

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Пермский государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Мехряков Сергей Александрович**

**РОЛЬ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ, ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОПАТИИ  
И НЕСТЕНОЗИРУЮЩЕГО КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА  
В РАЗВИТИИ ЭМБОЛИЧЕСКОГО КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА**

3.1.24. – Неврология

3.1.20. – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук, доцент  
А. А. Кулеш  
доктор медицинских наук, доцент  
Л. И. Сыромятникова

Пермь 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1. Современные представления о криптогенном инсульте как междисциплинарной проблеме .....	17
1.1.1. Определение и эпидемиологическая характеристика криптогенного инсульта .....	17
1.1.2. Общая этиологическая характеристика криптогенного инсульта.....	18
1.2. Криптогенный эмболический инсульт как проявление цереброкардиоваскулярных взаимоотношений.....	19
1.2.1. Концепция эмболического криптогенного инсульта .....	19
1.2.2. Эпидемиологические и этиологические особенности эмболического криптогенного инсульта .....	21
1.3. Кардиоэмболия как причина эмболического криптогенного инсульта .....	23
1.3.1. Пароксизмальная фибрилляция предсердий .....	23
1.3.2. Предсердная кардиопатия как аспект цереброкардиальных взаимоотношений.....	25
1.4. Открытое овальное окно как причина парадоксальной эмболии и эмболического криптогенного инсульта .....	30
1.4.1. Эпидемиология открытого овального окна как проявление цереброкардиальных взаимоотношений, определяющих развитие инсульта .....	30
1.4.2. Анатомические особенности открытого овального окна и патогенез криптогенного инсульта. Трудности установления причинно-следственной связи наличия открытого овального окна с развитием криптогенного инсульта.....	31

1.4.3. Особенности клинической и нейровизуализационной картины эмболического криптогенного инсульта вследствие парадоксальной эмболии на фоне открытого овального окна .....	34
1.4.4. Спорные моменты современной инструментальной диагностики открытого овального окна .....	37
1.5. Нестенозирующий атеросклероз как причина эмболического криптогенного инсульта .....	39
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
2.1. Общая характеристика участников исследования, условия его проведения .....	43
2.2. Описание методов исследования .....	47
ГЛАВА 3. РОЛЬ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОПАТИИ В РАЗВИТИИ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА .....	59
3.1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов в зависимости от подтипа ишемического инсульта .....	59
3.2. Характеристика электрокардиографических маркеров предсердной кардиопатии в зависимости от подтипа инсульта .....	61
3.2.1. Анализ показателей ЭКГ покоя в острейшем периоде инсульта .....	61
3.2.2. 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ .....	63
3.3. Характеристика эхокардиографических показателей предсердной кардиопатии с анализом их взаимосвязи с клиническими, электрокардиографическими, лабораторными показателями .....	65
3.3.1. Сравнительная характеристика групп пациентов с ишемическим инсультом по эхокардиографическим показателям, отражающим функцию левого предсердия .....	65

3.3.2. Результаты корреляционного анализа эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и клинических параметров в группе пациентов с криптогенным инсультом.....	67
3.4. Оценка сывороточной концентрация NT-proBNP как маркера предсердной кардиопатии, ее взаимосвязь с клиническими параметрами .....	71
3.5. Определение пороговых значений эхокардиографических, ЭКГ-маркеров предсердной кардиопатии и концентрации NT-proBNP.....	73
3.5.1. ROC-анализ, определение чувствительности и специфичности .....	73
3.5.2. Стратификация пациентов с криптогенным инсультом в соответствии с полученными пороговыми значениями эхокардиографических показателей.....	74
3.6. Результаты корреляционного анализа электрокардиографических, эхокардиографических и сывороточных маркеров предсердной кардиопатии .....	76
3.6.1. Результаты корреляционного анализа показателей ЭКГ с эхокардиографическими маркерами предсердной кардиопатии и концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови .....	76
3.6.2. Результаты корреляционного анализа предсердной эктопической активности по данным суточного ХМ ЭКГ, NT-proBNP и эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии у пациентов с криптогенным инсультом.....	81
<b>ГЛАВА 4. РОЛЬ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ В РАЗВИТИИ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА.....</b>	<b>84</b>
4.1. Особенности эмболического криптогенного инсульта у пациентов с право-левым шунтом .....	84
4.1.1. Характеристика группы пациентов с право-левым шунтом .....	84

4.1.2. Категоризация пациентов с право-левым шунтом .....	87
4.2. Клинические, лабораторно-инструментальные показатели у пациентов с открытым овальным окном в сравнении с группами КЭИ и неКЭИ. Прогноз у пациентов с криптогенным инсультом.....	88
4.2.1. Особенности клинической и ультразвуковой картины у пациентов с открытым овальным окном .....	88
4.2.2. Нейровизуализационная характеристика у пациентов с открытым овальным окном .....	90
4.2.3. Сравнительная характеристика пациентов с открытым овальным окном, кардиоэмболическим и некардиоэмболическим инсультом .....	92
4.2.4. Корреляционный анализ.....	94
4.2.5. Классификация открытого овального окна по клинической значимости.....	94
4.2.6. Течение и прогноз болезни у пациентов с ишемическим инсультом на фоне открытого овального окна .....	96
 ГЛАВА 5. РОЛЬ НЕСТЕНОЗИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА, ПОРАЖЕНИЕ ОСТРОВКА ПРИ ЭМБОЛИЧЕСКОМ КРИПТОГЕННОМ ИНСУЛЬТЕ И ЕГО ФЕНОТИПЫ.....	98
5.1. Роль нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного инсульта.....	98
5.2. Роль поражения островка в установлении этиологии эмболического криптогенного инсульта .....	102
5.3. Клинические фенотипы эмболического криптогенного инсульта .....	105
ОБСУЖДЕНИЕ .....	109
ВЫВОДЫ .....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Клинический пример ООО-ассоциированного инсульта.....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Клинический пример ДМПП-ассоциированного инсульта.....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Клинический пример ЛАВМ-ассоциированного инсульта.....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Клинический пример эмболического криптогенного инсульта на фоне предсердной кардиопатии.....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Клинический пример эмболического криптогенного инсульта на фоне нестенозирующего каротидного атеросклероза.....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Диагностический алгоритм поиска скрытой ФП при эмболическом криптогенном инсульте и направления вторичной профилактики.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Диагностический алгоритм поиска НСКА при ЭКИ и направления вторичной профилактики.....	167
ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Диагностический алгоритм поиска у пациентов с ЭКИ моложе 55 лет и направления вторичной профилактики.....	168

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Криптогенный инсульт (КИ) является ярким примером междисциплинарной проблемы кардионеврологии. КИ диагностируется в ситуации, когда этиология мозговой катастрофы осталась неизвестной, несмотря на проведение достаточного обследования [1], что имеет место у каждого 3–4-го пациента с ишемическим инсультом (ИИ) [2]. Существенная гетерогенность подгруппы пациентов с КИ обусловлена отсутствием единых алгоритмов обследования и различной информативностью диагностических методов, доступных тому или иному медицинскому учреждению. Результаты исследований, проведенных в рамках концепции эмболического КИ (ЭКИ) (англоязычная литература – embolic stroke of undetermined source – ESUS), позволяют предположить, что простой алгоритмизации диагностического процесса недостаточно для выявления причины инсульта, и во многом успешность обследования определяется таргетностью его применения [3]. В то же время подходы к вторичной профилактике ИИ начинают все больше отвечать требованиям персонафицированной медицины и включают достаточно широкий спектр перспективных направлений, в числе которых эндоваскулярная окклюзия открытого овального окна (ООО) [4], высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия [5], использование агрессивной антитромбоцитарной комбинированной антитромботической и антикоагулянтной терапии [6; 7]. Известно, что этиология ЭКИ может быть обусловлена кардиоэмболией на фоне невыявленного эмбологенного источника в сердце, аортоартериальной, парадоксальной, а также канцер-ассоциированной эмболией [8], однако существующие знания о патогенетических механизмах КИ являются неполными и противоречивыми.

Особую значимость в отношении тактики ведения пациента с ЭКИ имеет скрытая фибрилляция предсердий (ФП). В случае ее выявления показано назначение оральных антикоагулянтов, что на 66 % снижает риск повторного инсульта [9]. Однако поиск скрытой ФП при ЭКИ представляет собой

чрезвычайно сложную задачу: например, проведение стандартного суточного холтеровского мониторирования сердечного ритма позволяет обнаружить кардиальную аритмию только у 2,6 % пациентов [10]. Совершенствование технологий в последние годы дает возможность мониторировать сердечный ритм в течение нескольких лет путем подкожной имплантации петлевого регистратора электрокардиограммы (ЭКГ) [11]. Однако данный подход неоднозначен с точки зрения клинической пользы [12; 13], является инвазивным, сопряжен со значительными финансовыми затратами, что делает его малодоступным в реальной клинической практике. Оптимизация подходов в верификации кардиального источника ЭКИ возможна при таргетном применении продленного мониторирования ЭКГ только у тех пациентов, которые имеют высокий риск обнаружения ФП в связи с наличием признаков предсердной кардиопатии (ПК) [14]. В соответствии с концепцией ПК на сегодняшний день проводится активный поиск факторов, наличие которых указывает на существенные шансы обнаружения ФП, а именно суправентрикулярные пароксизмы высокой частоты, предсердная экстрасистолия, ЭКГ-вариабельность зубца Р, повышение уровня про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (NT-proBNP), увеличение размеров левого предсердия (ЛП) и некоторые другие [15]. Однако их значимость в определении этиологии ЭКИ и установлении показаний для анти тромботической терапии в условиях реальной клинической практики до настоящего времени не определена.

Открытое овальное окно является самой распространенной кардиальной аномалией и встречается по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у каждого четвертого индивида во взрослом возрасте и обуславливает 95 % всех случаев право-левого шунта (ПЛШ) [16]. Открытое овальное окно служит важной потенциальной причиной ЭКИ, особенно у пациентов молодого и среднего возраста [17; 18]. До 2017 года роль аномалии в развитии инсульта считалась спорной, однако после опубликования результатов исследований CLOSE, REDUCE, RESPECT и DEFENSE-PFO наступил этап активного поиска ООК и его эндоваскулярного закрытия [19]. Современный период характеризуется



формированием более взвешенного отношения к данному феномену, что требует оптимизации подходов к выявлению сердечной аномалии, уточнению ее роли в развитии ИИ, в том числе с учетом возрастной категории пациента.

Интенсивно накапливаются данные, свидетельствующие, что причиной ЭКИ может быть другая сердечно-сосудистая патология в виде стеноза <50 % при наличии атеросклеротической бляшки (АСБ) высокого риска – симптомный нестенозирующий (субстенотический) атеросклероз [20]. При этом уязвимость АСБ определяется в первую очередь ее фенотипом, включающим такие характеристики, как изъязвление, кровоизлияния, разрыв фиброзной капсулы, богатое липидами ядро и другие [21; 22]. Несмотря на то что оптимальной модальностью для оценки фенотипа бляшки является магнитно-резонансная томография (МРТ), невозможность использования данного метода в рутинной практике большинства сосудистых центров ограничивает его перспективы и создает предпосылки для дальнейшего изучения потенциала ультразвукового исследования (УЗИ), доступность которого несравненно выше.

Таким образом, изучение роли ПК, парадоксальной эмболии (ПЭ) и нестенозирующего каротидного атеросклероза (НСКА) у пациентов в остром периоде ЭКИ является актуальной задачей современной неврологии и кардиологии, что обосновывает необходимость проведения соответствующих исследований.

**Цель исследования** – проанализировать цереброкардиальные взаимоотношения в виде парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного инсульта.

Для реализации цели исследования поставлены следующие **задачи**:

1. Представить клиническую, нейровизуализационную и эхографическую характеристику эмболического криптогенного инсульта.
2. Изучить функциональные и морфологические характеристики левого предсердия у пациентов с ИИ и значение предсердной кардиопатии в развитии эмболического криптогенного инсульта.

3. Исследовать анатомические и функциональные особенности внутрисердечных шунтов у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом и их взаимосвязь с клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами, характеризующими течение заболевания и сердечно-сосудистый профиль пациентов.

4. Проанализировать фенотипические характеристики атеросклеротических бляшек при нестенозирующем каротидном атеросклерозе у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом.

5. На основании полученных данных представить фенотипическую классификацию эмболического криптогенного инсульта и разработать алгоритмы этиологического поиска.

**Гипотеза исследования.** Проведение расширенного диагностического поиска у пациентов с ЭКИ позволяет определить цереброкардиальную интерпозицию ООС, ПК и НСКАС. Дальнейшее фенотипирование с идентификацией потенциальных кардиальных и артериальных источников эмболии аргументирует таргетное дообследование с дальнейшим выбором профилактического вектора, исходя из вероятностной модели, что в итоге способствует снижению резидуального риска инсульта и других сердечно-сосудистых событий.

### **Научная новизна и теоретическая значимость исследования**

Впервые на основании анализа группы с кардиэмболическим инсультом определен комплекс диагностических критериев предсердной кардиопатии, который включал функциональные и морфологические параметры левого предсердия, про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа. Данные диагностические критерии впервые опробованы на группе пациентов с криптогенным инсультом, установлена взаимосвязь данных показателей с изменениями электрической активности левого предсердия. Впервые предложен алгоритм комплексной оценки выявления целевой группы пациентов для продленного мониторинга ЭКГ.

Одним из инновационных направлений работы явилось установление различий сердечно-сосудистого статуса у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом в зависимости от наличия/отсутствия сердечной аномалии – право-левого шунта/открытого овального окна. Так, у пациентов с ишемическим инсультом на фоне право-левого шунта/открытого овального окна в анамнезе наблюдается меньшая частота перенесенного инсульта, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа в ассоциации с более молодым возрастом и низким суммарным сердечно-сосудистым риском.

Другим инновационным направлением работы является определение клиничко-анамнестических особенностей ишемического инсульта на фоне право-левого шунта/открытого овального окна в виде малого или умеренного неврологического дефицита, наличия преимущественно мелких очагов инфаркта головного мозга, частого поражения вертебробазилярного бассейна, наличия в анамнезе предрасполагающих или провоцирующих факторов у 50 % пациентов.

Впервые у пациентов с КИ дана комплексная оценка анатомических особенностей сердечной аномалии – открытого овального окна у пациентов с ишемическим инсультом на фоне право-левого шунта, выражающихся в преобладании сложного типа открытого овального окна, его среднего диаметра, наличии в четверти случаев анатомических признаков высокого риска.

Дополнительной новизной исследования явилось установление того, что нестенозирующий каротидный атеросклероз и предсердная кардиопатия являются основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом, составляют половину фенотипической структуры эмболического криптогенного инсульта.

Впервые доказано, что стеноз инсульт-ассоциированной сонной артерии в диапазоне от 30 до 49 % при эмболическом криптогенном инсульте двукратно превалирует на стороне инфаркта в сравнении с противоположной стороной и наблюдается в 37 % случаев.

Впервые продемонстрировано, что цереброкардиальные взаимоотношения при кардиоэмболическом инсульте характеризуют вовлечение в очаг инфаркта

островка, что может рассматриваться в качестве радиологического маркера кардиальной эмболии.

### **Практическая значимость работы**

Аргументирована целесообразность проведения структурированного и интенсивного кардиологического диагностического поиска у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом с целью идентификации потенциальных источников эмболии и подбора персонифицированной вторичной профилактики.

Опробован в ежедневной клинической практике ступенчатый подход к выявлению парадоксальной эмболии и ее причины у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом, включающий проведение транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой и чреспищеводной эхокардиографией.

Внедрены в работу регионального сосудистого центра клиничко-диагностические алгоритмы, позволяющие классифицировать открытое овальное окно как эмболический источник низкого, среднего и высокого риска с целью выбора метода вторичной профилактики.

Обоснована необходимость детального анализа сердечно-сосудистых маркеров эмбологенности при эмболическом криптогенном инсульте: фенотипа атеросклеротической бляшки при наличии нестенозирующего каротидного атеросклероза с редукцией просвета 30–49 % и фракции опорожнения левого предсердия при подозрении на кардиальный механизм развития ишемического инсульта.

Определены пороговые значения, чувствительность и специфичность маркеров предсердной кардиопатии (фракция опорожнения левого предсердия, функциональный индекс левого предсердия, про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа, индекс объема и диаметр левого предсердия) при дифференциации кардиоэмболического и некардиоэмболического механизмов развития ишемического инсульта, что необходимо для последующего таргетного проведения пролонгированного мониторинга ЭКГ и выявления большего числа пациентов с кардиоэмболией.

Обоснована информативность оценки поражения островка при проведении МРТ головного мозга как радиологического маркера кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта.

Разработаны диагностические алгоритмы определения потенциальных источников эмболического криптогенного инсульта, применение которых возможно уже в рамках первого этапа оказания медицинской помощи пациентам с ишемическим инсультом и позволяет существенно модифицировать подходы к вторичной профилактике.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При сравнительной характеристике пациентов с верифицированными кардиоэмболическим и некардиоэмболическим подтипами инсульта определены пороговые значения ультразвуковых и лабораторных параметров предсердной кардиопатии. Комплексная оценка электрокардиографических, эхокардиографических параметров, про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом позволяет верифицировать предсердную кардиопатию и сформировать группу для углубленного поиска скрытой фибрилляции предсердий.

2. Открытое овальное окно выявляется в 77 % случаев ишемического инсульта на фоне право-левого шунта, характеризуется преобладанием сложного типа, среднего диаметра, в четверти случаев обладает анатомическими признаками высокого риска, у трети пациентов сочетается с аневризмой межпредсердной перегородки и у трех из четырех пациентов может рассматриваться в качестве кардиоэмболического источника среднего и высокого риска.

3. Основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом являются нестенозирующий каротидный атеросклероз и предсердная кардиопатия с нарушением насосной, кондуктивной и резервуарной функций левого предсердия, что определяет доминирование атеросклеротического и кардиального фенотипов в этиологической структуре у половины пациентов.

## **Связь диссертационной работы с научными программами**

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №7 от 14.04.2021). Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

## **Личный вклад диссертанта в исследование**

Автором самостоятельно проведен обзор литературных научных данных по вопросам диссертации, сформулирована гипотеза и осуществлен дизайн научного исследования, определены его цель и задачи, сформирована клиническая и лабораторно-инструментальная база данных пациентов, включенных в исследование. Диссертантом самостоятельно проведены инструментальное (ультрасонографическое) обследование пациентов, выполнена статистическая обработка материала, осуществлена подготовка публикаций по теме диссертационной работы.

За помощь в реализации исследования выражаем благодарность канд. мед. наук, доценту кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом рентгенологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России Дробахе Виктору Евгеньевичу, старшему научному сотруднику НИУ «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ – Пермь) Куликовой Софье Петровне и младшему научному сотруднику НИУ «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ – Пермь) Собянину Кириллу Валентиновичу. Искреннюю благодарность выражаем главному врачу ГАУЗ ПК ГКБ № 4 канд. мед. наук Ронзину Андрею Владимировичу за создание оптимальных условий для проведения научного исследования.

## **Апробация работы**

Материалы работы доложены и обсуждены на следующих конференциях и конгрессах: межрегиональная ежегодная научно-практическая конференция

«Неврологические чтения в Перми, посвященная 150-летию со дня рождения В.П. Первушина» (Пермь, 2019); научно-практическая конференция «Криптогенный инсульт – современное состояние проблемы» (Пермь, 2019); международный конгресс по эхокардиографии EuroEcho (Вена, 2019); научно-практическая конференция «Вопросы оказания медицинской помощи при остром ишемическом инсульте, остром коронарном синдроме, фибрилляции предсердий» (Пермь, 2020); межрегиональная ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Неврологические чтения в Перми», посвященная памяти профессора Ю.И. Кравцова (Пермь, 2020); международный онлайн-конгресс European Stroke Organisation-World Stroke Organisation (Вена, 2020); научно-практическая конференция «Трудный пациент в практике врача кардиолога, невролога, сердечно-сосудистого хирурга» (Пермь, 2021); научно-практическая онлайн-конференция «Атеротромботический инсульт: как распознать и эффективно защитить пациента» (Москва, 2021); научно-практическая онлайн-конференция «Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии, методы хирургической и медикаментозной профилактики» (Москва, 2021).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 13 печатных работ, включая восемь статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, семь статей в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, одна монография. Получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ дифференциальной диагностики подтипов криптогенного инсульта» № 2020141482 от 15.12.2020 года.

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в реабилитационный процесс региональных сосудистых центров ГАУЗ ПК ГКБ №4 и ГБУЗ ПК «ГКБ им. С.Н. Гринберга». Полученные результаты используются в лекционном

курсе, при проведении практических занятий клинических ординаторов и курсантов кафедр неврологии и медицинской генетики (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор Ю.В. Каракулова), пропедевтики внутренних болезней № 1 (зав. кафедрой – д-р мед наук, профессор В. Ю. Мишланов) ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы с результатами собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 23 работы отечественных авторов и 174 зарубежных ученых. Исследование иллюстрировано 46 таблицами и 25 рисунками.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления о криптогенном инсульте как междисциплинарной проблеме

#### *1.1.1. Определение и эпидемиологическая характеристика криптогенного инсульта*

Криптогенный инсульт диагностируется в ситуации, когда этиология мозговой катастрофы осталась неизвестной, несмотря на проведение достаточного обследования [2; 23]. Доля пациентов с КИ в том или ином исследовании напрямую зависит от используемой патогенетической классификации и уменьшается при применении более новых и детализированных систем, таких как Causative Classification System – CCS и ASCOD [24; 25], по сравнению с TOAST, согласно которой КИ диагностируется у 16–39 % пациентов [2; 8]. При стандартном обследовании КИ выявляется у 20–30 % больных, тогда как при расширенном исследовании в специализированных центрах – у 10–15 % пациентов [8; 26]. КИ чаще наблюдается у пациентов в возрасте 50 лет и старше по сравнению с более молодыми больными [27]. По результатам крупнейшего популяционного исследования, проведенного на основе когорты Oxford Vascular Study (OXVASC) ( $n = 2555$ ), КИ установлен с использованием классификации TOAST у 32 % пациентов [28].

В целом считается, что кратко- и среднесрочный риск рецидива при КИ имеет промежуточное значение между высоким риском при атеротромботическом и низким риском при лакунарном инсульте [29]. Так, частота повторного инсульта у пациентов с перенесенным КИ составляет через 3 месяца 3,7–5,6 %, через 2 года – 14,0–20,0 %, а через 5 лет достигает 33,0 % [30–32]. Смертность и инвалидизация в течение 6 месяцев при КИ не отличаются от соответствующих показателей больных с некардиоэмболическим инсультом. Это справедливо и в отношении частоты повторного инсульта в течение 10 лет – 32 % против 27 % соответственно [33]. При этом в ранних работах отмечалась меньшая тяжесть клинических проявлений, инвалидизация, смертность и частота повторных инсультов при КИ [34].

Таким образом, доля криптогенного инсульта среди ИИ является значимой и составляет от 10 до 40 % [8; 26; 35]. Сложность определения этиологии КИ ведет к снижению эффективности подбора вторичной профилактики, что определяет высокий риск развития повторного инсульта, в том числе инвалидизирующего и фатального. Указанные черты КИ определяют социальную значимость данного состояния.

### ***1.1.2. Общая этиологическая характеристика криптогенного инсульта***

По данным ряда авторов [33; 34], у пациентов с КИ выявлена меньшая частота атеросклеротических факторов риска по сравнению с больными с атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим инсультом. В целом представленность сердечно-сосудистых факторов риска оказалась значительно ниже в группе КИ. Примечательно, что в сравнении с больными с некардиоэмболическим инсультом (атеротромботическим и лакунарным) у пациентов с КИ частота встречаемости эхокардиографических аномалий низкого риска, а также пароксизмальная ФП и кардиоэмболические события в течение периода наблюдения были сопоставимыми. Таким образом, исследования не позволили выявить в КИ черты основных трех вариантов инсульта, что может указывать на его гетерогенность или неполное обследование части пациентов.

В работе S. Ryoo и соавт. (2016) криптогенный эмболический инсульт (КЭИ) диагностирован после углубленного исследования у 8 % пациентов с ИИ всех возрастных групп, у 48 % из них причиной ИИ послужила аномалия развития сердца в виде ООО, у 40 % – пароксизмальная форма ФП и у оставшихся 14 % пациентов – атерома дуги аорты (АДА) [36].

Этиология КИ зависит от возраста: так, у пациентов в возрасте 18–30 лет основным этиологическим фактором служит диссекция, а также имеют значение тромбофилии и врожденные аномалии сердца [37]. По данным Л.А. Добрыниной и Л.А. Калашниковой, у больных в возрасте 18–45 лет, обследованных в неврологическом отделении Научного центра неврологии в течение 2003–2016 годов,

наиболее частыми причинами КИ явились: диссекция (28 %), кардиогенная эмболия (12 %), антифосфолипидный синдром (11 %), коагулопатии неуточненного генеза (6 %) и изолированный церебральный артериит (5 %). После исключения данных факторов истинный КИ диагностирован у 25 % больных, причем у половины из них клинические симптомы были типичны для диссекции, однако отсутствие ее инструментального подтверждения в остром периоде инсульта не позволило отнести данные случаи в разряд инсультов с установленной этиологией [38]. Условно считается, что в возрастном интервале от 31 до 60 лет в этиологическом ландшафте КИ на первый план выступают ранний атеросклероз и приобретенные структурные заболевания сердца, а у лиц старше 60 лет – скрытая ФП [37].

Таким образом, вопрос понимания этиологической структуры КИ в различных возрастных группах остается сложным и малоисследованным, находится на стыке нескольких специальностей, в первую очередь – неврологии и кардиологии. С учетом особенностей российской популяции как популяции очень высокого сердечно-сосудистого риска (СС-риска) [39] определение диагностических подходов в верификации этиологии КИ является значимым для клинической практики, определяет точность и эффективность вторичной профилактики.

## **1.2. Криптогенный эмболический инсульт как проявление цереброкардиоваскулярных взаимоотношений**

### ***1.2.1. Концепция эмболического криптогенного инсульта***

В рамках клинических исследований и, в меньшей степени, рутинной практики используется концепция ЭКИ. Первоначально термин «эмболический инсульт с неопределенным источником эмболии» (ESUS) был предложен в 2014 году R.G. Hart и соавт. [8]. Предпосылкой для внедрения данного понятия послужило представление о том, что большинство нелакунарных инсультов являются эмболическими, и основными источниками эмболии служат: левые камеры сердца, митральный и аортальный клапаны (кардиогенная эмболия),

проксимальные мозговые артерии или дуга аорты (артериогенная и аортогенная эмболия) и вены (парадоксальная эмболия).

Однако, помимо «больших» причин эмболического (или тромбоземболического) инсульта, к которым в первую очередь относят такие сердечно-сосудистые состояния, как ФП, тромбоз левых камер сердца, гемодинамически значимые стенозы прецеребральных и церебральных артерий, также существует множество «малых», или эмболических источников низкого риска. В результате формируется широкий спектр потенциальных механизмов ЭКИ, включающий:

1) кардиоэмболию на фоне источников низкого риска (миксоматозная дегенерация с пролапсом митрального клапана, кальцификация митрального кольца, стеноз аортального клапана, кальцификация аортального кольца, предсердная асистолия и синдром слабости синусового узла, неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии (пробежки), стаз крови в ушке левого ЛП, аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), сеть Хиари, умеренная систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), некомпактный миокард и эндомиокардиальный фиброз левого желудочка) и пароксизмальной ФП;

2) артериогенную эмболию на фоне нестабильных, нестенозирующих АСБ прецеребральных артерий или диссекции;

3) аортогенную эмболию на фоне уязвимой атеромы дуги или нисходящего отдела аорты;

4) парадоксальную эмболию на фоне ООС, дефекта межпредсердной перегородки (МПП) или легочной артериовенозной фистулы;

5) канцер-ассоциированную эмболию вследствие гиперкоагуляции, небактериального тромботического эндокардита и формирования опухолевых эмболов [40; 41].

Источники кардиоэмболии низкого риска важны как потенциальная причина инсульта на популяционном уровне, однако оценка их этиологической роли в клинической практике у конкретного больного затруднительна.

Диагноз ЭКИ устанавливается при наличии нелакунарного инфаркта в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями (стеноз < 50 %), отсутствием больших источников кардиальной эмболии и иных специфических причин инсульта [8]. Минимальный объем обследования, необходимый для установления ЭКИ, включает: КТ или МРТ головного мозга, ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) не менее 24 часов, исследование экстра- и интракраниальных артерий, кровоснабжающих зону инфаркта, при помощи селективной, МР- или КТ-ангиографии или дуплексного сканирования (ДС) в сочетании с транскраниальной доплерографией (ТКДГ). Необходимо отметить, что столь широкое обследование проводится лишь в небольшой части сосудистых отделений, особенно редко – у пациентов пожилого и старческого возраста, что создает трудности для этиологической оценки КИ в рамках концепции ESUS в нашей стране.

Таким образом, выявление как «больших», так и «малых» причин ЭКИ находится в зоне тесного междисциплинарного взаимодействия кардиолога и невролога, экономическая затратность и сложность диагностического поиска требуют разработки упрощенных алгоритмов.

### ***1.2.2. Эпидемиологические и этиологические особенности эмболического криптогенного инсульта***

Эмболический криптогенный инсульт устанавливается у 80–90 % пациентов с КИ, занимает 9–25 % в структуре инсульта в целом (в среднем у каждого шестого пациента), встречается у 24 % пациентов моложе 50 лет и у 15 % больных в возрасте 50 лет и старше. По данным зарубежных исследований, средний возраст пациентов с ЭКИ составляет 65 лет, 42 % из них – женщины. Потенциальные малые источники эмболии обнаруживаются у 63 % пациентов молодого возраста в сравнении с 77 % больных старших возрастных групп. Позитивной чертой ЭКИ является присущий ему малый неврологический дефицит. Около 86 % пациентов с ЭКИ принимают для

вторичной профилактики антиагреганты, при этом частота повторного инсульта составляет 4,5 % в год [36; 37; 42; 43].

Исследования по оценке представленности потенциальных источников эмболии при ЭКИ малочисленны и, по нашим данным, отсутствуют применительно к российской популяции больных с ЭКИ. Так, G. Ntaios и соавт. (2019) предпринята попытка описать частоту встречаемости потенциальных источников эмболии у пациентов с ЭКИ ( $n = 800$ ) [44]. В качестве критериев потенциальных источников эмболии авторами рассматривались атриомегалия (расширение ЛП по ЭхоКГ или увеличение диаметра ЛП ( $> 38$  мм для женщин и  $> 40$  мм для мужчин)), наличие суправентрикулярной экстрасистолии на ЭКГ, выполненной в течение госпитализации, поражение артерий (любая ипсилатеральная АСБ со стенозом  $< 50$  % или АДА). Патология ЛЖ диагностировалась на основании снижения фракции выброса  $< 35$  %, гипертрофии ЛЖ или сердечной недостаточности, обусловленной патологией левых камер по данным ЭхоКГ или наличием гипертрофии ЛЖ по ЭКГ (индекс Соколова  $\geq 35$  мм). Клапанная патология сердца включала умеренные и тяжелые стенозы или недостаточность митрального или аортального клапанов по эхокардиографическим данным. В процессе исследования авторы обнаружили, что наиболее частыми потенциальными источниками эмболии служат: поражение ЛЖ; поражение артерий и проаритмогенная активность в виде наличия суправентрикулярных экстрасистол на ЭКГ, которые наблюдались у 54,4; 48,5 и 45 % пациентов соответственно. Большинство пациентов (65,5 %) имели более одного потенциального источника, тогда как лишь у 29,7 % больных обнаружен один, а у 4,8 % – ни одного источника эмболии. У 31,1 % обследованных выявлены 3 и более потенциальных источника эмболии, и в среднем каждый пациент имел по 2 источника [44].

Таким образом, возможно утверждать, что бремя больших и малых причин эмболии отражает уровень СС-риска, который доказанно характеризуется как очень высокий применительно к российской популяции [39], что затрудняет перенос данных зарубежных исследований у больных ЭКИ и требует самостоятельной независимой оценки.

### **1.3. Кардиоэмболия как причина эмболического криптогенного инсульта**

#### ***1.3.1. Пароксизмальная фибрилляция предсердий***

В соответствии с мнением экспертов, под ФП понимается эпизод предсердной аритмии с исчезновением зубца Р длительностью 30 секунд и более. Более короткие эпизоды трактуются как неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии [45]. «Предсердные пробежки» выявляются у 44 % пациентов в остром периоде ишемического инсульта [46], и их клиническое значение окончательно не определено.

Клинически явная ФП служит причиной каждого четвертого инсульта и не представляет проблем при установлении его подтипа и планирования вторичной профилактики. При этом у 15 % больных ФП известна на момент возникновения инсульта, еще у 8 % пациентов она впервые обнаруживается на ЭКГ при поступлении в стационар [47]. Дополнительно у 5 % обследованных ФП демаскируется путем дополнительной телеметрии или 24-часового холтеровского мониторирования в стационаре [47], что определяет переход ЭКИ в кардиоэмболический подтип ИИ. Совершенствование технологий в последние годы позволяет мониторировать сердечный ритм от года до 3 лет и дольше путем подкожной имплантации петлевого регистратора ЭКГ, а также за счет использования искусственных водителей ритма.

Оптимальная длительность мониторинга ЭКГ у пациентов с КИ варьируется в зависимости от конкретных рекомендаций. Анализ 16 клинических руководств и 7 соглашений экспертов показал, что минимальная продолжительность ЭКГ-мониторинга составляет 24 часа [48]. В рекомендациях по поиску ФП после инсульта указано (AF-SCREEN), что пациентам с ИИ или ТИА должен быть проведен ЭКГ-мониторинг длительностью не менее 72 часов [49]. В соответствии с рекомендациями АНА/ASA 2021 года, пациентам с КИ показан длительный мониторинг сердечного ритма при помощи мобильных устройств для телеметрии, петлевых регистраторов или других технологий [50].

Частота выявления ФП зависит от длительности интракардиального мониторинга и возраста пациентов: < 6 месяцев – 5 % пациентов, 6–12 месяцев – 21 %, 12–24 месяцев – 26 %, > 24 месяцев – 34 % [11]. При этом информативность мониторирования возрастает при его таргетном использовании на основании наличия признаков предсердной кардиопатии [14].

Сравнительно высокая вероятность выявления первого эпизода ФП после инсульта связана с наличием одного или нескольких из следующих факторов:

- возраст  $\geq 75$  лет;
- $\geq 480$  наджелудочковых экстрасистол за сутки;
- эпизод предсердной тахикардии  $\geq 20$  сердечных циклов;
- повышенные концентрации предсердных натрийуретических пептидов BNP > 100 пг/мл и/или NT-proBNP > 400 пг/мл;
- диаметр ЛП > 45 мм;
- этиология инсульта в виде артериоартериальной эмболии;
- КИ или ЭКИ;
- кардиальные причины иные, нежели ФП [51].

Представляет интерес тестирование гипотезы о диагностической значимости эхокардиографических показателей, отражающих функцию левого предсердия (фракция опорожнения левого предсердия (left atrial emptying fraction – LAEF), индекс функции левого предсердия (left atrial function index – LAFI)) [52], которые в комплексной оценке наряду с ЭКГ, лабораторными, морфологическими параметрами могут быть рассмотрены в качестве критерия диагноза ПК. Важно отметить, что необходимость ранней диагностики ПК обусловлена не только установлением причины ИИ, назначением вторичной профилактики инсульта, но также и глобальной оценки риска развития ФП и/или тромбообразования в предсердии, установлении показаний для назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) с целью первичной профилактики эмболического события.

Таким образом, применительно к КИ проблемность ФП должна рассматриваться в двух аспектах. Во-первых, определение показаний для затратного продленного мониторинга с целью выявления клинически



подтвержденного 30-секундного или более длительного пароксизма ФП, оценки бремени предсердной эктопической активности. Во-вторых, определение значимости в развитии КЭИ предсердных эпизодов высокой частоты с последующим решением о вторичной профилактике в виде назначения антикоагулянтной терапии. На наш взгляд, стратегия максимальной пролонгации ЭКГ-мониторинга и использования петлевых регистраторов у всех пациентов с КИ в настоящее время неосуществима по причине отсутствия достаточных технических возможностей. При этом перспективным является таргетный краткосрочный (24–72 часа) ХМ-ЭКГ, доступный для пациентов с КИ в условиях стационара, с повышением предтестовой вероятности выявления ФП за счет диагностики ПК. Соответствующих исследований в нашей стране ранее не проводилось.

### ***1.3.2. Предсердная кардиопатия как аспект цереброкардиальных взаимоотношений***

Несмотря на то что ФП длительное время рассматривалась в качестве непосредственной причины тромбообразования и кардиоэмболии, ряд исследований, в частности ASSERT (Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial; мониторинг при помощи имплантированного пейсмекера у 2580 пациентов  $\geq 65$  лет с артериальной гипертензией без ФП), демонстрирует, что лишь у малой доли больных пароксизм ФП по времени совпадает с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) [53]. Согласно современным данным, выявление ФП в течение года от индексного события должно рассматриваться как этиологический фактор инсульта с последующей инициацией антикоагулянтной терапии. Поэтому высказано предположение, что ФП может быть маркером предсердной дисфункции или «кардиопатии», которая, в свою очередь, служит прямой причиной эмболических событий [54].

Концепция ПК (кардиомиопатии, атриопатии) заключается в том, что под воздействием различных этиологических факторов происходит развитие механической дисфункции и прокоагуляторных изменений, что приводит к

возникновению инсульта, а посредством электрической дисфункции и фиброза – к возникновению и прогрессированию ФП, что, в свою очередь, замыкает порочный круг патогенеза инсульта [55].

Современное представление о формировании ФП отражает многофакторную природу данного состояния [45; 56], также не вызывает сомнений идея, что аналогичные механизмы, но на более раннем этапе, определяют формирование субстрата предсердной кардиопатии [54; 55; 57].

Различные этиологические факторы, такие как коронарная болезнь сердца, ожирение, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия (АГ), возраст и генетическая предрасположенность, вызывают комплекс патофизиологических изменений в предсердиях, включая формирование фиброза в ответ на растяжение камер, жировую инфильтрацию, воспаление, сосудистое ремоделирование, ишемию, дисфункцию ионных каналов и нарушения транспорта ионов  $Ca^{2+}$ . Эти изменения усиливают как эктопическую активность, так и нарушения проводимости, способствуя развитию или поддержанию ФП. Некоторые из данных изменений связаны с возникновением состояния гиперкоагуляции на фоне ФП. К примеру, снижение сократительной способности уменьшает локальное напряжение сдвига эндотелия, которое увеличивает экспрессию ингибитора активатора плазминогена (РАI-1). В свою очередь воспаление, индуцированное ишемией, усиливает экспрессию молекул адгезии эндотелия или способствует деструктуризации эндотелиальных клеток, что приводит к воздействию тканевого фактора на кровоток. Эти изменения вносят вклад в формирование гиперкоагуляции в полости предсердий при ФП. Кроме того, ФП самостоятельно может ускорять и поддерживать многие из перечисленных патофизиологических механизмов, что во многом объясняет прогрессирующий характер течения аритмии [45].

ПК может самостоятельно провоцировать эмболическое событие вследствие возникновения других предсердных аритмий, атриомегалии, фиброза, воспаления и нарушения свертывания [57]. Установлено, что у пациентов при восстановленном после пароксизма ФП синусовом ритме имеется снижение

скорости тока крови в ЛП на 15–33 % и ее стаз. Доля лиц со скоростью кровотока  $< 0,2$  м/с на 11–19 % выше у лиц с синусовым ритмом после пароксизма ФП в сравнении с лицами с синусовым ритмом без анамнеза ФП [54].

Учитывая вышесказанное, предсердная кардиопатия, имея единый с ФП патогенез, является ее предвестником, более глобальным состоянием, которое включает клиническую манифестацию в виде развития всех типов предсердной аритмии изолированно или в сочетании с тромбоэмболическим синдромом. В зависимости от наличия или отсутствия ФП пациентов с предсердной кардиопатией можно разделить на три группы [54]. В первой группе – пациенты, которые имели ранее не диагностированную ФП, но она выявлена лишь при возникновении повторных пароксизмов. Для данной группы наличие ФП эквивалентно наличию предсердной кардиомиопатии и дисфункции предсердий. Ко второй группе относят пациентов без ФП в анамнезе, но с последующим ее выявлением в процессе динамического наблюдения. Наличие предсердной кардиопатии в данной ситуации может быть рассмотрено как предвестник возникновения ФП – промежуточное состояние между сохранной и нарушенной функцией ЛП. Третья группа включает пациентов, у которых ФП отсутствует, но имеют место другие проявления предсердной кардиопатии, что ассоциировано с повышенным риском развития инсульта, в первую очередь КИ.

