© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО КАК ПРИЧИНА КРИПТОГЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Ахматханова Л.Х.-Б., Петриков С.С.

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Открытое овальное окно (ООО) с анатомо-физиологической точки зрения является нормальным сообщением между предсердиями, которое присутствует внутриутробно и позволяет оксигенированной плацентарной крови достигать артериального кровообращения плода. При неполном послеродовом сращении первичной и вторичной перегородок образуется ООО. В два последних десятилетия клинический интерес к проблеме ООО продиктован тем фактом, что установлена его роль в развитии таких клинических синдромов, как ишемический инсульт (ИИ), инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, мигрень и декомпрессионная болезнь ныряльщиков, а также внедрением методик эндоваскулярного транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки. Установлено, что частота выявления ООО у пациентов с криптогенным инсультом (КИ) в среднем в 2 раза выше, чем у больных с установленной причиной ИИ, и колеблется от 40% до 50%.

Цель работы — повышение информированности врачей-неврологов о причинах, патогенетических механизмах развития, методах диагностики и лечения ИИ у пациентов с ООО.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты научных исследований, посвященных ООО как фактору риска КИ. Поиск литературы проводили в электронных поисковых системах Scopus, eLibrary, PubMed по ключевым словам «ишемический инсульт», «криптогенный инсульт», «открытое овальное окно», «патогенез ишемического инсульта». Для анализа были отобраны научные статьи, опубликованные в период с 1878 по 2021 г. 31% проанализированных работ не старше 5 лет.

Заключение. ООО этиологически связано с КИ. Возможные механизмы ИИ у пациентов с ООО включают образование тромбов *in situ*, парадоксальную эмболию, а также предсердные аритмии. Транскатетерное эндоваскулярное закрытие ООО с анатомическими признаками высокого риска цереброваскулярных событий в сочетании с антиагрегантной терапией показаны пациентам с КИ в возрасте от 18 до 60 лет как оптимальное средство вторичной профилактики ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт; криптогенный инсульт; открытое овальное окно; патогенез ишемического инсульта

Для цитирования: Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Ахматханова Л.Х.-Б., Петриков С.С. Открытое овальное окно как причина криптогенного ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(2):53–59. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-53-59

Для корреспонденции: Ковалева Элла Александровна — канд. мед. наук, ст. преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Рамазанов Г.Р., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>; e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Ковалева Э.А., <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Ахматханова Л.Х.-Б., <https://orcid.org/0000-0001-8096-5029>; e-mail: akhmatkhanovalb@sklif.mos.ru

Петриков С.С., <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

PATENT FORAMEN OVALE AS A CAUSE OF CRYPTOGENIC ISCHEMIC STROKE

Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Petrikov S.S.

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

Abstract

A patent foramen ovale from an anatomical and physiological point of view is a normal communication between the atria, which is present in utero and allows oxygenated placental blood to reach the fetal arterial circulation. With incomplete postpartum fusion of the primary and secondary septa, a patent foramen ovale is formed. In the last two decades, clinical interest in the problem of the patent foramen ovale is dictated by the fact that its role in the development of such clinical syndromes as ischemic stroke, myocardial infarction, pulmonary embolism, migraine and decompression sickness of divers has been established, as well as the introduction of endovascular techniques for endovascular transcatheter closure of the atrial septal defect. It was found that the frequency of patent foramen ovale detection in patients with cryptogenic stroke is on average 2 times higher than in patients with an established cause of ischemic stroke and ranges from 40% to 50%.

Aim of study. Raising awareness of neurologists about the causes, pathogenetic mechanisms of development, methods of diagnosis and treatment of ischemic stroke in patients with patent foramen ovale.

Material and methods. To achieve this goal, the results of scientific research devoted to patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke were analyzed. The literature search was carried out in electronic search engines Scopus, eLibrary, PubMed using the keywords: “ischemic stroke”, “cryptogenic stroke”, “patent foramen ovale”, “pathogenesis of ischemic stroke”. Scientific articles published between 1878 and 2021 were selected for analysis. 31% of the analyzed works are not older than 5 years.

Conclusion. The patent foramen ovale is etiologically associated with cryptogenic stroke. Possible mechanisms of ischemic stroke in patent foramen ovale patients include in situ thrombosis, paradoxical embolism, and atrial arrhythmias. Transcatheter endovascular closure of patent foramen ovale with anatomical signs of a high risk of cerebrovascular events in combination with antiplatelet therapy are indicated for patients with cryptogenic stroke aged 18 to 60 years as an optimal means of secondary prevention of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; cryptogenic stroke; patent foramen ovale; pathogenesis of ischemic stroke

For citation: Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Petrikov S.S. Patent foramen ovale as a cause of cryptogenic ischemic stroke. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(2):53–59. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-53-59

For correspondence: Kovaleva E.A. — e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ramazanov G.R., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>; e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Kovaleva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Akhmatkhanova L.Kh.-B., <https://orcid.org/0000-0001-8096-5029>; e-mail: akhmatkhanovalb@sklif.mos.ru

Petrikov S.S., <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Received 08.09.2021

Accepted 29.09.2021

Сокращения: АМПП — аневризма межпредсердной перегородки; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ИИ — ишемический инсульт; КИ — криптогенный инсульт; ООО — открытое овальное окно; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ЭхоКГ — эхокардиография.

