнаруживает классических причин кардиальной тромбоэмболии. Такое обследование включает УЗИ вен нижних конечностей с целью выявления их тромбоза как вероятного источника парадоксальной тромбоэмболии, ЭхоКГ с тугим контрастированием правых отделов сердца при натуживании для выявления дефекта межпредсердной перегородки, КТ сердца с контрастированием (при появлении подозрений на дефект межпредсердной перегородки) и МРТ сердца при возникновении подозрений на кардиомиопатию.

Использование такого алгоритма обследования пациентов с ИИ приводит к заметному изменению структуры причин инсультов. Так, анализ причин ИИ среди пациентов, поступивших в 2018 г. в ГКБ им И.В.Давыдовского, показывает, что ведущим механизмом ИИ становится именно кардиоэмболический вариант, на долю которого среди всех причин инсульта приходилось до 41,2% случаев. Существенно более высокую, чем в других исследованиях, частоту кардиальных эмболий в структуре причин ИИ в нашей клинике мы связываем с целенаправленным диагностическим поиском, проводимом в каждом случае неуточненного патогенетического варианта. Помимо перечисленных выше обследований, в некоторых случаях осуществлялось длительное холтеровское мониторирование ЭКГ (до 72 часов) для выявления пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, чреспищеводная ЭхоКГ, КТ ушка левого предсердия с внутривенным контрастированием.

Преобладание кардиоэмболического варианта инсульта в нашей клинике связано не только с уменьшением количества неуточненных вариантов, но и с более осторожным отношением к диагностике атеротромботического ИИ. Одного лишь обнаружения гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки в ипсилатеральной инсульту сонной артерии недостаточно для того, чтобы считать ее несомненно связанной с развитием неврологических нарушений. Необходимо учитывать особенности клинической картины заболевания, в частности его дебюта и прогрессирования, а также признаки, указывающие на высокую эмбологенность бляшки, например ее изъязвленность и неомогенность [6, 7].

Уточнение механизма ИИ имеет несомненное практическое значение с точки зрения выбора тактики вторичной профилактики. В частности, пациенты с кардиальной тромбоэмболией могут нуждаться в назначении антикоагулянтной, а не антиагрегантной терапии даже в отсутствие общепризнанных показаний для начала такого лечения — фибрилляции предсердий и протезированных клапанов. Тогда как гипердиагностика атеротромботического варианта инсульта и, следовательно, назначение антиагрегантной терапии вместо антикоагулянтной, напротив, может существенно снизить эффективность вторичной профилактики, то есть повысить риск повторного ишемического инсульта. Исследования, сравнивающие эффективность антиагрегантной и антикоагулянтной терапии при инсульте неуточненного происхождения, пока немногочисленны и не дают однозначного ответа на вопрос о предпочтительном ведении пациентов с потенциально эмболическим вариантом инсульта. Предварительное впечатление вроде бы сводится к отсутствию преимуществ у антикоагулянтной терапии в этой группе пациентов [8–11]. Тем не менее очевидным обстоятельством, осложняющим разработку единой концепции ведения пациентов с потенциально эмболическим вариантом ишемического инсульта, является многообразие причин такой эмболии. Можно предположить, что более определенные результаты могут появиться после анализа отдельных подгрупп таких пациентов. Тщательное обследование пациентов с неуточненным патогенетическим вариантом ИИ будет способствовать выявлению заболеваний, считающихся в настоящее время редкими, а разработка методов вторичной профилактики ИИ при таких состояниях будет способствовать дальнейшему сокращению заболеваемости этим распространенным и жизнеугрожающим заболеванием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2(1):43–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00266-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00266-7)
2. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kapelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L. et al. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
3. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7)
4. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke.* 2017;48(4):867–872. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>
5. Oechslin E., Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *European Heart*

- Journal*. 2011;32(12), 1446–1456. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq508>
6. Biasi G.M., Froio A., Diethrich E.B., Deleo G., Galimberti S., Mingazzini P. et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the imaging in carotid angioplasty and risk of stroke (ICAROS) study. *Circulation*. 2004;110(6):756–62. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138103.91187.E3>
 7. Sorimachi T., Nishino K., Morita K., Takeuchi S., Ito Y., Fujii Y. Blood flow changes caused by distal filter protection and catheter aspiration in the internal carotid artery during carotid stenting: evaluation using carotid Doppler sonography. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2011;32(2):288–93. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2276>
 8. Hart R.G., Sharma M., Mundl H., Kasner S.E., Bangdiwala S.I., Berkowitz S.D. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N. Engl. J. Med*. 2018;378(23):2191–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>
 9. Kasner S.E., Swaminathan B., Lavados P., Sharma M., Muir K., Veltkamp R. et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(12):1053–1060. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30319-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30319-3)
 10. Ntaios G., Swaminathan B., Berkowitz S.D., Gagliardi R.J., Lang W., Siegler J.E. et al. NAVIGATE ESUS Investigators. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Aspirin in Embolic Stroke of Undetermined Source and Carotid Atherosclerosis. *Stroke*. 2019;50(9):2477–2485. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025168>
 11. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., Granger C.B., Bernstein R.A., Uchiyama S. et al. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N. Engl. J. Med*. 2019;380(20):1906–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>

Поступила 12.01.20
Принята к печати 17.05.20