Признаки предсердной кардиопатии наблюдаются примерно у 65 % пациентов с КИ, и у 35–45 % пациентов с КИ имеют кардиопатию без ФП [29]. У пациентов с ESUS чаще (26,6 %), по сравнению с больными неэмболическим инсультом (12,1 % для атеротромботического (АТИ) и 16,9 % для лакунарного инсульта (ЛИ)), встречаются такие признаки кардиопатии, как увеличение терминального индекса или выраженное увеличение ЛП [58]. Под терминальным индексом понимается произведение амплитуды и продолжительности отрицательной фазы зубца Р в отведении  $V_1$ . Примечательно, что маркеры кардиопатии связаны с ИИ независимо от ФП, в частности, пациенты с наджелудочковой тахикардией имеют более высокий риск инсульта, а увеличение полости ЛП ассоциировано с рецидивирующими церебральными эмболическими

эпизодами [59; 60]. Недавно показано, что ЭКИ независимо ассоциирован с фиброзом ЛП по данным контрастной МРТ сердца, причем при данном типе ИИ выраженность фиброза сопоставима с таковой при КЭИ, но выше по сравнению со здоровыми лицами [61].

К наиболее исследованным маркерам предсердной дисфункции относят:

- ФП (длительность пароксизма  $> 6$  минут, суммарное бремя ФП в течение одного часа);
- пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (НЖТ);
- предсердная эктопия (предсердная экстрасистолия  $\geq 30$  в час или любые пробежки  $\geq 20$  предсердных экстрасистол или короткие пробежки  $< 5$  секунд);
- ЭКГ-вариабельность зубца Р (терминальная часть зубца Р в отведении  $V_1 > 5000$  мВ·мс);
- уровень NT-proBNP  $> 250$  пг/мл;
- увеличение размеров ЛП (индекс ЛП  $\geq 3$  см/м<sup>2</sup>) и конечного диастолического объема ЛП в покое и при нагрузке, сферическое ремоделирование ЛП по данным ЭхоКГ;
- особенности морфологии ушка ЛП по данным МРТ сердца («кактус», «ветряной мешок» или «цветная капуста»);
- признаки фиброза миокарда ЛП, определяемого по площади накопления гадолиния при проведении КТ или МРТ сердца с контрастированием;
- сниженная пиковая систолическая скорость кровотока в ушке ЛП  $< 20$  см/с, соотношение скорости кровотока в ЛП  $< 0,2$  м/с;
- полиморфизм генов, ассоциированных с ФП (rs2200733) [57; 61–63].

В качестве дополнительных факторов, маркирующих наличие предсердной кардиопатии, рассматриваются уровень высокочувствительного тропонина Т, удлинение rQ-интервала, АВ-блокада  $\geq 200$  мс, наличие других предсердных аритмий (предсердная асистолия, синдром слабости синусового узла), уровни антитромбина III, D-димера, пентраксина-3, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, интерлейкина-6, галектина, матриксных металлопротеиназ 9, ингибитора тканевого фактора матриксных металлопротеиназ, факторы роста

сосудов, генетические детерминанты, повышенный прокоагулянтный потенциал [54; 55; 57; 64]. Нами не обнаружено исследований, в которых бы анализировалась роль предсердной кардиопатии в развитии КИ в отечественной популяции.

С практической точки зрения наиболее удобной, доступной, не требующей значительных дополнительных затрат представляется комплексная оценка эхокардиографических параметров и сывороточной концентрации NT-proBNP. Определение данных маркеров ПК в рутинной клинической практике позволит очертить целевую подгруппу пациентов с КИ, которым в дополнение к стандартному обследованию может потребоваться пролонгированный мониторинг ЭКГ. Для реализации этой перспективной задачи сперва необходимо установить пороговые значения указанных маркеров, позволяющих дифференцировать КЭИ и не КЭИ. Определению роли маркеров ПК при эмболическом КИ посвящен ряд недавних исследований, в результате которых показана диагностическая ценность диаметра ЛП [65], индекса объема ЛП (left atrial volume index, LAVI) [66; 67], LAEF, LAFI и концентрации NT-proBNP [68–70].

Существуют более чувствительные и перспективные в отношении ранней диагностики дисфункции предсердий сывороточные маркеры, такие как среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) [71] и растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) [72].

Таким образом, в основе развития ПК, как и ФП, лежит представленный выше патогенез в виде активации профибротического, провоспалительного потенциала и нейрогуморальных систем [64; 73], вследствие негативного сочетания генетической предрасположенности, факторов СС-риска, что определяет электрическое и морфологическое ремоделирование миокарда ЛП, склонность к гиперкоагуляции и тромбообразованию. Необходима оценка диагностической значимости лабораторных и инструментальных предикторов ПК, формирование доступных, комбинированных алгоритмов ее верификации. При этом необходимо подтверждение диагностической ценности биомаркеров ПК на отечественной популяции пациентов, выявление наиболее информативных показателей и, ввиду противоречивости результатов исследований, уточнения пороговых значений.

## **1.4. Открытое овальное окно как причина парадоксальной эмболии и эмболического криптогенного инсульта**

### ***1.4.1. Эпидемиология открытого овального окна как проявление цереброкардиальных взаимоотношений, определяющих развитие инсульта***

ООО является самой распространенной кардиальной аномалией и обнаруживается при помощи ЧПЭхоКГ у 20–25 % индивидов, тогда как АМПП – у 2,2 % лиц, при этом у 83 % лиц с АМПП также наблюдается ООО [19; 74].

Исследования последних трех десятилетий продемонстрировали, что наличие ООО ассоциировано с КИ у молодых пациентов [74]. В 2008 году З.А. Суслина и соавт. при обследовании 84 пациентов с ИИ уточненной и неуточненной этиологии выявили, что при уточненных подтипах инсульта у большинства (64 %) больных обнаруживаются условия для ПЭ в виде ООО и легочного шунта (51 и 13 % человек соответственно), при этом ООО имеет небольшие анатомические и функциональные размеры. При КИ готовность к ПЭ идентифицируется у большинства (94 %) пациентов, обуславливается в основном ООО (88 %) и зачастую является единственной причиной, объясняющей инсульт. При этом функциональный размер шунта чаще оказывается значительным по размеру [75].

У больных с КИ молодого и среднего возраста ООО наблюдается в 50–60 % случаев, и вероятность выявления аномалии у данной категории пациентов выше, чем среди пациентов с установленной причиной инсульта, в 2,9 раза [76]. Согласно теории вероятности, если у пациента с КИ молодого или среднего возраста обнаруживается ООО, то оно служит причиной мозговой катастрофы в 73 % случаев [74]. При этом точная доля ООО-ассоциированных КИ в структуре ИИ остается неизвестной, что связано с особенностями применяемых диагностических методов и алгоритмов установления КИ [77].

По данным S. Ryoо и соавт. (2016), ООО служит причиной мозговой катастрофы у 48 % человек с ЭКИ [36]. В исследовании DEFENSE-PFO (Device

Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke Patients With High-Risk Patent Foramen Ovale) феномен ООО выявлен у 26 % пациентов с КИ и у 39 % из них характеризовался высоким церебральным риском (размер  $\geq 2$  мм и/или наличие аневризмы или гипермобильности МПП) [78]. По вероятностным расчетам, во всем мире из 2,3 млн пациентов с ИИ в возрасте 18–60 лет у 690 тысяч (30 %) имеет место КИ, и у половины из них должно обнаруживаться ООО [19; 74].

Более того, данные последних исследований свидетельствуют, что ООО может служить значимой причиной КИ и у пациентов старших возрастных групп. В работе S. Mazzucco и соавт. (2018) ПЛШ выявлен при помощи ТКДГ у 36 % пациентов в возрасте старше 60 лет и только у 21 % с инсультом известной этиологии из когорты OXVASC [79].

Таким образом, увеличение знаний о цереброкардиальных взаимоотношениях у пациентов с КИ определяет необходимость обследования на наличие ООО. При этом необходимы исследования, которые позволят уточнить значение ООО в развитии КИ при наличии иных этиологических факторов развития КИ у пациентов как молодых, так и старших возрастных групп. Данное направление особенно важно в связи с увеличением продолжительности жизни населения и вероятного повышения возрастного порога для имплантации окклюдера ООО как эффективной вторичной профилактики ИИ. Необходимо отметить, что в России исследования по изучению роли ПЭ и ООО в развитии ЭКИ не проводились.

#### ***1.4.2. Анатомические особенности открытого овального окна и патогенез криптогенного инсульта.***

##### ***Трудности установления причинно-следственной связи наличия открытого овального окна с развитием криптогенного инсульта***

Во время жизни плода МПП сформирована туннелем – ООО, что позволяет оксигенированной материнской крови обходить легочную циркуляцию плода и напрямую обогащать его артериальное русло. Нераскрывшиеся легкие значительно повышают сопротивление в малом круге кровообращения, поэтому необходим сброс крови из правого предсердия непосредственно в левое и затем в

большой круг кровообращения. После рождения сопротивление в малом круге кровообращения снижается, облегчая кровоток через легкие [80]. У большинства индивидов данный туннель закрывается в первые три месяца жизни. Тем не менее у четверти людей сообщение между предсердиями сохраняется на протяжении всей жизни. Средний диаметр персистирующего ООО составляет 4,9 мм (от 1 до 19 мм), что достаточно для прохождения эмболов, способных обтурировать среднюю мозговую артерию (СМА) (3 мм) и крупные корковые ветви (1 мм). АМПП представляет собой выпячивание МПП, способствующее увеличению ее подвижности (более 10 мм от плоскости МПП или 15 мм общей экскурсии).

Среди механизмов развития инсульта на фоне ООО выделяют ПЭ, тромбообразование в области АМПП и суправентрикулярную аритмию. Основным механизмом служит ПЭ, которая обусловлена перемещением тромбов из вен нижних конечностей и таза, минуя легочной фильтр, напрямую в мозговую циркуляцию. В основе ПЭ лежит ПЛШ – сброс крови справа налево, обусловленный ООО. Наличие АМПП может способствовать открытию овального окна при каждом сердечном цикле, тем самым повышая вероятность развития ПЭ [81–83]. Такие характеристики ООО, как высота туннеля, мобильность МПП и АМПП, сопряжены с развитием КИ [84].

Парадокс проблемы взаимосвязи ООО и КИ заключается в том, что, несмотря на наличие ассоциации ООО с развитием КИ, по данным современных исследований у пациентов без инсульта существование ООО не повышает риск мозговой катастрофы [76; 77; 85]. Потому развитие инсульта на фоне ООО, вероятно, связано с интерференцией нескольких факторов, хотя данное положение пока остается преимущественно теоретическим и требует экспериментального обоснования. Примечательно, что при наличии ООО пациенты с КИ и без такового, а также лица, подвергавшиеся эндоваскулярной окклюзии, и пациенты, получающие консервативное лечение, отличаются с точки зрения протеомики (различия в масс-спектрометрическом профиле альбуминсвязывающих белков) [86].



С практической точки зрения важнейшим вопросом в диагностике КИ на фоне ООО является доказательство причинно-следственной связи между данными феноменами, так как примерно у каждого третьего пациента с КИ и ООО последнее не является причиной цереброваскулярного события [76]. При наличии альтернативных источников эмболии этиологическая значимость ООО снижается. Даже при отсутствии существенного атеросклероза крупных артерий при проведении ангиографии, наличие сердечно-сосудистых факторов риска ослабляет причинно-следственную связь, что нашло отражение в шкале риска ПЭ (RoPE – Risk of Paradoxical Embolism Score). Данная 10-балльная шкала позволяет определить вероятность того, что КИ связан именно с ООО [87]. Экспертами рекомендуется включение шкалы оценки риска ПЭ (RoPE) в комплексную индивидуальную оценку пациента [4].

Вероятность причинно-следственной связи между ООО и КИ повышает наличие следующих факторов: 1) венозный тромбоз или предрасположенность к нему (по данным УЗИ вен нижних конечностей, КТ или МРТ вен таза в первые 48–72 часа с момента развития инсульта); 2) выраженный ПЛШ; 3) АМПП и/или Евстахиев клапан и/или сеть Хиари; 4) эмболический характер инфаркта; 5) отсутствие традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [19, 88].

Выявление выраженного ПЛШ, перманентного или транзиторного, повышает вероятность возникновения ПЭ. Выраженный в покое ПЛШ может быть сопряжен с большим размером ООО и легочной гипертензией, тогда как транзиторное повышение ПЛШ провоцируется маневром Вальсальвы. Наличие АМПП повышает риск возникновения инсульта на фоне ООО вследствие гемодинамического облегчения доступа венозных эмболов к ООО или образования тромбов в области туннеля ООО или предсердий за счет турбулентности кровотока и/или стаза крови. В результате исследования М.В. Глебова (2009) показано, что комбинация ООО размером  $> 3$  мм с большим функциональным шунтом, определенным методом контрастной ТКДГ, имеет самостоятельное патогенетическое значение в развитии ишемического инсульта [89].

Отсутствие факторов риска атеросклероза является важным доказательством причинности ООС, так как минорное атеросклеротическое поражение является значимой и трудно диагностируемой причиной КИ. Следует отметить, что суммарный СС-риск наиболее высок при КИ на фоне больших источников кардиоэмболии и является наименьшим при ЛИ [90; 91].

Таким образом, ООС встречается у 25 % взрослой популяции, может сочетаться с иными аномалиями развития сердца и является фактором риска развития ИИ. Исследования, в которых изучались ассоциации анатомических особенностей ООС с риском развития КИ, имеют противоречивые результаты, что требует дальнейшего изучения данного вопроса. Согласно европейскому положению по ведению пациентов с ООС [4], не существует отдельных клинических, анатомических или нейровизуализационных характеристик, достаточных для количественной оценки вероятности наличия причинной роли ООС в развитии тромбоэмболии. При этом наличие АМПП, выраженность шунта и гипермобильность МПП могут быть связаны с причинной ролью ООС, другие описанные выше факторы также могут указывать на клиническую значимость ООС, но с меньшим уровнем доказательности. Необходимо отметить, что на отечественной популяции пациентов исследований по оценке клинической значимости и степени риска ООС у лиц с ЭКИ не проводилось.

#### ***1.4.3. Особенности клинической и нейровизуализационной картины эмболического криптогенного инсульта вследствие парадоксальной эмболии на фоне открытого овального окна***

Клиническими подсказками для диагностики ПЭ являются: наличие в анамнезе недавней длительной поездки (перелета), тромбоза глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), мигрени, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), а также возникновение симптоматики при пробуждении или ситуации, аналогичной маневру Вальсальвы [92].

Ориентировочно у пациентов с КИ тромбоз глубоких вен таза встречается в 20 % случаев, тогда как при инсульте известной этиологии – лишь у 4 % [93; 94]. При развитии тромбоза глубоких вен таза и нижних конечностей в полости правого предсердия за час наблюдается от 300 до 50 000 эмболов [94]. Важно отметить, что тромбоз вен таза может развиваться изолированно в 20 % случаев венозного тромбоза. Поэтому в дополнение к ультразвуковой диагностике определенной пользой обладает МРТ таза, хотя диагностическая ценность данного метода у пациентов с ООО и КИ варьируется от 1,5 до 13,0 % [95]. Присутствие факторов, способствующих венозному тромбозу, повышает патогенетическую значимость ООО и должно учитываться при сборе анамнеза, дальнейшем обследовании пациента. К факторам, приводящим к формированию венозного тромбоза, относятся недавняя иммобилизация (длительное путешествие или перелет, иммобилизация вследствие болезни), лабораторные признаки венозного гиперкоагуляторного статуса (дефицит белков С и S, антитромбина III, мутация V фактора Лейдена и гена протромбина), наличие анатомических причин венозного застоя (синдром Мейо – Тернера – тромбоз илеофemorального венозного сегмента, обусловленный компрессией левой общей подвздошной вены перегибающейся через нее правой общей подвздошной артерией) или тромбоемболия в анамнезе [96].

Наличие в анамнезе мигрени также является важной клинической подсказкой, так как у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с КИ и мигренью вероятность сосуществования ООО с ПЛШ составляет 79 %, а при мигрени с аурой достигает 93 % [97]. Кроме того, наличие мигрени с аурой может указывать на сочетание ООО с АМПП [98]. Для пациентов с ПЛШ, особенно выраженным, особенно в сочетании с АМПП, характерен более ранний возраст дебюта мигрени. Кроме того, наличие ПЛШ ассоциировано с отягощенной по заболеванию наследственностью, что свидетельствует о взаимосвязи и, быть может, о роли ООО в формировании и течении мигрени [99].

Маневр Вальсальвы характеризуется форсированным выдохом при закрытом надгортаннике, когда происходит моментальное повышение

внутригрудного давления. Наличие маневра Вальсальвы в дебюте развития симптомов инсульта повышает вероятность ПЭ, поэтому при сборе анамнеза необходимо обращать внимание на такие факторы, как подъем тяжестей, натуживание при дефекации, половой акт, кашель, чихание, смех и рвота [92].

Возникновение очагового неврологического дефицита в момент просыпания у пациентов с ООО может быть обусловлено наличием СОАС, при котором в фазу апноэ вследствие спонтанного маневра Мюллера (форсированный вдох при закрытом надгортаннике) происходит резкое изменение внутригрудного давления и давления в полости правого предсердия. Кроме того, СОАС ассоциирован с развитием легочной гипертензии [100]. Лишь в одном зарубежном исследовании [92] имел место анализ частоты встречаемости предрасполагающих состояний и триггеров у пациентов с ИИ на фоне ООО, тогда как соответствующих отечественных исследований не проводилось.

В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы говорить о наличии специфических изменений МРТ при КИ на фоне ООО, хотя имеется ряд закономерностей, на которые следует обращать внимание при проведении нейровизуализации. ПЭ чаще реализуется в крупных церебральных артериях (корково-подкорковый инфаркт) или мелких дистальных ветвях (корковый инфаркт). Особенно подозрительны в отношении ПЭ инфаркты, расположенные в пределах различных сосудистых территорий, хотя данный паттерн встречается лишь у каждого шестого пациента с ООО [101]. В сравнении с пациентами с другими источниками кардиоэмболии (АДА, пароксизмальная ФП), больные с ООО характеризуются более частым расположением очагов инфаркта в вертебробазиллярном бассейне (ВББ) [36]. Предрасположенность к поражению задней системы циркуляции может быть обусловлена тем, что во время маневра Вальсальвы именно эта зона подвержена максимальному изменению кровотока [102]. Кроме того, для ООО-ассоциированной эмболии характерна меньшая частота реканализации, чем при ФП, что можно обнаружить на контрольной МРА [103]. Примечательно, что размер очага инфаркта не коррелирует с величиной и другими характеристиками ООО, но связан с амплитудой экскурсии МПП [104].

Кроме того, имеются данные, что выраженный ПЛШ ассоциирован с поражением ВББ, наличием множественных корковых или малых очагов [105; 106].

Таким образом, несмотря на существование клинических подсказок развития ИИ по механизму ПЭ на фоне ООС, диагностика ЭКИ нередко бывает проблематичной. Взаимосвязь анатомических и функциональных характеристик ООС с особенностями очагового поражения мозга остается противоречивой, что обосновывает необходимость дальнейшего исследования данного вопроса.

#### ***1.4.4. Спорные моменты современной инструментальной диагностики открытого овального окна***

Выявление ООС может быть произведено тремя методами: ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и ТКДГ. Особенности применения данных методов подробно описаны в соответствующих руководствах [107; 108]. ТТЭхоКГ является наименее чувствительным методом и позволяет выявлять лишь 50–60 % ООС от обнаруженных при ЧПЭхоКГ или ТКДГ (чувствительность 46 %, специфичность 99 %), однако чувствительность метода значительно возрастает при гармонизации изображения (до 91 %) [19; 108].

ЧПЭхоКГ обладает примерно 90%-ной чувствительностью и 95%-ной специфичностью при сопоставлении с данными аутопсии. ЧПЭхоКГ позволяет оценить анатомию ООС, наличие АМПП, Евстахиева клапана, сети Хиари, а также исключить другие проксимальные источники кардиоэмболии, такие как АДА, тромб в ушке ЛП и атриопатия. Применение данного метода в остром периоде инсульта может быть ограничено необходимостью седации, тяжестью состояния пациента, нарушением сознания, склонностью к кровотечениям, расстройством глотания и низкой комплаентностью [19].

Оба варианта ультразвукового исследования сердца могут быть дополнены контрастированием путем введения аэрированного физиологического раствора, что позволяет безопасно визуализировать попадание пузырьков в левую часть циркуляции, тогда как в отсутствие ООС они должны полностью поглощаться легочным фильтром. Множественные инъекции аэрированного раствора

увеличивают чувствительность исследования [109]. Ввиду того, что, в отличие от дефекта МПП, ПЛШ на фоне ООО обычно является транзиторным и возникает лишь при повышении давления в правом предсердии, выполнение провокационных тестов (маневра Вальсальвы или, если состояние пациента этого не позволяет, мягкое надавливание на живот в течение 10–20 секунд) является обязательным элементом исследования [19; 100; 101]. Следует отметить, что проведение пробы Вальсальвы во время ЧПЭхоКГ технически трудно осуществимо. Тем не менее в настоящее время ЧПЭхоКГ с контрастированием является «золотым стандартом» диагностики ООО, обладающим почти 100%-ными чувствительностью и специфичностью, так как лишь данный метод позволяет одновременно анатомически и функционально идентифицировать ООО с ПЛШ [74; 110; 111].

ТКДГ обладает сопоставимой чувствительностью и меньшей специфичностью по сравнению с трансторакальной ЭхоКГ и позволяет выявлять 90–100 % ООО, идентифицированных при помощи ЧПЭхоКГ, и до 10 % ООО, упущенных при проведении ЧПЭхоКГ (чувствительность 97 %, специфичность 93 %) [108; 112; 113]. Недостаток метода ТКДГ выражается в невозможности дифференциации кардиального и пульмонального шунта, а основное преимущество заключается в легкости выполнения маневра Вальсальвы [113]. ТКДГ позволяет оценить функциональную значимость ПЛШ и церебральное бремя ПЭ путем проведения пузырьковой пробы (bubble-test) или реже применяемого 30-минутного мониторинга спонтанной микроэмболии [110; 114]. На основе ТКДГ производится количественная оценка выраженности шунта путем подсчета числа сигналов от микропузырьков [108; 115].

Таким образом, инструментальная диагностика ООО включает ряд методов от малоспецифичной и чувствительной, но доступной и неинвазивной ТТЭхоКГ до инвазивной, дорогостоящей, но более точной ЧПЭхоКГ. Трудности диагностики ООО подтверждает положение Европейского консенсуса по ведению пациентов с ООО [4] о необходимости применения нескольких методов диагностики ООО. Инструментальная диагностика ООО требует совершенствования в виде

создания неинвазивных и высокоточных диагностических вмешательств либо уточнения ступенчатого диагностического алгоритма, позволяющего минимизировать нагрузку как на систему здравоохранения, так и на пациента. В отечественной литературе мы не обнаружили исследований, в которых бы анализировалась информативность разных модальностей ультразвука в диагностике парадоксальной эмболии у пациентов с ЭКИ.

### **1.5. Нестенозирующий атеросклероз как причина эмболического криптогенного инсульта**

Для определения инсульта как атеротромботического необходимо наличие стеноза  $> 50\%$  по ASCOD ипсилатерального очага ишемии [116]. Тем не менее в последнее время накапливается все больше данных в пользу того, что нестенозирующий (менее  $50\%$ ) атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) является значимым фактором риска ЭКИ [117]. Несмотря на то что нестенозирующее поражение сонных артерий наблюдается у  $15\%$  пожилого населения и сопряжено с низким абсолютным риском инсульта, экстракраниальная АСБ может служить источником артериоартериальной эмболии, а интракраниальная бляшка, помимо данного механизма, распространяется в устье перфорирующей артерии (атеросклероз устья перфорирующих артерий), приводя к развитию глубинного инфаркта, который часто принимается за лакунарный [29; 118].

В настоящее время можно говорить о смене парадигмы, которая заключается в том, что наравне со степенью стеноза не меньшей значимостью в отношении эмболического риска и влияния на лечебную тактику обладают такие структурные параметры АСБ, как наличие кровоизлияния, изъязвления или истончения фиброзной капсулы, неоваскуляризации, а также большие размеры липидного некротического ядра. Данные признаки свидетельствуют об уязвимости АСБ и ее принадлежности к V и, особенно, VI типу классификации американской ассоциации сердца [116; 119]. Нестенозирующие АСБ на стороне очага присущи каждому третьему пациенту с КИ [120]. Среди АСБ со стенозом

$\geq 30$  % VI тип наблюдается в 54 % пациентов с инсультом и у каждого пятого при бессимптомном течении атеросклероза. При этом 55 % АСБ VI типа обнаруживаются при стенозе менее 70 % [121].

Стеноз  $< 50$  %, ассоциированный с уязвимой АСБ, обсуждается в качестве этиологического фактора инсульта в том числе в контексте идеи позитивного ремоделирования АСБ [122]. Согласно данной идее, прогрессирование АСБ приводит к расширению наружной границы сосудистой стенки вследствие увеличения объема АСБ при неизменном просвете сосуда. По этой причине у части пациентов признаки уязвимости АСБ наблюдаются даже в отсутствие стеноза. Наилучшим маркером экспансивного роста АСБ могут быть ее толщина и нормализованный индекс сосудистой стенки [123].

Среди характеристик АСБ особой значимостью обладает объем (процент) липидного некротического ядра, который отражает фенотип бляшки и хорошо отвечает на терапию статинами. Также в этиопатогенезе КИ важную роль играет наличие кровоизлияния в АСБ [124]. Кровоизлияние является фактором, способствующим прогрессированию АСБ за счет стимуляции атерогенеза и рассматривается в качестве наиболее значимого предиктора развития (частота инсульта 17,7 % в год) и рецидивирования инсульта [116; 119; 125]. Распространенность внутрибляшечных гематом высока не только среди пациентов с выраженными стенозами: кровоизлияние на стороне инфаркта обнаруживается у каждого пятого пациента с КИ и нестенозирующей АСБ [124; 126]. Другим важным маркером эмбологенности АСБ служит степень накопления контрастного вещества стенкой сосуда, которая свидетельствует об активности атеросклеротического процесса даже при отсутствии значимого стенозирования [127]. Простым в определении и одновременно информативным признаком является выраженность кальцификации внутримозговых артерий, связанная при КИ с инфарктами в данном бассейне [128]. Кроме того, поверхностные и множественные кальцификаты каротидных АСБ по данным МРТ независимо ассоциированы с наличием кровоизлияния [129].



Определение эмболического потенциала АСБ возможно с применением высокоразрешающей МРТ сосудистой стенки, в том числе с оценкой накопления контраста, мультиспиральной КТ и КТ с двумя источниками излучения, а также при помощи современных методик УЗИ (трехмерное сканирование, контрастирование микропузырьками и микроэмболодетекция) [119].

Транскраниальный доплер с определением церебральных микроэмболических сигналов (МЭС) информативен в идентификации нестабильных АСБ [119]. МЭС наблюдаются у 43 % пациентов с клинически манифестным каротидным стенозом и лишь у каждого десятого обследованного с бессимптомным стенозом. Наличие даже единичных МЭС повышает риск развития церебральных событий у пациентов с инсультом в 7,5 раза, увеличивая вероятность эмболических событий у больных без инсульта в 13,4 раза [130], тогда как отсутствие МЭС соответствует очень низкому риску клинической манифестации стеноза [131]. Необходимо отметить, что микроэмболодетекция наиболее информативна в сочетании с другими ультразвуковыми модальностями.

Таким образом, из представленных методов оценки фенотипа АСБ лишь ДС используется повсеместно, тогда как существенным ограничением для проведения микроэмболодетекции является непроницаемость костного ультразвукового окна у каждого третьего пациента старше 65 лет и низкая комплаентность лиц в остром периоде инсульта вследствие наличия когнитивных нарушений; КТ-ангиография с оценкой параметра АСБ лишь начинает входить в рутинную клиническую практику, а МРТ сосудистой стенки в идеале требует большей мощности. При этом нами не обнаружено исследований по изучению ультразвуковых фенотипов АСБ у пациентов с ЭКИ.

Резюмируя представленный обзор актуальных данных медицинской литературы, заключим, что ЭКИ является междисциплинарной проблемой, лежащей на стыке нескольких специальностей, в первую очередь неврологии и кардиологии. Высокая представленность ЭКИ в структуре ИИ, трудности диагностики обуславливают необходимость изучения данной проблемы, создания унифицированного и доступного для клинической практики диагностического

подхода, основанного на комплексной ультразвуковой, электрокардиографической и нейровизуализационной оценке. До настоящего времени сохраняет статус малоисследованного вопроса верификация и ранжирование значимости больших и малых причин ЭКИ, а именно ПК, ООО/ПЛШ, НСКА. В проанализированной нами научной литературе, в том числе в отечественных информационных базах, не обнаружено исследований, в которых проводилась бы углубленная интегральная оценка роли ПК, ПЭ и НСКА в развитии ЭКИ. Не вызывает сомнений факт, что установление причины ЭКИ позволит оптимизировать программу вторичной профилактики ИИ в аспектах назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ПК и высоким риском тромбообразования при отсутствии клинически подтвержденной ФП, имплантации окклюдера ООО, в том числе у пациентов старших возрастных категорий, с учетом увеличения продолжительности жизни населения, а также направления на хирургическое/эндоваскулярное вмешательство пациентов с нестабильной АСБ при стенозировании менее 50 %. Указанные выше мероприятия позволят снизить бремя сердечно-сосудистых заболеваний, предотвратить инвалидизацию и смертность от повторного инсульта.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика участников исследования, условия его проведения

Обследовано 378 пациентов с ИИ, в экстренном порядке госпитализированных в неврологическое отделение Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГKB № 4 г. Перми. Проводилось сплошное включение пациентов с августа 2018 года по март 2020 года.

Критериями *включения* в исследование явились:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие ИИ (кардиоэмболического, атеротромботического, лакунарного или криптогенного), верифицированного по данным нейровизуализации.

В исследование *не включались* лица с догоспитальным результатом модифицированной шкалы Рэнкина более 3 баллов, с иными неврологическими, психиатрическими (в том числе с деменцией) и соматическими заболеваниями, определяющими тяжесть общего состояния (тяжелая хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (менее 40 %), хроническая болезнь почек (уровень скорости клубочковой фильтрации  $\leq 44$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), хроническая обструктивная болезнь легких, отсутствие легочной гипертензии (нормальное давление в правом предсердии, скорость трикуспидальной регургитации  $\leq 2,8$  м/с или не определялась, отсутствие иных эхокардиографических признаков легочной гипертензии из категорий A/B/C), декомпенсация сахарного диабета или диабет 2-го типа, требующий инсулинотерапии, тяжелые поражения печени соответствующие классам B и C по Чайлд-Пью).

Из исследования *исключались* пациенты с результатом модифицированной шкалы Рэнкина более 4 баллов к концу первого этапа лечения или летальным исходом, а также с осложненным течением инсульта.

В зависимости от этиологии инсульта в соответствии с классификацией SSS-TOAST [132] пациентов разделили на три группы:

1. Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) на фоне ФП ( $n = 57$ ).
2. Некардиоэмболический инсульт (неКЭИ) ( $n = 112$ ), из них 60 пациентов с атеротромботическим инсультом (на фоне атеросклероза экстракраниальных артерий) и 52 человека с лакунарным инсультом (на фоне церебральной микроангиопатии).
3. Криптогенный инсульт (неизвестной этиологии) ( $n = 209$ ); из данной группы по критериям ESUS [8] сформирована подгруппа пациентов с ЭКИ ( $n = 141$ ) и ИИ на фоне ПЛШ ( $n = 52$ ).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии ESUS представлены в таблице 1.

Количество пациентов в каждой подгруппе заранее устанавливалось исходя из статистической мощности выборки и возможности проведения подгруппового анализа. При достижении расчетного количества случаев, включение пациентов было прекращено.

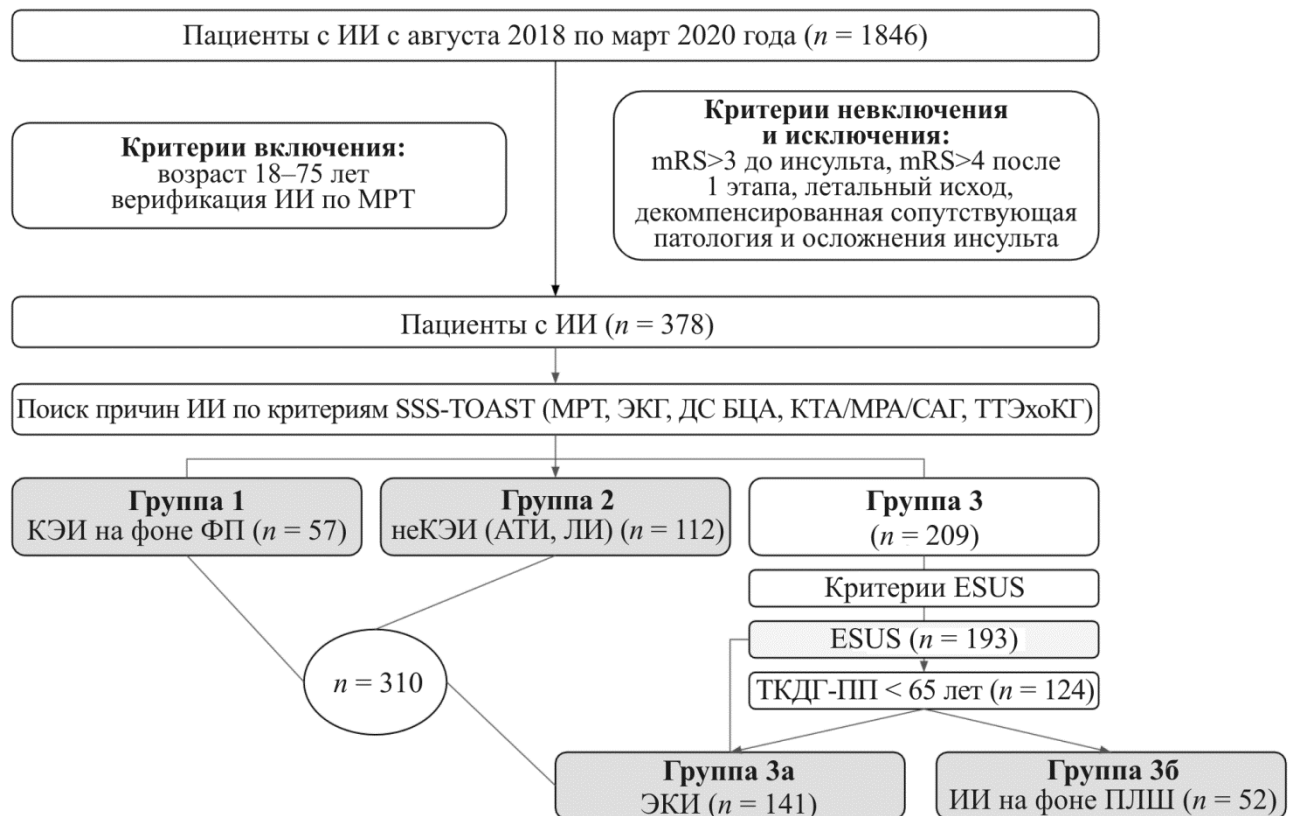


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Критерии ESUS [8]

Источник эмболии	Основной признак
Кардиоэмболия на фоне источников низкого риска и скрытой ФП	Миксоматозная дегенерация с пролапсом митрального клапана
	Кальцификация митрального кольца
	Стеноз аортального клапана
	Кальцификация аортального кольца
	Предсердная асистолия и синдром слабости синусового узла
	Неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии (пробежки)
	Стаз крови в ушке левого предсердия
	Аневризма межпредсердной перегородки
	Сеть Хиари
	Умеренная систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка
	Некомпактный миокард и эндомиокардиальный фиброз левого желудочка
Артериогенная эмболия	Пароксизмальная ФП
	Уязвимые нестенозирующие бляшки прецеребральных артерий
Аортогенная эмболия	Диссекция
	Уязвимая атерома дуги или нисходящего отдела аорты
Парадоксальная эмболия	Открытое овальное окно
	Дефект межпредсердной перегородки
	Легочная артериовенозная фистула
Канцер-ассоциированная эмболия	Гиперкоагуляция
	Небактериальный тромботический эндокардит
	Попадание опухолевых клеток

При проведении дальнейшего сравнительного анализа подгруппа с ИИ на фоне ПЛШ рассматривалась отдельно в силу того, что отличалась более молодым возрастом пациентов. Таким образом, общая группа пациентов, включенных в сравнительную часть исследования, составила 310 человек. Клиническая характеристика общей группы исследования представлена в таблице 2.

Включенные в исследование пациенты характеризовались пожилым возрастом и неблагоприятным сердечно-сосудистым профилем, в частности высоким 10-летним риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, неблагоприятным метаболическим статусом (дислипидемия, избыточная масса тела/ожирения, сахарный диабет у каждого пятого пациента), наличием артериальной гипертензии практически у всех лиц и ишемической болезни сердца (ИБС) у четверти пациентов, высокой долей лиц с анамнезом курения и перенесенным ранее острым нарушением мозгового кровообращения.

При этом первичная и вторичная профилактика ОНМК были недостаточны, так как только чуть больше четверти пациентов принимали антитромбоцитарные препараты до поступления в стационар. Неврологические синдромы, выявленные у пациентов, представлены в таблице 3.

Таблица 2 – Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Общая группа, <i>n</i> = 310
Возраст, лет	65 (56–71)
Женщины, абс. (%)	133 (42,9)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 (24–30)
Уровень общего холестерина, ммоль/л	5,3 (4,5–6,1)
Уровень ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,7–4,0)
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0–1,4)
Прием антиагрегантов до поступления, абс. (%)	84 (27,1)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	304 (98,1)
ИБС (стенокардия, ПИКС), абс. (%)	86 (27,7)
Сахарный диабет, абс. (%)	68 (21,9)
Статус курения, абс. (%)	87 (28,1)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	77 (24,8)
NIHSS при поступлении, баллы	6 (3–8)
NIHSS при выписке, баллы	2 (0–5)
Шкала Рэнкина при выписке, баллы	2 (1–3)
10-летний ASCVD риск, баллы	21,6 (11,9–31,3)
ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	6,9 (3,9–13)

Таблица 3 – Неврологические синдромы у пациентов с ИИ

(в соответствии с критериями шкалы NIHSS)

Неврологическая сфера, в которой имеется нарушение	Количество пациентов, абс. (%)
1а. Уровень сознания	4 (1,3)
1б. Сознание: ответы на вопросы	72 (23,2)
1с. Сознание: выполнение инструкций	50 (16,1)
2. Движение глаз	42 (13,5)
3. Поля зрения	31 (10)
4. Паралич лицевой мускулатуры	237 (76,5)
5а. Движения в руке на стороне пареза	190 (61,3)
5б. Движения в противоположной руке	8 (2,6)
6а. Движения в ноге на стороне пареза	173 (55,8)
6б. Движения в противоположной ноге	8 (2,6)
7. Атаксия в конечностях	152 (49)
8. Чувствительность	101 (32,5)
9. Афазия	141 (45,5)
10. Дизартрия	51 (16,5)
11. Угнетение восприятия или неглект	59 (19)

В клинической картине ИИ у обследованных доминировали двигательные нарушения (гемипарез и монопарез разной степени тяжести – 61,3 %), паралич лицевой мускулатуры (76,5 %), чувствительные расстройства (32,5 %), афазия разной степени выраженности (45,5 %), а также неглект (19,0 %).

## **2.2. Описание методов исследования**

**Сбор анамнеза.** Производилась оценка анамнеза болезни с детальной характеристикой подсказок ЭКИ, социального и трудового статуса пациентов, учитывались сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания, а также степень функциональной независимости до развития настоящего инсульта.

**Общесоматическое обследование и оценка неврологического статуса.** У всех пациентов проводилась оценка соматического статуса, включая индекс массы тела, артериальное давление при поступлении в стационар и другие базовые параметры. Неврологический осмотр проводился сертифицированным специалистом по стандартной методике с целью определения ведущих синдромов.

**Клинические оценочные шкалы.** В исследовании использованы оценочные шкалы, характеризующиеся высокой надежностью, валидностью и чувствительностью, характеристика которых представлены ниже.

**Шкала инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIH Stroke Scale; T. Brott et al., 1989; J. Biller et al., 1990) [133].** Шкала позволяет объективизировать, количественно оценить и проанализировать динамику неврологического статуса пациента в течение лечения и реабилитации. NIHSS состоит из 15 пунктов, каждый из которых характеризует наиболее часто страдающие при инсульте функции. В процессе диагностики производится оценка уровня сознания, зрительных функций, двигательных и координаторных нарушений, чувствительности, неглекта, а также речевых нарушений. Оценку проводит врач-невролог. Неврологический статус при отсутствии отклонений расценивается как 0 баллов шкалы NIHSS, летальный исход – 42 балла.

*Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale; J. Rankin, 1957)* [134]. mRS представляет собой универсальный медицинский инструмент для оценки инвалидизации, независимости и исходов реабилитации пациентов всех профилей. Шкала характеризует функционирование пациента в условиях реальной среды и позволяет определить потребность в посторонней помощи. Результат шкалы варьируется от 0 до 5 баллов. Пациент, имеющий 5 баллов, нуждается в постоянном постороннем уходе специально обученными лицами, тогда как больные с оценкой 0 и 1 балл не имеют ограничения функционирования и жизнедеятельности.

*Шкала RoPE (Risk of Paradoxical Embolism Score)* [87]. Представляет собой 10-балльную шкалу для определения вероятности связи КИ с ООО. Наибольшая вероятность будет наблюдаться при результате шкалы свыше 5 баллов (6 баллов – 62 %, 7 баллов – 72 %, 8 баллов – 84 %, 9–10 баллов – 88 %). Риск повторного инсульта в течение 2 лет, напротив, уменьшается с увеличением результата шкалы: с 20 % при 0–3 баллов до 2 % при 9–10 баллах. Значение RoPE  $\leq 6$  позволяет идентифицировать пациентов с более высоким риском рецидива ИИ, окклюзии ООО и смерти [135].

*Шкала ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)* [136]. Шкала для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска. Значение шкалы ASCVD  $< 5$  % считалось низким риском, от 5 до 7,5 % – умеренным риском, 7,5–10 % – высоким риском, а значение  $> 10$  % – очень высоким риском развития ССЗ за 10 лет. Шкала валидизирована на американской популяции, однако ее преимущество состоит в учете значений холестерина и его фракций, уровня систолического артериального давления и приема антиагрегантов.

**Лабораторное обследование** проводилось согласно действующим на момент проведения исследования порядка и стандарта оказания медицинской помощи при инсульте [137; 138], включало общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, микрореакцию на сифилис, определение антител к вирусному гепатиту В и С, вирусу иммунодефицита человека. Кроме того, у пациентов на 4–7-й день заболевания определялась



концентрация NT-proBNP с использованием стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа крови. Значение NT-proBNP в сыворотке крови, которое расценивалось в качестве маркера ПК, составляло  $>250$  пг/мл [139].

*Инструментальное обследование* было направлено на поиск причин ИИ, включало ЭКГ в покое, суточное ХМ-ЭКГ, УЗИ сердечно-сосудистой системы, нейровизуализацию и ангиографические методы исследования.

*Анализ электрокардиограммы покоя.* Всем пациентам при поступлении, а также в течение стационарного этапа регистрировалась ЭКГ покоя с использованием электрокардиографа – система анализа ЭКГ в состоянии покоя MAC(TM), GE Healthcart, 3-канальный.

С применением первичной ЭКГ выполнялась оценка ритма (синусовый/эктопический), частоты сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывались продолжительность и амплитуда зубцов (P, Q, R, S, T), комплекса QRS, длительность интервала QT, определялась величина скорректированного QT с учетом ЧСС по формулам Базетта (ЧСС 60–100 в минуту) или Framingham\*. Также на основании ЭКГ покоя оценивалось наличие патологического зубца Q, нарушения внутрижелудочковой проводимости, гетеротопных аритмий. На основании расчета индекса Соколова – Лайона ( $SV1+RV5-6$ )  $> 3,5$  мВ, Корнельского показателя ( $RaVL+SV3$ )  $> 2,8$  мВ для мужчин и  $> 2,0$  мВ для женщин и Корнельского произведения ( $(RaVL+SV5)$  мм  $\cdot$  QRS мс)  $> 2440$  мм $\cdot$ мс) устанавливалось наличие гипертрофии миокарда левого желудочка [140].

Для верификации ПК дополнительно оценивались характеристики зубца P в отведении  $V_1$ : его продолжительность и амплитуда, а также продолжительность и амплитуда терминальной части в отведении  $V_1$ . На основании проведенных измерений рассчитывался терминальный индекс как произведение амплитуды на продолжительность (мс) отрицательной части зубца P. Критерием патологического ремоделирования предсердий, соответствующим ПК, являлось значение терминального индекса  $V_1 > 5000$  microV $\cdot$ мс [141].

---

\* <https://www.rusintervention.ru>.

**24-часовое мониторирование ЭКГ.** Исследование проводилось на системе «Кардиотехника» («Инкарт», г. Санкт-Петербург), анализ осуществляли с помощью программы KTRresult, 3-я версия 3.243.26021, регистрировались каналы I, II, III, aVR, aVL, aVF, V11–V6. Протокол холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ), согласно клиническим рекомендациям [142], на стандартной основе включал оценку ритма, среднюю, минимальную, максимальную ЧСС дневную и ночную, циркадный индекс [143], эктопическую суправентрикулярную и вентрикулярную активность, нарушения проводимости, оценку ишемических изменений и анализ девиации QT и RR-интервалов. Результаты ХМ-ЭКГ по выраженности эктопической активности, отклонений проводящей функции сердца сопоставлялись с ранее разработанными на выборке практических здоровых лиц критериями нормы [144]. В качестве основных маркеров ПК рассматривалось наличие пароксизмальной НЖТ и предсердной эктопии ( $\geq 480$  наджелудочковых экстрасистол за сутки, эпизод предсердной тахикардии  $\geq 20$  сердечных циклов, субклинические пароксизмы ФП (менее 30 секунд)), нарушения проводимости в виде удлинения интервала pQ  $> 0,2$  секунд [141]. ХМ-ЭКГ выполнялось пациентам на 6–7-е сутки пребывания в стационаре.

**Ультразвуковое исследование** выполнялось на аппарате General Electric Vivid S70N и включало в себя ДС сонных и позвоночных артерий, ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ (по показаниям), ТКДГ с пузырьковой пробой (ТКДГ-ПП). Всем пациентам с ПЛШ также выполнялось ДС вен нижних конечностей с целью исключения тромбоза.

**Дуплексное сканирование БЦА.** При проведении ДС БЦА степень стенозирования ВСА определялась по методике ESCT [145]. Стратификация кардиоваскулярного риска с использованием 2D-режима ультразвукового сканирования сонных артерий осуществлялась в соответствии с консенсусом ASE, 2020 [146] (рисунок 2).

Согласно классификации АСБ по Geroulakos [147] проводилась оценка экзогенности и экоструктуры бляшек (рисунок 3).

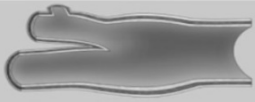
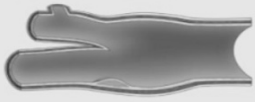
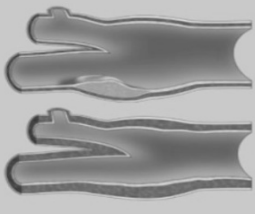
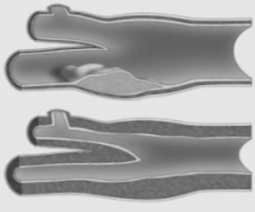
Градация	Тип бляшки	Толщина бляшки
0		Нет бляшек КИМ <1,5 мм
I		Выпуклая (локальное утолщение стенки)
II		Выпуклая или диффузная (распространенное утолщение стенки; КИМ ≥1,5 мм)
III		Выпуклая или диффузная (КИМ ≥2,5 мм)

Рисунок 2 – Градация АСБ с целью оценки сердечно-сосудистого риска (консенсус ASE, 2020, перевод)

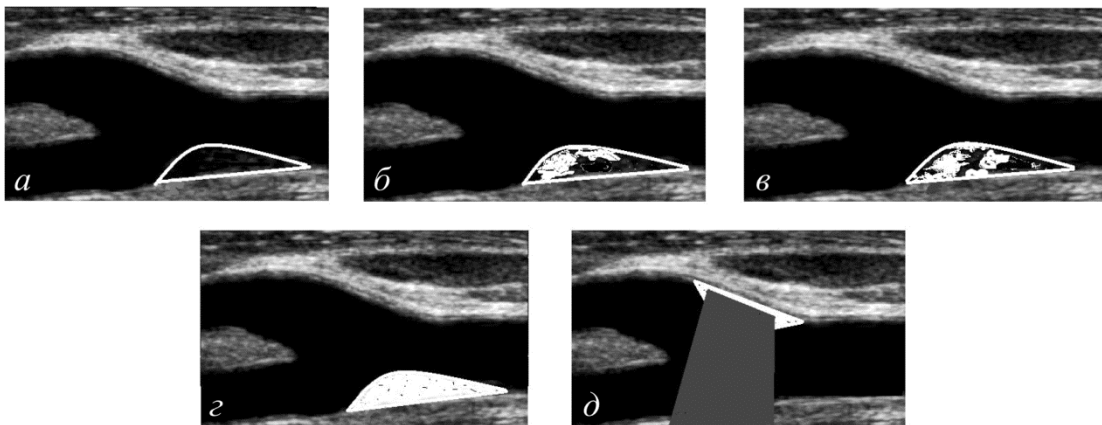


Рисунок 3 – Схематическое изображение АСБ по Geroulakos: *а* – тип I – гомогенная гипохогенная; *б* – тип II – гетерогенная, преимущественно гипохогенная; *в* – тип III – гетерогенная, преимущественно гиперэхогенная; *г* – тип IV – гомогенная гиперэхогенная; *д* – тип V – кальцинированная с акустической тенью (неклассифицируемая)

*Трансторакальная эхокардиография.* При проведении ТТЭхоКГ стандартный протокол был дополнен эхокардиографическими показателями, позволяющими оценить анатомию и функцию ЛП. Всем пациентам измерялся

объем ЛП биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций, затем данные показатели индексировались в соответствии с площадью поверхности тела пациента для расчета LAVI. Функциональная характеристика ЛП определялась при помощи двух параметров – LAEF и LAFI, которые рассчитывались по формулам [52]:

$$LAEF = ([LAESVi - LAEDVi]/LAESVi) \cdot 100.$$

$$LAFI = (LAEF \times LVOT-VTI)/LAESVi,$$

где \*LAEF – фракция опорожнения ЛП; LAESVi – конечно-систолический индекс объема ЛП; LAEDVi – конечно-диастолический индекс объема ЛП; LAFI – индекс функции ЛП; LVOT-VTI – интеграл линейной скорости кровотока в выносящем тракте левого желудочка.

*Транскраниальная доплерография.* Так как ТТЭхоКГ в выявлении ПЛШ является наименее чувствительным методом, позволяющим визуализировать лишь каждую вторую аномалию, а проведение ЧПЭхоКГ всем пациентам с ЭКИ является трудновыполнимой организационной задачей, пациентам с целью оценки наличия и степени ПЛШ выполнялась ТКДГ-ПП с внутривенным введением азрированного физиологического раствора. Ввиду того, что ПЛШ на фоне ООО обычно является транзиторным и возникает лишь при повышении давления в правом предсердии, выполнение провокационных тестов в зависимости от тяжести состояния пациента – маневра Вальсальвы или мягкого надавливания на живот в течение 10–20 секунд – являлось обязательным элементом исследования.

Степень функциональной значимости ПЛШ оценивалась путем количественного анализа сигналов от микропузырьков (High Intensity Transient Signals – HITS). Градация объема шунта по данным ТКДГ распределялась согласно пяти степеням [115]: степень 0 – отсутствие HITS; степень 1 – 1–10 HITS; степень 2 – 11–25 HITS; степень 3 – более 25 HITS (эффект «душа»); степень 4 – «занавес» (рисунок 4). ПЛШ 3-й и 4-й степени считались выраженным. ПП

выполнялась через темпоральное окно с оценкой кровотока по СМА, в случае его непроницаемости использовался субокципитальный доступ с оценкой кровотока по базилярной и вертебральным артериям.

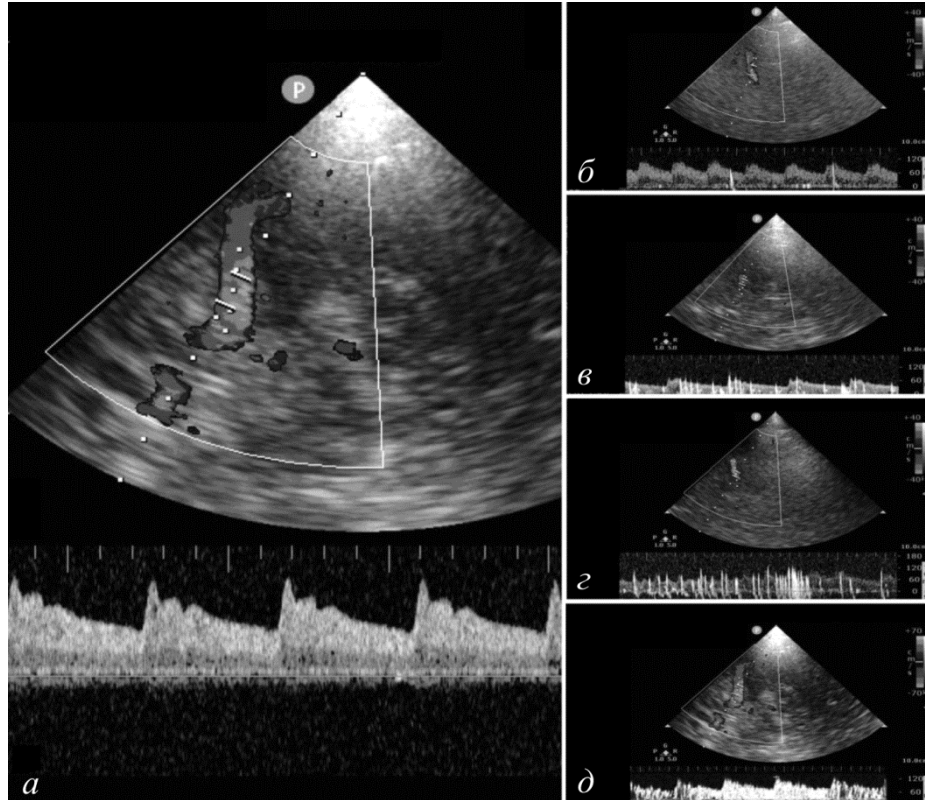


Рисунок 4 – Градация объема шунта по количеству НITS по данным ТКДГ-ПП:  
*a* – степень шунтирования 0; *б* – степень шунтирования 1; *в* – степень шунтирования 2;  
*г* – степень шунтирования 3; *д* – степень шунтирования 4

Видеоинструкция по выполнению микропузырьковой пробы, подготовленная диссертантом, доступна по ссылке: <https://www.youtube.com/watch?v=mOjpNVSDwUE&t=7s>

*Чреспищеводная эхокардиография.* После верификации наличия ПЛШ следующим этапом пациентам выполнялась ФГДС (с целью исключения возможных противопоказаний к проведению ЧПЭхоКГ), а затем проводилась ЧПЭхоКГ для детальной оценки МПП, вида шунта и его отдельных параметров. Проведение ЧПЭхоКГ также дополнялось внутривенным контрастированием 10 мл азрированного физиологического раствора и проведением пробы Вальсальвы.

При выявлении ООС оценивались характеристики, представленные на рисунке 5.

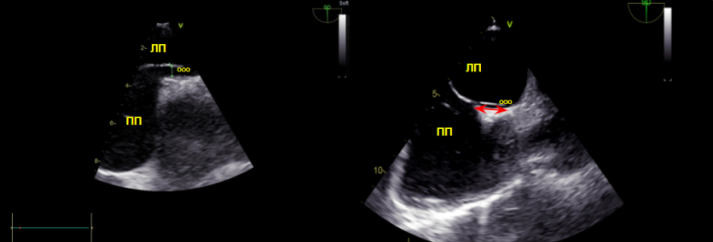
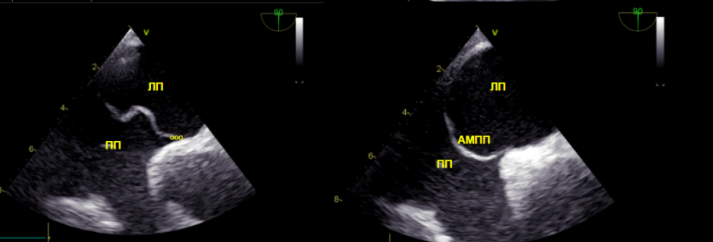
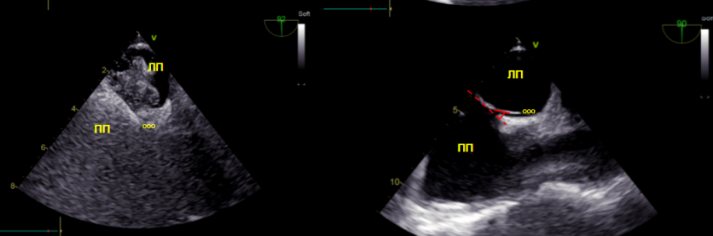
Диаметр ООС		Длина туннеля ООС - максимальное перекрытие первичной и вторичной перегородок (стрелка)
Гипермобильность МПП		АМПП (отклонение >10 мм от плоскости МПП в ЛП/ПП или общая экскурсия $\geq 15$ мм)
Максимальное количество микропузырьков		Угол между НПВ и ООС

Рисунок 5 – Детальная характеристика ООС по данным ЧПЭхоКГ

Помимо диаметра ООС [148] и длины туннеля проводилась оценка типа функционального туннеля [149; 150].

В соответствии с полученными данными ООС подразделяли на два типа – простое и сложное [149] (таблица 4).

Таблица 4 – Определение типа ООС

Тип ООС	Характеристика
Простое	Стандартная анатомия
	Короткий туннель
	Отсутствие АМПП
Сложное	Наличие АМПП
	Длинный туннель ( $\geq 8$ мм)
	Липоматоз <i>septum secundum</i>
	Сеть Хиари / Евстахиев клапан
	АМПП с мультифенестрациями / мелкими ДМПП
	Анатомические особенности (дилатация корня аорты)

Для определения риска ООО проводилась оценка ООО-ассоциированных факторов [151], представленных в таблице 5. При наличии 2 баллов и более ООО относилось к высокому риску.

Таблица 5 – ООО-ассоциированные факторы

Шкала риска ООО	Балл
Длина туннеля $\geq 10$ мм	1
Гипермобильность МПП/АМПП	1
Евстахиев клапан или сеть Хиари	1
Большой шунт при пробе Вальсальвы	1
Угол ООО $\leq 10$ гр.	1

Для определения клинической значимости ООО использовалась шкала RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) [152]. Кроме того, оценка значимости ООО как потенциального источника кардиоэмболии проводилась с учетом данных [153], представленных в таблице 6.

Таблица 6 – Классификация ООО как потенциального источника кардиоэмболии

Риск ООО как причины эмболии	Характеристика	Причинно-следственная связь между ООО и ИИ/ТИА с учетом шкалы RoPE, балл	
		< 7	$\geq 7$
Очень высокий	ООО с тромбом	Определенная	
Высокий	ТГВ и/или ТЭЛА, предшествующие возникновению инсульта, в сочетании с (1) ООО + АМПП или (2) ООО + большой шунт	Вероятная	Высоко-вероятная
Средний	ООО + АМПП или (2) ООО + большой шунт	Возможная	Вероятная
Низкий	ООО с малым шунтом без АМПП	Маловероятная	Вероятная

Всем пациентам с верифицированным ООО также проводилось дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

**Ангиографические методы исследования.** Для поиска причин инсульта пациентам выполнялись КТ-ангиография от дуги аорты, цифровой субтракционной ангиографии (по показаниям), МРТ головного мозга, МР-ангиографии. Установление показаний для дополнительного обследования определялось на основании решения консилиума, было согласовано с этическим комитетом на этапе планирования исследования.

**Магнитно-резонансная томография головного мозга.** Всем пациентам на 5–10-е сутки проводилось МРТ-исследование головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR355 со значением напряженности магнитного поля 1,5Т. Протокол исследования включал следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery); градиентную последовательность T2 Star Weighted ANgiography (SWAN) и диффузионно-взвешенное изображение (Diffusion-weighted imaging – DWI). Анализировались следующие параметры, характеризующие острый инфаркт островка: пораженная часть (передняя, средняя, задняя), изолированное вовлечение, поражение смежных отделов головного мозга, наличие большого территориального инфаркта в бассейне средней мозговой артерии и отдаленных очагов инфаркта.

У 57 пациентов дополнительно вручную размечены очаги инфаркта мозга на аксиальных срезах диффузионно-взвешенных МРТ-изображений с использованием программного обеспечения Anatomist [154]. Диффузионно-взвешенные изображения и соответствующие им бинарные маски очагов были совмещены с индивидуальными структурными T1-изображениями при помощи аффинного преобразования, реализованного в пакете DIPY [155]. Индивидуальные T1-изображения и совмещенные с ними маски очагов были приведены к общему шаблону MNI 152 ICBM 2009c [156] с использованием функции registerLesionToTemplate специализированного программного обеспечения LESYMAP [157]. Для оценки степени поражения бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий, а также вовлечения мозжечка и ствола головного мозга использовались маски соответствующих территорий, размеченных на общем шаблоне MNI [158]. Для оценки поражения островка на общем шаблоне MNI созданы вручную дополнительные маски для левого и правого полушария с использованием программного обеспечения Anatomist. Анализировались как факты наличия поражения в указанных областях, так и приведенные объемы поражений соответствующих областей. Рассчитанные МРТ-характеристики очагов для групп КЭИ и неКЭИ были использованы для



построения дерева решений в пакете WEKA 3.6 [159]. Полученное дерево решений использовано для оценки наиболее вероятного подтипа ИИ в группе КИ.

### **Программа лечения, вторичной профилактики инсульта**

Все пациенты получали медикаментозную вторичную профилактику ИИ в зависимости от его патогенетического подтипа. Антитромботическая поддержка включала низкомолекулярные гепарины для профилактики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, монотерапию ацетилсалициловой кислотой или ее комбинацию с клопидогрелом при малом неКЭИ. При КЭИ пациенты получали прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) (ривароксабан / аликсабан / дабигатран) в дозах согласно инструкции к препарату, время начала терапии после развития клиники ИИ определялось с учетом риска геморрагической трансформации, размера очага инфаркта мозга, иных противопоказаний к препаратам [45]. В зависимости от требуемой степени снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), при отсутствии противопоказаний назначалась гиполипидемическая терапия аторвастатином 40–80 мг с учетом рекомендаций, действующих на момент включения пациентов. При наличии артериальной гипертензии пациенты получали антигипертензивные препараты (лозаратан/периндоприл, амлодипин, бисопролол, гидрохлортиазид, индапамид) с достижением целевых значений уровня артериального давления с учетом острого периода ИИ [140]. При наличии показаний назначалась иная терапия, в том числе сахароснижающая и нейропротективная.

### **Статистический анализ**

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0, языка программирования Python, библиотек Scipy и Statsmodels. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна – Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия хи-квадрат. При сравнении трех групп использовался непараметрический критерий Краскелла – Уоллеса с

последующим апостериорным сравнением при помощи критерия Манна – Уитни. Расчет мощности выборки проводился при помощи номограммы Алтмана и онлайн-калькулятора. При проведении корреляционного анализа количественных показателей применялся критерий Спирмена, качественных – коэффициент Кендалла. В таблицах представлена медиана и межквартильный интервал. При помощи ROC-анализа определялись пороговые значения для каждого из эхокардиографических маркеров ПК и концентрации Nt-proBNP. Строилась логистическая регрессия с L2-регуляризацией. Качество пары «признак – порог», оценивалось по кривой ошибок (ROC-curve) и индексу Джини (Gini index). Для моделей с полученным индексом Джини больше 0,1 строилось минимальное дерево решений (decision stump) по соответствующему признаку. Пороговое значение внутри дерева подбиралось по энтропийному критерию. Статистическая значимость пороговых значений оценивалась тестом Уэлча.

## **ГЛАВА 3. РОЛЬ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОПАТИИ В РАЗВИТИИ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА**

### **3.1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов в зависимости от подтипа ишемического инсульта**

В зависимости от подтипа инсульта 310 пациентов распределили по трем группам, характеристика которых представлена в таблице 7. При сравнительной оценке пациенты всех групп относились к категории пожилого возраста с преобладанием лиц старшего возраста в группе КЭИ, а более молодых – в группе КИ. Доля лиц женского пола превалировала в группе КЭИ, тогда как в остальных подгруппах численно доминировали мужчины.

Пациентов с КЭИ и неКЭИ характеризовал очень высокий СС-риск, что отражала высокая частота ИБС по сравнению с лицами с КИ. 10-летний СС-риск, рассчитанный по шкале ASCVD, также был ниже при КИ в сравнении с другими подтипами ИИ. После оптимизации факторов риска достоверные различия между группами КИ и другими подтипами также сохранялись. Достоверно более высокий уровень общего холестерина в группе с неКЭИ в сравнении с КЭИ отражал механизм развития мозговой катастрофы через формирование нестабильной АСБ.

Для всех рассматриваемых групп пациентов с ИИ установлен высокий 10-летний риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, наличие неблагоприятного метаболического статуса в виде избыточной массы тела/ожирения, повышенного уровня холестерина и сахарного диабета у каждого пятого пациента. Также неблагоприятный профиль СС-риска включал обязательное наличие АГ и высокую долю лиц с анамнезом курения, особенно в группах с преобладанием лиц мужского пола – неКЭИ и КИ. Каждый четвертый пациент ранее уже перенес ОНМК. При этом лишь чуть более четверти пациентов принимали антитромбоцитарные препараты до поступления в стационар. Лица, включенные в исследование, характеризовались среднетяжелым неврологическим дефицитом, имели хороший неврологический и функциональный исход при завершении первого этапа стационарного лечения.

Таблица 7 – Общая характеристика групп исследования

Показатель	Общая группа, <i>n</i> = 310	КИ*, <i>n</i> = 141	КЭИ**, <i>n</i> = 57	неКЭИ***, <i>n</i> = 112	<i>p</i>
Возраст, лет	65 (56–71)	64 (55–70)	70 (66–74)	67 (59–72)	*_***<0,001 *_***0,033 **_***0,004
Жен., абс. (%)	133 (42,9)	67 (47,5)	36 (63,2)	30 (26,8)	*_*** 0,022 **_*** 0,003
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 (24–30)	27,0 (24–31)	27 (24–31)	26,7 (24–29,7)	NS
Уровень ОХС, ммоль/л	5,3 (4,5–6,1)	5,2 (4,5–6,0)	5,1 (4,2–5,5)	5,6 (4,7–6,3)	**_***0,011
Уровень ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,7–4,0)	3,2 (2,7–3,9)	3,2 (2,4–3,8)	3,5 (2,8–4,2)	NS
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0–1,4)	1,2 (1,0–1,4)	1,2 (1,0–1,5)	1,2 (1,0–1,4)	NS
Прием антиагрегантов до поступления, абс. (%)	84 (27,1)	34 (24,1)	22 (38,6)	28 (25)	NS
АГ, абс. (%)	304 (98,1)	137 (97,2)	57 (100)	110 (98,2)	NS
ИБС (стенокардия, ПИКС), абс. (%)	86 (27,7)	27 (19,1)	21 (36,8)	38 (33,9)	*_***<0,0001 *_*** 0,007 **_***0,001
СД2, абс. (%)	68 (21,9)	32 (22,7)	14 (24,6)	22 (19,6)	NS
Статус курения, абс. (%)	87 (28,1)	40 (28,4)	10 (17,5)	37 (33,0)	NS
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	77 (24,8)	44 (31,2)	9 (15,8)	24 (21,4)	NS
NIHSS при поступлении, баллы	6 (3–8)	6 (3,5–8,5)	7 (4–11)	6 (3–8)	NS
NIHSS при выписке, баллы	2 (0–5)	3 (0–6)	2 (1–4)	2 (1–5)	NS
Шкала Рэнкина при выписке, баллы	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	NS
10-летний ASCVD риск, баллы	21,6 (11,9–31,3)	18,2 (8,8–28,8)	19 (11,9–33,4)	25,4 (16,1–33,3)	*_***0,0004 *_***<0,001
ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	6,9 (3,9–13)	5,6 (2,9–9,7)	8,6 (5,7–13,4)	8,7 (4,3–14)	*_***<0,001 *_***0,001

*Примечание: p мультигрупповое < 0,017.*

Таким образом, клиническая характеристика групп ИИ включала половые и возрастные различия, особенности сопутствующей патологии (ИБС, дислипидемия) при сопоставимых высоком СС-риске (шкала ASCVD),

неблагоприятном метаболическом статусе (диабет, избыточная масса тела/ожирение), низкой приверженности к медикаментозной терапии.

### **3.2. Характеристика электрокардиографических маркеров предсердной кардиопатии в зависимости от подтипа инсульта**

#### ***3.2.1. Анализ показателей ЭКГ покоя в острейшем периоде инсульта***

При анализе исходной ЭКГ в группе КЭИ ( $n = 57$ ) в 25 % случаев (14 человек) имела место пароксизмальная/персистирующая форма ФП, а на исходной ЭКГ регистрировался синусовый ритм. При сравнительной оценке все три группы характеризовались нормокардией, нормальными значениями продолжительности и амплитуды зубцов, комплекса QRS и продолжительности QT и QTc. Необходимо отметить, что, несмотря на высокую частоту АГ – от 97,2 до 100 % случаев, индекс Соколова – Лайона соответствовал критериям нормы, Корнельский показатель и Корнельское соотношение также у абсолютного большинства пациентов находились в ранге нормальных значений.

При групповом сравнении выявлены статистически значимые различия по ЧСС в группах неКЭИ и КЭИ с более высокими показателями в последней, что отражает проведение импульса через АВ-узел у пациентов с ФП. С учетом различий по ЧСС установлены достоверные различия показателей QT с его увеличением его продолжительности в группе неКЭИ пропорционально урежению ЧСС. Однако при расчете QTc максимальное значение показателя, которое соответствовало критериям нормы и не превышало значения 0,44 с, зафиксировано в группе КЭИ в сравнении с группами КИ и неКЭИ. При этом повышенное значение Корнельского произведения  $((RaVL+SV5) \cdot QRS)$  достоверно преобладало в группе пациентов с неКЭИ в сравнении с КЭИ. Также нами выявлены различия амплитуды  $T_{max}$  в группах КЭИ против КИ. Практически у четверти пациентов в группах имел место неспецифический феномен «нарушения процессов реполяризации» в виде сглаженности формы зубца Т.

Отклонения от нормы на ЭКГ покоя включали наличие экстрасистолии в 10 % случаев у пациентов с КИ, в 13 % – при неКЭИ и в 23 % – при КЭИ. В общей группе

около 5 % пациентов имели АВ-блокаду I степени, в 16 % регистрировались нарушения внутрижелудочковой проводимости, включая неполную и полную блокады ножек пучка Гиса, блокады ветвей левой ножки, без значимых различий между группами.

В группе КЭИ в сравнении с неКЭИ чаще встречался патологический зубец  $Q$ , что соответствовало увеличению доли больных с ИБС, при отсутствии различий по данному критерию между другими группами (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели ЭКГ при поступлении в зависимости от подтипа инсульта

Показатель	Общая группа, $n = 310$	КИ* $n = 141$	КЭИ** $n = 57$	неКЭИ*** $n = 112$	$p$
ЧСС	67 (58–75)	68 (58–76)	70 (61,5–91)	64,5 (55,5–72,0)	**-.*** 0,027
$RR_{\max} - RR_{\min}$ , мс	40 (40–80)	40 (20–40)	40 (40–240)	40 (40–40)	NS
Амплитуда $P_{\max}$ , мм	1 (1,0–1,5)	1,1 (1,0–1,5)	1,0 (1,0–1,3)#	1,1 (1,0–1,5)	NS
Амплитуда $P_{\max}$ (станд. отведения), мм	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)#	2,0 (2,0–2,0)	NS
Продолжительность $P$ (станд. отведения), мс	80 (80–100)	80 (80–100)	80 (80–120)#	80 (80–100)	NS
Продолжительность $P$ (V1), мс	80 (80–80)	80 (80–80)	80 (60–80)#	80 (80–80)	NS
Амплитуда $P$ (V1), мм	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (1,0–1,1)	1,0 (0,95–1,5)#	1,0 (0,9–1,1)	NS
Продолжительность терминальной части $P$ (V1), мс	40 (40–40)	40 (40–40)	40 (20–60)#	40 (40–40)	NS
Амплитуда терминальной части $P$ (V1), мм	0,5 (0,5–1,0)	0,6 (0,5–1,0)	0,5 (0,15–0,9)#	0,5 (0,2–1,0)	NS
Терминальный индекс, микроВ·мс	2400 (2000–4000)	2400 (2000–4000)	3200 (2000–4000)#	2400 (1000–4000)	NS
Терминальный индекс, > 5000 микроВ·мс, абс. (%)	21 (7,9)##	11 (7,8)	3 (21,4) #	7 (6,3)	NS
Продолжительность $pQ$ , мс	164 (148–184)	165 (150–183)	167 (145–196)#	166 (152–186)	NS
Наличие патологического $Q$ , абс. (%)	103 (33,2)	26 (18,4)	15 (26,3)	13 (11,6)	**-.*** 0,043
Продолжительность $QRS$ , мс	92 (86–102)	92 (86–104)	90 (82–102)	94 (88–108)	NS
Амплитуда $T_{\max}$ , мм	3 (2–5)	4 (2–5)	3 (2–4)	3 (2–5,5)	*.*** 0,021
$QT$ , мс	409 (388–436)	404 (386–430)	400 (376–426)	420 (398–442)	*.*** 0,011 **-.*** 0,011
$QTc$ , мс	370 (0,34–0,40)	370 (0,34–0,38)	390 (0,36–0,43)	370 (0,34–0,38)	*.*** 0,017 **-.*** 0,024
Экстрасистолия, абс. (%)	41 (13,2)	14 (9,9)	13 (22,8)	14 (12,5)	NS
$SV1+RV5-6$ , мВ	2,24 (1,77–2,95)	2,62 (1,75–3,13)	2,12 (1,56–3,19)	2,45 (1,91–3,18)	NS
$RaVL+SV3$ , мВ	16 (11–19)	17 (12–20)	16 (12–20)	16 (13–19)	NS
$(RaVL+SV5) \cdot QRS$ , мм·мс	891 (564–1232)	957 (564–1318)	660 (480–1170)	1008 (720–1272)	**-.*** 0,033
Нарушение реполяризации, абс. (%)	74 (23,9)	38 (26,9)	15 (26,3)	21 (18,8)	NS
АВ-блокада I степени, $pQ > 200$ мс, абс. (%)	17 (5,5)	8 (5,7)	2 (3,5)#	7 (6,2)	NS
НБПНПГ, абс. (%)	16 (5,2)	7 (5,0)	4 (7,0)	5 (4,5)	NS
ПБПНПГ, абс. (%)	7 (2,2)	5 (3,5)	0 (0)	2 (1,8)	NS
БЗВЛНПГ, абс. (%)	6 (1,9)	2 (1,4)	0 (0)	4 (3,6)	NS
БПВЛНПГ, абс. (%)	19 (6,1)	9 (6,4)	4 (7,0)	6 (5,3)	NS
ПБЛНПГ, абс. (%)	2 (0,6)	2 (1,4)	1 (1,7)	0 (0)	NS

Примечание: # – применительно к группе пациентов с КЭИ и пароксизмальной формой ФП, у которых на исходной ЭКГ регистрировался синусовый ритм ( $n = 14$ ); ## – из расчета доли исключены пациенты с постоянной формой ФП ( $n = 47$ ).  $p$  мультигрупповое  $< 0,017$ .

Значение медианы терминального индекса в группах соответствовало критериям нормы, при недостоверном его увеличении среди пациентов группы КЭИ с пароксизмальной/персистирующей формами ФП и синусовым ритмом при поступлении 3200 против 2400 микроВ·мс в других группах. Доля пациентов со значением терминального индекса, соответствующего критериям диагноза ПК, равнялась 7,8 и 6,8 % в группах КИ и неКЭИ, при ожидаемом, но недостоверном росте в группе КЭИ – 21,4 %.

Таким образом, рутинная оценка ЭКГ покоя у пациентов с ИИ позволяет верифицировать ФП при КЭИ, наличие патологического зубца Q, нарушения ритма и проводимости. Однако рутинный расчет параметров ЭКГ покоя является неспецифичным для дифференциальной диагностики подтипов КИ, неКЭИ и КЭИ при пароксизмальной/персистирующей формах ФП и синусовом ритме. Можно предположить, что нарушение цереброкардиальных взаимоотношений в острую стадию ИИ проявляется повышенной эктопической активностью в виде экстрасистолии. Терминальный индекс представляется интересным диагностическим предиктором наличия пароксизмальной/персистирующей формы ФП и может рассматриваться в аспекте разработки комплексной модели диагностики ПК как предиктора ФП и вероятного тромбообразования. Другим известным перспективным направлением является регистрация ЭКГ с оценкой ее параметров, в том числе терминального индекса на основе высокоточной цифровой обработки, применения машинного обучения, использования «больших данных» и искусственного интеллекта в рамках прецизионной медицины [160].

### ***3.2.2. 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ***

Анализ данных, полученный при суточном мониторировании ЭКГ, выявил достоверные различия между группами КИ и КЭИ по показателям минимальной ЧСС днем, средней и максимальной ЧСС ночью, а также между группами КЭИ и неКЭИ по максимальной ЧСС ночью (таблица 9). Различий в показателях желудочковой эктопической активности в группах не установлено.

Таблица 9 – Результаты анализа данных 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ в зависимости от подтипа инсульта

Показатель	Общая группа, <i>n</i> = 310	КИ, <i>n</i> = 141	КЭИ, <i>n</i> = 57	неКЭИ, <i>n</i> = 112	<i>p</i>
ЧСС днем, средняя	73 (62,5–79,5)	74 (65,5–79)	60 (56–84)	68 (61–82)	NS
ЧСС днем, мин	53 (47–58)	54 (48–58)	46 (41–55)	51 (46–59)	*-** 0,022
ЧСС днем, мах	112 (101–128,5)	113,5 (102–130)	99 (83–126)	112 (101–123)	NS
ЧСС ночью, средняя	61 (54–69)	62 (54,5–69)	52,5 (47,5–61,5)	59 (53–70)	*-** 0,046
ЧСС ночью, мин	50 (45–55)	50 (46–55)	46,5 (39,5–51,5)	50 (43–57)	NS
ЧСС ночью, мах	94 (85–106)	93,5 (86–105,5)	75 (68,5–96)	97 (86–108)	*-** 0,029 **-*** 0,033
ЦИ	115 (110–121)	116 (109–123,5)	114,5 (112,5–118,5)	115 (110–118)	NS
ЖЭС по Ryan					
1, абс. (%)	23 (7,4)	11 (7,8)	7 (12,3)	5 (4,5)	NS
2, абс. (%)	2 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,9)	NS
3, абс. (%)	18 (5,8)	12 (8,5)	0 (0)	6 (5,4)	NS
4а, абс. (%)	9 (2,9)	7 (5,0)	0 (0)	2 (1,8)	NS
4б, абс. (%)	8 (2,6)	7 (5,0)	0 (0)	1 (0,9)	NS
5, абс. (%)	9 (2,9)	4 (2,8)	2 (3,5)	3 (2,7)	NS
Ишемия, абс. (%)	8 (2,6)	3 (2,1)	2 (3,5)	3 (2,7)	NS

Примечание: *p* мультигрупповое < 0,017.

Разнонаправленный характер изменений по ЧСС при сопоставлении ЭКГ покоя при поступлении и данных ХМ-ЭКГ могут быть объяснены угнетением АВ-проведения у пациентов с ФП и КЭИ на фоне медикаментозной терапии на 6–10-е сутки стационарного лечения.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика предсердной эктопической активности на основании данных, полученных при анализе ХМ-24 у пациентов с КИ и неКЭИ

Показатель	КИ ( <i>n</i> = 141)	неКЭИ ( <i>n</i> = 112)	<i>p</i>
Одиночные НЖЭС	35 (9–170)	39 (12–155)	NS
Парные НЖЭС	1 (0–4,5)	2 (0–4)	NS
Групповые НЖЭС	0 (0–1,5)	0 (0–1)	NS
Эпизоды НЖТ	0 (0–1)	0 (0–0)	NS
Эпизоды ФП	–	–	–
Эпизоды ТП	–	–	–



При сравнительном анализе предсердной эктопической активности по данным суточного холтеровского мониторирования достоверных различий между пациентами групп КИ и неКЭИ не получено (таблица 10).

Таким образом, сравнительная оценка стандартного протокола ХМ-ЭКГ у пациентов в зависимости от подтипов ИИ является сопоставимой по выраженности желудочковых нарушений ритма сердца, так же, как и по суправентрикулярной эктопической активности у пациентов с КИ и неКЭИ. Предположим, что данный факт отражает однонаправленный характер цереброкардиальных взаимоотношений при рассматриваемых подтипах ИИ.