Открытое овальное окно (ООО) с анатомо-физиологической точки зрения является нормальным сообщением между предсердиями, которое присутствует внутриутробно и позволяет оксигенированной плацентарной крови достигать артериального кровообращения плода [1]. При неполном послеродовом сращении первичной и вторичной перегородок образуется ООО [2]. Оно представляет собой остаточное косое, щелевое или туннельное сообщение между правым и левым предсердиями [3]. Впервые связь между ООО и инсультом описал J. Conheim в 1877 г., который при патолого-анатомическом исследовании женщины, погибшей от ишемического инсульта, выявил одновременно ООО и тромбоз глубоких вен нижних конечностей, предположив, что тромб из системы нижней полой вены мигрировал в артериальную систему головного мозга через дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) — врожденный порок сердца, который характеризуется наличием патологического сообщения между предсердиями [4, 5].

В два последних десятилетия клинический интерес к проблеме ООО продиктован тем фактом, что установлена его роль в развитии таких клинических синдромов, как ишемический инсульт (ИИ), инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), мигрень и декомпрессионная болезнь

ныряльщиков, а также внедрением методик эндоваскулярного транскатетерного закрытия ДМПП [6].

Частота выявления ООО в популяции колеблется от 25% до 35% с прогрессивным уменьшением распространенности и одновременным увеличением его диаметра с каждым последующим десятилетием жизни, что, по всей видимости, может свидетельствовать о спонтанном закрытии небольших ДМПП [6, 7]. Так, в патолого-анатомическом исследовании Р.Т. Hagen и соавт. частота верификации ООО в первые 3 десятилетия жизни составила 34,3%, к 4–8-му десятилетиям — 25,4%, а к 9–10-му десятилетиям составила 20,2%. При этом средний размер ООО в 1-м десятилетии жизни составил 3,4 мм, а в 10-м десятилетии достиг 5,8 мм. Ни частота, ни размер ООО не зависели от пола [7].

Установлено, что частота выявления ООО у пациентов с криптогенным инсультом (КИ) в среднем в 2 раза выше, чем у больных с установленной причиной ИИ и колеблется от 40% до 50% [6, 8, 9]. Метаанализ 23 исследований показал, что распространенность ООО у пациентов с КИ составила 37%, а у больных с ИИ установленной этиологии — 25%. ООО в значительной степени связано с ИИ. По данным А.А. Alsheikh-Ali и соавт., у 50% пациентов с КИ ООО является случайной находкой. В связи с этим решение об эндоваскулярном закрытии ООО необходимо принимать с учетом соотношения риска и пользы [10].

В исследовании М.М. Steiner и соавт. частота выявления ООО у пациентов с КИ была достоверно выше, чем у больных с установленной причиной ИИ (45% против 23%, $p = 0,02$). Достоверно чаще ООО среднего (от 2 до 3,9 мм) и большого (≥ 4 мм)

диаметров верифицировали у больных с КИ, чем у пациентов с установленным патогенетическим вариантом ИИ (26% против 6%, $p = 0,04$). Поверхностное расположение очагов острой церебральной ишемии чаще наблюдали у пациентов с ООС большого размера, чем у пациентов с маленьким или отсутствующим ООС (50% против 21%, $p = 0,02$). Затылочная и инфратенториальная локализация ИИ чаще соответствовали ООС среднего или большого размера (57% против 27%, $p = 0,02$) [11]. В исследовании D. He и соавт. были установлены особенности радиологической картины острой церебральной ишемии у пациентов с ООС в зависимости от степени шунтирования справа налево. Так у больных с выраженным шунтированием справа налево (> 25 микроэмболических сигналов) достоверно чаще наблюдали множественные корковые очаги, маленькие очаги (≤ 1 см в диаметре), а также очаги острой церебральной ишемии, локализованные в заднем артериальном бассейне кровоснабжения, чем у пациентов с невыраженным шунтированием, а также без признаков шунтирования (60% против 47,37% и 24,79%; 76% против 69,74% и 31,40%; 48% против 40,79% и 23,14% соответственно) [12].