### **3.3. Характеристика эхокардиографических показателей предсердной кардиопатии с анализом их взаимосвязи с клиническими, электрокардиографическими, лабораторными показателями**

#### ***3.3.1. Сравнительная характеристика групп пациентов с ишемическим инсультом по эхокардиографическим показателям, отражающим функцию левого предсердия***

При сравнительном анализе эхокардиографических параметров, отражающих морфологию (диаметр левого предсердия, индексированный объем LAVI) и функцию левого предсердия (LAEF и LAFI) (таблица 11), все показатели были ожидаемо достоверно выше в группе КЭИ в сравнении с пациентами, входящими в группы с КИ и неКЭИ. При этом достоверных различий между группами КИ и неКЭИ выявлено не было.

На основании полученных данных, учитывая механизм развития ПК от субклинических тонких лабораторно-инструментальных нарушений к манифестации ПК в виде клинически значимой ФП, наряду с известными индикаторами ПК (диаметр ЛП и индексированный объем (LAVI)), функциональные показатели (LAEF и LAFI) также должны быть рассмотрены в качестве критерия диагноза ПК, что особенно важно в плане дифференциальной диагностики причин ИИ у пациентов с КИ.

Наряду с оценкой параметров ЛП было проанализировано правое предсердие, которое может быть подвержено изменениям вследствие ПК. Оценивались его площадь и объем, достоверных различий в группах КИ и неКЭИ выявлено не было. Группа ПЛШ, описанная в соответствующей главе, также не имела различий с пациентами с КИ и неКЭИ по данным показателям. Пациенты с КЭИ ожидаемо имели отличные от других групп значения, однако в задачи данной работы не входил более подробный анализ структуры и функции правого предсердия, полноценная характеристика которых требует более совершенных методик визуализации.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей предсердной кардиопатии

Показатель	Общая группа, <i>n</i> = 310	КИ* ( <i>n</i> = 141)	КЭИ** ( <i>n</i> = 57)	неКЭИ*** ( <i>n</i> = 112)	<i>p</i>
Диаметр ЛП, см	3,7 (3,4–4,0)	3,7 (3,4–4,0)	4,2 (3,5–4,6)	3,7 (3,4–4,0)	*_** <0,001 *_*** NS **_*** <0,001
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	27,6 (24,4–34,9)	28,2 (25,4–34,6)	36,0 (26,9–41,3)	27,0 (24,5–31,4)	*_** <0,001 *_*** NS **_*** <0,001
LAЕF, %	53,9 (50,6–55,9)	54,5 (51,8–56,5)	50,0 (48,0–51,1)	54,8 (51,9–56,4)	*_** <0,001 *_*** NS **_*** <0,001
LAFI, ед.	0,38 (0,29–0,46)	0,37 (0,31–0,44)	0,24 (0,2–0,34)	0,40 (0,32–0,45)	*_** <0,001 *_*** NS **_*** <0,001

*Примечание: p мультигрупповое < 0,017.*

Дополнительным фактором, подтверждающим манифестацию ПК у пациентов с КЭИ, а также наличие тесной взаимосвязи структурных показателей, отражающих патологическое ремоделирование сердца и нейрогуморальную активацию, являлось наличие атриомегалии по показателям диаметра ЛП, LAVI в сочетании с повышением уровня NT-proBNP и депрессией функции ЛП по показателям LAЕF и LAFI в сравнении с группами КИ, неКЭИ (рисунок 6).

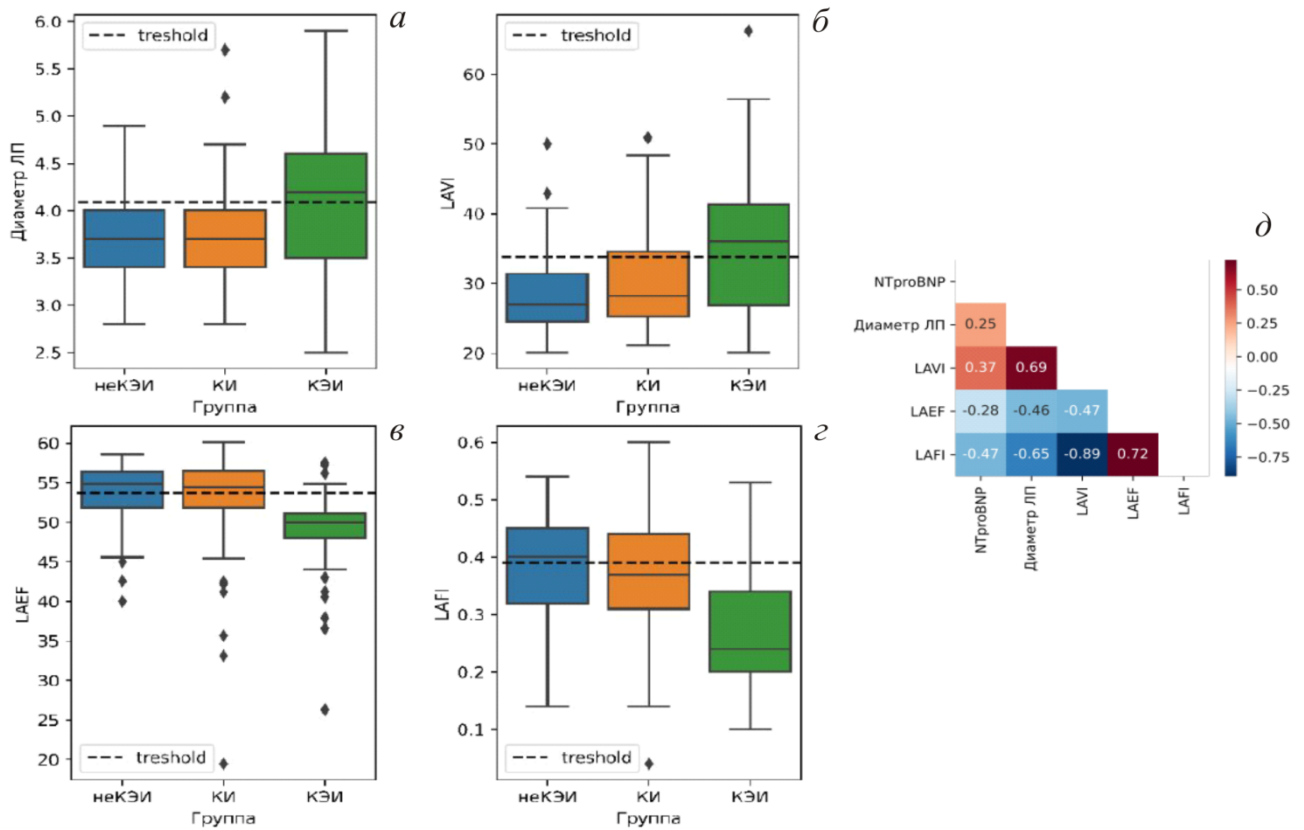


Рисунок 6 – Сравнительная характеристика и взаимосвязь эхокардиографических показателей предсердной кардиопатии у пациентов трех групп: *а* – диаметр левого предсердия; *б* – LAVI (индекс объема левого предсердия); *в* – LAEF (фракция опорожнения левого предсердия); *з* – LAFI (функциональный индекс левого предсердия); *д* – корреляционная матрица эхокардиографическим маркеров и концентрации NT-proBNP, цветовая шкала соответствует коэффициенту Спирмена при  $p < 0,05$

Таким образом, результаты исследования пациентов с КЭИ отражают клиническую манифестацию ПК в аспектах сочетания ЭКГ-критериев (пароксизмальная/персистирующая/перманентная формы ФП), патологического ремоделирования ЛП с увеличением его размеров и депрессией функции камеры, нейрогуморальной активацией, оцениваемой по уровню NT-proBNP.

### ***3.3.2. Результаты корреляционного анализа эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и клинических параметров в группе пациентов с криптогенным инсультом***

Установление взаимосвязи критериев ПК с другими параметрами является важным для пациентов с КИ с целью понимания патогенеза и определения программы вторичной профилактики. Как представлено в таблице 12, каждый из

исследуемых показателей ПК коррелировал с возрастом, уровнем СС-риска по шкале ASCVD и наличием ИБС у пациентов, что отражает наличие единого патогенетического субстрата как для ПК, так и для ИБС и основных негативных драйверов для прогрессирования этих двух состояний – старения и атеросклеротического поражения.

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и клинических параметров в группе пациентов с КИ

ЭхоКГ-маркер ПК	Клинический критерий	<i>p</i>	<i>r</i>
Диаметр ЛП, см	Возраст	0,010	0,25
	Курение	NS	NS
	ИМТ	0,031	0,18
	ИБС	0,011	0,20
	АГ	NS	NS
	СД2	NS	NS
	NIHSS при поступлении	NS	NS
	NIHSS при выписке	NS	NS
	mRs при выписке	NS	NS
	10-летний ASCVD риск, баллы	0,003	0,25
	ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	<0,001	0,29
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	Возраст	0,010	0,21
	Курение	NS	NS
	ИМТ	NS	NS
	ИБС	<0,001	0,30
	АГ	NS	NS
	СД2	NS	NS
	NIHSS при поступлении	NS	NS
	NIHSS при выписке	NS	NS
	mRs при выписке	NS	NS
	10-летний ASCVD риск, баллы	NS	NS
	ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	0,02	0,20
LAEF, %	Возраст	0,031	-0,18
	Курение	NS	NS
	ИМТ	NS	NS
	ИБС	<0,001	-0,33
	АГ	NS	NS
	СД2	0,006	-0,23
	NIHSS при поступлении	NS	NS
	NIHSS при выписке	NS	NS
	mRs при выписке	0,012	-0,22
	10-летний ASCVD риск, баллы	-0,20	0,01
	ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	0,007	-0,23

ЭхоКГ-маркер ПК	Клинический критерий	<i>p</i>	<i>r</i>
LAFI, ед.	Возраст	<0,001	-0,29
	Курение	NS	NS
	ИМТ	NS	NS
	ИБС	<0,001	-0,42
	АГ	NS	NS
	СД2	NS	NS
	NIHSS при поступлении	NS	NS
	NIHSS при выписке	NS	NS
	mRs при выписке	0,031	-0,22
	10-летний ASCVD риск, баллы	0,008	-0,23
	ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	<0,001	-0,31

Кроме того, показатели LAEF и LAFI отрицательно коррелировали с результатами шкалы Рэнкина, что отражало ассоциацию сохранной функции предсердий как универсального маркера для восстановления функционального статуса пациента. Также выявлена прямая взаимосвязь ИМТ и диаметра ЛП, что в очередной раз подтверждает негативный вклад ожирения в развитие атриомегалии и ФП [161; 162]. При оценке взаимосвязи эхокардиографических показателей со шкалой ASCVD все маркеры, за исключением индекса объема левого предсердия (LAVI), имели корреляции со степенью риска. После оптимизации ASCVD по факторам риска определены взаимосвязи данной шкалы со всеми ЭхоКГ-показателями ПК, что отражало прямую взаимосвязь между прогрессированием патологического ремоделирования левого предсердия и ростом бремени сердечно-сосудистых заболеваний.

В общей группе КИ лишь показатель LAEF коррелировал с наличием у пациентов сахарного диабета, отражая угнетение функции ЛП при СД. Интересно отметить, что при проведении корреляционного анализа с учетом возрастного критерия выявлена связь между каждым маркером ПК и наличием сахарного диабета в группе пациентов 65 лет и младше, тогда как в группе старше 65 лет не выявлено ни одной зависимости (таблица 13). При проведении аналогичного анализа относительно наличия артериальной гипертензии и статуса курения статистически значимой взаимосвязи не установлено как в общей группе ЭКИ, так при повозрастном анализе.

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии с наличием сахарного диабета в группе КИ в зависимости от возрастной категории

ЭхоКГ-маркер ПК	Возрастная категория пациентов с СД2	<i>p</i>	<i>r</i>
Диаметр ЛП, см	≤ 65 лет	0,040	0,22
	> 65 лет	NS	NS
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	≤ 65 лет	0,021	0,25
	> 65 лет	NS	NS
LAЕF, %	≤ 65 лет	0,022	-0,26
	> 65 лет	NS	NS
LAFI, ед.	≤ 65 лет	0,031	-0,25
	> 65 лет	NS	NS

Среди пациентов с КИ сахарный диабет был диагностирован в возрастной группе до 65 лет в 17,7 % случаев, тогда как в группе старше 65 лет – в 29 % (рисунок 7). Наличие возрастных различий взаимосвязи LAЕF и СД можно объяснить критически важным вкладом СД в патологическое ремоделирование и формирование ПК у лиц более молодого возраста, в то время как по мере старения значение СД нивелируется прогрессированием ИБС и атеросклеротическим процессом.

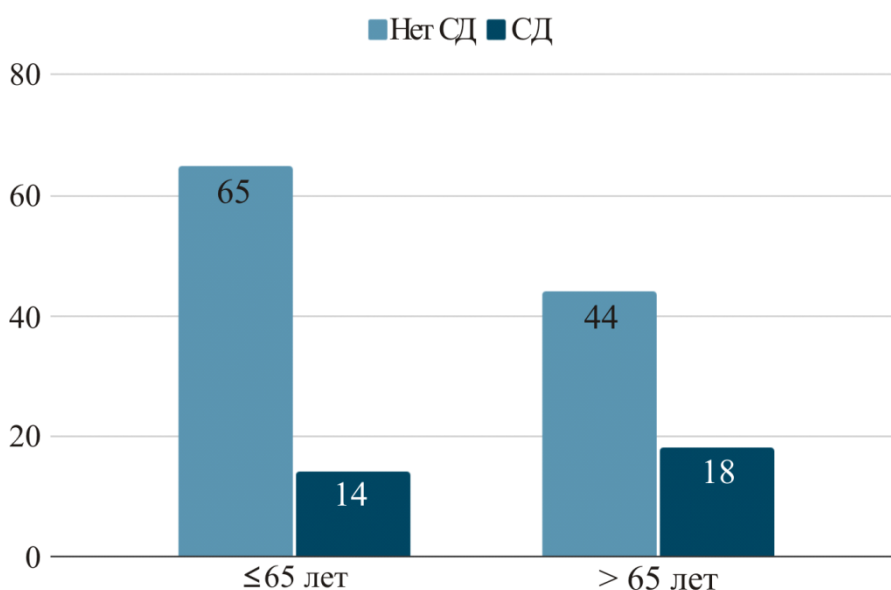


Рисунок 7 – Доля пациентов с наличием сахарного диабета 2-го типа в группе КИ в зависимости от возраста

Таким образом, на модели пациентов с КИ представлено единство патогенеза ПК с прогрессированием атеросклероз-ассоциированных состояний, ИБС на фоне старения. При этом у лиц более молодого возраста определен значимый негативный вклад СД в снижение функции ЛП. Полученные данные являются особенно важными для пациентов с КИ, так как позволяют определить подходы к формированию целевой категории пациентов как для продленного мониторинга ЭКГ, так и претендентов для более агрессивной анти тромботической терапии.

### **3.4. Оценка сывороточной концентрации NT-proBNP как маркера предсердной кардиопатии, ее взаимосвязь с клиническими параметрами**

Анализ феномена нейрогуморальной активации у пациентов с ИИ по показателю NT-proBNP представлен в таблице 14 и на рисунке 8. Показатели концентрации NT-proBNP в сыворотке крови были максимальными в группе КЭИ в сравнении с соответствующими данными пациентов с КИ и неКЭИ, при отсутствии различий между двумя последними группами.

Таблица 14 – Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови в зависимости от подтипа инсульта

Показатель	Общая группа, <i>n</i> = 310	КИ*, <i>n</i> = 141	КЭИ**, <i>n</i> = 57	неКЭИ***, <i>n</i> = 112	<i>p</i>
NT-proBNP, пг/мл	209 (63–526)	151 (24–308)	546 (409–887)	186 (27–471)	*_*** <0,001 *_*** NS **_*** <0,001

*Примечание: p мультигрупповое < 0,017.*

При проведении корреляционного анализа сывороточной концентрации NT-proBNP с клиническими параметрами в группе КИ зависимостей не выявлено (таблица 15), тогда как в общей группе имелась взаимосвязь сывороточного маркера с возрастом, ИМТ и данными NIHSS при поступлении, а у пациентов, вошедших в группу неКЭИ, – с возрастом и ИМТ.

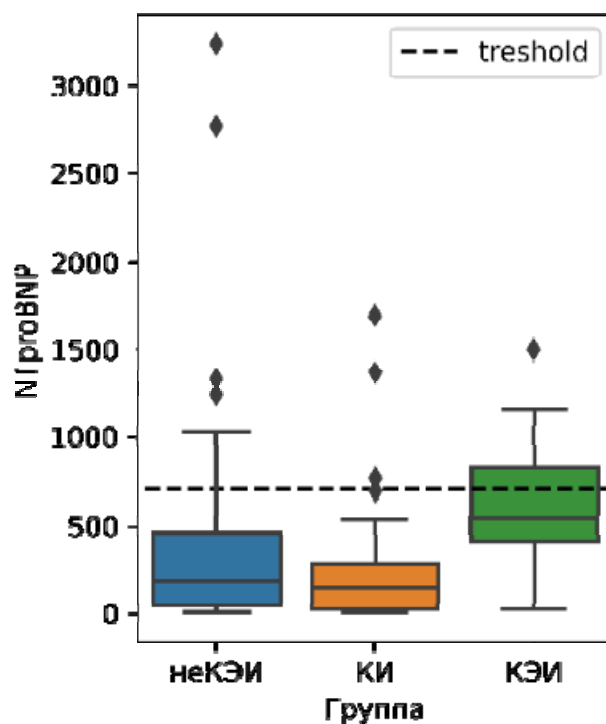


Рисунок 8 – Сравнительная характеристика средних значений концентрации NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов в зависимости от подтипа инсульта

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа концентрации NT-proBNP в сыворотке крови с клиническими параметрами

Клинический критерий	Общая группа, $n = 310$		КИ, $n = 141$		КЭИ, $n = 57$		неКЭИ, $n = 112$	
	$p$	$r$	$p$	$r$	$p$	$r$	$p$	$r$
Возраст	<0,001	0,33	NS	NS	NS	NS	0,021	0,37
Пол	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ИМТ	0,033	0,20	NS	NS	NS	NS	0,011	-0,40
NIHSS при поступлении, баллы	0,041	0,19	NS	NS	NS	NS	NS	NS
NIHSS при выписке, баллы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Шкала Рэнкина при выписке, баллы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
10-летний ASCVD риск, баллы	0,002	0,30	NS	NS	NS	NS	0,005	0,44
ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	<0,001	0,38	NS	NS	0,03	0,45	0,002	0,47



Таким образом, результаты нашей работы согласуются с данными других авторов в отношении значимости сывороточной концентрации NT-proBNP как маркера ПК. Значение NT-proBNP отражает прогрессирование нейрогуморальной активации по мере старения, патологического ремоделирования левого предсердия, в том числе у лиц с повышенным ИМТ, нарастания бремени СС-риска. На основании этих взаимосвязей концентрация NT-proBNP ассоциирована с глубиной неврологического дефицита у больных ИИ.

### 3.5. Определение пороговых значений эхокардиографических, ЭКГ-маркеров предсердной кардиопатии и концентрации NT-proBNP

#### 3.5.1. ROC-анализ, определение чувствительности и специфичности

Необходимость установления диагностических критериев ПК определила проведение ROC-анализа с использованием данных пациентов с клинически проявленной ПК (группа КЭИ) и группой неКЭИ, с учетом исключения вклада ПК в развитие ИИ. Для этого подобраны пороговые значения эхокардиографических маркеров ПК и концентрации NT-proBNP, наиболее эффективно разделяющие группы пациентов с КЭИ и неКЭИ по критерию Джини. Проведено построение ROC-кривых (рисунок 9).

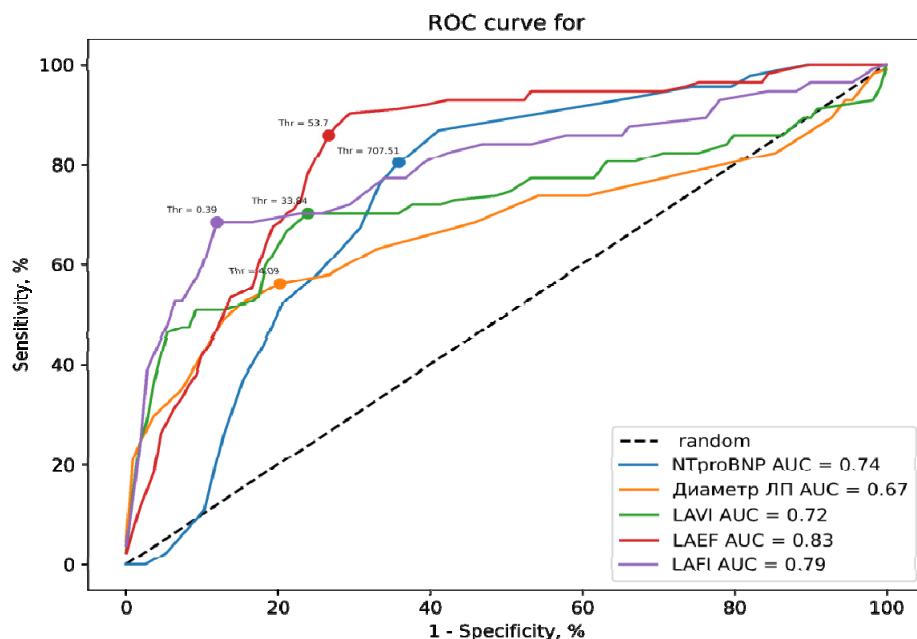


Рисунок 9 – ROC\*-кривые эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и NT-proBNP: ROC – Receiver Operating Characteristic

Анализ ROC-кривых и площади под кривой выявил, что по критериям чувствительности и специфичности изученные показатели располагаются в следующей убывающей последовательности: LAEF, LAFI, NT-proBNP, LAVI и диаметр ЛП. Наибольшей специфичностью при низкой чувствительности обладает LAFI, наиболее сбалансированным по критериям чувствительности и специфичности оказалось значение LAEF (таблица 16).

Таблица 16 – Чувствительность и специфичность эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и NT-proBNP в дифференциации кардиоэмболического и некардиоэмболического инсультов

Показатель	Порог	Площадь под кривой	p-value	Чувствительность	Специфичность
LAEF, %	53,7	0,83	< 0,001	0,86	0,73
NT-proBNP, пг/мл	707,5	0,74	< 0,001	0,80	0,64
LAFI, ед.	0,39	0,79	< 0,001	0,68	0,88
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	33,84	0,72	< 0,001	0,70	0,76
Диаметр ЛП, см	4,09	0,67	< 0,001	0,56	0,79

Таким образом, ROC-анализ установил наиболее сбалансированный по соотношению чувствительность/специфичность диагностический критерий ПК – LAEF. В целом изученные показатели располагались в следующей убывающей по значимости последовательности: LAEF, LAFI, NT-proBNP, LAVI и диаметр ЛП. Показатель LAFI характеризовался наибольшей специфичностью при низкой чувствительности.

### ***3.5.2. Стратификация пациентов с криптогенным инсультом в соответствии с полученными пороговыми значениями эхокардиографических показателей***

В таблице 17. и на рисунке 10 представлено распределение пациентов группы КИ, исходя из наличия у них эхокардиографических маркеров ПК, с учетом полученных пороговых значений.

Эхокардиографические признаки ПК наблюдались в среднем у каждого 2–4-го пациента с КИ в зависимости от показателя. При использовании показателей LAEF и LAFI феномен ПК был установлен более чем у половины пациентов с КИ.

Таблица 17 – Характеристика пациентов группы КИ с учетом пороговых значений эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии ( $n = 141$ )

Показатель	Значение
Диаметр ЛП $\leq 4,09$ см, абс. (%)	111 (78,7)
Диаметр ЛП $> 4,09$ см, абс. (%)	30 (21,3)
LAVI $\leq 33,8$ мл/м <sup>2</sup> , абс. (%)	103 (73,0)
LAVI $> 33,8$ мл/м <sup>2</sup> , абс. (%)	38 (27,0)
LAEF $\leq 53,7$ %, абс. (%)	63 (44,7)
LAEF $> 53,7$ %, абс. (%)	78 (55,3)
LAFI $\leq 0,39$ ед., абс. (%)	80 (56,7)
LAFI $> 0,39$ ед., абс. (%)	61 (43,3)

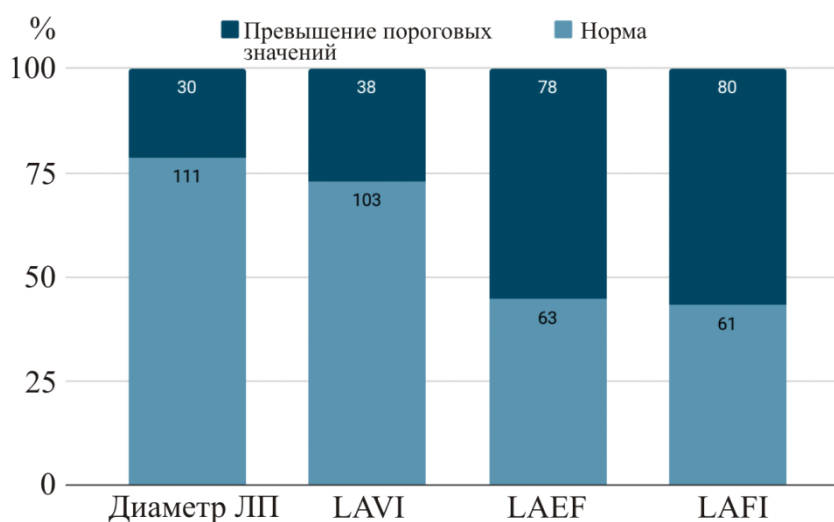


Рисунок 10 – Характеристика пациентов группы КИ с учетом пороговых значений эхокардиографических показателей предсердной кардиопатии

Важно отметить, что при проведении сравнительного анализа предсердной эктопической активности в группе пациентов с КИ, разделенных по пороговому значению LAEF, были выявлены достоверные различия по количеству зарегистрированных одиночных НЖЭС (таблицы 18, 19), что отражает вклад ПК в аритмогенный потенциал, формирует группу риска по развитию ФП.

Таким образом, ранжирование пациентов с КИ с использованием показателей LAEF и LAFI позволяет выявить лиц с ПК, сформировать группу риска по наличию

значимой предсердной эктопической активности, претендентов на углубленный поиск ФП и, возможно, обосновать назначение антикоагулянтной терапии.

Таблица 18 – Сравнение предсердной эктопической активности в группе КИ ( $n = 141$ ), разделенной по пороговому значению LAEF (53,7 %)

Показатель		Группа КИ (LAEF $\leq$ 53,7 %), $n = 35$	Группа КИ (LAEF $>$ 53,7 %), $n = 106$	$p$
Количество эпизодов НЖТ		0 (0–1)	0 (0–1)	NS
Количество НЖЭС	одиночные	49 (15–557)	28 (8–165)	0,013
	парные	1 (0–5)	1 (0–4)	NS
	групповые	1 (0–1)	0 (0–2)	NS

Таблица 19 – Сравнение предсердной эктопической активности в группе КИ ( $n = 141$ ), разделенной по пороговому значению концентрации NT-proBNP (707,5 пг/мл)

Показатель		Группа КИ (NT-proBNP $\leq$ 707,5 пг/мл), $n = 29$	Группа КИ (NT-proBNP $>$ 707,5 пг/мл), $n = 112$	$p$
Количество эпизодов НЖТ		0 (0–1)	0 (0–0)	NS
Количество НЖЭС	одиночные	38,5 (13–160,5)	29 (7,5–169,5)	NS
	парные	2 (0–3)	1 (0–5)	NS
	групповые	0,5 (0–1)	0 (0–2)	NS

### **3.6. Результаты корреляционного анализа электрокардиографических, эхокардиографических и сывороточных маркеров предсердной кардиопатии**

#### ***3.6.1. Результаты корреляционного анализа показателей ЭКГ с эхокардиографическими маркерами предсердной кардиопатии и концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови***

Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 20.





Помимо общей группы, наибольшее число корреляций выявлено в группе КИ, в то время как в группах КЭИ и неКЭИ наблюдались единичные зависимости, что может быть объяснено недостаточной для данного анализа численностью групп в зависимости от подтипа инсульта. Полученные взаимосвязи практически равномерно охватывали все маркеры ПК без акцента на каком-либо одном показателе (рисунок 11).

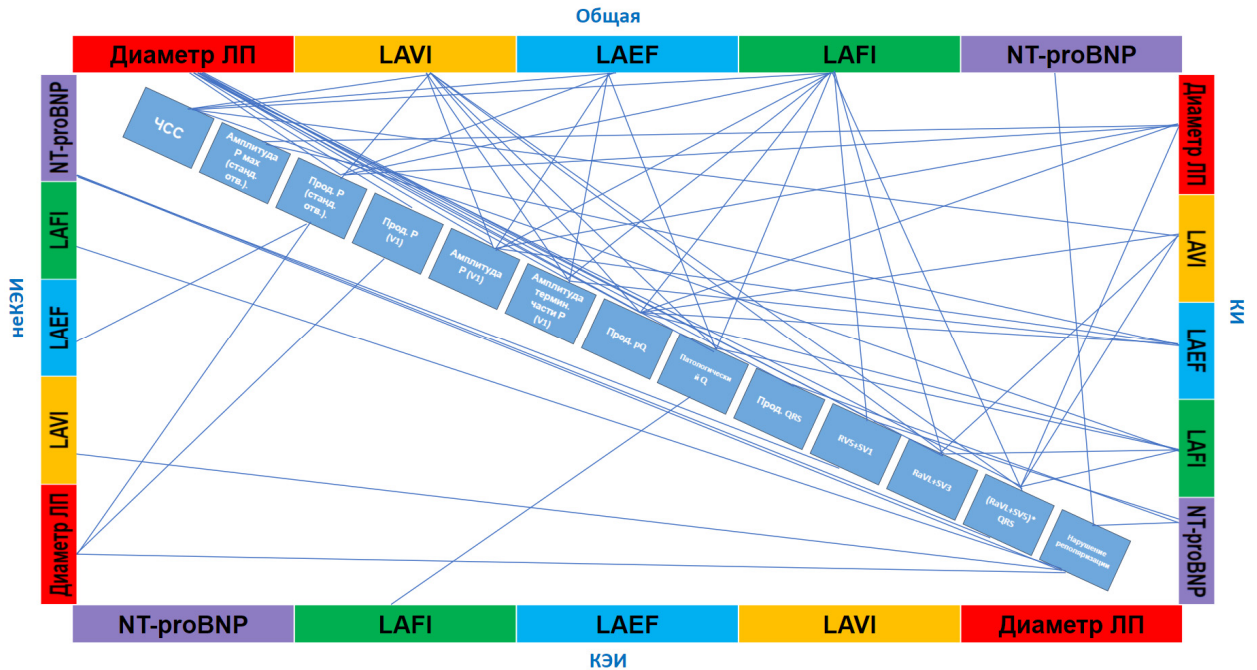


Рисунок 11 – Корреляции эхокардиографических маркеров и NT-proBNP с показателями ЭКГ

Анализ корреляции между концентрацией NT-proBNP и ультразвуковыми параметрами установил ожидаемую сильную обратную взаимосвязь с фракцией выброса, а также положительные корреляции с размерами ЛП (диаметр ЛП, LAVI) и обратную зависимость с функциональными параметрами ЛП, такими как LAEF и LAFI. Полученные данные отражают повышение выработки NT-proBNP в ответ на растяжение ЛП, нейрогуморальную активацию при снижении систолической функции левого желудочка. Корреляционный анализ в группах в зависимости от подтипа инсульта выявил зависимость концентрации NT-proBNP от таких показателей ПК, как LAVI ( $r = -0,53$ ) и LAFI ( $r = 0,41$ ), в группе неКЭИ. Также зафиксирована обратная корреляция между концентрацией NT-proBNP и

фракцией выброса в группах КИ и неКЭИ (таблица 21). Корреляций указанных показателей в группе КЭИ выявлено не было. Полученные данные отражают устойчивую взаимосвязь между значениями NT-proBNP и фракцией выброса левого желудочка. Выскажем предположение, что анализ данных группы неКЭИ отражает формирование патологических взаимосвязей на ранних этапах формирования ПК. Отсутствие корреляций в группе КИ может быть объяснено гетерогенностью группы и нормальными значениями NT-proBNP у пациентов при отсутствии ПК и наличии феномена ПЭ, ООО/ПЛШ. Вероятно, количество пациентов в группе КЭИ не было достаточным для установления данных зависимостей.

Таблица 21 – Результаты корреляционного анализа концентрации NT-proBNP в сыворотке крови и эхокардиографических параметров в общей группе и в группах КИ и неКЭИ

Эхокардиографический критерий	<i>p</i>	<i>r</i>
Общая группа		
КДР, см	NS	NS
Фракция выброса, %	< 0,001	-0,44
Диаметр ЛП, см	0,010	0,25
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	< 0,001	0,37
LAЕF, %	0,003	-0,28
LAFI, ед.	< 0,001	-0,47
КИ		
КДР, см	NS	NS
Фракция выброса, %	0,041	-0,31
Диаметр ЛП, см	NS	NS
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	NS	NS
LAЕF, %	NS	NS
LAFI, ед.	NS	NS
неКЭИ		
КДР, см	NS	NS
Фракция выброса, %	< 0,001	-0,48
Диаметр ЛП, см	NS	NS
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	0,010	0,41
LAЕF, %	NS	NS
LAFI, ед.	< 0,001	-0,53

Таким образом, в общей группе пациентов с ИИ по данным исследования продемонстрировано наличие тесной взаимосвязи эхокардиографических и



электрокардиографических показателей, отражающих феномен ПК. NT-proBNP является доказанным маркером систолической дисфункции, но также может рассматриваться в комплексной оценке ПК.

***3.6.2. Результаты корреляционного анализа предсердной эктопической активности по данным суточного ХМ ЭКГ, NT-proBNP и эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии у пациентов с криптогенным инсультом***

При проведении корреляционного анализа предсердной эктопической активности по данным суточного ХМ-ЭКГ и эхокардиографических маркеров ПК у пациентов с КИ выявлена связь количества групповых НЖЭС с LAVI и LAEF (таблица 22, рисунок 12).

Таблица 22 – Результаты корреляционного анализа предсердной эктопической активности по данным суточного ХМ ЭКГ и эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии у пациентов с КИ

Маркер ПК (ЭХОКГ)	Предсердная эктопическая активность (ХМ 24)	<i>p</i>	<i>r</i>
Диаметр ЛП	Количество одиночных НЖЭС	NS	NS
	Количество парных НЖЭС	NS	NS
	Количество групповых НЖЭС	NS	NS
	Количество эпизодов НЖТ	NS	NS
LAVI	Количество одиночных НЖЭС	NS	NS
	Количество парных НЖЭС	NS	NS
	Количество групповых НЖЭС	0,034	0,21
	Количество эпизодов НЖТ	NS	NS
LAEF	Количество одиночных НЖЭС	NS	NS
	Количество парных НЖЭС	NS	NS
	Количество групповых НЖЭС	NS	NS
	Количество эпизодов НЖТ	NS	NS
LAFI	Количество одиночных НЖЭС	NS	NS
	Количество парных НЖЭС	NS	NS
	Количество групповых НЖЭС	0,035	-0,21
	Количество эпизодов НЖТ	NS	NS

Достоверной зависимости показателей предсердной эктопической активности по данным суточного мониторинга ЭКГ от концентрации NT-proBNP в сыворотке крови по результатам корреляционного анализа выявлено не было.

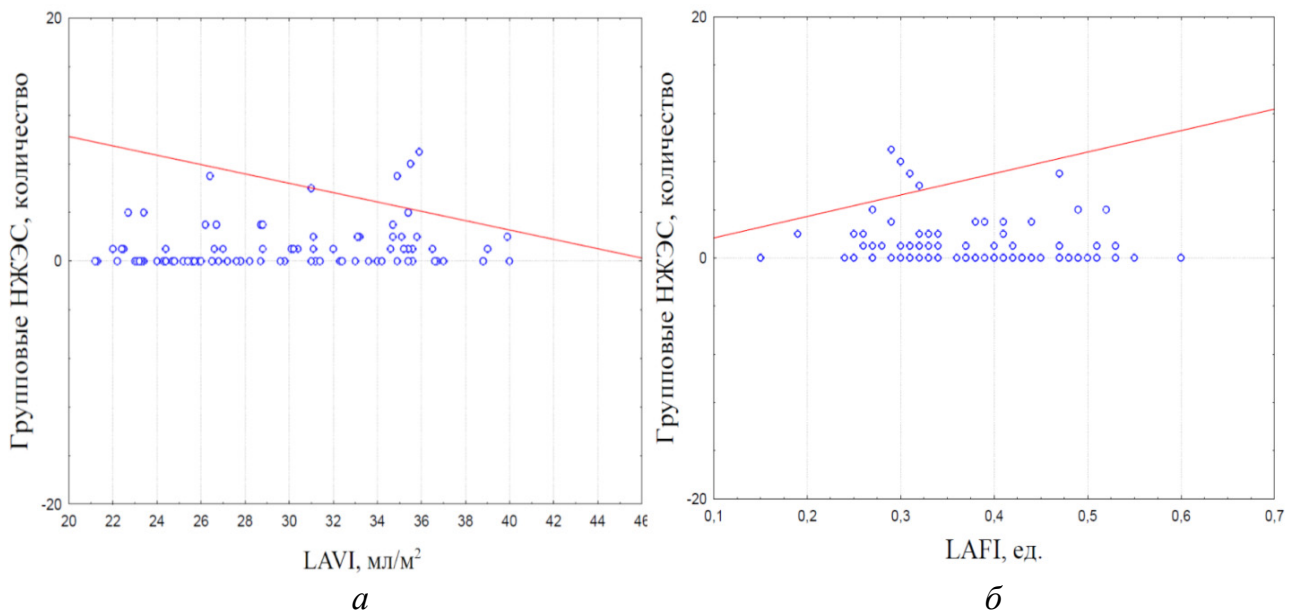


Рисунок 12 – Взаимосвязь LAVI (а) и LAFI (б) с количеством групповых НЖЭС по данным ХМ-24 у пациентов с КИ

Таким образом, применительно к пациентам с КИ выявление корреляций между функциональными эхокардиографическими показателями (LAFI и LAVI) отражает электрофункциональное ремоделирование ЛП как проявление ранней стадии ПК.

Резюмируя главу, выскажем утверждение, что применительно к пациентам с КЭИ наличие ПК является облигатным. Данная группа пациентов может быть рассмотрена как эталонная при установлении критериев диагноза ПК из-за наличия ее клинической манифестации в виде ФП, развития кардиоэмболического события – ИИ. При стандартной расшифровке ЭКГ покоя является малоинформативной в диагностике ПК при субклинической ФП, оценка терминального индекса должна рассматриваться на постоянной основе у пациентов с КИ и у пациентов с КЭИ при синусовом ритме. Однако ЭКГ покоя представляет огромный интерес в аспекте создания диагностических программ с применением искусственного интеллекта. Так и в нашей работе корреляционный анализ общей группы пациентов с ИИ выявил потенциальную диагностическую значимость «невидимых», субклинических отклонений в пределах критериев нормы ЭКГ покоя как предикторов риска ПК.

Для рутинной клинической практики наиболее доступными маркерами ПК являются LAEF, в меньшей степени LAFI, отражающие насосную (booster pump) функцию левого предсердия, а также значение LAVI как параметра кондуктивной (conduit) функции камеры. Снижение насосной функции и формирование атриомегалии отражают развитие ПК. Продemonстрировано, что у пациентов с ИИ патологические функциональное и морфологическое ремоделирование тесно связаны с электрическим ремоделированием в виде повышения суправентрикулярной эктопической активности, нарушением нейрогуморальной функции левого предсердия по уровню NT-proBNP.

## ГЛАВА 4. РОЛЬ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ В РАЗВИТИИ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА

### 4.1. Особенности эмболического криптогенного инсульта у пациентов с право-левым шунтом

#### 4.1.1. Характеристика группы пациентов с право-левым шунтом

Выборка пациентов с ПЛШ, сформированная на основе разработанного алгоритма (рисунок 13), состояла из 52 человек.

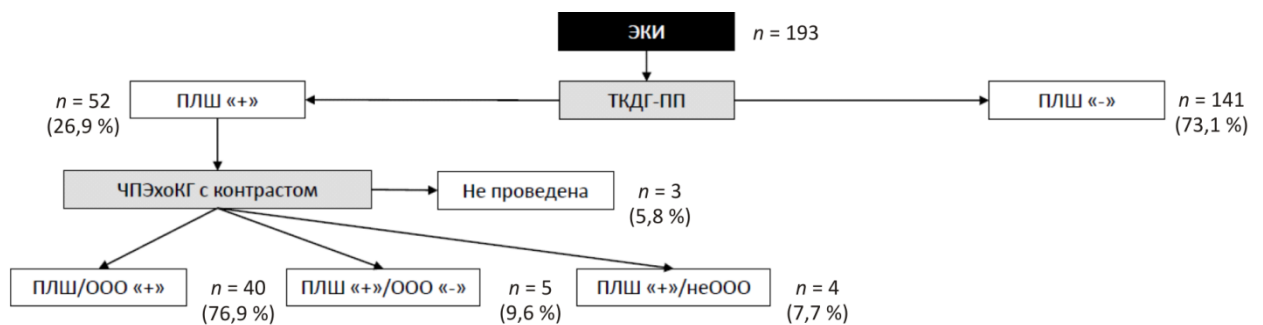


Рисунок 13 – Алгоритм отбора и характеристика подгруппы пациентов с ПЛШ

Характеристика группы пациентов с ПЛШ представлена нами исходя из наличия факторов риска, провоцирующих факторов, а также особенностей клинической и нейровизуализационной картины ОНМК. Средний возраст пациентов – 50 лет, распределение по возрастным группам представлено на рисунке 14.

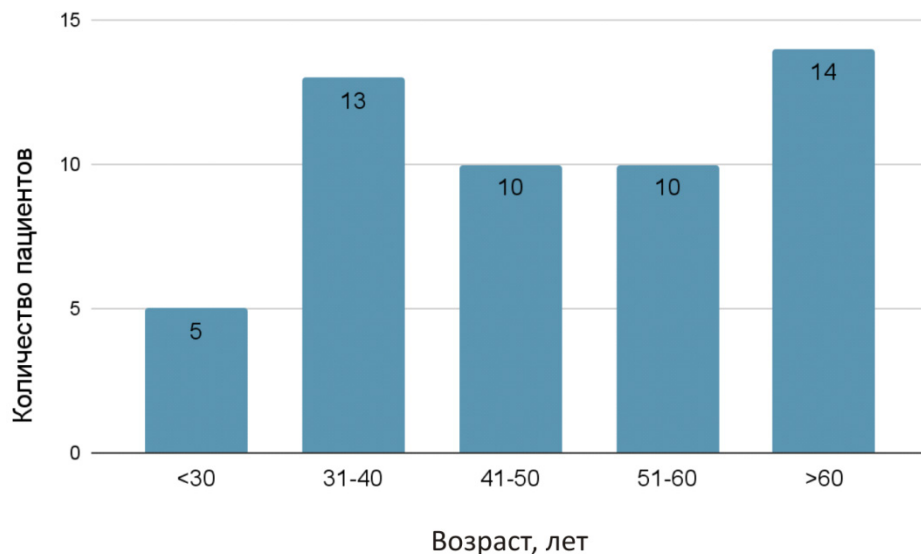


Рисунок 14 – Диаграмма распределения возрастных групп среди пациентов с ПЛШ

Среди обследованных преобладали женщины. Лишь четверо пациента ограничение жизнедеятельности до поступления в стационар. У четверти наблюдалась избыточная масса тела, также каждый четвертый пациент являлся курильщиком. ОНМК в анамнезе отмечались у каждого пятого больного и были представлены практически равнозначно ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками. Среди сопутствующих заболеваний встречалась АГ (63,5 %), значительно реже – сахарный диабет 2-го типа (СД2) (5,8 %) и хронические формы ИБС (5,8 %); пациенты с перенесенным ранее инфарктом миокарда в группе ПЛШ отсутствовали. Пятая часть пациентов принимали антиагреганты до поступления в стационар, каждый десятый страдал мигренью.

В сравнении с пациентами с КИ без ПЛШ, пациенты с ПЛШ характеризовались более молодым возрастом, меньшей частотой ОНМК, ИБС, АГ и СД2 в анамнезе, а также более низким суммарным СС-риском (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительная характеристика клинических параметров у пациентов с ПЛШ и без такового

Показатель	ПЛШ+, <i>n</i> = 52	КИ (ПЛШ-), <i>n</i> = 141	<i>p</i>
Возраст, лет	50,0 (38,0–61,0)	64 (55–70)	< 0,0001
Женщины, абс. (%)	29 (55,8)	67 (47,5)	NS
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,1 (23–29,3)	27,0 (24–31)	NS
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> ; абс. (%)	28 (53,8)	86 (60,9)	NS
Уровень общего холестерина, ммоль/л	5,2 (4,3–5,8)	5,2 (4,5–6,0)	NS
Уровень ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,5–3,7)	3,2 (2,7–3,9)	NS
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1–1,6)	1,2 (1,0–1,4)	NS
Статус курения; абс. (%)	12 (23,5)	40 (28,4)	NS
ОНМК в анамнезе (инсульт, ТИА), абс. (%)	11 (21,2)	44 (31,2)	0,0002
ИБС, абс. (%)	3 (5,8)	27 (19,1)	0,008
ГБ, (%)	33 (63,5)	137 (97,2)	< 0,0001
СД2, абс. (%)	3 (5,8)	32 (22,7)	0,006
Прием антиагрегантов до поступления, абс. (%)	11 (21,2)	34 (24,1)	NS
Мигрень, абс. (%)	5 (9,6)	–	–
10-летний ASCVD риск, баллы	3,4 (0,9–11,1)	18,2 (8,8–28,8)	< 0,0001
ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	1,2 (0,6–3,9)	5,6 (2,9–9,7)	< 0,0001

По клиническим и/или нейровизуализационным данным у 44,3 % пациентов ОНМК развилось в каротидном, у 28,9 % – в вертебральном бассейне, у 11,5 % наблюдалось сочетанное поражение артериальных бассейнов (таблица 24).

Таблица 24 – Нейровизуализационная и клиническая характеристика ИИ (инсульт-зависимая артерия, наличие очага) у пациентов с ПЛШ ( $n = 52$ )

Показатель	Значение
Нейровизуализационная характеристика ОНМК	
ЛСМА, абс. (%)	14 (26,9)
ПСМА, абс. (%)	13 (25,0)
ВББ (кроме ЗМА), абс. (%)	14 (26,9)
ЗМА, абс. (%)	4 (7,7)
Несколько бассейнов, абс. (%)	7 (13,5)
Клиническая характеристика ОНМК	
Шкала Рэнкина до поступления >1, абс. (%)	4 (7,7)
Острый ишемический инсульт, абс. (%)	44 (84,6)
NIHSS при поступлении 0–4 баллов, абс. (%)	35 (67,3)
NIHSS при поступлении 5–14 баллов, абс. (%)	16 (30,8)
NIHSS при поступлении $\geq 15$ баллов, абс. (%)	1 (1,9)

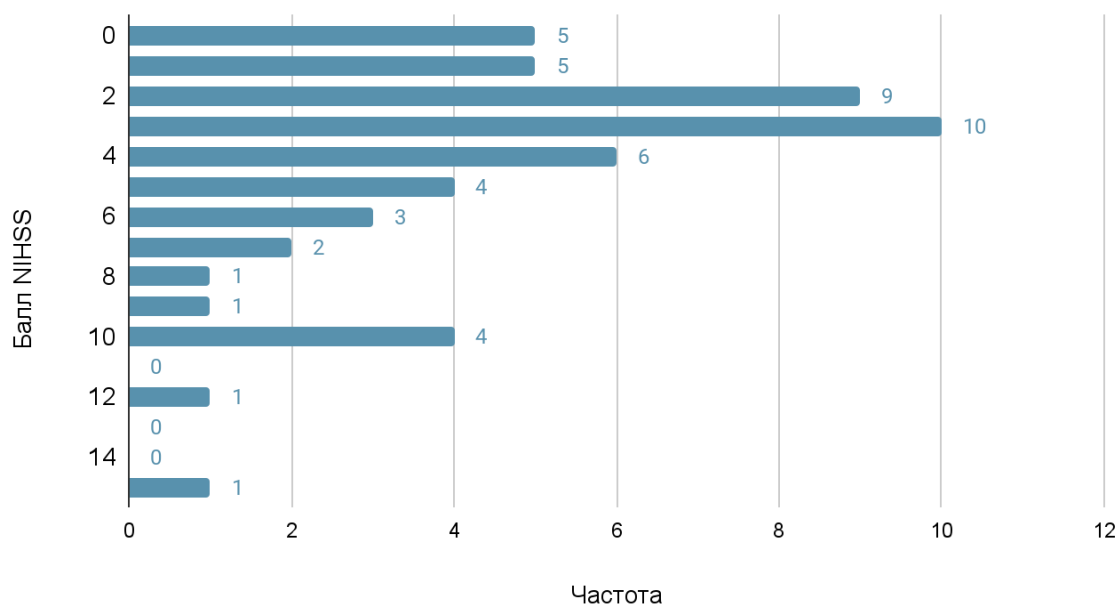


Рисунок 15 – Распределение баллов NIHSS в группе пациентов с ПЛШ ( $n = 52$ )

Все пациенты поступили в отделение в экстренном порядке с подозрением на ОНМК. Локализация очага по данным нейровизуализации у 2/3 человек из группы ПЛШ была равномерно распределена между тремя бассейнами: ЛСМА, ПСМА, ВББ. У 7 пациентов (13,5 %) было вовлечено несколько бассейнов. Средний результат NIHSS при поступлении составил 3,4 балла, при этом малый инсульт

наблюдался у 67,3 % пациентов, инсульт средней степени тяжести – у 30,8 % обследованных и тяжелый инсульт – у 1,9 % пациентов (таблица 24, рисунок 15).

У каждого четвертого больного в дебюте заболевания имел место маневр Вальсальвы, в каждом десятом случае развитию ОНМК предшествовала длительная поездка или иммобилизация. 7,7 % пациенток принимали оральные контрацептивы, у такого же количества пациентов в анамнезе имелись ТГВ или ТЭЛА (таблица 25, рисунок 16).

Таблица 25 – Факторы, предшествующие развитию ОНМК, у пациентов с ПЛШ ( $n = 52$ )

Показатель	Значение
ОНМК после маневра Вальсальвы (физическая нагрузка), абс. (%)	12 (23,1)
ОНМК после длительного путешествия/длительной иммобилизации в анамнезе, абс. (%)	5 (9,6)
Прием КОК, абс. (%)	4 (7,7)
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, абс. (%)	4 (7,7)

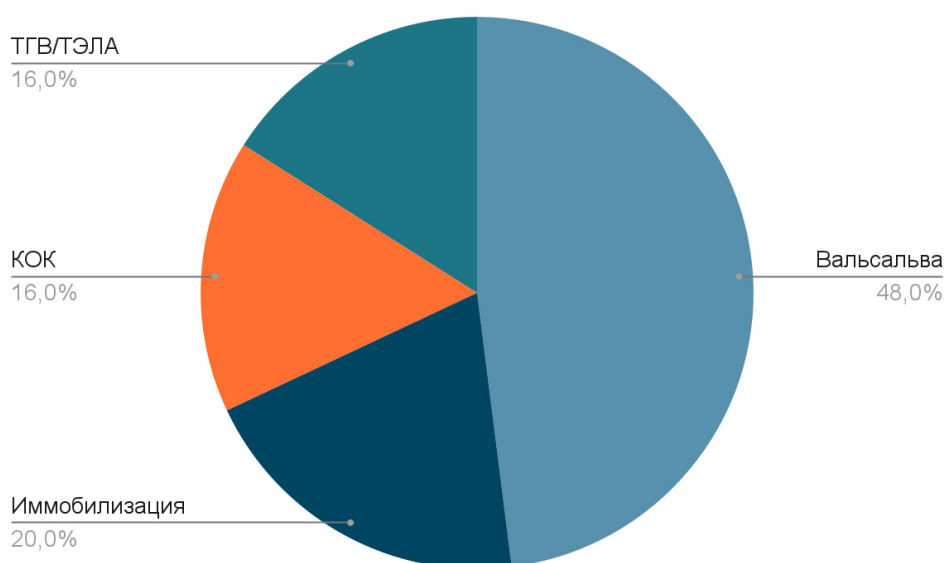


Рисунок 16 – Факторы, предшествующие развитию ОНМК у пациентов с ПЛШ

#### **4.1.2. Категоризация пациентов с право-левым шунтом**

У 76,9 % пациентов с имеющимся по данным ТКДГ-ПП ПЛШ ЧПЭхоКГ верифицировала наличие ООС, тогда как в 9,6 % случаев оно не было выявлено. Трех пациентам ЧПЭхоКГ не проведена ввиду наличия противопоказаний в виде варикозного расширения вен и дивертикулов пищевода (таблица 26).

Таблица 26 – Классификация пациентов по наличию ПЛШ  
(по данным ТКДГ-ПП и ЧПЭхоКГ)

Группа	Количество пациентов, абс. (%)
Группа 1 (ТКДГ+/ООО)	40 (76,9)
Группа 2 (ТКДГ+/неООО)	4 (7,7)
Группа 3 (ТКДГ+/ЧПЭхоКГ-)	5 (9,6)
Группа 4 (ТКДГ+/ЧПЭхоКГ не проведена)	3 (5,8)

Среди пациентов, которым по данным ЧПЭхоКГ выявлен иной (неООО) тип ПЛШ, верифицировано 3 ДМПП и одна легочная АВМ (см. клинические примеры).

#### 4.2. Клинические, лабораторно-инструментальные показатели у пациентов с открытым овальным окном в сравнении с группами КЭИ и неКЭИ.

##### Прогноз у пациентов с криптогенным инсультом

##### 4.2.1. Особенности клинической и ультразвуковой картины у пациентов с открытым овальным окном

В сравнении с лицами с КИ без ООО, пациенты с ООО характеризовались более молодым возрастом (в среднем 50 лет), меньшей частотой ИБС, АГ и СД2 в анамнезе, а также более низким суммарным СС-риском (таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительная характеристика клинических параметров у пациентов с ООО и КИ

Показатель	ООО, $n = 40$	КИ, $n = 141$	$p$
Возраст, лет	50 (38–60,5)	64 (55–70)	<0,0001
Женщины, абс. (%)	21 (52,5)	67 (47,5)	NS
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	22 (55)	27,0 (24–31)	NS
Курение, абс. (%)	9 (22,5)	40 (28,4)	NS
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	9 (22,5)	44 (31,2)	NS
ИБС, абс. (%)	1 (2,5)	27 (19,1)	0,010
ГБ, абс. (%)	11 (27,5)	137 (97,2)	< 0,0001
СД2, абс. (%)	3 (7,5)	32 (22,7)	0,032
Прием антиагрегантов до поступления, абс. (%)	9 (22,5)	34 (24,1)	NS
10-летний ASCVD риск, баллы	3,1 (0,9–15,4)	18,2 (8,8–28,8)	< 0,0001
ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	1,5 (0,5–4,8)	5,6 (2,9–9,7)	< 0,0001
Мигрень, абс. (%)	4 (10,0)	–	–
Количество баллов по шкале RoPE	6 (4,0–7,5)	–	–
Доля пациентов с результатом шкалы RoPE $\geq 7$ , абс. (%)	17 (42,5)	–	–



По данным ТКДГ-ПП чаще всего регистрировался ПЛШ III степени (37,5 %) (таблица 28, рисунок 17).

Таблица 28 – Характеристика ультразвуковых показателей группы пациентов с ООО ( $n = 40$ )

Показатель	Значение
Степень шунта по данным ТКДГ-ПП, абс. (%)	
I степень	10 (25,0)
II степень	8 (20,0)
III степень	15 (37,5)
IV степень	7 (17,5)
Диаметр ООО, мм	2,0 (1,6–3,0)
Длина туннеля, мм	6,4 (5,0–12,0)
Градация ООО по диаметру	
Малое ООО (< 2 мм), абс. (%)	14 (35)
Среднее ООО (2–3,9 мм), абс. (%)	20 (50)
Большое ООО ( $\geq 4$ мм), абс. (%)	6 (15)
Тип функционального туннеля, абс. (%)	
1-й тип	25 (62,5)
2-й тип	9 (22,5)
3-й тип	6 (15,0)
Аневризма МПП, абс. (%)	15 (37,5)
Дополнительные особенности, абс. (%)	
Евстахиев клапан	5 (12,8)
Сеть Хиари	2 (5,1)
Тип ООО, абс. (%)	
Простое	15 (37,5)
Сложное	25 (62,5)
Шкала ООО высокого риска, баллы	1 (1–1,5)
ООО высокого риска*	10 (25)

*Примечание:* \* –  $\geq 2$  баллов по шкале [151].

В зависимости от диаметра выявлено 35 % малых, 50 % средних и 15 % больших ООО. В 67,5 % случаев наблюдался короткий туннель, в 32,5 % – длинный. В общей группе диаметр ООО составил 2 мм и относился к категории средних. Средняя длина туннеля принадлежала к категории коротких (менее 8 мм) и была в пределах 6,4 мм. ООО с 1-м типом функционального туннеля значительно преобладали (62,5 %). Наличие АМПП регистрировалось у каждого третьего пациента. Среди дополнительных особенностей морфологии МПП и ЛП отмечалось лишь наличие Евстахиева клапана и сети Хиари. Такие морфологические особенности ООО, как липоматоз и микрофенестрация, среди

обследованных пациентов не выявлены. С учетом анализа всех эхографических характеристик установлено, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов наблюдалось сложное ОО (62,5 %) (таблица 28, рисунок 17).

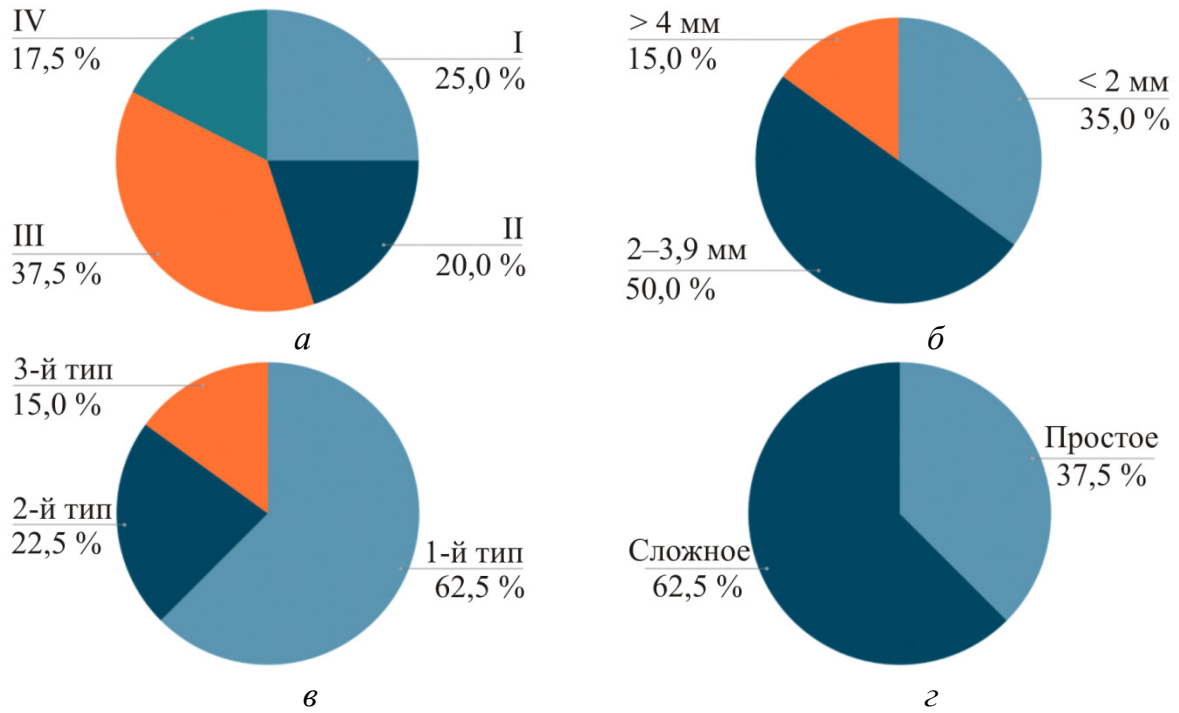


Рисунок 17 – Ультразвуковая характеристика ОО: *а* – распределение стенозов по степени выраженности в соответствии с ТКДГ-ПП; *б* – градация ОО по диаметру; *в* – распределение ОО в зависимости от типа функционального туннеля; *г* – распределение ОО в зависимости от типа

#### **4.2.2. Нейровизуализационная характеристика у пациентов с открытым овальным окном**

Характеристика МРТ-картины пациентов с ИИ на фоне ОО представлена в таблице 29. Все очаги носили эмболический характер, медиана максимального размера очага составляла 16 мм, достоверных различий между расположением очагов в каротидном и вертебробазилярном бассейнах выявлено не было.

Вероятностные карты локализации очагов острого инфаркта мозга у пациентов обеих групп представлены на рисунке 18.

Визуальная оценка позволяет заключить, что для пациентов с ОО характерна локализация очагов острого инфаркта в ВББ, тогда как для пациентов

без шунтов – частое вовлечение глубинных полушарных зон, хотя данные различия не имели статистической значимости.

Таблица 29 – Характеристика МРТ-картины очагов у пациентов с ООС ( $n = 40$ )

Показатель	Значение
Эмболический очаг, абс. (%)	40 (100)
Число острых очагов, абс. (%)	1 (0–1)
Общее число очагов, абс. (%)	1 (0–1)
Максимальный размер очага, мм	16 (5–48)
Локализация очага (бассейн), абс. (%)	
ПСМА	10 (25)
ЛСМА	9 (22,5)
ВББ	11 (27,5)
ЗМА	6 (15)
Несколько бассейнов	4 (15)
Наличие геморрагической трансформации, абс. (%)	3 (7,5)
Наличие признаков церебральной микроангиопатии, абс. (%)	3 (7,5)

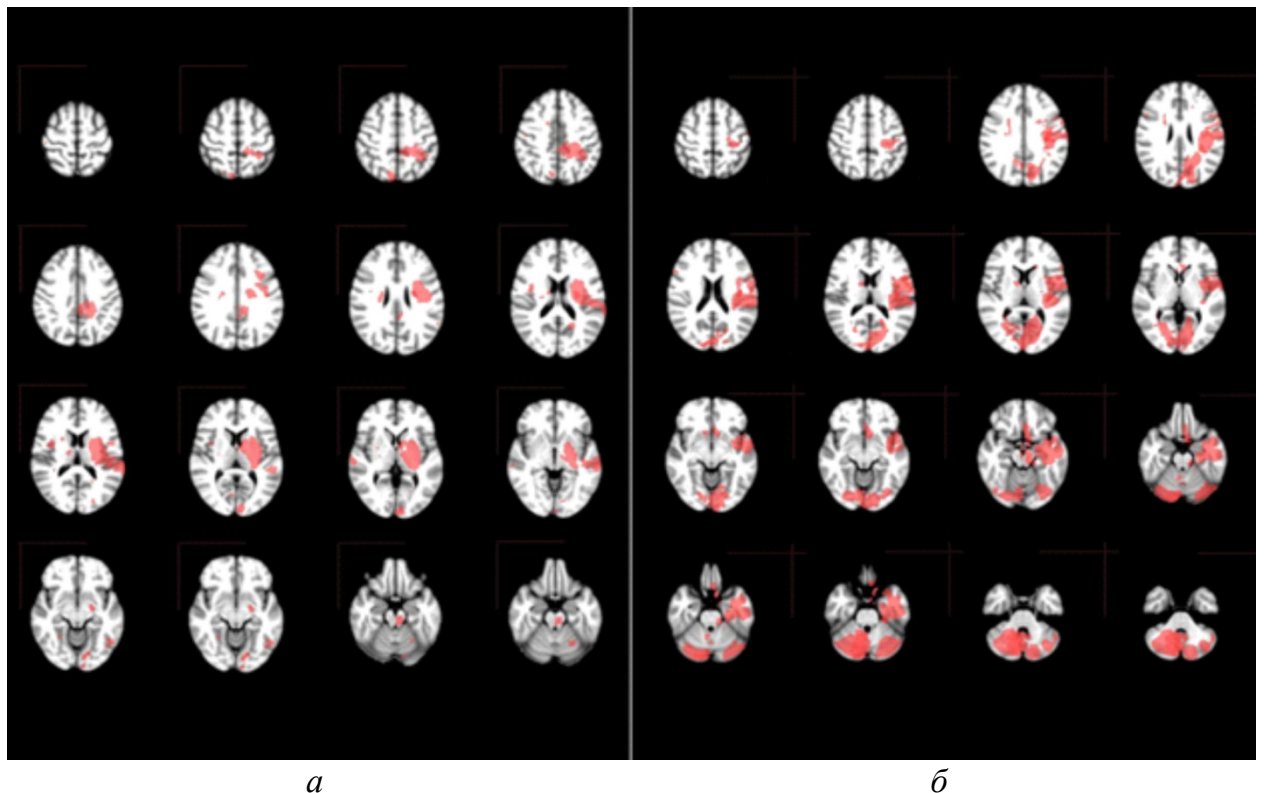


Рисунок 18 – Карты локализации очагов острого инфаркта мозга у пациентов с отсутствием (*a*) и наличием (*б*) ООС

### 4.2.3. Сравнительная характеристика пациентов с открытым овальным окном, кардиоэмболическим и некардиоэмболическим инсультом

В сравнении с пациентами, имеющими КЭИ и неКЭИ, лица с ООО были моложе, отличались значительно меньшей частотой ИБС и АГ, меньшим суммарным СС-риском, меньшим АД при поступлении в стационар, более низким результатом по NIHSS при поступлении и выписке, а также меньшим баллом по шкале Рэнкина при завершении первого этапа лечения. Кроме того, в сравнении с имеющими неКЭИ пациенты с ООО отличались равномерным распределением полов, более низким уровнем общего холестерина и ЛПНП (таблица 30).

Таблица 30 – Сравнительная характеристика пациентов с инсультом на фоне ООО, кардиоэмболическим и некардиоэмболическим инсультом

Показатель	ООО* (n = 40)	КЭИ** (n = 57)	неКЭИ*** (n = 112)	p
Возраст, лет	50 (38–60,5)	70 (66–74)	67 (59–72)	*_*** <0,0001 *_**** <0,0001 **_****0,004
Женщины, абс. (%)	21(52,5)	36 (63,2)	30 (26,8)	*_****0,003 Xi **_**** <0,0001 Xi
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,4 (23,0–29,3)	27 (24–31)	26,7 (24,0–29,7)	NS
Уровень ОХС, ммоль/л	5,2 (4,3–5,7)	5,1 (4,2–5,5)	5,6 (4,7–6,3)	*_**** 0,020 **_****0,011
Уровень ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,5–3,5)	3,2 (2,4–3,8)	3,5 (2,8–4,2)	*_**** 0,007
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1–1,6)	1,2 (1,0–1,5)	1,2 (1,0–1,4)	NS
Прием антиагрегантов до поступления, абс. (%)	9 (22,5)	22 (38,6)	28 (25)	NS
Статус курения, абс. (%)	9 (22,5)	10 (17,5)	37 (33,0)	NS
ИБС, абс. (%)	1 (2,5)	21 (36,8)	38 (33,9)	*_*** <0,0001 Xi *_**** <0,0001 Xi
ГБ, абс. (%)	11 (27,5)	57 (100)	110 (98,2)	*_*** <0,0001 Xi *_**** <0,0001 Xi
СД2, абс. (%)	3 (7,5)	14 (24,6)	22 (19,6)	NS
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	9 (22,5)	9 (15,8)	24 (21,4)	NS
10-летний ASCVD риск, баллы	3,1 (0,9–15,4)	19 (11,9–33,4)	25,4 (16,1–33,3)	*_*** <0,0001 *_**** <0,0001

Показатель	ООО* (n = 40)	КЭИ** (n = 57)	неКЭИ*** (n = 112)	p
ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	1,5 (0,5–4,8)	8,6 (5,7–13,4)	8,7 (4,3–14)	*_*** <0,0001 *_*** <0,0001
Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	130 (120–145)	140 (120–150)	150 (140–170)	*_*** 0,005 *_*** <0,0001 **_*** <0,0001
NIHSS при поступлении, баллы	3 (0–5)	7 (4–11)	6 (3–8)	*_*** <0,0001 *_*** <0,0001
Атаксия	14 (35)	21 (36,8)	46 (41,1)	NS
Афазия	11 (27,5)	16 (28,1)	34 (30,4)	NS
Гемипарезы	9 (22,5)	13 (22,8)	29 (25,9)	NS
Нарушение чувствительности	9 (22,5)	14 (24,6)	24 (21,4)	NS
NIHSS при выписке	0 (0–2)	2 (1–4)	2 (1–5)	*_*** <0,0001 *_*** <0,0001
Шкала Рэнкина при выписке, баллы	1 (0–1)	2 (1–3)	2 (1–3)	*_*** <0,0001 *_*** <0,0001

Примечание: p мультигрупповое < 0,017.

Таблица 31 – Сравнительная характеристика ультразвуковых показателей среди пациентов с инсультом на фоне ООО, кардиоэмболическим и некардиоэмболическим инсультом

Показатель	ООО* (n = 40)	КЭИ** (n = 57)	неКЭИ*** (n = 112)	p
Стеноз ОСА на стороне инфаркта, %	0 (0–0)	0 (0–25)	0 (0–0)	NS
Стеноз ОСА на противоположной стороне, %	0 (0–0)	0 (0–25)	0 (0–25)	NS
Стеноз ВСА на стороне инфаркта, %	0 (0–0)	30 (0–40)	35 (0–65)	*_***0,001 *_*** <0,001 **_***0,014
Стеноз ВСА на противоположной стороне, %	0 (0–0)	20 (0–35)	25 (0–45)	*_***0,0022 *_*** <0,001
КИМ, мм	1,0 (0,9–1,2)	1,2 (1,0–1,3)	1,2 (1,0–1,3)	*_***0,006 *_*** <0,001
Диаметр левого предсердия, см	3,6 (3,3–3,8)	4,3 (3,7–4,6)	3,7 (3,4–4,0)	*_*** <0,001 *_***0,028 **_*** <0,001
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	24,2 (22,3–28,1)	36,4 (32,2–42,3)	27,0 (24,5–31,4)	*_*** <0,001 *_***0,001 **_*** <0,001
Фракция выброса (Simpson), %	64 (60–66)	57 (49–59)	59 (56–62)	*_*** <0,001 *_*** <0,001 **_*** <0,001

Примечание: p мультигрупповое < 0,017.

Сравнение групп по ультразвуковым характеристикам показало, что, в противоположность пациентам с КЭИ и неКЭИ, пациенты с ООО характеризовались отсутствием каротидных стенозов на стороне инфаркта, нормальным КИМ, диаметром ЛП, LAVI и фракцией выброса (таблица 31).

#### **4.2.4. Корреляционный анализ**

В таблице 32 представлены данные корреляционного анализа характеристик ООО с клинико-нейровизуализационными особенностями ОНМК. Выявлена обратная связь между степенью шунта по данным ТКДГ-ПП и NIHSS при выписке. По остальным характеристикам взаимосвязей зафиксировано не было.

Таблица 32 – Корреляционный анализ характеристик ООО с клинико-нейровизуализационными особенностями ОНМК

Показатель	Степень шунта	Диаметр ООО	Длина туннеля	Тип туннеля	АМПП	Тип ООО	Шкала ООО
Возраст	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ASCVD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
RoPE	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
NIHSS пост.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
NIHSS вып.	$p = 0,031,$ $-0,36$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Мах. размер инфаркта	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Число инфарктов	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Каротидный/ВББ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

#### **4.2.5. Классификация открытого овального окна по клинической значимости**

Проведен анализ клинической значимости ООО в соответствии с уровнем риска по критериям [153] (таблица 33). При проведении ДС вен ТГВ выявлен только у 2 пациентов с ООО (5 %).

У 42,5 % пациентов аномалия является возможным источником среднего риска, у 27,5 % – вероятным источником среднего риска, у 25,0 % – источником низкого риска и у 5,0 % – высоковероятным источником высокого риска (рисунок 19).

Таблица 33 – Классификация ООО как потенциального источника кардиоэмболии

Источник риска	Характеристика паттерна	Шкала RoPE, баллы			
		< 7		≥ 7	
		Определенный	Количество пациентов, абс. (%)	Определенный	Количество пациентов, абс. (%)
Очень высокий	ООО с тромбом	Определенный	0 (0)	Определенный	0 (0)
Высокий	ТЭЛА или ТГВ, предшествовавшие возникновению характерного инфаркта в сочетании с наличием ООО с АМПП/ООО с большим шунтом	Вероятный	0 (0)	Высокая вероятность	2 (5)
Средний	ООО с АМПП/ООО с большим шунтом	Возможный	17 (42,5)	Вероятный	11 (27,5)
Низкий	ООО с малым шунтом без АМПП	Маловероятно	3 (7,5)	Вероятный	7 (17,5)

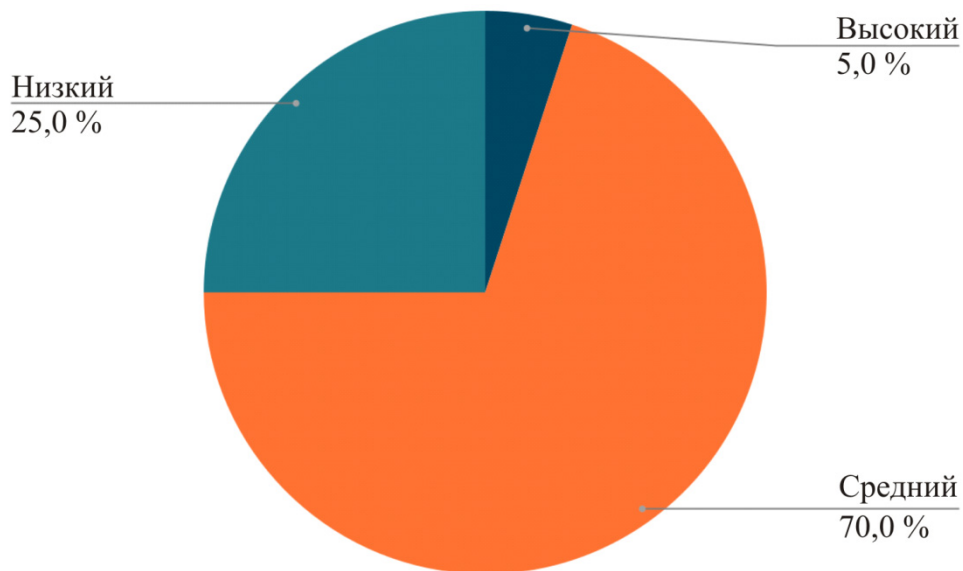


Рисунок 19 – Распределение ООО-ассоциированных источников риска у пациентов с эмболическим инфарктом

Также был применен другой подход к определению клинической значимости ООО, основанный на сочетании анатомических характеристик по критериям [151] и клинических факторов, указывающих на иную этиологию инсульта (таблица 34).

При оценке клинических признаков, указывающих на конкурирующую этиологию инсульта, из 10 пациентов с ООО высокого риска у половины результат шкалы RoPE оказался менее 7 баллов, у 6 человек имелся

неэмболический паттерн очага, по одному пациенту – возраст старше 65 лет и атриомегалия. Примечательно, что у пациентов с ООО низкого риска такие клинические индикаторы, как атеросклероз и неэмболический характер очагов, наблюдались значительно чаще, однако малый размер группы не позволил оценить статистическую значимость этих различий.

Таблица 34 – Классификация ООО в соответствии с уровнем риска

Показатель	ООО высокого риска (n = 10)	ООО низкого риска (n = 30)
RoPE 7 и более баллов, абс. (%)	5 (50)	12 (40)
RoPE менее 7 баллов, абс. (%)	5 (50)	18 (60)
Возраст > 65 лет, абс. (%)	1(10)	2 (6,7)
Диаметр ЛП > 40 мм, абс. (%)	1 (10)	3 (10)
Нестенозирующий атеросклероз инсульт-ассоциированной артерии, абс. (%)	0 (0)	7 (23,3)
Неэмболический инфаркт, абс. (%)	6 (60)	13 (43,3)

#### ***4.2.6. Течение и прогноз болезни у пациентов с ишемическим инсультом на фоне открытого овального окна***

В течение в среднем 1,8 года наблюдения пациенты с ИИ на фоне ООО характеризовались благоприятным течением заболевания, повторные сердечно-сосудистые события (один ИИ и два ТИА) наблюдались у 7,5 % включенных в исследование, ни один пациент не умер, все характеризовались высоким функциональным статусом; 25 % пациентов выполнена эндоваскулярная окклюзия ООО (таблица 35).

Таблица 35 – Отдаленные исходы в группе пациентов с ООО

Показатель	Значение
Длительность наблюдения, лет	1,8
Прием дезагрегантов, абс. (%)	38 (95)
Прием оральных антикоагулянтов, абс. (%)	2 (5)
mRS > 2 через 12 мес., баллы	0 (0)
Повторные сердечно-сосудистые события, абс. (%)	4 (10)
Инсульт, абс. (%)	1 (2,5)
ТИА, абс. (%)	2 (5)
ОКС, абс. (%)	0 (0)
ТГВ, ТЭЛА, абс. (%)	0 (0)
Смерть, абс. (%)	0 (0)
Эндоваскулярная окклюзия ООО, абс. (%)	10 (25)



Таким образом, ПЛШ обнаруживается у 42 % пациентов с ESUS моложе 65 лет. Пациенты с ИИ и ПЛШ характеризуются молодым возрастом и низкой частотой встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний. С клинической точки зрения имеет место малый или умеренный неврологический дефицит, связанный с вовлечением каротидного бассейна в 2/3 случаев и вертебробазилярного бассейна у 1/3 пациентов. Наиболее частым провоцирующим фактором является активность, связанная с маневром Вальсальвы (четверть пациентов), однако почти у каждого десятого больного выявлены факторы, связанные с тромбофилией (прием гормональных контрацептивов, ТГВ/ТЭЛА). ООС лежит в основе 3/4 случаев ПЛШ, тогда как ДМПП обнаруживается у 6 % пациентов, а ЛАВМ – у 2 %. У каждого десятого пациента уровень шунтирования остался неизвестным, так как проведение КТА не входило в перечень обязательных диагностических исследований в соответствии с протоколом исследования. В исследовании дана детальная анатомическая и функциональная характеристика ООС, которая показала, что аномалия, как правило, имеет сложный тип, средний диаметр, короткий туннель 1-го функционального типа, в четверти случаев обладает анатомическими характеристиками высокого риска и у 37,5 % пациентов сочетается с АМПП. Инсульт на фоне ООС характеризуется своеобразным нейровизуализационным паттерном в виде мелких рассеянных очагов с частым поражением задней системы циркуляции. При этом выявлено, что чем больше степень ПЛШ, тем меньше неврологический дефицит при выписке. ООС может рассматриваться в качестве кардиоэмболического источника среднего и высокого риска, то есть непосредственной причины ИИ, у 75 % пациентов, тогда как у четверти больных аномалия, вероятно, представляет собой случайную находку. ИИ на фоне ПЛШ отличается благоприятным прогнозом восстановления и низким риском рецидивов.

## ГЛАВА 5. РОЛЬ НЕСТЕНОЗИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА, ПОРАЖЕНИЕ ОСТРОВКА ПРИ ЭМБОЛИЧЕСКОМ КРИПТОГЕННОМ ИНСУЛЬТЕ И ЕГО ФЕНОТИПЫ

### 5.1. Роль нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного инсульта

Характеристика групп исследования по степени стенозирования инсульт-ассоциированной артерии представлена в таблице 36 и рисунке 20. Различий между группами КИ и КЭИ по степени стеноза выявлено не было.

Таблица 36 – Характеристика пациентов с инсультом в каротидном бассейне по степени стенозирования инсульт-ассоциированной артерии

Показатель	Общая группа, <i>n</i> = 176	КИ*, <i>n</i> = 86	КЭИ**, <i>n</i> = 44	АТИ***, <i>n</i> = 46	<i>p</i> mg	<i>p</i>
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии $\geq 50$ % или окклюзия, абс. (%)	46 (26,1)	0	0	46 (100)	–	–
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии 30–49 %, абс. (%)	57 (32,4)	32 (37,2)	25 (56,8)	0	NS	*-** NS
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии 1–29 %, абс. (%)	12 (6,8)	11 (12,8)	1 (2,3)	0	NS	*-** NS
Нет стеноза, абс. (%)	61 (34,7)	43 (50)	18 (40,9)	0	NS	*-** NS

У пациентов с ЭКИ стеноз инсульт-ассоциированной артерии 30–49 % наблюдался в 37 % случаев и двукратно превалировал на стороне инфаркта в сравнении с противоположной стороной ( $p = 0,041$ ) (таблица 37).