Согласно данным H.W. Schuchlenz и соавт., диаметр ООС — независимый фактор риска как первого, так и повторного цереброваскулярного события. Диаметр ООС ≥ 4 мм был ассоциирован с повышенным риском транзиторной ишемической атаки (ОШ 3,4; 95% ДИ от 1 до 11, $p = 0,04$), первого и повторного ИИ (ОШ 12; 95% ДИ от 3,3 до 44, $p = 0,0001$ и ОШ 27; 95% ДИ от 4,7 до 160, $p = 0,0002$ соответственно) [13].

Аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) — это выпячивание межпредсердной перегородки, чаще в проекции овальной ямки. АМПП диагностируют при величине максимальной экскурсии части или всей межпредсердной перегородки в сторону левого или правого предсердий > 10 мм или суммарно > 15 мм [5]. В исследовании PFO-PSA АМПП выявляли достоверно чаще у пациентов с КИ и ООС, чем у больных с КИ без ООС (19,1% против 3,2%, $p < 0,0001$). Пациенты с КИ и ООС моложе; а такие факторы риска ИИ, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и курение, верифицировали достоверно реже, чем у больных с КИ без ООС [14]. Наличие АМПП у пациентов с КИ и ООС является независимым фактором риска повторных цереброваскулярных событий [15]. I. Meissner и соавт. установили, что риск цереброваскулярных событий в 4 раза выше у больных с АМПП, причем независимо от наличия ООС (отношение рисков 3,72; 95% ДИ от 0,88 до 15,71, $p = 0,074$) [16].

В нормальных физиологических условиях давление в левом предсердии превышает давление в правом, что способствует пассивному закрытию ООС. Однако могут возникать кратковременные эпизоды повышения давления в правом предсердии на фоне приседания, кашля, чихания, актов мочеиспускания и дефекации, подъема тяжестей, что приводит к сбросу крови из правого предсердия в левое [17].

Аневризма межпредсердной перегородки во время каждого сердечного сокращения может раскрывать ООС, тем самым увеличивая вероятность прохождения тромботических масс из венозной системы в артериальную [9, 18, 19]. Аналогичный эффект могут оказывать пролабирующий евстахийев клапан и сеть Киари, направляющие поток крови из нижней полой вены в ООС [20]. В исследовании SPARC было установлено, что у 57% пациентов с ООС сброс крови справа налево присутствовал в покое, а при выполнении маневра Вальсальвы и кашле данный показатель увеличивался до 92% [21]. Гипермобильность межпредсердной перегородки и АМПП у пациентов с ООС увеличивает риск развития первого и повторного ИИ (ОШ: 4,96, 95% ДИ 2,37–10,39 и ОШ 23,93, 95% ДИ 3,09–185,42 соответственно) [9, 18, 19].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), являющаяся частью рутинного обследования пациентов с ИИ, в случае применения ажитированного раствора натрия хлорида и маневра Вальсальвы обладает высокой специфичностью (99%), но при этом невысокой чувствительностью в отношении выявления ООС (46%) [22]. Невысокая чувствительность трансторакальной ЭхоКГ требует выполнения чреспищеводной ЭхоКГ, чувствительность и специфичность которой достигают 89% и 92% соответственно. Недостатком последней является то, что это инвазивная процедура, требующая медикаментозной седации и ограничивающая возможность проведения маневра Вальсальвы [23].

Доказательство связи между ООС и ИИ является сложной диагностической задачей. Потенциальными механизмами ИИ у пациентов с ООС являются тромбоз *in situ*, парадоксальная эмболия, а также предсердные аритмии [24–26]. В настоящее время парадоксальную эмболию рассматривают как одну из причин ИИ у пациентов с ООС. В данном случае ООС является не источником формирования тромба, а механизмом реализации, когда тромботические массы, сформированные в венозной системе, через ДМПП мигрируют в левые отделы сердца и большой круг кровообращения, вызывая артериальную эмболию. Однако парадоксальная эмболия не является единственным возможным механизмом ИИ у пациентов с ООС. Существующие в настоящее время данные не подтверждают высокую частоту тромбозов в системе нижней полой вены, а также физической активности пациентов, повышающей давление в правых отделах сердца (так называемая Вальсальва-провоцирующая активность) непосредственно перед ИИ. Так, в исследовании C. Lamu и соавт. частота Вальсальва-провоцирующей активности у пациентов с КИ и ООС достоверно не превышала таковую у больных с КИ без ООС (13,5% против 8,9%, $p = 0,2$) [14].

В исследовании PELVIS (частота выявления при помощи магнитно-резонансной венографии тромбоза глубоких вен таза у пациентов с КИ была достоверно выше, чем у больных с установленным патогенетическим вариантом ИИ (20% против 4%, $p = 0,03$). Однако при сравнении данного показателя

у пациентов с ООС и без такового статистически достоверных различий установлено не было [27]. В исследовании A.L. Liberman и соавт. частота выявления тромбоза глубоких вен таза и нижних конечностей у пациентов с КИ и ООС достоверно не отличалась от таковой у пациентов с ИИ установленной этиологии и верифицированным ООС (7,2% против 9,1%, $p = 0,7$) [28].

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из самых распространенных причин шунтирования потока крови через ООС справа налево. Частота парадоксальной эмболии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, по данным J. Loscalzo и соавт., составила 60% [29]. В исследовании С. Tanislav и соавт. частота клинически немой ТЭЛА у пациентов с КИ и ООС составила 37%, а тромбоза глубоких вен нижних конечностей — 7%. В данном исследовании также было установлено, что АМПП и гипермобильность межпредсердной перегородки были независимо связаны с ТЭЛА [30].

Синдром сдавления общей подвздошной вены (чаще левой) общей подвздошной артерией (синдром Мея–Тернера) является фактором риска венозного тромбоза и может быть еще одним источником парадоксальной эмболии. Частота выявления данного синдрома у пациентов с КИ и ООС, по данным T.J. Kieran и соавт., составила 6,3% [31]. Парадоксальная эмболия также должна быть рассмотрена как один из факторов риска ИИ у пациентов с онкологической патологией, так как у 1 из 4 пациентов со злокачественным новообразованием присутствует ООС, а у 1 из 5 больных — тромбоз глубоких вен нижних конечностей [32].

Накопленные в настоящее время данные подтверждают, что ООС предрасполагает к формированию тромба внутри канала — тромбоз *in situ*. Данная гипотеза подкреплена тем фактом, что такие особенности, как длина канала ООС, сопутствующая АМПП, а также сеть Киари, увеличивают риск инсульта [33, 34]. В связи с этим необходимо учитывать анатомические и гемодинамические особенности ООС у пациентов с КИ при решении вопроса о его закрытии [35]. Длина канала ООС широко варьирует от условного и едва различимого до длинного туннелеобразного [36]. В исследованиях протяженность канала ООС > 8 мм была связана с повышенным риском повторных цереброваскулярных событий, а также неполного закрытия с явлениями остаточного шунтирования после транскатетерного закрытия ООС [33, 34]. S.S. Goel и соавт. выявили анатомические и гемодинамические различия ООС у пациентов с КИ и здоровых респондентов с асимптомным ООС. У пациентов с КИ по сравнению со здоровыми респондентами диаметр ООС был достоверно больше ($3,9 \pm 1,4$ мм против $2,9 \pm 1,4$, $p < 0,001$), канал ООС длиннее (14 ± 6 против 12 ± 6 , $p = 0,05$), чаще выявляли АМПП (45% против 12%, $p < 0,005$), значительно чаще диагностировали большее (≥ 4 мм) ООС (46% против 17%, $p \leq 0,001$). Протяженность канала ООС ≥ 1 см, а также выраженную степень шунтирования справа налево чаще верифицировали

у пациентов с КИ (78% против 55%, $p < 0,01$ и 16% против 5%, $p < 0,06$ соответственно), чем у обследованных с асимптомным ООС [34]. Почти идентичные результаты были представлены М. Komar и соавт. (2012) тремя годами позднее [33]. Таким образом, длинный канал ООС создает предпосылки к турбулентному току крови в нем и, следовательно, формированию тромбоза *in situ* [36].

R. Nakayama и соавт. установили, что у больных с КИ по сравнению с пациентами с установленной причиной ИИ диаметр ООС больше ($2,4 \pm 1,6$ против $1,6 \pm 0,9$, $p = 0,002$), а угол между нижней поллой веной и ООС меньше (29 ± 16 против 37 ± 14 , $p = 0,007$). Достоверно чаще у пациентов с КИ, чем у больных с установленной причиной ИИ, выявляли ООС диаметром ≥ 2 мм (19% против 6%, $p = 0,04$), протяженность канала ООС ≥ 10 мм (51% против 28%, $p = 0,01$), АМПП (40% против 12%, $p = 0,001$), гипермобильность межпредсердной перегородки (70% против 16%, $p = 0,001$), пролабирующий евстахийев клапан или сеть Киари (42% против 14%, $p = 0,001$), выраженное шунтирование справа налево в покое и на фоне маневра Вальсальвы (19% против 2%, $p = 0,004$ и 67% против 38%, $p = 0,001$ соответственно), угол между нижней поллой веной и ООС ≤ 10 градусов (25% против 8%, $p = 0,02$). На основании полученных данных была предложена шкала стратификации ООС, включившая пять показателей, отражающих степень высокого риска развития цереброваскулярных событий: протяженность канала ООС ≥ 10 мм, гипермобильность межпредсердной перегородки, пролабирование евстахийевого клапана или сети Киари, выраженное шунтирование справа налево при выполнении пробы Вальсальвы, а также угол между ООС и нижней поллой веной ≤ 10 градусов. Каждому из показателей был присвоен 1 балл, максимально 5 баллов [37].