Таблица 37 – Общая характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий при КИ (*n* = 86)

Показатель	Сторона инфаркта	Противоположная сторона	<i>p</i>
КИМ, мм	1,2 (1,0–1,3)	1,2 (1,0–1,3)	NS
КИМ $\leq 0,9$ мм, абс. (%)	14 (16,3)	15 (17,4)	NS
Нет стеноза, абс. (%)	43 (50)	53 (61,6)	NS
Стенозирование 1–29 %, абс. (%)	11 (12,8)	12 (14,0)	NS
Стенозирование 30–49 %, абс. (%)	32 (37,2)	16 (18,6)	0,041
Стенозирование $\geq 50$ %, абс. (%)	0 (0)	5 (5,8)	0,027

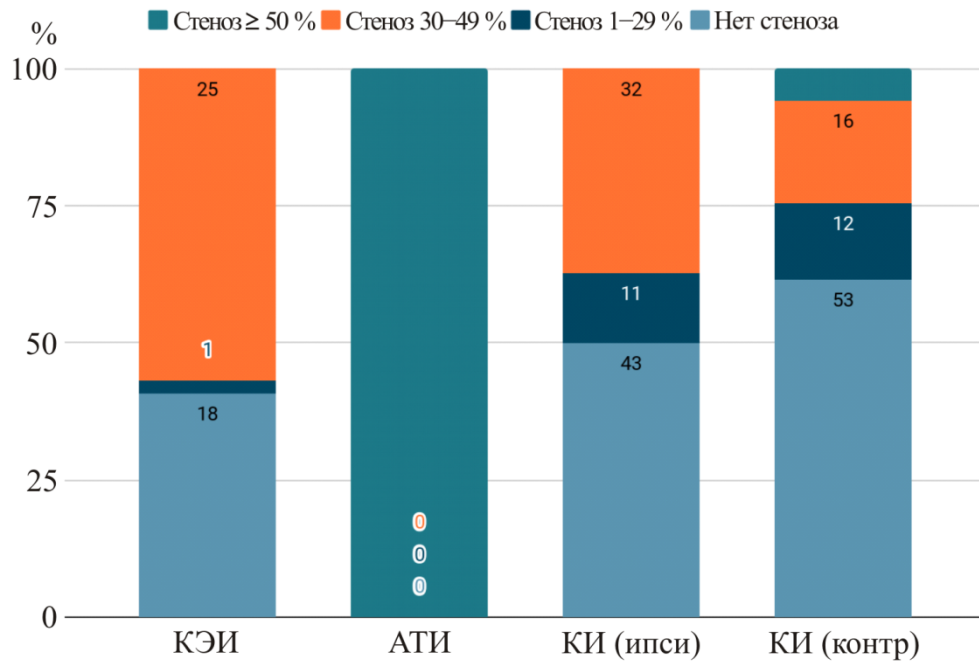


Рисунок 20 – Характеристика групп пациентов с учетом степени стенозирования по данным дуплексного сканирования

При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации КИМ с возрастом пациентов, наличием АГ и ИБС, выраженности стеноза на стороне инфаркта – с наличием ИБС, результатом NIHSS и mRS при выписке (таблица 38).

Таблица 38 – Корреляционный анализ ультразвуковых показателей БЦА с клиническими данными пациентов группы КИ ( $n = 141$ )

Показатели		$r$	$p$
Толщина КИМ	Возраст	0,37	< 0,001
	ИМТ	NS	NS
	Курение	NS	NS
	NIHSS при поступлении	NS	NS
	NIHSS при выписке	NS	NS
	mRs при выписке	NS	NS
	СД2	NS	NS
	АГ	0,25	0,002
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии	ИБС	0,17	0,041
	Возраст	NS	NS
	ИМТ	NS	NS
	Курение	NS	NS
	NIHSS при поступлении	NS	NS
	NIHSS при выписке	0,20	0,032
	mRs при выписке	0,20	0,026
	СД2	NS	NS
АГ	NS	NS	
ИБС	0,21	0,021	

При категоризации по возрасту в группе пациентов с КИ до 65 лет выявлена зависимость между курением и атеросклеротическими изменениями в БЦА (таблица 39).

Таблица 39 – Корреляционный анализ ультразвуковых показателей сонных артерий и статуса курения в группе КИ в зависимости от возраста

Показатели	<i>r</i>	<i>p</i>
Толщина КИМ и курение (возрастная группа ≤ 65 лет)	0,23	0,041
Толщина КИМ и курение (возрастная группа старше 65 лет)	NS	NS
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии и курение (возрастная группа ≤ 65 лет)	0,27	0,021
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии и курение (возрастная группа старше 65 лет)	NS	NS

При оценке эхоструктуры бляшек по Geroulakos (таблица 40, рисунок 21) в группе КИ нестабильных бляшек I типа выявлено не было. До 90 % всех визуализированных атеросклеротических бляшек относились к категории стабильных (III и IV типы). Осложнений в виде изъязвлений, разрушенных покрышек, тромботических масс и мобильных компонентов также не выявлено.

Таблица 40 – Характеристика атеросклеротических бляшек в инсульт-ассоциированных артериях у пациентов группы КИ (*n* = 43)

Показатель	Значение
Тип бляшки* I, абс. (%)	0 (0)
Тип бляшки II, абс. (%)	3 (7,0)
Тип бляшки III, абс. (%)	21 (48,8)
Тип бляшки IV, абс. (%)	18 (41,9)
Тип бляшки V, абс. (%)	1 (2,3)
Осложненные АСБ**, абс. (%)	0 (0)

*Примечание:* \* – тип атеросклеротической бляшки по Geroulakos; \*\* – АСБ с изъязвлением, с разрушенной покрышкой, с тромбом.

При оценке кардиоваскулярного риска (таблица 41, рисунок 22) по данным 2D-режима ультразвукового сканирования БЦА чуть более половины пациентов с КИ были отнесены к группе низкого риска либо не были стратифицированы ввиду отсутствия структурных изменений сонных артерий. При этом у каждого пятого пациента с КИ выявлены нарушения, позволяющие отнести их к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий.

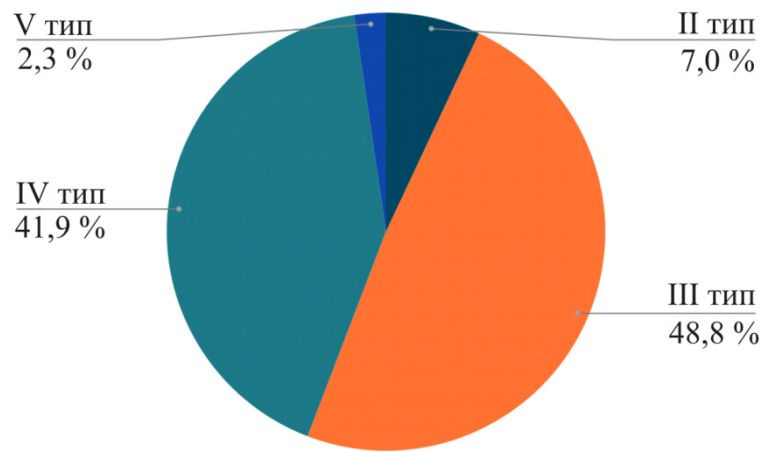


Рисунок 21 – Распределение типов АСБ в инсульт-ассоциированных артериях у пациентов группы КИ ( $n = 53$ )

Таблица 41 – Стратификация кардиоваскулярного риска с использованием 2D-режима ультразвукового сканирования сонных артерий (ASE, 2020) у пациентов с КИ ( $n = 141$ )

Градация	Характеристика ультразвукового паттерна	Риск (Фрамингемская шкала)	Количество пациентов, абс. (%)
Норма	Нет АСБ, КИМ $\leq 0,9$ мм	–	23 (16,3)
0	Нет АСБ, КИМ $< 1,5$ мм	Низкий	39 (27,7)
1	Высота АСБ $< 1,5$ мм		18 (12,8)
2	Высота АСБ 1,5–2,4 мм / диффузное утолщение КИМ $\geq 1,5$ мм	Промежуточный	33 (23,4)
3	Высота АСБ $\geq 2,5$ мм / диффузное утолщение КИМ $\geq 2,5$ мм	Высокий	28 (19,8)

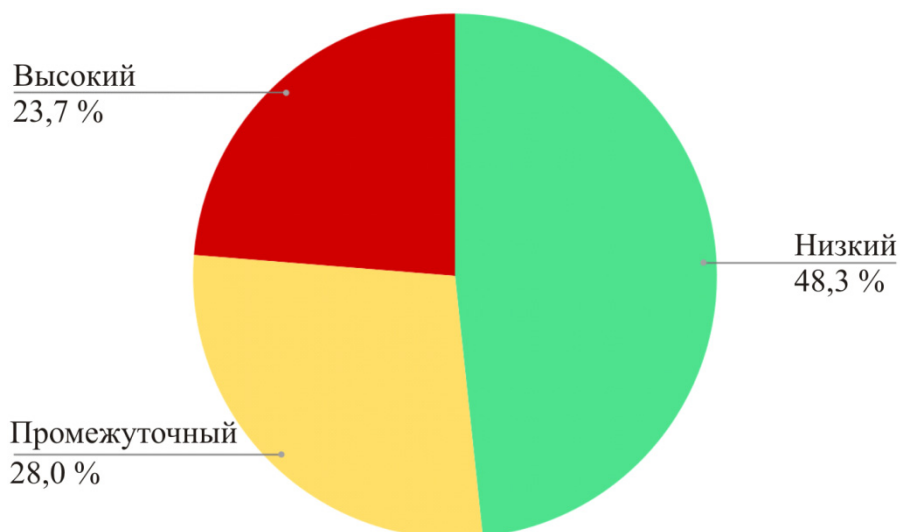


Рисунок 22 – Стратификация кардиоваскулярного риска с использованием 2D-режима ультразвукового сканирования сонных артерий (ASE, 2020) у пациентов с КИ

## 5.2. Роль поражения островка в установлении этиологии эмболического криптогенного инсульта

У 225 пациентов с наличием данных МРТ головного мозга достаточного качества проанализировано поражение островка. Островок поражен у 12 %: наиболее часто (33 %) при КЭИ, значительно реже при КИ и неКЭИ (6 и 7,4 % соответственно), без значимых различий между последними группами. Таким образом поражение островка по отношению к КЭИ обладает чувствительностью 33 % и специфичностью 93 % ( $p = 0,002$ ). Чаще наблюдалось поражение левого островка. У большинства пациентов вовлекалась задняя островковая кора, у половины больных – средняя часть, тогда как передний островок страдал реже всего. Изолированный инфаркт островка имел место только у одного пациента с КЭИ, тогда как чаще наблюдалось поражение островка и смежной зоны, а также сочетание инфаркта островка с территориальным инфарктом (таблица 42).

Таблица 42 – Характеристика поражения островка

Показатель	Общая группа, $n = 225$	КИ*, $n = 99$	КЭИ**, $n = 45$	неКЭИ***, $n = 81$	$p$
Инфаркт островка, абс. (%)	26 (12)	6 (6)	15 (33,3)	5 (7,4)	*_*** < 0,001 **_**** < 0,001
Справа / слева, абс. (%)	10 (39) / 16 (61)	2 (33) / 4 (67)	6 (40) / 9 (60)	2 (40) / 3 (60)	NS
Часть островка					
<i>передняя</i>	8	4	3	1	NS
<i>средняя</i>	13	3	8	2	NS
<i>задняя</i>	19	5	12	2	NS
Изолированный инфаркт, абс. (%)	1 (0,4)	0	1 (2,2)	0	–
Островок + смежная зона, абс. (%)	24 (10,6)	5 (5)	14 (31,1)	5 (6,2)	< 0,001
Островок + отдаленная зона, абс. (%)	4 (1,7)	1 (1)	2 (4,4)	1 (1,2)	NS
Островок + территориальный инфаркт, абс. (%)	11 (4,9)	5 (5)	3 (6,6)	3 (3,7)	NS

*Примечание: p мультигрупповое < 0,017.*

Пациенты с поражением островка отличались от пациентов без такового преобладанием женщин, большей тяжестью инсульта при поступлении и меньшим дефицитом при выписке, большим диаметром левого предсердия, меньшими значениями LAEF и LAFI, а также патогенетической структурой инсульта: КЭИ встречался в 4 раза чаще в группе поражения островка, тогда как КИ – в 2 раза чаще в группе без поражения островка (таблица 43).

Таблица 43 – Сравнительная характеристика пациентов с инфарктом островка и пациентов без инфаркта островка

Параметр	Пациенты с инфарктом островка ( $n = 26$ )	Пациенты без инфаркта островка ( $n = 199$ )	$p$
Возраст, лет	69 (58–71)	66 (58–72)	NS
Пол, муж/жен, абс. (%)	10 (39)/16 (61)	120 (60)/79 (40)	0,027
ИБС, абс. (%)	13 (50)	62 (31)	0,058
СД2, абс. (%)	8 (31)	47 (24)	NS
КЭИ, абс. (%)	15 (58)	30 (15)	< 0,001
неКЭИ, абс. (%)	5 (19)	75 (38)	0,062
КИ, абс. (%)	6 (23)	93 (47)	0,021
Диаметр ЛП, см	4,2 (3,5–4,6)	3,7 (3,4–4,1)	0,034
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	34,7 (25,6–42,3)	28,3 (25,1–34,9)	NS
LAEF, %	50,8 (48,0–53,9)	53,7 (50,4–56,2)	0,004
LAFI, ед.	0,31 (0,20–0,43)	0,37 (0,28–0,45)	0,027
ФВ ЛЖ, %	58 (56–62)	58 (50–60)	NS
NT-proBNP, пг/мл	422,3 (155,5–690,9)	198 (46–531,5)	NS
NIHSS при пост.	9,5 (7–14)	6 (3–8)	< 0,001
NIHSS при вып.	2 (1–5)	3,5 (1–11)	0,009
mRS при вып.	2 (1–4)	2 (1–3)	NS

В силу малого числа пациентов с поражением островка в группе КИ ( $n = 6$ ) оценить различия между подгруппами КИ с поражением островка и без такового не представляется возможным.

Пространственное распределение очагов инфаркта мозга в группах КЭИ и неКЭИ отражено на рисунке 23.

Тепловые карты, наложенные на аксиальные срезы МРТ изображений, показывают, насколько часто выделенные воксели принадлежали области очага инсульта в соответствующей группе пациентов: красный цвет – воксели, отнесенные к области очага, у 4 пациентов группы и более; желтый цвет –

у 3 пациентов группы; зеленый цвет – у 2 пациентов; синий цвет – воксели, которые были отнесены к области очага только у одного пациента из группы.

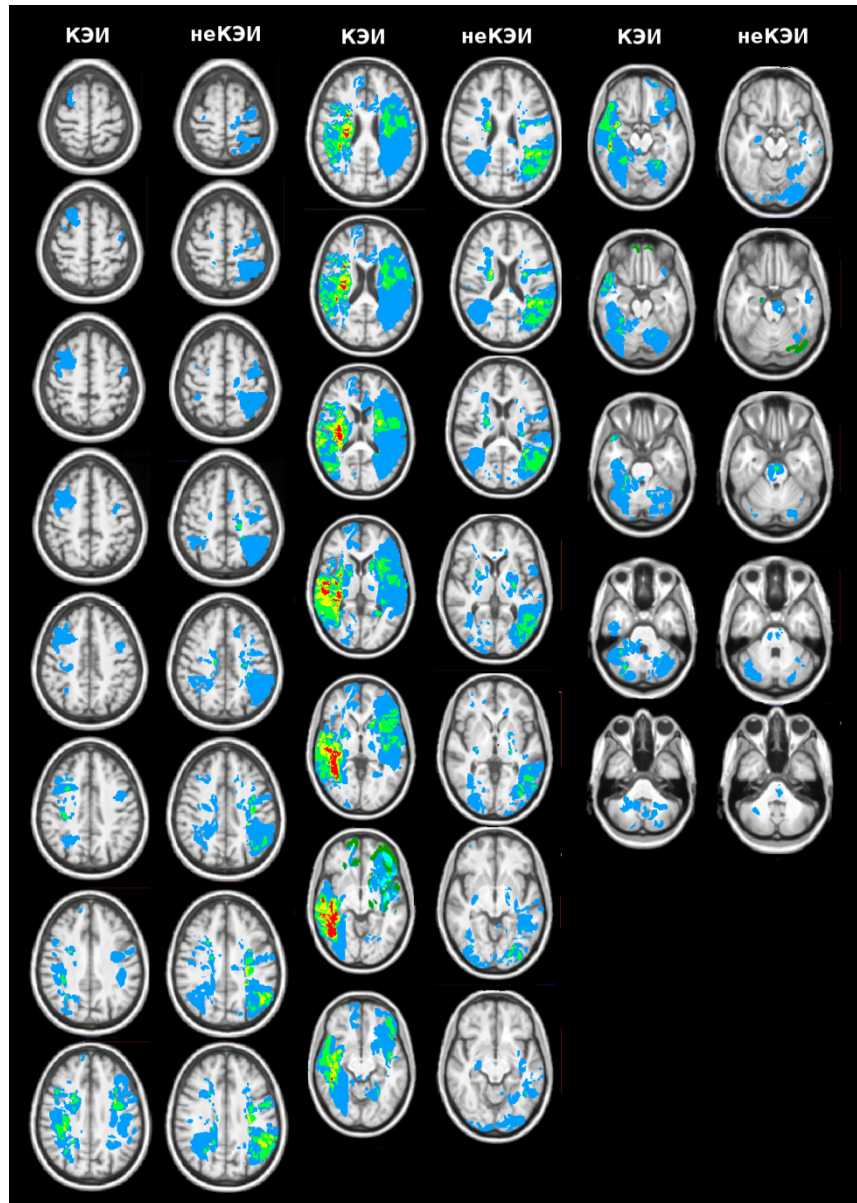


Рисунок 23 – Пространственное распределение очагов инсульта в группах КЭИ и неКЭИ

Дерево решений для классификации групп КЭИ и неКЭИ, построенное на основе МРТ-характеристик очага поражения, показало, что наличие поражения островковой доли позволяет выделить из 57 пациентов, имевших размеченные очаги, подгруппу из 17 человек, содержащую исключительно пациентов с КЭИ, или 59 % всех пациентов группы КЭИ (17 из 29). Далее, из оставшихся 40 человек, можно выделить подгруппу из 7 пациентов группы неКЭИ (25 % от всей группы



неКЭИ), характеризующуюся относительно обширным поражением бассейна средней мозговой артерии ( $> 1220 \text{ мм}^3$ ). Для классификации оставшихся 43 человек наиболее информативным оказался общий объем очага поражения: группа с большим объемом поражения содержала преимущественно пациентов из группы КЭИ (6 человек из 7), а группа с объемом поражения менее  $11639 \text{ мм}^3$  – пациентов из группы не КЭИ (20 человек из 26) (рисунок 24).

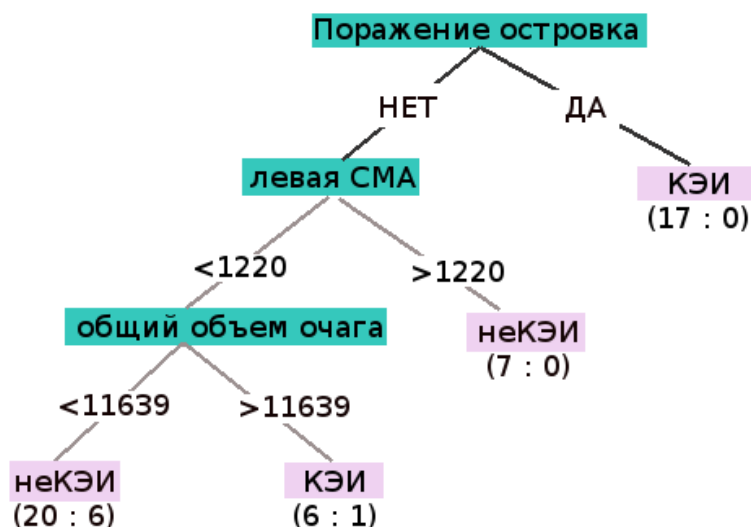


Рисунок 24 – Дерево решения для классификации КЭИ и неКЭИ групп на основе МРТ-характеристик очага поражения. Цифры в скобках в листах дерева отражают число верно и неверно классифицированных случаев соответственно

### 5.3. Клинические фенотипы эмболического криптогенного инсульта

На основании пороговых значений, полученных в главе 3, оценена частота встречаемости возможных кардиальных или атеросклеротических источников эмболии (таблица 44).

Таблица 44 – Характеристика пациентов с ESUS в зависимости от наличия возможных кардиальных или атеросклеротических источников эмболии

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
ФВ $< 55$ % (Simpson)	19 (13,5)
LAEF $< 53,7$ %	35 (24,8)
NT-proBNP $> 707,5$ пг/мл	10 (7,1)
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии 30–49 %	45 (31,9)
Стеноз инсульт-неассоциированной артерии $\geq 50$ %	7 (5,0)

Наиболее частыми потенциальными источниками эмболии явились атеросклеротические бляшки инсульт-ассоциированной сонной артерии со стенозированием 30–49 % и предсердная кардиопатии со снижением LAEF < 53,7 %. В соответствии с распределением патогенетических маркеров сформированы фенотипы пациентов с ESUS (таблица 45). Пациент относился к атеросклеротическому фенотипу (А+К-) при наличии стеноза инсульт-ассоциированной артерии 30–49 % или/и стеноза инсульт-неассоциированной артерии  $\geq 50$  %; к кардиальному фенотипу (А-К+) – при фракции выброса < 55 % (Simpson) или/и LAEF < 53,7 % или/и NT-proBNP > 707,5 пг/мл; дополнительно выделены смешанный (А+К+) и отрицательный (А-К-) фенотипы.

Таблица 45 – Фенотипическая характеристика пациентов с ESUS

Фенотип	Количество, абс. (%)
Атеросклеротический (А+К-)	27 (19,1)
Стеноз инсульт-ассоциированной сонной артерии 30–49 %	23 (16,3)
Стеноз инсульт-неассоциированной сонной артерии $\geq 50$ %	1 (0,7)
Двусторонние стенозы	3 (2,1)
Кардиальный (А-К+)	30 (21,3)
Фракция выброса < 55 % (Simpson)	4 (2,8)
LAEF < 53,7 %	15 (10,6)
NT-proBNP > 707,5 пг/мл	2 (1,4)
Фракция выброса < 55 % (Simpson) + LAEF < 53,7 %	7 (5,0)
Фракция выброса < 55 % (Simpson) + NT-proBNP > 707,5 пг/мл	1 (0,7)
LAEF < 53,7 % + NT-proBNP > 316 пг/мл	0 (0)
Фракция выброса < 55 % (Simpson) + LAEF < 53,7 % + NT-proBNP > 707,5 пг/мл	1 (0,7)
Смешанный (А+К+)	19 (13,5)
Отрицательный (А-К-)	65 (46,1)

Анализ показал, что почти у половины пациентов имел место отрицательный фенотип, у 21,3 % – кардиальный фенотип, у 19,1 % – атеросклеротический фенотип и у 13,5 % обследованных – смешанный. Характеристика фенотипической структуры ЭКИ в соответствии с возрастом продемонстрировала, что в подгруппе пациентов моложе 55 лет преобладал отрицательный фенотип (61,5 %); в подгруппе пациентов 56–65 лет А и К-фенотипы были представлены в равной пропорции (25 %), 0-фенотип имел место у 37,5 %; в подгруппе 66–70 лет доминировал 0-фенотип (50 %), А и

К-фенотипы представлены примерно в равной пропорции (17–20 %); в подгруппе старше 70 лет фенотипы распределены примерно равнозначно с небольшим преобладанием отрицательного (рисунок 25). Статистически значимых различий при сравнении подгрупп не выявлено.

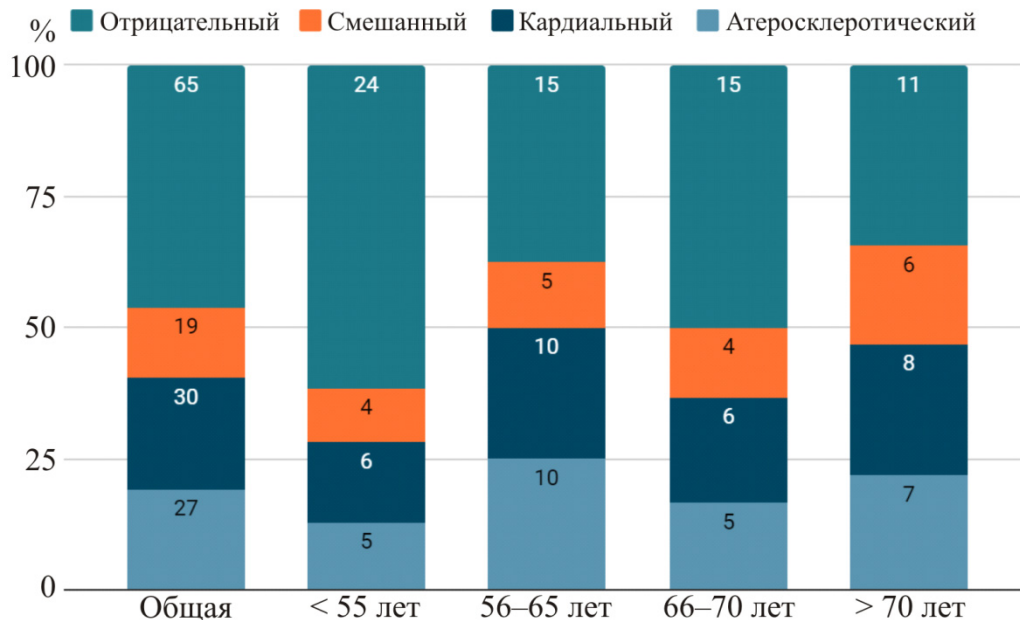


Рисунок 25 – Характеристика фенотипической структуры ЭКИ в зависимости от возраста

Различия клинико-функционального статуса пациентов в зависимости от фенотипа представлены в таблице 46.

Пациенты с атеросклеротическим и смешанным фенотипом отличались от таковых с отрицательным фенотипом более высокой частотой ишемической болезни сердца. Пациенты с кардиально-атеросклеротическим фенотипом отличались от имеющих отрицательный фенотип более высоким результатом по шкале Рэнкина при выписке из стационара.

Таким образом, более, чем в 1/3 случаев ЭКИ обнаруживается НСКА с редукцией кровотока 30–49 %. При этом НСКА в два раза чаще наблюдается на стороне очага инфаркта, чем с противоположной стороны. При стандартной оценке (по Geroulakos) 9/10 АСБ расценены как стабильные, однако при оценке кардиоваскулярного риска по данным 2D-режима ультразвукового сканирования БЦА у каждого пятого пациента с ЭКИ выявлены нарушения, позволяющие

отнести их к группе высокого СС-риска. Поражение островка является важным маркером КЭИ. КЭИ встречался в 4 раза чаще в группе поражения островка, тогда как КИ – в 2 раза чаще в группе без поражения островка. Инфаркт островка помогает идентифицировать 3 из 5 пациентов с КЭИ, что позволяет говорить о перспективности данного маркера в дифференциальной диагностике ЭКИ.

Таблица 46 – Сравнительная характеристика клинико-функционального статуса пациентов с различными фенотипами ESUS

Показатель	A+K-, n = 27	A-K+, n = 30	A+K+, n = 19	A-K-, n = 65	p
Возраст, лет	65 (56–71)	64 (58–72)	67 (56–73)	62 (52–69)	NS
Жен., абс. (%)	12 (44,4)	13 (43,3)	8 (42,1)	34 (52,3)	NS
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2 (23–29,4)	28,7 (23,6–31,3)	26,9 (24,2–31,9)	26,8 (24–31)	NS
АГ, абс. (%)	26 (96,3)	30 (100)	19 (100)	62 (95,4)	NS
ИБС, абс. (%)	6 (22,2)	8 (26,7)	7 (36,8)	6 (9,2)	A-K+/A-K- 0,026 A+K+/A-K- 0,003
СД2, абс. (%)	5 (18,5)	7 (23,3)	5 (26,3)	15 (23,1)	NS
Статус курения, абс. (%)	11 (40,7)	7 (23,3)	5 (26,3)	17 (26,1)	NS
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс. (%)	10 (37)	12 (40)	3 (15,8)	20 (30,8)	NS
NIHSS при поступлении, баллы	7 (5–9)	6 (4–7)	6 (4–9)	6 (2–8)	NS
NIHSS при выписке, баллы	4 (0–6)	3 (1–5)	5 (1,5–7,5)	1 (0–6)	NS
Шкала Рэнкина при выписке, баллы	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (2–4)	2 (0–3)	A+K+/A-K- 0,012

*Примечание:* p мультигрупповое < 0,017.

Совокупный анализ вклада отдельных факторов показал, что основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с ЭКИ являются НСКА и ПК со снижением LAEF. При этом кардиальный и атеросклеротический фенотипы определяются у четверти пациентов, смешанный фенотип – у каждого седьмого, тогда как почти у половины пациентов возможных источников эмболии не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Решение проблемы обследования и лечения пациента с криптогенным инсультом базируется на междисциплинарном взаимодействии. Широкая представленность ЭКИ в группе больных с ИИ (свыше 25 %) [2], трудности в определении алгоритма обследования и выбора вторичной профилактики, с которыми ежедневно сталкивается лечащий врач, определили цель диссертационной работы. Малоисследованными являются вопросы развития ЭКИ по механизму парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза, что определило задачи работы. Нами выделены задачи по комплексному обследованию пациентов с ЭКИ, с представлением их клинико-нейровизуализационной и эхокардиографической характеристики. С учетом повышения интереса в последние 4–6 лет к проблеме ПК [55], представляющей электроморфофункциональное патологическое ремоделирование предсердий под воздействием внешних и внутренних факторов, заслуживающей внимания выглядела идея о возможности ее выявления у пациентов с КИ для формирования группы риска по наличию ФП как причины ЭКИ. Другой значимой задачей при обследовании пациента с КИ является оценка эмбологенной значимости ПЛШ/ООО, определение показания для хирургического вмешательства или подбора антикоагулянтной терапии. Также с нашей точки зрения в качестве значимой клинической задачи необходимо рассматривать создание фенотипической классификации ЭКИ с разработкой диагностических алгоритмов, удобных при использовании в ежедневной работе нейрососудистых отделений.

Для достижения поставленной цели и решения задач разработан дизайн исследования, согласно которому на основании сплошной выборки начато включение пациентов с ИИ с использованием критериев включения и исключения. С учетом рассчитанной мощности выборки групп КЭИ и неКЭИ включение в данные группы прекращено при достижении количества пациентов  $n = 57$  и  $n = 112$  соответственно, продолжен набор в группу КИ до достижения ее

численности, равной 209 пациентам с последующим выделением подгрупп ЭКИ и ИИ на фоне ПЛШ/ООО.

Методическое обеспечение работы, спектр лабораторных и инструментальных обследований, представленный во второй главе, доступен для воспроизведения в любом первичном сосудистом отделении или региональном сосудистом центре РФ, что является преимуществом исследования в связи с возможностью широкого внедрения его результатов.

Включенные в исследование пациенты ( $n = 310$ ) характеризовались пожилым возрастом и неблагоприятным сердечно-сосудистым профилем, в частности высоким 10-летним риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, негативным метаболическим статусом (дислипидемия, избыточная масса тела/ожирения, сахарный диабет у каждого пятого обследованного), наличием артериальной гипертензии практически у всех пациентов и ишемической болезни сердца у четверти пациентов, высокой долей лиц с анамнезом курения и перенесенным ранее острым нарушением мозгового кровообращения. При этом первичная и вторичная профилактика ОНМК были недостаточны, так как лишь чуть больше четверти человек принимали антитромботические препараты до поступления в стационар.

У обследованных пациентов имел место среднетяжелый неврологический дефицит при поступлении в стационар с преобладанием двигательных нарушений и дисфункции черепных нервов. Характерен хороший неврологический и функциональный исход при завершении первого этапа лечения в неврологическом отделении.

При характеристике пациентов с КИ в сравнении с другими патогенетическими подтипами ИИ выявлены такие особенности, как более молодой возраст (в среднем 64 года), равномерное распределение по полу, более низкая частота встречаемости ИБС и меньший суммарный сердечно-сосудистый риск, что в целом соотносится с результатом исследования когорты OXVASC (Linxin Li и соавт., 2015) [28].

Стандартная, не цифровая оценка ЭКГ покоя у пациентов с ИИ является информативной для таких состояний, как ФП, постинфарктные изменения с формированием патологического зубца Q, нарушения ритма сердца и проводимости, однако, по нашим данным, малочувствительна в диагностике ПК. По мнению многих авторов, терминальный индекс является чувствительным критерием ПК [57; 61–63]. Нами установлено недостоверное преобладание повышенного значения терминального индекса ( $> 5000$  микроВ·мс) в группе пациентов с КЭИ и синусовым ритмом при обращении в стационар в сравнении с КИ и неКЭИ (21,4 % против 7,8 % против 6,3 % соответственно). При этом зафиксирована множественная корреляция характеристик зубца Р с эхокардиографическими показателями ПК в общей группе ( $n = 310$ ), что подтверждает клиническую значимость ЭКГ в диагностике ПК и указывает на перспективность данного подхода в рамках концепции «больших данных» и машинного обучения [160]. Отсутствие корреляции ЭхоКГ-критериев ПК с терминальным индексом оказалось неожиданным, но может быть объяснено значительной погрешностью при ручном измерении продолжительности и глубины терминальной части зубца Р. С нашей точки зрения цифровая обработка ЭКГ, в том числе оценка параметров зубца Р и терминального индекса, должны рассматриваться как одно из наиболее перспективных направлений прецизионной медицины для ранней диагностики ПК, ФП и установления показаний для терапии ПОАК, а также с целью верификации скрытой систолической дисфункции, фатальных нарушений ритма сердца, клапанной дисфункции и пр. [139; 163; 164].

Клинической манифестацией ПК является ФП с реализованным кардиоэмболическим осложнением [54; 57], что подтвердил сравнительный анализ трех групп с установлением увеличенных размеров ЛП и снижением его функциональной активности в группе КЭИ. На основании сравнения групп пациентов с КЭИ и неКЭИ определены пороговые значения показателей для диагностики ПК, что позволяет использовать данные критерии у пациентов с КИ. Нами предложен доступный и малозатратный метод диагностики ПК, который включает оценку функциональных и морфологических параметров ЛП, а именно LAEF, LAFI, LAVI и диаметра ЛП, а также NT-proBNP. LAFI отличается высокой

чувствительностью (86 %) и специфичностью (73 %) при его пороговом значении  $< 53,7$  %. Можно утверждать, что комплексная оценка четырех эхокардиографических показателей в сочетании с измерением электрокардиографических характеристик зубца Р, терминального индекса и NT-proBNP позволит в будущем максимально точно идентифицировать пациентов с высоким риском кардиоэмболии и назначать ПОАК не только во вторичной, но и первичной профилактике.

Пороговое значение диаметра ЛП, позволяющего дифференцировать КЭИ и неКЭИ с 56%-ной чувствительностью и 79%-ной специфичностью, составило 41 мм, что приближается к показателю 40 мм, который в работе К. Perlepe и соавт. (2020) [65] позволял прогнозировать выявление ФП у пациентов с эмболическим КИ в течение 10 лет наблюдения. Средние значения диаметра ЛП, полученные в указанном международном исследовании, в группах КИ и неКЭИ, равные 37 мм против 38,5 мм, также оказались схожими с представляемыми нами данными. Объемные показатели ЛП, выделенные К. Perlepe и соавт., не были проанализированы из-за небольшого количества наблюдений, однако авторы сообщают, что значения LAVI являются более точными в сравнении с прямым линейным измерением, а его изучение может дать более точные результаты [65], что согласуется с нашими результатами.

Согласно полученным нами данным значение LAVI оказалось значимо выше в группе КЭИ (36,0 мл/м<sup>2</sup>), тогда как между группами КИ (28,1 мл/м<sup>2</sup>) и неКЭИ (27,0 мл/м<sup>2</sup>) статистически значимых различий не выявлено. В схожем по дизайну исследовании К. Jordan и соавт. (2019) [66] показатели LAVI в группе КЭИ также достоверно превышали таковые среди пациентов с неКЭИ (41,4 ± 18,0 против 28,6 ± 12,2 мл/м<sup>2</sup>), хотя достоверных различий между группами ЭКИ и неКЭИ получено не было ( $p = 0,61$ ). У 18,2 % пациентов с ЭКИ, которым проводился ЭКГ-мониторинг на амбулаторном этапе, зафиксирована ФП, при этом увеличенный LAVI был независимым предиктором ее появления. В другом исследовании Н. Kamel и соавт. (2019) [67] продемонстрировано, что значение LAVI в группе ЭКИ превышает соответствующие данные пациентов с неКЭИ (33,3 ± 13,6 против 30,9 ± 10,7 мл/м<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ), что отличается от полученных нами данных.



ROC-анализ продемонстрировал, что при дифференциации КЭИ и неКЭИ наибольшей специфичностью при низкой чувствительности обладает LAFI, тогда как наиболее сбалансированным по критериям чувствительности и специфичности оказалось пороговое значение LAEF 53,7 %. Особенности функциональных маркеров ЛП (LAFI, LAEF) у пациентов с КИ изучены в значительно меньшей степени, чем диаметр ЛП и LAVI. В настоящем исследовании выявлено, что значения LAFI и LAEF снижены у пациентов с КЭИ в сравнении с данными группы КИ и неКЭИ, без существенных различий между последними группами. Полученные различия функциональных параметров ЛП при сравнении группы КЭИ с другими подтипами инсульта соответствуют результатам исследования A. Ferkh и соавт. (2019) [165], в котором LAFI и LAEF были ниже у пациентов с КЭИ ( $n = 38$ ) в сравнении с неКЭИ (данный подтип включал в себя преимущественно инсульт неуточненной этиологии ( $n = 42$ ), а также на фоне патологии крупных ( $n = 9$ ) и мелких артерий ( $n = 2$ )). При этом авторы показали, что  $LAFI \leq 0,3$  служит независимым предиктором КЭИ. В нашем исследовании порог LAFI, позволяющий дифференцировать КЭИ и неКЭИ, был сопоставимым и соответствовал 0,39. Интересным представляется тот факт, что, по данным A. Ferkh и соавт., объемные показатели ЛП (LAVI) и его функциональные характеристики (LAFI) достоверно различались у пациентов с ЭКИ и лиц группы контроля. Однако в указанном исследовании не проводилось сравнение эхокардиографическим маркеров между пациентами с КИ и неКЭИ в силу немногочисленности последней подгруппы.

Интересным в отношении раскрытия значения LAEF представляется понимание его физиологического смысла. Известно, что функционирование ЛП можно подразделить на три фазы (функции) [166]: функция резервуара (reservoir), трубопровода (conduit) и насоса (booster-pump). Первая фаза длится на протяжении систолы левого желудочка, когда ЛП накапливает кровь из легочных вен. По мнению некоторых авторов [167], показатель LAEF представлен только двумя последующими составляющими: пассивной фазой быстрого и медленного наполнения (ранняя диастола), когда ЛП функционирует как трубопровод,

направляя поток крови из легочных вен в левый желудочек, и активной (поздняя диастола – систола предсердий). В позднюю диастолу ЛП при помощи сокращения мышечных волокон функционирует в качестве насоса. Так, у пациентов с нарушением релаксации левого желудочка повышение диастолического давления приводит не только к снижению пассивной функции ЛП, но и провоцирует патологическое ремоделирование в виде дилатации ЛП, расширения легочных вен с увеличением риска возникновения ФП. В ответ на это возрастает доля активной составляющей для поддержания LAEF [166].

Таким образом, нормальные значения LAEF отражают функциональную состоятельность миокарда предсердий, при которой возможна адаптивная компенсация за счет уменьшения доли пассивной составляющей, а процессы ремоделирования, связанные с ФП, несмотря на дилатацию ЛП, обратимы [167]. В то же время другие авторы [165; 168] рассматривают LAEF в качестве показателя, отражающего именно резервуарную функцию ЛП. На наш взгляд, LAEF характеризует единый процесс, ассоциированный не только с механизмом передачи крови из ЛП в левый желудочек, но и с изначальным объемом депонированной крови.

На основании проведенного исследования нами подтверждена гипотеза о диагностической значимости эхокардиографических показателей, отражающих функцию левого предсердия (фракция опорожнения левого предсердия (LAEF), индекс функции левого предсердия (LAFI)) [52], которые в комплексной оценке наряду с ЭКГ, лабораторными, морфологическими параметрами должны быть рассмотрены в качестве критерия диагноза ПК (см. клинический пример в приложении 4).

Стратификация пациентов по полученным пороговым значениям показала, что эхокардиографические признаки ПК наблюдались в среднем у каждого 2–4-го пациента с КИ в зависимости от показателя. ПК установлена более чем у половины пациентов с КИ при использовании LAEF и LAFI.

Ожидается, что функциональное и морфологическое ремоделирование ЛП тесно взаимосвязаны с электрическим ремоделированием в виде повышения суправентрикулярной эктопической активности, нарушением нейрогуморальной

функции левого предсердия по уровню NT-proBNP. При проведении корреляционного анализа эхокардиографических маркеров ПК с показателями предсердной эктопической активности по данным суточного холтеровского мониторирования нами выявлена ассоциация количества групповых НЖЭС с показателями LAVI и LAEF, что указывает на патогенетическое единство электрического, морфологического и функционального ремоделирования ЛП у пациентов с ИИ и согласуется с данными других авторов [57; 61–63].