Такие нарушения ритма сердца, как предсердная тахикардия и пароксизмальная фибрилляция предсердий, должны быть рассмотрены как причина КИ у пациентов с ООС. В исследовании K. Berthet и соавт. была установлена связь между уязвимостью предсердий, отражающей их аритмогенные свойства, и ДМПП у пациентов с КИ. Электрофизиологические признаки уязвимости предсердий достоверно чаще выявляли у больных с ООС и АМПП, чем у пациентов без таковых изменений (58% против 25%, $p < 0,02$) [38].

В трех рандомизированных исследованиях было установлено, что эндоваскулярное закрытие ООС снижает риск повторных ИИ [39–41]. Однако в исследованиях RESPECT и GOREREDUCE наибольшую пользу от закрытия ООС наблюдали у пациентов со значительным межпредсердным шунтированием на фоне большого ООС [39, 41]. Результаты данных исследований позволили предположить, что у пациентов с КИ и ООС маленького и среднего размера могут присутствовать другие потенциальные источники церебральной эмболии. Диастолическая дисфункция левого желудочка может приводить к ремоделированию левого предсердия, увеличению

его объема и тем самым увеличивать риск развития фибрилляции предсердий и снижения скорости кровотока в ушке левого предсердия с образованием тромботических масс [42, 43]. Таким образом, диастолическая дисфункция левого желудочка может быть маркером предсердной кардиопатии и фактором риска КИ. Так, в исследовании Y. Tateishi и соавт. было установлено, что у пациентов с КИ и ООС с межпредсердным шунтированием (≤ 25 микропузырьков в течение трех сердечных циклов) по сравнению с больными с некардиоэмболическим инсультом присутствуют маркеры кардиопатии большей степени выраженности, а именно: более высокие значения мозгового натрийуретического пептида, меньшая скорость кровотока в ушке левого предсердия и более высокие значения соотношения пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца [44].

В исследовании G. Rigatelli и соавт. было установлено, что у пациентов с ИИ на фоне ООС и АМП присутствует дисфункция левого предсердия (ЛП), что в результате создает патофизиологически схожие с фибрилляцией предсердий условия, благоприятствующие тромбообразованию. У больных с ООС и АМП были выявлены значительно повышенные резервуарная функция левого предсердия, а также его пассивное и активное опорожнения при одновременно сниженных кондуктивной функции и фракции выброса ЛП по сравнению со здоровыми респондентами. Параметры данных показателей не отличались от таковых у пациентов с фибрилляцией предсердий. Также было установлено, что данные изменения регрессировали полностью после транскатетерного закрытия ООС [45].

Удлинение *P*-волны на электрокардиограмме или межпредсердная блокада возникает, когда нарушена проводимость от правого предсердия к левому, обычно в точке, близкой к межпредсердной перегородке [46]. В свою очередь, межпредсердная блокада ассоциирована с фибрилляцией предсердий и дисфункцией левого предсердия [47, 48]. Проведение импульса из правого предсердия в левое происходит посредством дискретных коммуникаций, наиболее значимой из которых является пучок Бахмана, проходящий вдоль верхней части межпредсердной перегородки. V. Ariyaratnam и соавт. было высказано предположение, что растяжение или повышение давления в верхней части межпредсердной перегородки может приводить к дисфункции пучка Бахмана и, как следствие, формированию межпредсердной блокады проведения импульса [49]. Так, в исследовании P.E. Cotter и соавт. частота выявления межпредсердной блокады у пациентов с КИ и ООС была выше, чем у больных с КИ без ООС, а также у группы здоровых респондентов (46,3%, 21,4% и 15% соответственно) [50].

Гиперкоагуляционные состояния увеличивают риск тромбоза вен нижних конечностей, что может стать источником парадоксальной эмболии, а также могут быть причиной формирования

тромботических масс внутри канала ООС. Так, в исследовании V. Karttunen мутации фактора V Лейдена и гена протромбина были связаны с повышенным риском ИИ у пациентов с ООС (ОШ 12,4, 95% ДИ от 1,4 до 105,5, $p = 0,008$) [51]. Метаанализ C.V.B. Hviid и соавт. показал, что распространенность тромбофилии у пациентов с ООС колеблется от 3,3% до 47,1% [52].

Метаанализ шести рандомизированных исследований, посвященных изучению безопасности и эффективности транскатетерного закрытия ООС с целью вторичной профилактики ИИ, показал, что данная методика эффективнее, чем антитромботическая терапия, предотвращает повторные ИИ у пациентов с КИ, однако ассоциирована с повышенным риском развития эпизодов фибрилляции предсердий. Частота повторных ИИ у пациентов группы транскатетерного закрытия ООС по сравнению с пациентами, получавшими только антиагрегантную терапию, составила 1,9% и 4,7% соответственно. Эпизоды фибрилляции предсердий наблюдали у 4,9% больных, которым было выполнено транскатетерное закрытие ООС, и у 1% пациентов, получавших антитромботическую терапию [53]. Действующие в настоящее время рекомендации по вторичной профилактике ИИ регламентируют длительное применение антиагрегантной терапии и эндоваскулярное транскатетерное закрытие ООС с анатомическими особенностями высокого риска цереброваскулярных событий пациентами с КИ в возрасте от 18 до 60 лет. Анатомическими особенностями высокого риска принято считать признаки выраженного шунтирования справа налево, а также наличие АМП [54]. Следует отметить, что в настоящее время транскатетерное закрытие ООС в сочетании с антиагрегантной терапией у пациентов с КИ эффективнее предотвращает повторные ИИ по сравнению только с антиагрегантной терапией. Однако подобного превосходства транскатетерного закрытия ООС над варфаринотерапией не установлено, и вопрос остается открытым [40]. Также открытым остается вопрос выполнения данного оперативного вмешательства по закрытию ООС пациентам с КИ старше 60 лет, так как у данной когорты риск осложнений достигает 10,9% [55].