Универсальность параметров LAEF и LAFI подтверждает тот факт, что они обратно коррелировали с результатами шкалы Рэнкина, что подчеркивает не только патогенетическую значимость данных функциональных маркеров, но и их индикаторную роль в при оценке реабилитационного потенциала.

В нашей работе при анализе общей группы данных NT-proBNP подтвердили значение индикатора систолической функции, что обоснованно согласуется с фактами, указанными другими авторами [169; 170]. Однако также NT-proBNP является «зеркалом» ремоделирования ЛП, что подтверждают и другие исследования [171]. Нами установлены положительные корреляции NT-proBNP с размерами ЛП (диаметр ЛП, LAVI) и обратная зависимость с функциональными параметрами ЛП, такими как LAEF и LAFI. Полученные данные позволяют прогнозировать возможность использования NT-proBNP в комплексной оценке с ЭКГ и эхокардиографическими показателями для ранней диагностики ПК.

Корреляционный анализ эхокардиографических маркеров ПК и клинических параметров в группе пациентов с ИИ подтвердил наличие стойких их ассоциаций с возрастом и анамнезом ИБС, что отражает роль фиброза и атеросклеротического процесса как пусковых факторов ПК и позволяет предположить наличие ранней стадии ПК у пациентов с высоким СС-риском из групп неКЭИ и КИ. Данное предположение подтверждается тем, что при оценке взаимосвязи эхокардиографических показателей ПК со шкалой ASCVD после оптимизации по факторам риска были выявлены корреляции абсолютно со всеми показателями ПК, что еще раз подтверждает значение атеросклероз-ассоциированных процессов для ПК и согласуется с имеющейся парадигмой ПК [172].

С другой стороны, дополнительным фактором развития ФП как клинической манифестации ПК является неблагоприятный метаболический статус [161]. Наши данные подтверждают отрицательное влияние избыточной массы тела и ожирения на патологическое ремоделирование ЛП, так, установлена прямая взаимосвязь между ИМТ и диаметром ЛП. Интересным представляется тот факт, что негативное изменение значения LAEF коррелировало с наличием сахарного диабета у пациентов с КИ. При этом у пациентов с КИ моложе 65 лет наличие сахарного диабета было ассоциировано со всеми эхокардиографическими маркерами ПК. С нашей точки зрения, данный факт отражает преобладание вклада СД в формирование ПК у лиц более молодого возраста, со снижением его значимости по мере старения за счет прогрессирования фиброза и атеросклеротического повреждения миокарда ЛП у пациентов старших возрастных категорий.

Показатели концентрации NT-proBNP в сыворотке крови были достоверно выше в группе КЭИ в сравнении с двумя другими группами, что отражает более выраженную степень патологического ремоделирования, присоединения сердечной недостаточности у пациентов с КЭИ и дополнительно фенотипически сближает КЭИ и неКЭИ. Пороговая величина пептида, позволяющая дифференцировать КЭИ и неКЭИ, в нашем исследовании составила 707,5 пг/мл, что значительно выше значения, полученного J. Zhao и соавт. (2020) (341 пг/мл) [68] и A.C. Fonseca и соавт. (2014) [69], что может быть обусловлено особенностями популяции исследования, более тяжелой систолической дисфункцией у пациентов исследуемых групп.

Согласно результатам субанализа исследования Find-AFRANDOMISED, измерение концентрации BNP в первую неделю после КИ позволяет идентифицировать подгруппу пациентов, у которых пролонгированный холтеровский мониторинг ЭКГ наиболее эффективен (показатель number needed to screen снижается с 18 до 3) [165]. В то же время M. Kneihsl и коллегами (2019) показано, что измерение концентрации NT-proBNP в первые сутки КИ полезно в отборе пациентов для расширенного мониторинга сердечного ритма, тогда как его

уровень  $< 505$  пг/мг характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью [70]. Данный подход представляется нам перспективным для использования в клинической практике, но требует верификации и проспективного наблюдения в рассматриваемой когорте пациентов.

Корреляционный анализ в группах в зависимости от подтипа инсульта выявил зависимость концентрации NT-proBNP от таких показателей ПК, как LAVI ( $r = -0,53$ ) и LAFI ( $r = 0,41$ ), в группе неКЭИ. Также зафиксирована обратная корреляция между концентрацией NT-proBNP и фракцией выброса в группах КИ и неКЭИ (см. таблицу 21). Корреляций указанных показателей в группе КЭИ выявлено не было. Полученные данные отражают устойчивую взаимосвязь между значениями NT-proBNP и фракцией выброса левого желудочка. Можно предположить, что анализ группы неКЭИ отражает формирование патологических взаимосвязей на ранних этапах формирования ПК. Отсутствие корреляций в группе КИ может быть объяснено гетерогенностью группы и нормальными значениями NT-proBNP у пациентов с при отсутствии ПК и наличии феномена ПЭ, ООО/ПЛШ. Вероятно, количество пациентов в группе КЭИ не было достаточным для установления данных зависимостей.

В настоящем исследовании впервые в отечественной популяции оценена доля пациентов с ПЛШ в структуре ЭКИ, которая составила 42 %. В соответствии с данными зарубежных исследований известно, что ООО обнаруживается примерно у трети – половины пациентов с КИ молодого и среднего возраста [19; 76; 81; 173], что сопоставимо с нашими данными. В сравнении с пациентами с ЭКИ без ПЛШ, пациенты с ПЛШ характеризовались более молодым возрастом (в среднем 50 лет), меньшей частотой ОНМК, ИБС, АГ и СД2 в анамнезе, а также более низким суммарным СС-риском, что соотносится с результатами многих исследований [78; 174; 175; 176]. У 67 % пациентов с ПЛШ наблюдался малый инсульт, тогда как ИИ средней степени тяжести имел место менее чем у трети пациентов, тяжелый инсульт – у 2 % обследованных, что, вероятно, обусловлено «пропускной способностью» ООО.

У четверти пациентов с инсультом на фоне ПЛШ выявлены предрасполагающие факторы, или триггеры, представленные маневром Вальсальвы (23,1 %), сном (21,2 %), длительным путешествием или иммобилизацией (9,6 %), приемом КОК (7,7 %) и ТГВ/ТЭЛА (7,7 %). Известно, что развитие инсульта после эквивалента маневра Вальсальвы (поднятие тяжести, кашель, натуживание и т.д.), ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или их факторы риска (недавнее длительное путешествие, оперативное вмешательство, дегидратация и др.) повышают риск мозговой катастрофы по механизму ПЭ. Так, в исследовании А.О. Ozdemir и соавт. (2008) маневр Вальсальвы перед инсультом повышал риск выявления ПЭ в 3,3 раза, ТГВ/ТЭЛА – в 4,4 раза, а длительное путешествие – в 8,8 раза [92]. Инсульт при пробуждении также имеет повышенную вероятность ассоциации с ООС (отношение риска – 4,5), в первую очередь за счет синдрома обструктивного апноэ сна, при котором периоды ночной гипоксемии могут приводить к повышению давления в правом предсердии (повышенные дыхательные усилия, легочная вазоконстрикция), однако данный вопрос специально не изучался в рамках настоящего исследования.

Только у 2 пациентов с ООС (5 %) при проведении ДС вен выявлен ТГВ. Известно, что ТГВ и тромбоз вен таза обнаруживаются при углубленном обследовании (венография, МРТ вен таза) у 7–27 % пациентов с ООС-ассоциированным инсультом [177], тогда как результат дуплексного сканирования вен ног в большинстве случаев, как и в нашем исследовании, остается отрицательным. Необходимо отметить, что оценка уровня D-димера также не позволяет исключить транзиторный венозный тромбоз, так как данный показатель остается в пределах нормы у 85 % пациентов с ишемическим инсультом на фоне ООС [178]. Мы придерживаемся взгляда, что несмотря на низкую вероятность получения положительного результата, рутинное выполнение ДС вен ног все же целесообразно, как как обнаружение ТГВ значительно меняет вторичную профилактику (см. клинический пример в приложении 1).

В настоящем исследовании мигрень имела место у каждого 10-го пациента с ПЛШ. Известно, что у пациентов с КИ молодого/среднего возраста и мигренью

вероятность обнаружения ООО составляет 79 %, а при мигрени с аурой – 93 %. Наличие последней может указывать на сочетание ООО с АМПП и выраженный ПЛШ – то есть на аномалию высокого риска. Из 5 пациентов с мигренью в нашем исследовании АМПП/выраженный ПЛШ имели место у 4. Таким образом, мигрень может быть не только подсказкой в поиске ООО, но и предиктором его клинической значимости [97; 98].

Этиологическая структура ПЛШ у обследованных была представлена ООО (76,9 %), ДМПП (7,5 %) и ЛАВМ (2,5 %), тогда как у остальных причина сброса оказалась неизвестной вследствие невозможности проведения ЧПЭхоКГ или ее негативного результата. Особый интерес в отношении диагностической значимости различных УЗ-модальностей имеют данные 9,6 % пациентов с положительной ТКДГ-ПП, но без выявленного ООО. Полученный результат может свидетельствовать либо о наличии у пациентов пульмонального шунта (проведение КТ-ангиопульмонографии не входило в протокол исследования), либо о ложноотрицательном результате ЧПЭхоКГ. В отношении первой версии будет справедливо отметить, что существенным недостатком ТКДГ-ПП является невозможность дифференциации морфологического субстрата шунта: ООО, дефект МПП или пульмональный шунт. Контрастная ЧПЭхоКГ позиционируется как «золотой стандарт» в диагностике ПЛ-шунтов и также в ряде случаев позволяет дифференцировать кардиальный и пульмональный шунт. Так, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества, наличие кардиального шунта можно предположить, если хотя бы один микропузырек контраста появился в левом предсердии после тугого наполнения правого предсердия в течение первых трех кардиоциклов. Если это произошло после пятого кардиоцикла, то следует заподозрить наличие легочного шунта (легочные артериовенозные мальформации) (см. клинический пример в приложении 3) [179].

Однако использование в качестве критерия времени появления микропузырьков в ЛП является ненадежным ориентиром и не может интерпретироваться однозначно в пользу конкретной локализации шунта. Пациенты с низким давлением в правом предсердии, отсроченным маневром Вальсальвы могут

демонстрировать задержку появления микропузырьков в левой камере. Тогда как у пациентов со значимыми легочными артериовенозными мальформациями иногда наблюдается раннее появление контраста в левом предсердии. Необходимо отметить, что достоверная дифференциация кардиального и пульмонального шунтов возможна только при их прямой визуализации [180].

ЧПЭхоКГ, несмотря на то что является стандартом диагностики ООО и дефекта МПП, тем не менее не всегда позволяет исключить наличие ПЛШ. К ложноотрицательным результатам пузырьковой пробы может приводить, помимо вышеописанного, наличие Евстахиевого клапана, препятствующего поступлению микропузырьков из верхней полой вены к МПП [107; 181; 182]. В пользу того, что ЧПЭхоКГ, будучи «золотым стандартом», также может демонстрировать ложноотрицательный результат, свидетельствуют результаты метаанализа М. Mojadidi и соавт. (2014), которые показали, что в сравнении с аутопсией, кардиохирургическими вмешательствами и катетеризацией сердца, ЧПЭхоКГ обладает лишь 89%-ной чувствительностью и 91%-ной специфичностью [183]. Для разрешения данного вопроса при планировании будущих исследований в протокол обследования пациентов с ПЛШ необходимо включение КТ-ангиопульмонографии, а при проведении ЧПЭхоКГ – использование модифицированной бикавальной позиции для возможности визуализации ДМПП по типу *sinus venosus* (см. клинический пример в приложении 2).

Клиническая характеристика пациентов с ИИ и верифицированным ООО ( $n = 40$ ) была сопоставима с таковой в группе с ПЛШ. Анализ подгруппы пациентов с ООО показал, что по данным ТКДГ-ПП чаще всего регистрировался ПЛШ III степени (37,5 %). В зависимости от диаметра выявлено 35 % малых ( $< 2$  мм), 50 % средних (2–3,9 мм) и 15 % больших ( $\geq 4$  мм) ООО. По результатам зарубежных исследований известно, что средний диаметр ООО составляет 4,9 мм (от 1 до 19 мм), что достаточно для прохождения эмболов, способных обтурировать среднюю мозговую артерию (3 мм) и крупные корковые ветви (1 мм) – «пропускная способность» ООО [19]. Преобладание у обследованных пациентов ООО среднего размера определило небольшую тяжесть клинических проявлений инсульта, о чем



говорилось выше, и малые размеры инфарктов головного мозга по данным МРТ (см. ниже). У 67,5 % пациентов имел место короткий туннель, преобладал 1-й тип функционального туннеля. АМПП визуализирована у 37,5 % пациентов, что представляется особенно важным, так как в исследовании L. Cabanes и соавт. (1993) среди пациентов моложе 55 лет наличие АМПП повышало риск инсульта в 4,3 раза, а сочетание АМПП с ООС – в 33 раза [184]. Известно, что наличие АМПП может способствовать «открытию» ООС при каждом сердечном цикле, тем самым повышая вероятность развития ПЭ [81; 185; 186].

С учетом анализа всех эхографических характеристик установлено, что у 62,5 % пациентов имелось сложное ООС. Согласно диагностическим критериям ООС высокого риска [151] диагностировано у 25 % пациентов, что имеет значение в отношении выбора метода вторичной профилактики для них [4].

Нейровизуализационная характеристика очагов показала, инфаркты, как правило, были единичными и имели эмболический паттерн. Средний максимальный размер очага составил 16 мм, достоверных различий между расположением очагов в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах выявлено не было, однако поражение задней системы циркуляции имело место у 43 % пациентов. Известно, что наличие типично эмболического паттерна (поражение различных сосудистых бассейнов либо территориальные инфаркты в одном артериальном бассейне) повышает клиническую значимость ООС. Примечательно, что в исследовании E. Santamarina и соавт. (2006) среди пациентов с КИ эмболический паттерн МРТ достоверно чаще встречался при наличии ООС с АМПП (44 %), чем при изолированном ООС (26,2 %) и отсутствии патологии МПП (29,8 %) [187], однако нами такой зависимости не зафиксировано.

В исследовании K.W. Nam и соавт. (2019) также выявлено, что «массивный» ПЛШ ассоциирован с кортикальными инфарктами (отношение риска 15,8) и множественным характером поражения (отношение риска 5,2) [188], что не нашло подтверждения в результатах настоящего исследования, возможно, вследствие популяционных особенностей.

Показанное в настоящем исследовании частое (43 %) поражение вертебробазилярного бассейна требует отдельного обсуждения. В подтверждение этих данных в исследовании М. Jauss и соавт. (2006) продемонстрировано, что множественное ишемическое поражение в бассейне задней циркуляции ассоциировано с наличием ООС [189]. Высокая частота ООС-ассоциированных вертебрально-базилярных инсультов объясняется тем, что при маневре Вальсальвы скорость кровотока в задней системе циркуляции становится выше, чем в передней [102].

Наконец, малый размер инфарктов у пациентов с ООС также соотносится с результатами других авторов: в исследовании J.W. Kim и соавт. (2013) мелкие инфаркты при КИ чаще встречались при наличии ПЛШ, чем без него (66,7 против 45,9 %), что может объясняться «пропускающей способностью» ООС [105].

Выявление ООС у пациента с КИ требует оценки его значимости как причины ПЭ. Анализ причинно-следственной связи между наличием аномалии МПП и развитием ОНМК по шкале RoPE показал, что у 42,5 % ООС может рассматриваться как клинически значимое (RoPE > 7 баллов). С другой стороны, классификация ООС как потенциального источника кардиоэмболии в соответствии с критериями [153] продемонстрировала, что у 42,5 % пациентов аномалия является возможным источником среднего риска, у 27,5 % – вероятным источником среднего риска, у 25 % – источником низкого риска и у 5 % обследованных – высоковероятным источником высокого риска. При этом, следует отметить, что под ООС-ассоциированным ишемическим инсультом понимают инсульт при наличии ООС умеренного/высокого риска и отсутствии других причин церебральной эмболии [153]. При оценке клинических признаков, указывающих на конкурирующую этиологию инсульта, из 10 пациентов с ООС высокого риска по критериям [151] у половины результат шкалы RoPE оказался менее 7 баллов, у 6 человек имелся неэмболический паттерн очага, по одному пациенту – возраст старше 65 лет и атриомегалия. Примечательно, что у пациентов с ООС низкого риска такие клинические индикаторы, как атеросклероз и неэмболический характер очагов, наблюдались значительно чаще, однако

малый размер группы не позволил оценить статистическую значимость этих различий. Таким образом, ООО может рассматриваться в качестве кардиоэмболического источника среднего и высокого риска у 75 % пациентов. Именно эти пациенты являются кандидатами на эндоваскулярную окклюзию ООО, которая, согласно консенсусу ESC 2019 года, показана тщательно отобранным пациентам 18–65 лет с подтвержденным криптогенным инсультом, ТИА или системной эмболией, у которых по клиническим, анатомическим и нейровизуализационным данным предполагается высокая вероятность того, что ООО является причиной сосудистого события (см. алгоритм в приложении 8) [4].

Проспективное наблюдение показало, что в течение в среднем 1,8 года пациенты с ИИ на фоне ООО характеризовались благоприятным течением заболевания, повторные сердечно-сосудистые события (один ИИ и два ТИА) наблюдались у 7,5 % включенных в исследование, ни один пациент не умер, все характеризовались высоким функциональным статусом, что соотносится с результатами крупных зарубежных исследований [19; 76; 81; 173].

Комплексный поиск потенциальных источников эмболии у включенных в исследование пациентов с ЭКИ показал, что стеноз инсульт-ассоциированной артерии от 30 до 49 % наблюдался в данной группе в четыре раза чаще, чем у пациентов с АТИ (37,2 против 8,6 %), тогда как различий между группами КИ и КЭИ не зафиксировано. Кроме того, у пациентов с КИ достоверно чаще выявлялись стенозы ВСА менее 50 % на стороне инфаркта (37 % случаев) в сравнении с противоположной стороной (18 %). В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие, что причиной ESUS может быть стеноз < 50 % при наличии атеросклеротических бляшек высокого риска (см. клинический пример в приложении 5) [190]. Так, в метаанализе J. Kamtchum-Tatuene и соавт. (2020), частота нестенотического атеросклероза с бляшками высокого риска составила 32,5 % на ипсилатеральной по отношению к инсульту стороне и 4,6 % – с противоположной стороны [20]. В исследовании INTERRSeCT (2020) у пациентов с ESUS нестенотические бляшки в сонной артерии также наблюдались достоверно чаще на ипсилатеральной стороне (29 против 18,7 %) [191]. В нашем

исследовании показана схожая частота встречаемости нестенозирующих атеросклеротических бляшек.

При оценке кардиоваскулярного риска по данным 2D-режима ультразвукового сканирования брахиоцефальных артерий у каждого пятого пациента с КИ выявлены нарушения, позволяющие отнести их к группе высокого риска, что, на наш взгляд, может быть использовано для определения показаний к выполнению МРТ атеросклеротической бляшки.

Проведенное исследование показало, что поражение островка имеет место у 12 % пациентов с ИИ и в 5 раз чаще встречается при КЭИ в сравнении с другими подтипами инсульта. КЭИ диагностирован у 58 % пациентов с инфарктом островка и лишь у 15 % – без данного поражения, тогда как КИ наблюдался почти у половины пациентов с интактным островком и лишь у четверти пациентов с данной локализацией инфаркта. Таким образом, поражение островка по отношению к КЭИ обладает 33%-ной чувствительностью и 93%-ной специфичностью. Полученные данные в целом соотносятся с результатами исследования J. Kang и соавт. (2015), в котором инфаркт островка наблюдался у 8,5 % пациентов с ИИ, частота КЭИ при поражении островка составила 53 %, тогда как у пациентов без поражения островка – 30 % [192]. При анализе данных Афинского регистра (1212 пациентов с инфарктом островка) КЭИ имел место у 47 % пациентов, в то время как инсульт неустановленной этиологии – у 34 % [193]. Анализ вовлечения островка продемонстрировал, что в популяции исследования пациенты с КИ близки по данному фактору к пациентам с неКЭИ, что подтверждает необходимость углубленной оценки потенциальных источников аортоартериальной эмболии.

В аспекте распространенности островковых инфарктов у большинства пациентов наблюдалось поражение островка и смежной зоны, а также сочетание инфаркта островка с территориальным инфарктом, что характерно для эмболической окклюзии средней мозговой артерии. Известно, что островок напрямую кровоснабжается проксимальными отделами двух основных ветвей средней мозговой артерии (M2), где они отходят от основного ствола под прямым углом. Эта анатомическая особенность предрасполагает к эмболии, особенно

при ФП, когда эмбол окклюзирует зону перехода M1 в M2. Островок чувствителен к ишемии, так как лишен пиального коллатерального кровотока от передней и задней мозговой артерии [194]. Данный факт, в сочетании с тем, что для КЭИ характерна дистальная миграция эмбола [195], вероятно, объясняет поражение островка и смежных зон с двукратно менее частым развитием территориального инфаркта. Таким образом, поражение островка является патогенетически обоснованным маркером КЭИ.

Примечательно, что при изначально большей тяжести ИИ пациенты с поражением островка характеризовались лучшей клинической динамикой, чем пациенты с интактным островком, что также соотносится с результатами исследования J. Kang и соавт. (2015) [196] и может быть связано с уже упомянутой миграцией кардиоэмбола, определяющей, в частности, «драматическое улучшение», имеющее место у 5–12 % пациентов [195].

В исследовании также показано, что для пациентов с поражением островка характерно наличие эхокардиографических признаков предсердной кардиопатии, что соотносится с четырехкратно более высокой встречаемостью КЭИ в данной подгруппе. Анализ взаимосвязи поражения островка и маркеров предсердной кардиопатии у пациентов с КИ, невозможный в рамках настоящей работы по причине малой выборки, представляется многообещающим в отношении разработки алгоритмов диагностики причин данного типа инсульта.

Примененный в исследовании полуавтоматизированный анализ локализации и размера очагов инфаркта (lesion load-анализ) продемонстрировал, что сам факт поражения островка позволяет идентифицировать 3 из 5 пациентов с КЭИ. Дальнейший анализ общего объема очага поражения дает возможность выявить почти всех оставшихся пациентов с КЭИ: они характеризуются показателем более 12 см<sup>3</sup>. Применимость данного алгоритма у пациентов с КИ должна быть оценена в последующих исследованиях. Таким образом, поражение островка позволяет надежно дифференцировать пациентов с КЭИ и неКЭИ и может рассматриваться в качестве потенциального маркера кардиоэмболического подтипа КИ, что требует проведения дальнейших исследований.

В целом проведенное исследование показало, что у пациентов с нетяжелым ЭКИ наиболее частыми потенциальными источниками эмболии явились нестенозирующие атеросклеротические бляшки на стороне инфаркта (треть пациентов) и предсердная кардиопатии со снижением LAEF  $< 53,7$  % (четверть пациентов). Анализ фенотипов, основанный на оценке сочетания признаков потенциальных источников эмболии, показал, что почти у половины пациентов имел место отрицательный фенотип (не обнаружено ни кардиальных, ни атеросклеротических потенциальных источников эмболии), у 21,3 % больных – кардиальный фенотип, у 19,1 % пациентов – атеросклеротический фенотип и у 13,5 % – смешанный фенотип. В субанализе исследования NAVIGATE ESUS продемонстрировано, что увеличение левого предсердия имеет место у 5,9 % пациентов с ESUS, ипсилатеральные атеросклеротические бляшки наблюдаются у 23,6 %, тогда как у 2,5 % определяется комбинация данных маркеров; у 68,2 % – отрицательный фенотип [197]. В отличие от данного исследования, нами использован более чувствительный эхокардиографический маркер предсердной кардиопатии (LAEF), кроме того, фенотипирование проводилось на основании сочетания нескольких кардиальных маркеров – фракции выброса левого желудочка, LAEF и NT-proBNP. Данные отличия позволяют объяснить более высокую частоту встречаемости кардиального и смешанного фенотипов.

Несмотря на схожие клинические характеристики и результаты NIHSS, пациенты с кардиально-атеросклеротическим фенотипом отличались от пациентов с отрицательным фенотипом более высоким уровнем зависимости по шкале Рэнкина при выписке из стационара, что свидетельствует о низком реабилитационном потенциале, вероятно, обусловленном суммацией кардиоваскулярных механизмов повреждения головного мозга. Таким образом, основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с ЭКИ являются нестенозирующий каротидный атеросклероз и предсердная кардиопатия со снижением LAEF. Кардиальный и атеросклеротический фенотипы определяются у четверти пациентов, смешанный фенотип – у каждого седьмого, тогда как почти у половины пациентов возможных источников эмболии не обнаружено.

Характеристика фенотипической структуры ЭКИ в соответствии с возрастом не позволила выявить статистически значимых различий, однако количественно у 2 из 3 пациентов моложе 55 лет определялся отрицательный фенотип (как было показано выше, в данной возрастной подгруппе высока вероятность ПЭ), тогда как в более старших возрастных группах доля отрицательного фенотипа составляла  $1/3 - 1/2$  вследствие увеличения количества пациентов с атеросклеротическим и кардиоэмболическим фенотипом.

Проведенное диссертационное исследование позволило сформулировать *концепцию*, согласно которой этиология ЭКИ может определяться спецификой цереброкардиальных взаимоотношений в виде интерпозиции парадоксальной эмболии (особенно у пациентов молодого и среднего возраста), предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза (у пациентов старших возрастных групп). При этом категориальное суждение об этиологии ЭКИ у конкретного пациента на основании стандартного диагностического поиска, как правило, невозможно, что, на наш взгляд, обосновывает использование вероятностного подхода как в вопросах диагностики (использование совокупности биомаркеров с разработкой в дальнейшем соответствующих шкал и калькуляторов для формирования подгруппы пациентов, которой показан таргетный интенсифицированный поиск – приложения 6–8), так и вторичной профилактики (применение многовекторных схем лечения, например, использование терапии двойного пути ингибирования).

## ВЫВОДЫ

1. В сравнении с другими подтипами ишемического инсульта для пациентов с эмболическим криптогенным инсультом характерен более молодой возраст, равномерное распределение по полу, более низкая частота встречаемости ИБС и меньший суммарный сердечно-сосудистый риск. Кардиальный и атеросклеротический фенотипы определяются у четверти пациентов с ЭКИ, смешанный фенотип – у каждого седьмого пациента, тогда как почти у половины обследованных возможных источников эмболии не обнаружено.

2. Рутинная оценка ЭКГ покоя является малоинформативной для диагностики предсердной кардиопатии при отсутствии ФП. Расширенная оценка функциональных и морфологических параметров левого предсердия (LAEF, LAFI, LAVI и диаметр ЛП), Nt-proBNP является доступной в клинической практике, позволяет диагностировать ПК у пациентов с ЭКИ и сформировать группу для прицельного поиска ФП.

3. Пациенты с ИИ и ПЛШ/ООО характеризуются более молодым возрастом (в среднем 50 лет), меньшей частотой острых нарушений мозгового кровообращения, ИБС, артериальной гипертензии и СД2 в анамнезе, а также более низким суммарным сердечно-сосудистым риском в сравнении с пациентами с ЭКИ без шунта. Ишемический инсульт на фоне ПЛШ/ООО проявляется малым или умеренным неврологическим дефицитом, преимущественно мелкими очагами инфаркта головного мозга с частым поражением ВББ, в половине случаев в анамнезе отмечаются предрасполагающие или провоцирующие факторы (маневр Вальсальвы, иммобилизация, прием комбинированных оральных контрацептивов, ТГВ/ТЭЛА), и характеризуется хорошим краткосрочным и долгосрочным исходом при низком риске рецидива.

4. У пациентов с ЭКИ стеноз инсульт-ассоциированной артерии 30–49 % наблюдался в 37 % случаев и двукратно превалировал на стороне инфаркта в



сравнении с противоположной стороной. У каждого пятого пациента с КИ фенотип атеросклеротической бляшки свидетельствовал о высоком сердечно-сосудистом риске.

5. Разработанная фенотипическая классификация ЭКИ (атеросклеротический, кардиальный, смешанный, отрицательный фенотипы) определяет алгоритм этиологического поиска с уточнением программы вторичной профилактики.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ЭКИ с целью идентификации потенциальных источников эмболии и подбора персонифицированной вторичной профилактики рекомендуется применение структурированного интенсивного кардиологического диагностического поиска, алгоритм которого представлен в приложении 6.

2. При планировании диагностического поиска, определения объема и очередности диагностических мероприятий у пациентов с ЭКИ необходимо учитывать их возраст (< 55 лет – поиск ПЛШ, > 55 лет – поиск ПК и НСКА).

3. При подозрении на феномен парадоксальной эмболии у пациента с ЭКИ молодого и среднего возраста необходимо проведение транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой и чреспищеводной эхокардиографией.

4. При дифференциации кардиоэмболического и некардиоэмболического механизмов развития ишемического инсульта рекомендовано использовать выявленные пороговые значения маркеров предсердной кардиопатии (LAEF 53,7 %, LAFI 0,39 ед., NT-proBNP 707,5 пг/мл, LAVI 33,84 мл/м<sup>2</sup> и диаметр ЛП 4,09 см) с последующим таргетным проведением пролонгированного мониторинга ЭКГ для верификации скрытой ФП.

5. При ЭКИ целесообразен детальный анализ сердечно-сосудистых маркеров эмбологенности, а именно фенотипа атеросклеротической бляшки при наличии нестенозирующего каротидного атеросклероза с редукцией просвета 30–49 % для определения группы пациентов, которым показана МРТ/компьютерная томография атеросклеротической бляшки или транскраниальная доплерография и микроэмболодетекция.

6. У пациентов с ЭКИ рекомендуется проведение МРТ головного мозга для оценки поражения островка, что является радиологическим маркером кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта и соответствующим образом определяет последующий диагностический поиск.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- (А+К-) – атеросклеротический фенотип ЭКИ  
(А+К+) – смешанный фенотип ЭКИ  
(А-К-) – отрицательный фенотип ЭКИ  
(А-К+) – кардиальный фенотип ЭКИ  
АВ – атриовентрикулярная;  
АГ – артериальная гипертензия  
АДА – атерома дуги аорты  
АМПП – аневризма межпредсердной перегородки  
АСБ – атеросклеротическая бляшка  
АСК – ацетилсалициловая кислота  
АТИ – атеротромботический инсульт  
БЗВЛНПГ – блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса  
БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса  
БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса  
БЦА – брахиоцефальные артерии  
ВББ – вертебробазилярный бассейн  
ВСА – внутренняя сонная артерия  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки  
ДС – дуплексное сканирование  
ЗМА – задняя мозговая артерия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИИ – ишемический инсульт  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИПСИ – ипсилатеральный  
КДР – конечно-диастолический размер  
КИ – криптогенный инсульт  
КИМ – комплекс интима-медиа

КОК – комбинированные оральные контрацептивы  
КОНТР – контралатеральный  
КТ – компьютерная томография  
КТА – компьютерная томографическая ангиография  
КЭИ – кардиоэмболический инсульт  
ЛАВМ – легочная артериовенозная мальформация  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛИ – лакунарный инсульт  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛСМА – левая средняя мозговая артерия  
МПП – межпредсердная перегородка  
МРА – магнитно-резонансная ангиография  
МЭС – микроэмболические сигналы  
НБЛНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса  
неКЭИ – некардиоэмболический инсульт  
неООО – иной вариант право-левого шунта  
НЖТ – наджелудочковая тахикардия  
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия  
НСКА – нестенозирующий каротидный атеросклероз  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ООО – открытое овальное окно  
ОХС – общий холестерин  
ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса  
ПК – предсердная кардиопатия  
ПЛШ – право-левый шунт  
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты  
ПСМА – правая средняя мозговая артерия

ПЭ – парадоксальная эмболия  
САД – систолическое артериальное давление  
СД2 – сахарный диабет 2-го типа  
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна  
СС-риск – сердечно-сосудистый риск  
ТГА – транзиторная глобальная амнезия  
ТГВ – тромбоз глубоких вен  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТКДГ – транскраниальная доплерография  
ТКДГ-ПП – транскраниальная доплерография с пузырьковой пробой  
ТП – трепетание предсердий  
ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ФВ – фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЦИ – циркадный индекс  
ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография  
ЧСС – частота сердечных сокращений;  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭКИ – эмболический криптогенный инсульт  
ЭхоКГ – эхокардиография  
АНА – American Heart Association – Американская ассоциация сердца  
АSА – American Stroke Association – Американская ассоциация инсульта  
ASCOD – A: atherosclerosis (атеросклероз); S: small-vessel disease (болезнь мелких сосудов); C: cardiac pathology (кардиальная патология); O: other causes (другие причины) – патогенетическая фенотипическая классификация ишемического инсульта

ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease – шкала оценки суммарного сердечно-сосудистого риска

ASE – American Society of Echocardiography – Американское общество эхокардиографии

Bubble-тест – пузырьковая проба

CHA2DS2-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category (шкала стратификации риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий)

DWI – Diffusion Weight Imaging – диффузионно-взвешенные изображения

ESCT – European Carotid Surgery Trial – метод оценки степени стеноза сонной артерии, который использовался в европейском исследовании по хирургическому лечению стенозов сонной артерии

ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source – эмболический инсульт с неопределенным источником эмболии

HITS – High Intensity Transient Signals – высокоинтенсивный транзиторный сигнал

LAEF – left atrial ejection fraction – фракция опорожнения левого предсердия

LAFI – left atrial function index – функциональный индекс левого предсердия

LAVI – left atrial volume index – индекс объема левого предсердия

mRS – modified Rankin Scale – модифицированная шкала Рэнкин

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национального института здоровья

NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида типа В

QTc – скорректированный QT

RoPE – Risk Of Paradoxical Embolism – шкала риска парадоксальной эмболии

SSS-TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment – патогенетическая классификация ишемического инсульта

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / HP.Jr. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle, J. Biller, B.B. Love, D.L. Gordon, E.E. Marsh // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24 (1). – P. 35–41.

2. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice / A. Nouh, M. Hussain, T. Mehta, S. Yaghi // *Front Neurol*. – 2016. – Vol. 21(7). – P. 37.

3. Ntaios, G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week / G. Ntaios // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 28, № 75(3). – P. 333–340.

4. Evidence Synthesis Team; Eapci Scientific Documents and Initiatives Committee; International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism / C. Pristipino, H. Sievert, F. D'Ascenzo, J. Louis Mas, B. Meier, P. Scacciatella, D. Hildick-Smith, F. Gaita, D. Toni, P. Kyrle, J. Thomson, G. Derumeaux, E. Onorato, D. Sibbing, P. Germonpré, S. Berti, M. Chessa, F. Bedogni, D. Dudek, M. Hornung, J. Zamorano // *Eur Heart J*. – 2019. – Vol. 7, № 40(38). – P. 3182–3195.

5. FOURIER Investigators. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis / R.P. Giugliano, T.R. Pedersen, J.L. Saver, P.S. Sever, A.C. Keech, E.A. Bohula, S.A. Murphy, S.M. Wasserman, N. Honarpour, H. Wang, A. Lira Pineda, M.S. Sabatine // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51 (5). – P. 1546–1554.

6. THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA / S.C. Johnston, P. Amarenco, H. Denison, S.R. Evans, A. Himmelmann, S. James, M. Knutsson, P. Ladenvall, C.A. Molina, Y. Wang // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 16, № 383(3). – P. 207–217.

7. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial / M. Sharma, R.G. Hart, S.J. Connolly, J. Bosch, O. Shestakovska, K.K.H. Ng, L. Catanese, K. Keltai, V. Aboyans, M. Alings, J.W. Ha, J. Varigos, A. Tonkin, M. O'Donnell, D.L. Bhatt, K. Fox, A. Maggioni,

S.D. Berkowitz, N.C. Bruns, S. Yusuf, J.W. Eikelboom // *Circulation*. – 2019. – Vol. 26, № 139 (9). – P. 1134–1145.

8. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct / R.G. Hart, H.C. Diener, S.B. Coutts, J.D. Easton, C.B. Granger, M.J. O'Donnell [et al.] // *LancetNeurol*. – 2014. – Vol. 13 (4). – P. 429–438.

9. Diener, H.C. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar / H.C. Diener, G.J. Hankey // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 21, № 75 (15). – P. 1804–1818.

10. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study / M. Grond, M. Jauss, G. Hamann, E. Stark, R. Veltkamp, D. Nabavi, M. Horn, C. Weimar, M. Köhrmann, R. Wachter, L. Rosin, P. Kirchhof // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44 (12). – P. 3357–3364.

11. Duration of Implantable Cardiac Monitoring and Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Tsivgoulis, A.H. Katsanos, M. Köhrmann, V. Caso, F. Perren, L. Palaiodimou, S. Deftereos, S. Giannopoulos, J. Ellul, C. Krogias, D. Mavridis, S. Triantafyllou, A.W. Alexandrov, P.D. Schellinger, A.V. Alexandrov // *J Stroke*. – 2019. – Vol. 21 (3). – P. 302–311.

12. Implantable Cardiac Monitoring in the Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke / S. Triantafyllou, A.H. Katsanos, P. Dilaveris, G. Giannopoulos, C. Kossyvakis, E. Adreanides, C. Liantinioti, K. Tympas, C. Zompola, A. Theodorou, L. Palaiodimou, P. Flevari, M. Kosmidou, K. Voumvourakis, J. Parissis, S. Deftereos, G. Tsivgoulis // *Ann Neurol*. – 2020. – Vol. 88 (5). – P. 946–955.

13. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial / J.H. Svendsen, S.Z. Diederichsen, S. Højberg, D.W. Krieger, C. Graff, C. Kronborg, M.S. Olesen, J.B. Nielsen, A.G. Holst, A. Brandes, K.J. Haugan, L. Køber // *Lancet*. – 2021. – Vol. 23, № 398 (10310). – P. 1507–1516.



14. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke--a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation / S. Poli, J. Diedler, F. Härtig, N. Götz, A. Bauer, T. Sachse, K. Müller, I. Müller, F. Stimpfle, M. Duckheim, M. Steeg, C. Eick, J. Schreieck, M. Gawaz, U. Ziemann, C.S. Zuern // *Eur J Neurol.* – 2016. – Vol. 23 (2). – P. 375–381.

15. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration / R.B. Schnabel, K.G. Haeusler, J.S. Healey, B. Freedman, G. Boriani, J. Brachmann, A. Brandes, A. Bustamante, B. Casadei, H.J.G.M. Crijns, W. Doehner, G. Engström, L. Fauchier, L. Friberg, D.J. Gladstone, T.V. Glotzer, S. Goto, G.J. Hankey, J.A. Harbison, F.D.R. Hobbs, L.S.B. Johnson, H. Kamel, P. Kirchhof, E. Korompoki, D.W. Krieger, G.Y.H. Lip, M.L. Løchen, G.H. Mairesse, J. Montaner, L. Neubeck, G. Ntaios, J.P. Piccini, T.S. Potpara, T.J. Quinn, J.A. Reiffel, A.L.P. Ribeiro, M. Rienstra, M. Rosenqvist, S. Themistoclakis, M.F. Sinner, J.H. Svendsen, I.C. Van Gelder, R. Wachter, T. Wijeratne, B. Yan // *Circulation.* – 2019. – Vol. 26, № 140 (22). – P. 1834–1850.

16. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis / B. Meier, B. Frank, A. Wahl, H.C. Diener // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33(6). – P. 705–713b.

17. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients / R. Renna, F. Pilato, P. Profice, G. Della Marca, A. Broccolini, R. Morosetti [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 23 (3). – P. e221–e227.

18. Кулеш, А.А. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра / А.А. Кулеш, Ю.А. Нуриева, Л.И. Сыромятникова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2021. – № 13 (1). – С. 24–30.

19. Saver, J.L. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review / J.L. Saver, H.P. Mattle, D. Thaler // *Stroke.* – 2018. – Vol. 49 (6). – P. 1541–1548.

20. Carotid Plaque With High-Risk Features in Embolic Stroke of Undetermined Source: Systematic Review and Meta-Analysis / J. Kamtchum-Tatuene, A. Wilman, M. Saqqur, A. Shuaib, G.C. Jickling // *Stroke.* – 2020. – Vol. 51 (1). – P. 311–314.

21. Embolic stroke of undetermined source and symptomatic nonstenotic carotid disease / M. Goyal, N. Singh, M. Marko, M.D. Hill, B.K. Menon, A. Demchuk, S.B. Coutts, M.A. Almekhlafi, J.M. Ospel // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51. – P. 1321–1325.