Заключение. Открытое овальное окно этиологически связано с КИ. Возможные механизмы ИИ у пациентов с ООС включают образование тромбов *in situ*, парадоксальную эмболию, а также предсердные аритмии. Транскатетерное эндоваскулярное закрытие ООС с анатомическими признаками высокого риска цереброваскулярных событий в сочетании с антиагрегантной терапией показано пациентам с КИ в возрасте от 18 до 60 лет как оптимальное средство вторичной профилактики ИИ. В настоящее время вопрос преимуществ закрытия ООС над антикоагулянтной терапией остается открытым.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Geva T., Martins J.D., Wald R.M. Atrial septal defects. *Lancet*. 2014;383(9932):1921–1932. PMID: 24725467 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62145-5)
2. Collado F.M.S., Poulin M.F., Murphy J.J., Jneid H., Kavinsky C.J. Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(12):e007146. PMID: 29910192 <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007146>
3. Aggeli C., Verveniotis A., Andrikopoulou E., Vavuranakis E., Toutouzas K., Tousoulis D. Echocardiographic features of PFOs and paradoxical embolism: a complicated puzzle. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;34(12):1849–1861. PMID: 29956022 <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1406-1>
4. Cohnheim J. Vorlesungenüberallgemeine Pathologie. Ein Handbuchfür Ärzte und Studierende. Berlin: Verlag von August Hirschwald; 1878.
5. Silvestry F.E., Cohen M.S., Armsby L.B. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(8):910–958. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015>
6. Hara H., Virmani R., Ladich E., Mackey-Bojack S., Titus J., Reisman M. et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(9):1768–1776. PMID: 16256883 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.038>
7. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. 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;59(1):17–20. PMID: 6694427 [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)60336-x](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60336-x)
8. Lechat P., Mas J.L., Lascault G., Loron P., Theard M., Klimczak M. et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N. Engl. J. Med.* 1988;318(18):1148–1152. PMID: 3362165 <https://doi.org/10.1056/NEJM19880503181802>
9. Webster M.W., Chancellor A.M., Smith H.J., Swift D.L., Sharpe D.N., Bass N.M. et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2(8601):11–12. PMID: 2898621 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92944-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92944-3)
10. Alsheikh-Ali A.A., Thaler D.E., Kent D.M. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke. Incidental or Pathogenic? *Stroke*. 2009;40(7):2349–2355. PMID: 19443800 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>
11. Steiner M.M., Di Tullio M.R., Rundek T., Gan R., Chen X., Liguori C. et al. Patent Foramen Ovale Size and Embolic Brain Imaging Findings Among Patients with Ischemic Stroke. *Stroke*. 1998;29(5):944–948. PMID: 9596240 <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.5.944>
12. He D., Li Q., Xu G., Hu Z., Li X., Guo Y. et al. Clinical and imaging characteristics of PFO-related stroke with different amounts of right-to-left shunt. *Brain Behav.* 2018;8(11):e01122. PMID: 30311435 <https://doi.org/10.1002/brb3.1122>
13. Schuchlenz H.W., Weihs W., Horner S., Quehenberger F. The Association between the Diameter of a Patent Foramen Ovale and the Risk of Embolic Cerebrovascular Events. *Am. J. Med.* 2000;109(6):456–462. PMID: 11042234 [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00530-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00530-1)
14. Lamy C., Giannesini C., Zuber M., Arquizan C., Meder J.F., Trystram D. et al. Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients with and Without Patent Foramen Ovale. The PFO-ASA Study. *Stroke*. 2002;33(3):706–711. PMID: 11872892 <https://doi.org/10.1161/hs0302.104543>
15. Lee J.Y., Song J.K., Song J.M., Kang D.H., Yun S.C., Kang D.W. et al. Association Between Anatomic Features of Atrial Septal Abnormalities Obtained by Omni-Plane Transesophageal Echocardiography and Stroke Recurrence in Cryptogenic Stroke Patients with Patent Foramen Ovale. *Am. J. Cardiol.* 2010;106(1):129–134. PMID: 20609660 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.025>
16. Meissner I., Khandheria B.K., Heit J.A., Petty G.W., Sheps S.G., Schwartz G.L. et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(2):440–445. PMID: 16412874 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.044>
17. Mojadidi M.K., Zaman M.O., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Patel N.K., Agarwal N. et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(9):1035–1043. PMID: 29495983 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.059>
18. Mas J.L. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and ischaemic stroke in young adults. *Eur. Heart J.* 1994;15(4):446–449. PMID: 8070468 <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060524>
19. Mas J.L., Arquizan C., Lamy C., Zuber M., Cabanes L., Derumeaux G. et al.; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(24):1740–1746. PMID: 11742048 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011503>
20. Schuchlenz H.W., Saurer G., Weihs W., Rehak P.J. Persisting Eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *Am. Soc. Echocardiogr.* 2004;17(3):231–233. PMID: 14981420 <https://doi.org/10.1016/j.echo.2003.12.003>
21. Meissner I., Whisnant J.P., Khandheria B.K., Spittell P.C., O’Fallon W.M., Pascoe R.D. et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Mayo Clin. Proc.* 1999;74(9):862–869. PMID: 10488786 <https://doi.org/10.4065/74.9.862>
22. Mojadidi M.K., Winoker J.S., Roberts S.C., Msaouel P., Zaman M.O., Gevorgyan R. et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography*. 2014;31(9):1036–1048. PMID: 24689727 <https://doi.org/10.1111/echo.12583>
23. Mojadidi M.K., Bogush N., Caceres J.D., Msaouel P., Tobis J.M. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiography*. 2014;31(6):752–758. PMID: 24372693 <https://doi.org/10.1111/echo.12462>
24. Ioannidis S.G., Mitsias P.D. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol.* 2020;11:567. PMID: 32670184 <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00567>
25. Yuan K., Kasner S.E. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: diagnosis and updates in secondary stroke prevention. *Stroke Vasc. Neurol.* 2018;3(2):84–91. PMID: 30022802 <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000173eCollection2018Jun>
26. Kottoor S.J., Arora R.R. Cryptogenic Stroke: To Close a Patent Foramen Ovale or Not to Close? *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2018;10:1179573518819476. PMID: 30574006 <https://doi.org/10.1177/1179573518819476eCollection2018>
27. Cramer S.C., Rordorf G., Maki J.H., Kramer L.A., Grotta J.C., Burgin W.S. et al. Increased Pelvic Vein Thrombi in Cryptogenic Stroke. Results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) Study. *Stroke*. 2004;35(1):46–50. PMID: 14657451 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB>
28. Liberman A.L., Daruwalla V.J., Collins J.D., Maas M.B., Botelho M.P., Ayache J.B. et al. Diagnostic yield of pelvic magnetic resonance venography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*. 2014;45(8):2324–2329. PMID: 24938843 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005539>
29. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am. Heart J.* 1986;112(1):141–145. PMID: 3728270 [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90692-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90692-7)
30. Tanislav C., Puille M., Pabst W., Reichenberger F., Grebe M., Nedelmann M. et al. High Frequency of Silent Pulmonary Em-

- bolism in Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Stroke*. 2011;42(3):822–824. PMID: 21257827 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.601575>
31. Kiernan T.J., Yan B.P., Cubeddu R.J., Rengifo-Moreno P., Gupta V., Inglessis I. et al. May–Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke*. 2009;40(4):1502–1504. PMID: 19182088 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527366>
32. Bang O.Y., Chung J.W., Lee M.J., Seo W.K., Kim G.M., Ahn M.J.; OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J. Stroke*. 2020;22(1):1–10. PMID: 32027788 <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278>
33. Komar M., Podolec P., Przewłocki T., Wilkołek P., Tomkiewicz-Pająk L., Motyl R. Transoesophageal echocardiography can help distinguish between patients with “symptomatic” and “asymptomatic” patent foramen ovale. *Kardiol. Po*. 2012;70(12):1258–1263. PMID: 23264244
34. Goel S.S., Tuzcu E.M., Shishebor M.H., de Oliveira E.I., Borek P.P., Krasuski R.A. et al. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *Am. J. Cardiol*. 2009;103(1):124–129. PMID: 19101242 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.08.036>
35. Holda M.R., Koziej M. Morphometric Features of Patent Foramen Ovale as a Risk Factor of Cerebrovascular Accidents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc. Dis*. 2020;49(1):1–9. PMID: 32097931 <https://doi.org/10.1159/000506433>
36. Pizzino F., Khandheria B., Carerj S., Oretto G., Cusmà-Piccione M., Todaro M.C. et al. PFO: button me up, but wait... comprehensive evaluation of the patient. *J. Cardiol*. 2016;67(6):485–492. PMID: 26917197 <http://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.01.013>
37. Nakayama R., Takaya Y., Akagi T., Watanabe N., Ikeda M., Nakagawa K. et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated with Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2019;32(7):811–816. PMID: 31130417 <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.03.021>
38. Berthet K., Lavergne T., Cohen A., Guize L., Bousser M.G., Le Heuzey J.Y. et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*. 2000;31(2):398–403. PMID: 10657412 <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.2.398>
39. Saver J.L., Carroll J.D., Thaler D.E., Smalling R.W., MacDonald L.A., Marks D.S. et al.; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N. Engl. J. Med*. 2017;377(11):1022–1032. PMID: 28902590 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>
40. Mas J.L., Derumeaux G., Guillon B., Massardier E., Hosseini H., Mechtouff L. et al.; CLOSE Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N. Engl. J. Med*. 2017;377(11):1011–1021. PMID: 28902593 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705915>
41. Søndergaard L., Kasner S.E., Rhodes J.F., Andersen G., Iversen H.K., Nielsen-Kudsk J.E. et al.; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N. Engl. J. Med*. 2017;377(11):1033–1042. PMID: 28902580 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707404>
42. Park H.K., Kim B.J., Yoon C.H., Yang M.H., Han M.K., Bae H.J. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Ischemic Stroke: Functional and Vascular Outcomes. *Stroke*. 2016;47(2):195–202. PMID: 27283279 <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01697>
43. Iwakura K., Okamura A., Koyama Y., Date M., Higuchi Y., Inoue K. et al. Effect of elevated left ventricular diastolic filling pressure on the frequency of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2011;107(3):417–422. PMID: 21257008 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.042>
44. Tateishi Y., Kanamoto T., Yamashita K., Hirayama T., Yoshimura S., Miyazaki T. et al. Biomarkers of Cardiac Dysfunction as Risk Factors in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc. Dis*. 2019;48(3–6):132–139. PMID: 31694016 <https://doi.org/10.1159/000504014>
45. Rigatelli G., Aggio S., Cardaioli P., Braggion G., Giordan M., Dell’avvocata F. et al. Left Atrial Dysfunction in Patients with Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm: An Alternative Concurrent Mechanism for Arterial Embolism? *JACC Cardiovasc. Interv*. 2009;2(7):655–662. PMID: 19628189 <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.05.010>
46. Kitkungvan D., Spodick D.H. Interatrial block: is it time for more attention? *J. Electrocardiol*. 2009;42(6):687–692. PMID: 19698951 <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.07.016>
47. Ariyarahaj V., Asad N., Tandar A., Spodick D.H. Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis. *Chest*. 2005;128(2):970–975. PMID: 16100193 <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.970>
48. Goyal S.B., Spodick D.H. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am. Heart J*. 2001;142(5):823–827. PMID: 11685169 <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.118110>
49. Ariyarahaj V., Spodick D.H. The Bachmann bundle and interatrial conduction. *Cardiol. Rev*. 2006;14(4):194–199. PMID: 16788332 <https://doi.org/10.1097/01.crd.0000195221.26979.2b>
50. Cotter P.E., Martin P.J., Pugh P.J., Warburton E.A., Cheriyan J., Belham M. Increased Incidence of Interatrial Block in Younger Adults with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2011;1(1):36–43. PMID: 22566981 <https://doi.org/10.1159/000327346>
51. Karttunen V., Hiltunen L., Rasi V., Vahtera E., Hillbom M., Factor V. Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2003;14(3):261–268. PMID: 12695749 <https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000061288.28953.c8>
52. Hviid C.V.B., Simonsen C.Z., Hvas A.M. Recurrence risk in patients with cryptogenic stroke, patent foramen ovale, and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haem*. 2019;119(11):1839–1848. PMID: 31378004 <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693739>
53. Turc G., Calvet D., Guerin P., Sroussi M., Chatellier G., Mas J.L.; CLOSE Investigators. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study. *J. Am. Heart Assoc*. 2018;7(12):e008356. PMID: 29910193 <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008356>
54. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockcroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D. et al. 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;52(7):e364–e467. PMID: 34024117 <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
55. Merkler A.E., Gialdini G., Yaghi S., Okin P.M., Iadecola C., Navi B.B. et al. Safety outcomes after percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale. *Stroke*. 2017;48(11):3073–3077. PMID: 28939677 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018501>