22. Paraskevas, K.I. How to identify which patients with asymptomatic carotid stenosis could benefit from endarterectomy or stenting / K.I. Paraskevas, F.J. Veith, J.D. Spence // *Stroke Vasc Neurol*. – 2018. – Vol. 3 (2). – P. 92–100.

23. Кулеш, А.А. Криптогенный инсульт / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – № 11 (4). – С. 14–21.

24. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin Population Stroke Study / M. Marnane, C.A. Duggan, O.C. Sheehan [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 1579–1586.

25. Chatzikonstantinou, A. Ischemic stroke in young adults: classification and risk factors / A. Chatzikonstantinou, M.E. Wolf, M.G. Hennerici // *J Neurol*. – 2012. – Vol. 259 (4). – P. 653–659.

26. Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study / M.E. Wolf, U. Grittner, T. Böttcher [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2015. – Vol. 40. – P. 129–135.

27. Schulz, U.G. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies / U.G. Schulz, P.M. Rothwell // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2050–2059.

28. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study / L. Li, G.S. Yiin, O.C. Geraghty [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14 (9). – P. 903–913.

29. Cryptogenic Stroke: Research and Practice / S. Yaghi, R.A. Bernstein, R. Passman, P. Okin Furie // *Circ Res*. – 2017. – Vol. 12 (3). – P. 527–540.

30. Lovett, J.K. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies / J.K. Lovett, A.J. Coull, P.M. Rothwell // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 569–573.

31. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study / P.L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, O. Gefeller [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2735–2740.

32. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke / J.P. Mohr, J.L. Thompson, R.M. Lazar [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 1444–1451.

33. Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogeneous ischemic subtype / T.A. Scullen, D.J. Monlezun, J.E. Siegler [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2015. – Vol. 24. – P. 993–999.

34. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both / J.-L. Mas, C. Arquizan, C. Lamy [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 1740–1746.

35. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice / A. Nouh, M. Hussain, T. Mehta, S. Yaghi // *Front Neurol*. – 2016. – Vol. 21 (7). – P. 37.

36. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source / S. Ryoo, J.W. Chung, M.J. Lee [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 22, № 5 (3). – P. e002975.

37. Saver, J.L. Cryptogenic Stroke / J.L. Saver // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 37 (21). – P. 2065–2074.

38. Калашникова, Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Спецвып. № 117 (8). – С. 3–12.

39. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.] // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 7, № 42 (34). – P. 3227–3337.

40. Hart, R.G. Cardiogenic embolism to the brain / R.G. Hart // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 589–594.

41. Шамалов, Н.А. Криптогенный инсульт / Н.А. Шамалов, М.А. Кустова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Спецвып. 2. – С. 42–49.
42. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults / K.S. Perera, B. Swaminathan, R. Veltkamp [et al.] // European Stroke Journal. – 2018. – Vol. 3 (2). – P. 110–116.
43. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update / R.G. Hart, L. Catanese, K.S. Perera [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 37 (21). – P. 2065–2074.
44. Prevalence and Overlap of Potential Embolic Sources in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source / G. Ntaios, K. Perlepe, D. Lambrou [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 6, № 8 (15). – P. e012858.
45. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuchel, Jeroen Hendriks, Gerhard Hindricks, Antonis S Manolis, Jonas Oldgren, Bogdan Alexandru Popescu, Ulrich Schotten, Bart Van Putte, Panagiotis Vardas // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, iss. 38. – P. 2893–2962.
46. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke / P. Higgins, P.W. MacFarlane, J. Dawson [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44(9). – P. 2525–2531.
47. Heart Rhythm Monitoring Strategies for Cryptogenic Stroke: 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report / G.W. Albers, R.A. Bernstein, J. Brachmann [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5(3). – P. e002944.
48. Etiologic Workup in Cases of Cryptogenic Stroke: A Systematic Review of International Clinical Practice Guidelines / N.E. McMahon, M. Bangee, V. Benedetto [et al.] // Stroke. – 2020. – Vol. 51 (5). – P. 1419–1427.
49. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration / R.B. Schnabel, K.G. Haeusler, J.S. Healey, B. Freedman, G. Boriani [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 26, № 140 (22). – P. 1834–1850.

50. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association / D.O. Kleindorfer, A. Towfighi, S. Chaturvedi, K.M. Cockcroft, J. Gutierrez [et al.] // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52 (7). – P. e364–e467.

51. Expert opinion paper on atrial fibrillation detection after ischemic stroke / K.G. Haeusler, K. Gröschel, M. Köhrmann [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2018. – Vol. 107 (10). – P. 871–880.

52. Left atrial function index predicts longterm survival in stable outpatients with systolic heart failure / L. Sargento, A. Vicente Simoes, S. Longo [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 119–127.

53. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events / M. Brambatti, S.J. Connolly, M.R. Gold [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 2094–2099.

54. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation / H. Kamel, P.M. Okin, W.T.Jr. Longstreth [et al.] // *Future Cardiol*. – 2015. – Vol. 11 (3). – P. 323–331.

55. Guichard, J.B. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? / J.B. Guichard, S. Nattel // *J Am Coll Cardiol*. – 2017. – Vol. 70 (6). – P. 756–765.

56. Ведение фибрилляции предсердий: практический подход / под ред. М. Шинаса, А. Джона Камма; пер. с англ. под ред. Ю.А. Карпова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 256 с.

57. Elkind, M.S.V. Atrial Cardiopathy and Stroke Prevention. Review / M.S.V. Elkind // *Curr Cardiol Rep*. – 2018. – Vol. 20 (11). – P. 103.

58. Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies / S. Jalini, R. Rajalingam, R. Nisenbaum [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 22, № 92 (4). – P. e288–e294.

59. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study / S. Yaghi, Y.P. Moon, C. Mora-McLaughlin [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – P. 1488–1493.

60. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke / H. Kamel, M.S. Elkind, P.D. Bhave [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 155–204.

61. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation / K. Tandon, D. Tirschwell, W.T. Longstreth, B. Smith, N. Akoum // *Neurology*. – 2019. – Vol. 23, № 93 (4). – P. e381–e387.

62. Atrial Cardiopathy and the Risk of Ischemic Stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study) / H. Kamel, T.M. Bartz, M.S.V. Elkind [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49 (4). – P. 980–986.

63. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Population with Left Atrial Dysfunction / K. Meisel, K. Yuan, Q. Fang, D. Bibby, R. Lee, N.B. Schiller // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2019. – Vol. 28 (7). – P. 1891–1896.

64. Иммуный статус у больных ишемической болезнью сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Н.С. Карпунина, А.В. Туев, Е.А. Ратанова // *Клиническая медицина*. – 2013. – № 5. – С. 32–34.

65. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source / K. Perlepe, G. Sirimarco, D. Strambo [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2020. – Vol. 75. – P. 30–34.

66. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source / K. Jordan, S. Yaghi, A. Poppas [et al.] // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50 (8). – P. 1997–2001.

67. Relationship between left atrial volume and ischemic stroke subtype / H. Kamel, P.M. Okin, A.E. Merkle [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2019. – Vol. 6 (8). – P. 1480–1486.

68. Diagnostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide for nonvalvular atrial fibrillation in acute ischemic stroke patients: A retrospective multicenter case-control study [published online ahead of print, 2020 Apr 6] / J. Zhao, Y. Zhang, F. Yuan [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2020. – Vol. 414. – P. 116822.

69. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients / A.C. Fonseca, D. Brito, T. Pinho e Melo [et al.] // *Int J Stroke*. – 2014. – Vol. 9 (4). – P. 419–425.

70. Blood Biomarkers of Heart Failure and Hypercoagulation to Identify Atrial Fibrillation-Related Stroke / M. Kneihsl, T. Gattringer, E. Bisping [et al.] // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50 (8). – P. 2223–2226.

71. Полянская, Е.А. Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа и фибрилляцией предсердий / Е.А. Полянская, А.С. Веклич, Н.А. Козиолова // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – № 26 (3). – С. 4359.

72. Полянская, Е.А. Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий / Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – № 26 (1). – С. 4258.

73. Роль воспаления и кардиального фиброза в возникновении и становлении фибрилляции предсердий различной этиологии / Н.Е. Григориади, Л.М. Василец, Е.А. Ратанова, Н.С. Карпунина, А.В. Туев // *Клиническая медицина*. – 2013. – № 10. – С. 34–37.

74. Sun, Y.P. Patent Foramen Ovale and Stroke / Y.P. Sun, S. Homma // *Circ J*. – 2016. – Vol. 80 (8). – P. 1665–1673.

75. Парадоксальные эмболии у больных ишемическим инсультом / З.А. Суслина, А.В. Фоякин, А.О. Чечеткин, М.В. Глебов, Л.А. Гераскина, Ю.М. Никитин, М.А. Кравченко // *Клиническая медицина*. – 2008. – № 9 (86). – С. 35–39.

76. Alsheikh-Ali, A.A. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? / A.A. Alsheikh-Ali, D.E. Thaler, D.M. Kent // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 2349–2355.

77. Кулеш, А.А. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – № 11 (2). – С. 4–11.

78. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial / P.H. Lee, J.K. Song, J.S. Kim [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 22, № 71 (20). – P. 2335–2342.

79. Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis / S. Mazzucco, L. Li, L. Binney, P.M. Rothwell // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17 (7). – P. 609–617.

80. Инсульт: руководство для врачей / под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – 488 с.

81. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale / M.K. Mojadidi, M.O. Zaman, I.Y. Elgandy [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71 (9). – P. 1035–1043.

82. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database / B.S. Wessler, D.E. Thaler, R. Ruthazer [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 125–131.

83. Пизова, Н.В. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста / Н.В. Пизова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2014. – № 2. – С. 62–69.

84. Assessment of morphology of patent foramen ovale with transesophageal echocardiography in symptomatic and asymptomatic patients / N. Bayar, Ş. Arslan, G. Çağırıcı [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015. – Vol. 24 (6). – P. 1282–1286.

85. Patent foramen ovale: Innocent or guilty?: Evidence from a prospective population-based study / I. Meissner, B.K. Khandheria, J.A. Heit [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 440–445.

86. Proteomic signatures of serum albumin-bound proteins from stroke patients with and without endovascular closure of PFO are significantly different and suggest a novel mechanism for cholesterol efflux / M.F. Lopez, B. Krastins, D.A. Sarracino [et al.] // *Clin Proteomics.* – 2015. – Vol. 12. – P. 2.

87. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke / D.M. Kent, R. Ruthazer, C. Weimar [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81. – P. 619–625.



88. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale / B. Lapergue, J.P. Decroix, S. Evrard [et al.] // *Eur Neurol.* – 2015. – Vol. 74. – P. 69–72.

89. Глебов, М.В. Ишемический инсульт и парадоксальная церебральная эмболия: дис. ... канд. мед. наук / М.В. Глебов. – М., 2009.

90. Kobayashi, N. Flow behavior and distribution of embolus-model particles at the terminal bifurcation of the human internal carotid artery / N. Kobayashi, T. Karino // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 90. – P. 469–477.

91. Дополнительные клинические и инструментально-лабораторные маркёры основных патогенетических вариантов ишемического инсульта / А.А. Кулеш, Ю.А. Голосова, Л.И. Сыромятникова, В.В. Шестаков // *Клиническая медицина.* – 2018. – № 96 (3). – С. 240–247.

92. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism / A.O. Ozdemir, A. Tamayo, C. Munoz [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2008. – Vol. 275 (1-2). – P. 121–127.

93. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: Results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study / S.C. Cramer, G. Rordorf, J.H. Maki [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 46–50.

94. Diagnostic yield of pelvic magnetic resonance venography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale / A.L. Liberman, V.J. Daruwalla, J.D. Collins [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45 (8). – P. 2324–2329.

95. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis / M. Osgood, E. Budman, R. Carandang [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2015. – Vol. 39c (3-4). – P. 216–223.

96. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association / T.J. Kiernan, B.P. Yan, R.J. Cubeddu [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 1502–1504.

97. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke / B.H. West, N. Nouredin, Y. Mamzhi, C.G. Low, A.C. Coluzzi,

E.J. Shih, R. Gevorgyan Fleming, J.L. Saver, D.S. Liebeskind, A. Charles, J.M. Tobis // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49 (5). – P. 1123–1128.

98. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study / R.J. Snijder, J.G. Luermans, A.H. de Heij [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 1, № 5 (12). – P. e003771.

99. Right-to-Left Shunt and the Clinical Features of Migraine with Aura: Earlier but Not More / C. Altamura, M. Paolucci, C.M. Costa [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2019. – Vol. 47. – P. 268–274.

100. Sleep apnea in patients with and without a right-to-left shunt / M.K. Mojadidi, P.I. Bokhour, R. Gevorgyan [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2015. – Vol. 11. – P. 1299–1304.

101. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale / D.E. Thaler, R. Ruthazer, E. Di Angelantonio [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 675–680.

102. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m) Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography / K. Hayashida, K. Fukuchi, M. Inubushi [et al.] // *J Nucl Med*. – 2001. – Vol. 42. – P. 859–863.

103. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale / B.J. Kim, H. Sohn, B.J. Sun [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44 (12). – P. 3350–3356.

104. The association of patent foramen ovale morphology and stroke size in patients with paradoxical embolism / A. Akhondi, R. Gevorgyan, C.H. Tseng [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2010. – Vol. 3 (5). – P. 506–510.

105. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study / J.W. Kim, S.J. Kim, C.W. Yoon [et al.] // *Int J Stroke*. – 2013. – Vol. 8 (8). – P. 657–662.

106. Clinical and imaging characteristics of PFO-related stroke with different amounts of right-to-left shunt / D. He, Q. Li, G. Xu [et al.] // *Brain Behav*. – 2018. – Vol. 8 (11). – P. e01122. DOI:10.1002/brb3.1122

107. American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. 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 / F.E. Silvestry, M.S. Cohen, L.B. Arnsby [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28 (8). – P. 910–958.

108. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler / A.N. Mahmoud, I.Y. Elgendy, N. Agarwal [et al.] // *Interv Cardiol Clin.* – 2017. – Vol. 6. – P. 495–504.

109. Sensitivity for detection of patent foramen ovale increased with increasing number of contrast injections: A descriptive study with contrast transesophageal echocardiography / M.C. Johansson, H. Helgason, M. Dellborg, P. Eriksson // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – P. 419–424.

110. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status / O.Y. Bang, M.J. Lee, S. Ryoo, S.J. Kim, J.W. Kim // *J Stroke.* – 2015. – Vol. 17 (3). – P. 229–237.

111. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings / B. Schneider, T. Zienkiewicz, V. Jansen [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1202–1209.

112. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis / A.H. Katsanos, T. Psaltopoulou, T.N. Sergentanis [et al.] // *Ann Neurol.* – 2016. – Vol. 79. – P. 625–635.

113. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts / D.W. Droste, S. Lakemeier, T. Wichter [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2211–2216.

114. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. Review / M.K. Mojadidi, S.C. Roberts, J.S. Winoker [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 236–250.

115. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study / J. Serena, T. Segura, M.J. Perez-Ayuso [et al.] // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 1322–1328.

116. Bayer-Karpinska, A. Detection of Vulnerable Plaque in Patients with Cryptogenic Stroke / A. Bayer-Karpinska, A. Schindler, T. Saam // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 97–110.

117. Bulwa, Z. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque / Z. Bulwa, A. Gupta // *J Neurol Sci.* – 2017. – Vol. 382. – P. 49–52.

118. Olsen, T.S. Cause of cerebral infarction in the carotid territory. Its relation to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion / T.S. Olsen, E.B. Skriver, M. Herning // *Stroke.* – 1985. – Vol. 16. – P. 459–466.

119. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability / W. Brinjikji, J. Huston, A.A. Rabinstein [et al.] // *J Neurosurg.* – 2016. – Vol. 124 (1). – P. 27–42.

120. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke / T.M. Freilinger, A. Schindler, C. Schmidt [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2012. – Vol. 5. – P. 397–405.

121. Plaque features associated with increased cerebral infarction after minor stroke and TIA: a prospective, casecontrol, 3-T carotid artery MR imaging study / A.C. Lindsay, L. Biasioli, J.M. Lee [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2012. – Vol. 5 (4). – P. 388–396.

122. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries / S. Glagov, E. Weisenberg, C.K. Zarins, R. Stankunavicius, G.J. Kolettis // *N Engl J Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1371–1375.

123. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications / L. Saba, T. Saam, H.R. Jäger [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18 (6). – P. 559–572.

124. Magnetic resonance angiography detection of abnormal carotid artery plaque in patients with cryptogenic stroke / A. Gupta, G. Gialdini, M.P. Lerario [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4. – P. e002012.

125. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging /

T. Saam, H. Hetterich, V. Hoffmann [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1081–1091.

126. Carotid Intraplaque Hemorrhage in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source / N. Singh, A.R. Moody, V. Panzov, D.J. Gladstone // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2018. – Vol. 27 (7). – P. 1956–1959.

127. Yaghi, S. Cryptogenic stroke: a diagnostic challenge / S. Yaghi, M.S. Elkind // *Neurol Clin Pract.* – 2014. – Vol. 4. – P. 386–393.

128. Cryptogenic Stroke and Nonstenosing Intracranial Calcified Atherosclerosis / H. Kamel, G. Gialdini, H. Baradaran [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2017. – Vol. 26 (4). – P. 863–870.

129. Association Between Carotid Atherosclerotic Plaque Calcification and Intraplaque Hemorrhage: A Magnetic Resonance Imaging Study / R. Lin, S. Chen, G. Liu [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2017. – Vol. 37 (6). – P. 1228–1233.

130. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature / M.A. Ritter, R. Dittrich, N. Thoenissen [et al.] // *J Neurol.* – 2008. – Vol. 255. – P. 953–961.

131. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis / J.D. Spence, A. Tamayo, S.P. Lownie [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 2373–2378.

132. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System / H. Ay, T. Benner, E.M. Arsava, K.L. Furie [et al.] // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38 (11). – P. 2979–2984.

133. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) / H.P.Jr. Adams, P.H. Davis, E.C. Leira [et al.] // *Neurology.* – 1999. – Vol. 13, № 53 (1). – P. 126–131.

134. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review / T.J. Quinn, J. Dawson, M.R. Walters, K.R. Lees // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (10). – P. 3393–3395.

135. RoPE Score as a Predictor of Recurrent Ischemic Events After Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure / L.A. Morais, L. Sousa, A. Fiarresga, J.D. Martins [et al.] // *Int Heart J.* – 2018. – Vol. 28, № 59 (6). – P. 1327–1332.

136. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / D.C.Jr. Goff, D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett, S. Coady, R.B. D'Agostino [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (25 Suppl 2). – P. S49–73.

137. Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения / утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 928н. – М., 2012.

138. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга: Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 № 27483). – М., 2013.

139. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods / H. Kamel, W.T.Jr. Longstreth, D.L. Tirschwell, R.A. Kronmal [et al.] // *Int J Stroke*. – 2019. – Vol. 14 (2). – P. 207–214.

140. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. ID: КР62, год утверждения 2020. – М., 2020.

141. Mitchell, S.V. Elkind Atrial Cardiopathy and Stroke Prevention / S.V. Mitchell // *Current Cardiology reports*. – 2018. – Vol. 20. – P. 103.

142. Шубик, Ю.В. Рекомендации по холтеровскому мониторингованию электрокардиограмм: прошлое, настоящее, будущее / Ю.В. Шубик, М.А. Батурова, А.В. Трегубов // *Вестник аритмологии*. – 2018. – Vol. 94. – P. 57–67.

143. Тихоненко, В.М. Заключение по холтеровскому мониторингованию / В.М. Тихоненко. – М.: Инкарт, 2018. – 115 с.

144. Нарушения риска и проводимости сердца у здоровых лиц / В.М. Тихоненко, Т.Э. Тулинцева, О.В. Лышова, Ю.В. Шубик, Э.В. Земцовский, С.В. Реева // *Вестник аритмологии*. – 2018. – № 91. – С. 11–20.

145. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351 (9113). – P. 1379–1387.

146. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography / A.M. Johri, V. Nambi, T.Z. Naqvi, S.B. Feinstein [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 33 (8). – P. 917–933.

147. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography / G. Geroulakos, G. Ramaswami, A. Nicolaides [et al.] // *Br J Surg.* – 1993. – Vol. 80 (10). – P. 1274–1277.

148. PFO: Button me up, but wait ... Comprehensive evaluation of the patient / F. Fausto Pizzino, B. Khandheria, S. Carerj [et al.] // *J Cardiol.* – 2016. – Vol. 67 (6). – P. 485–492.

149. Onorato, E. Influence of PFO Anatomy on Successful Transcatheter Closure / E. Onorato, F. Casilli // *Interv Cardiol Clin.* – 2013. – Vol. 2 (1). – P. 51–84.

150. Ruygrok, P.N. The Coherex FlatStent: an advance in patent foramen ovale closure / P.N. Ruygrok // *Expert Rev Med Devices.* – 2010. – Vol. 7 (2). – P. 193–199.

151. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System / R. Nakayama, Y. Takaya, T. Akagi, N. Watanabe [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2019. – Vol. 32 (7). – P. 811–816.

152. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials / D.M. Kent, J.L. Saver, R. Ruthazer, A.J. Furlan [et al.] // *Stroke.* – 2020. – Vol. 51 (10). – P. 3119–3123.

153. Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke / A.Y. Elgendy, J.L. Saver, Z. Amin, K.D. Boudoulas [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77 (7). – P. 878–886.

154. Anatomist: a python framework for interactive 3D visualization of neuroimaging data / D. Rivière, I. Geffroy, N. Denghien [et al.] // *Python in Neuroscience workshop.* – 2011.

155. Dipy Contributors. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data / E. Garyfallidis, M. Brett, B. Amirbekian, A. Rokem, S. van der Walt, M. Descoteaux, I. Nimmo-Smith // *Front Neuroinform.* – 2014. – Vol. 8. – P. 8.

156. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood / V.S. Fonov, A.C. Evans, R.C. McKinstry, C.R. Almlí, D.L. Collins // *NeuroImage.* – 2009. – Vol. 47 (1). – P. 102.

157. Improved accuracy of lesion to symptom mapping with multivariate sparse canonical correlations / D. Pustina, B. Avants, O.K. Faseyitan, J.D. Medaglia, H.B. Coslett // *Neuropsychologia.* – 2018. – Vol. 115. – P. 154–166.

158. Spatial Signature of White Matter Hyperintensities in Stroke Patients / M.D. Schirmer, A.K. Giese, P. Fotiadis [et al.] // *Front Neurol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 208.

159. The WEKA Data Mining Software: An Update / M. Hall, E. Frank, G. Holmes, B. Pfahringer, P. Reutemann // *SIGKDD Explorations. Witten.* – 2009. – Vol. 11 (1). – P. 10–18.

160. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management / K.C. Siontis, P.A. Noseworthy, Z.I. Attia, P.A. Friedman // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – Vol. 18 (7). – P. 465–478.

161. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population / Y.S. Baek, P.S. Yang, T.H. Kim [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – № 6.

162. Is There an Obesity Paradox for Outcomes in Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Trials / M. Proietti, E. Guiducci, P. Cheli, G.Y. Lip // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48 (4). – P. 857–866.

163. P-Wave Terminal Force in Lead V1 Predicts Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke / T. Goda, Y. Sugiyama, N. Ohara [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2017. – Vol. 26 (9). – P. 1912–1915.

164. Impact of P-wave indices in prediction of atrial fibrillation-Insight from loop recorder analysis / F. Kreimer, A. Aweimer, A. Pflaumbaum, A. Mügge, M. Gotzmann // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2021. – Vol. 26 (5). – P. e12854.



165. Clinical and echocardiographic characteristics of cardioembolic stroke / A. Ferkh, P. Brown, E. O'Keefe [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2019. – Vol. 26 (10). – P. 1310–1317. DOI: 10.1111/ene.13981. Epub 2019 May 31.

166. Mehrzad, R. The three integrated phases of left atrial macrophysiology and their interactions / R. Mehrzad, M. Rajab, D.H. Spodick // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15 (9). – P. 15146–15160.

167. Left atrial emptying fraction predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation / Chung-Chuan Chou, Hui-Ling Lee, Po-Cheng Chang [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (1). – P. e0191196.

168. Left Atrial Volumes and Reservoir Function Are Associated with Subclinical Cerebrovascular Disease: The Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) Study / C. Russo, Z. Jin, R. Liu [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 6 (3). – P. 313–323.

169. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21. – P. 715–731.

170. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure / R.S. Gardner, F. Ozalp, A.J. Murday, S.D. Robb, T.A. McDonagh // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1735–1743.

171. Prognostic implications of the NT-ProBNP level and left atrial size in non-ischemic dilated cardiomyopathy / H. Kim, Y.K. Cho, D.H. Jun [et al.] // *Circ J.* – 2008. – Vol. 72. – P. 1658–1665.

172. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication / Andreas Goette, Jonathan M. Kalman, Luis Aguinaga [et al.] // *Journal of Arrhythmia.* – 2016. – Vol. 32. – P. 247–278.

173. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review / I. Koutroulou, G. Tsivgoulis, D. Tsalikakis [et al.] // *Front Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 281.

174. CLOSE and DEFENSE-PFO Trial Investigators. Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients With Patent Foramen Ovale / G. Turc, J.Y. Lee, E. Brochet [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75 (18). – P. 2312–2320.
175. Piechowski-Jozwiak, B. Stroke and patent foramen ovale in young individuals / B. Piechowski-Jozwiak, J. Bogousslavsky // *Eur Neurol.* – 2013. – Vol. 69 (2). – P. 108–117.
176. Miranda, B. Patent foramen ovale and stroke / B. Miranda, A.C. Fonseca, J.M. Ferro // *J Neurol.* – 2018. – Vol. 265 (8). – P. 1943–1949.
177. Zietz, A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Among Patients With a Cryptogenic Stroke Linked to Patent Foramen Ovale-A Review of the Literature / A. Zietz, R. Sutter, G.M. De Marchis // *Front Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 336.
178. D-dimer for prediction of long-term outcome in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale / Y.D. Kim, D. Song, H.S. Nam [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 114 (3). – P. 614–622.
179. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke / G. Van Camp, D. Schulze, B. Cosyns, J.L. Vandenbossche // *Am J Cardiol.* – 1993. – Vol. 71 (7). – P. 596–598.
180. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism / M. Saric, A.C. Armour, M.S. Arnaout [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29 (1). – P. 1–42.
181. Woods, T.D. A critical review of patent foramen ovale detection using saline contrast echocardiography: when bubbles lie / T.D. Woods, A. Patel // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19 (2). – P. 215–222.
182. Pitfalls in diagnosing PFO: characteristics of false-negative contrast injections during transesophageal echocardiography in patients with patent foramen ovals / M.C. Johansson, P. Eriksson, C.W. Guron, M. Dellborg // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23 (11). – P. 1136–1142.
183. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis / M.K. Mojadidi, N. Bogush, J.D. Caceres [et al.] // *Echocardiography.* – 2014. – Vol. 31 (6). – P. 752–758.

184. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography / L. Cabanes, J.L. Mas, A. Cohen, P. Amarenco, P.A. Cabanes, P. Oubary, F. Chedru, F. Guérin, M.G. Bousser, J. de Recondo // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24 (12). – P. 1865–1873.

185. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом / С.А. Мехряков, А.А. Кулеш, Е.А. Покаленко, Л.И. Сыромятникова, С.П. Куликова, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков, Ю.В. Каракулова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 13–21.

186. Ioannidis, S.G. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? / S.G. Ioannidis, P.D. Mitsias // *Front Neurol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 567.

187. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI / E. Santamarina, M.T. González-Alujas, V. Muñoz [et al.] // *J Neuroimaging*. – 2006. – Vol. 16 (4). – P. 334–340.

188. Diffusion-Weighted Imaging Patterns According to the Right-to-Left Shunt Amount in Cryptogenic Stroke / K.W. Nam, H.S. Guk, H.M. Kwon, Y.S. Lee // *Cerebrovasc Dis*. – 2019. – Vol. 48 (1-2). – P. 45–52.

189. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source / M. Jauss [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 2159–2161.

190. Кулеш, А.А. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия / А.А. Кулеш, Д.А. Демин, О.И. Виноградов // *Медицинский Совет*. – 2021. – № 4. – С. 78–87.

191. Prevalence of Ipsilateral Nonstenotic Carotid Plaques on Computed Tomography Angiography in Embolic Stroke of Undetermined Source / J.M. Ospel, N. Singh, M. Marko [et al.] // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51 (6). – P. 1743–1749.

192. Cardioembolism and Involvement of the Insular Cortex in Patients with Ischemic Stroke / J. Kang, J.H. Hong, M.U. Jang, B.J. Kim, H.J. Bae, M.K. Han // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (10). – P. e0139540.

193. Lateralization of Insular Ischemic Stroke is Not Associated With Any Stroke Clinical Outcomes: The Athens Stroke Registry / S. Vassilopoulou, E. Korompoki, A. Tountopoulou [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2020. – Vol. 29 (2). – P. 104529.

194. Isolated Insular Stroke: Clinical Presentation / F. Giannello, D. Cosenza, C. Casella, F. Granata [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2020. – Vol. 49 (1). – P. 10–18.

195. Arboix, A. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions / A. Arboix, J. Alio // *Curr Cardiol Rev.* – 2012. – Vol. 8 (1). – P. 54–67.

196. Cardioembolism and Involvement of the Insular Cortex in Patients with Ischemic Stroke / J. Kang, J.H. Hong, M.U. Jang, B.J. Kim, H.J. Bae, M.K. Han // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (10). – P. e0139540.

197. Atrial Cardiopathy and Nonstenosing Large Artery Plaque in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source / H. Kamel, L.A. Pearce, G. Ntaios [et al.] // *Stroke.* – 2020. – Vol. 51 (3). – P. 938–943.

**Клинический пример ООО-ассоциированного инсульта**

Пациентка, 56 лет, вела здоровый образ жизни, сердечно-сосудистыми заболеваниями не страдала. В начале декабря 2020 года перенесла коронавирусную пневмонию, лечилась дома. 12 декабря утром упала в связи с развившейся слабостью в левых конечностях, не смогла самостоятельно встать, доставлена в стационар через 13 часов с левосторонней центральной гемиплегией и синдромом игнорирования (NIHSS 16). Сформировался эмболический инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии (рисунок П1, А).

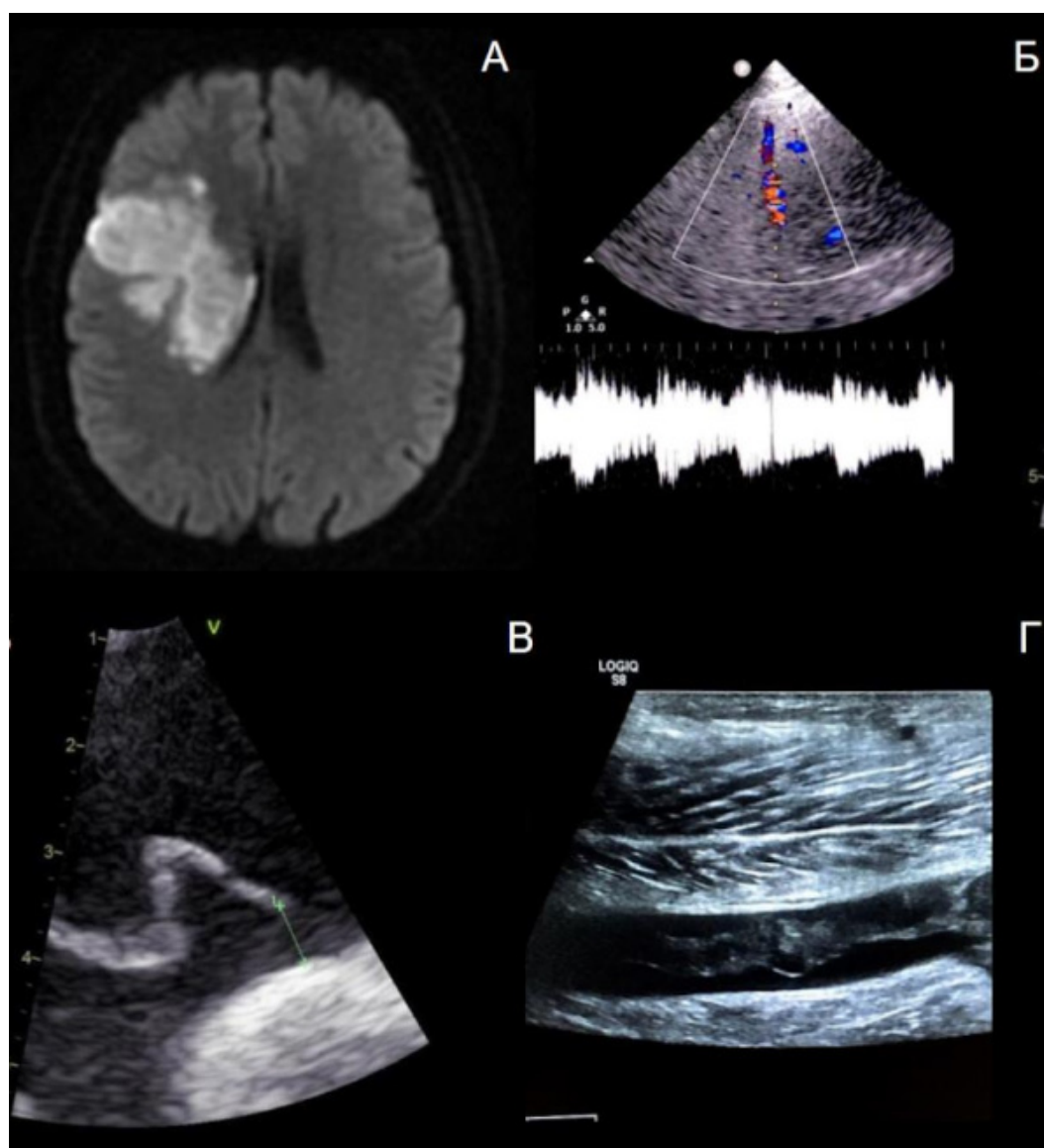


Рисунок П1 – Клинический пример пациентки с ООО (описание в тексте)

Стандартный поиск причины инсульта не дал результата, установлен ЭКИ. Выполнена ТКДГ с пузырьковой пробой – обнаружен «занавес» из микропузырьков (рисунок П1, Б). ЧПЭхоКГ позволила визуализировать ООО диаметром 6 мм, а также аневризму МПП с экскурсией 22 мм (рисунок П1, В). При проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей выявлен тромбоз задней большеберцовой и подколенной вены справа (рисунок П1, Г). Назначен ривароксабан в дозе 30 мг с переходом на 20 мг длительно. Пациентка направлена на эндоваскулярную окклюзию ООО.

### Клинический пример ДМПШ-ассоциированного инсульта

Пациент К., 47 лет, поступил с жалобами на слабость в правых конечностях, онемение, нарушение речи, данное состояние длилось около двух часов. Накануне был длительный авиаперелет. При осмотре по данным ТТЭхоКГ признаки легочной гипертензии (рисунок П2, А, Б). При проведении bubble-теста верифицирован ПЛШ (рисунок П2, В).

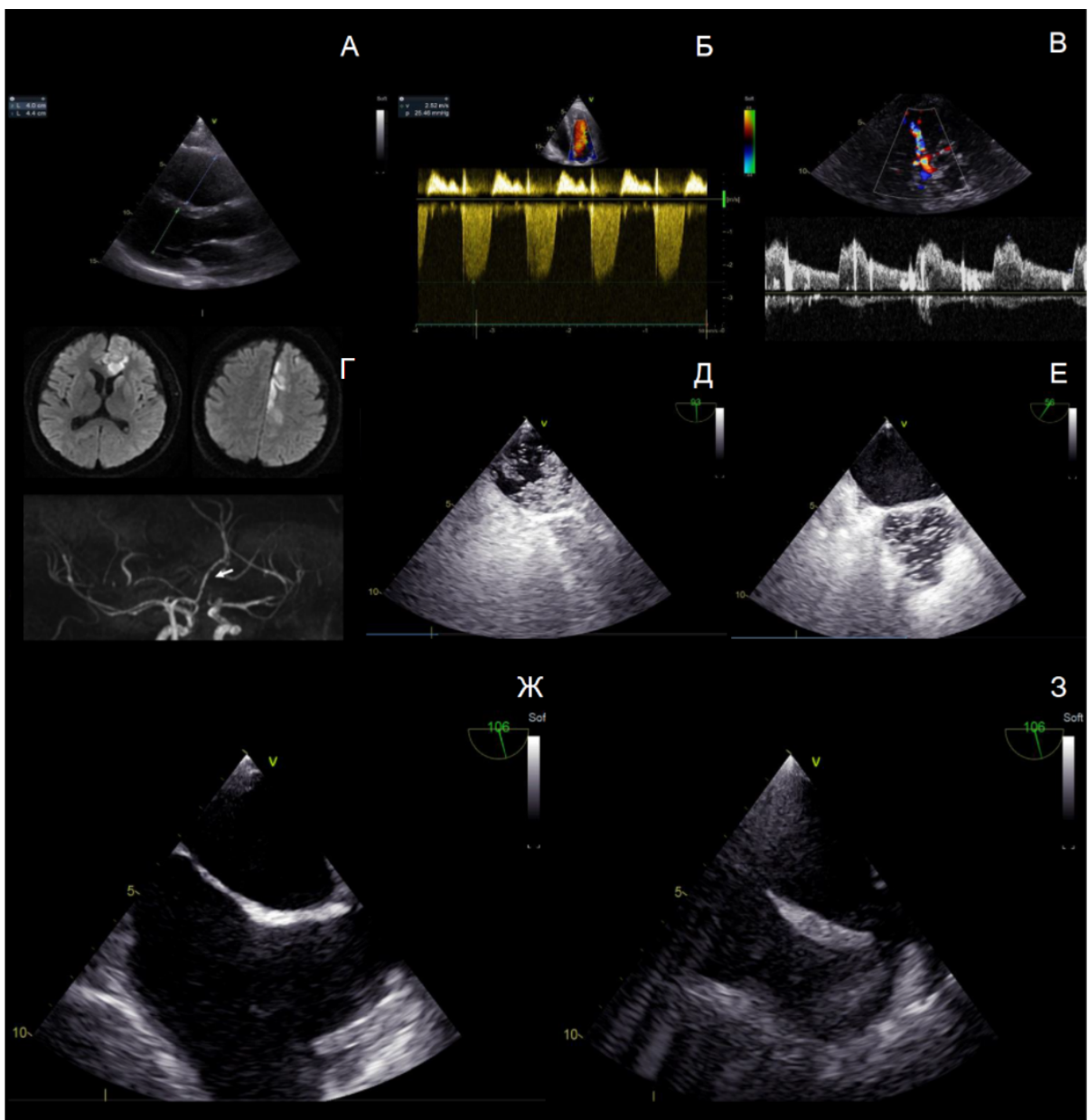


Рисунок П2 – Клинический пример пациента с ДМПШ (описание в тексте)

При поступлении также выполнена МРТ головного мозга, визуализированы очаги острого инфаркта в бассейне левой передней мозговой артерии на фоне ее окклюзии по данным МРА (рисунок П2, Г). Следующим этапом выполнена ЧПЭхоКГ с контрастированием, на фоне маневра Вальсальвы отмечен массивный сброс микропузырьков в левое предсердие (рисунок П2, Д, Е). В стандартной бикавальной позиции МПП выглядела интактной (рисунок П2, Ж). После модификации положения эндоскопического ультразвукового датчика визуализирован дефект по типу *sinus venosus* (рисунок П2, З), который был успешно скорректирован хирургически (операция Вардена) в ФЦССХ г. Перми.



### Клинический пример ЛАВМ-ассоциированного инсульта

Пациент, 22 года, с телеангиэктазиями языка (рисунок 3, *А*), «барабанными палочками» (рисунок ПЗ, *Б*), четырьмя ЛАВМ по данным КТ-ангиопульмографии (рисунок ПЗ, *В*) и селективной ангиопульмографии (рисунок ПЗ, *Г*), у которого внезапно развилась афазия, при нейровизуализации выявлены инфаркты обеих теменных долей (рисунок ПЗ, *Д*, МРТ, FLAIR). Выполнена контрастная ЧПЭхоКГ, в фаза тугого наполнения правых камер (рисунок ПЗ, *Е*, слева) контраст не поступает в левое предсердие, ООС и дефектов МПП нет; после 5-го кардиоцикла (рисунок ПЗ, *Е*, справа) отмечается массивное заполнение левых камер сердца контрастом, шунт напрямую не визуализирован. При проведении контрастной транскраниальной доплерографии (bubble-test) в средней мозговой артерии на фоне кровотока с нормальным спектром зарегистрированы 10 сигналов высокой интенсивности (рисунок ПЗ, *Ж*). Видеоторакоскопически выполнена краевая резекция S3 и S5 с выявленными АВМ (рисунок ПЗ, 3, *И, К*).

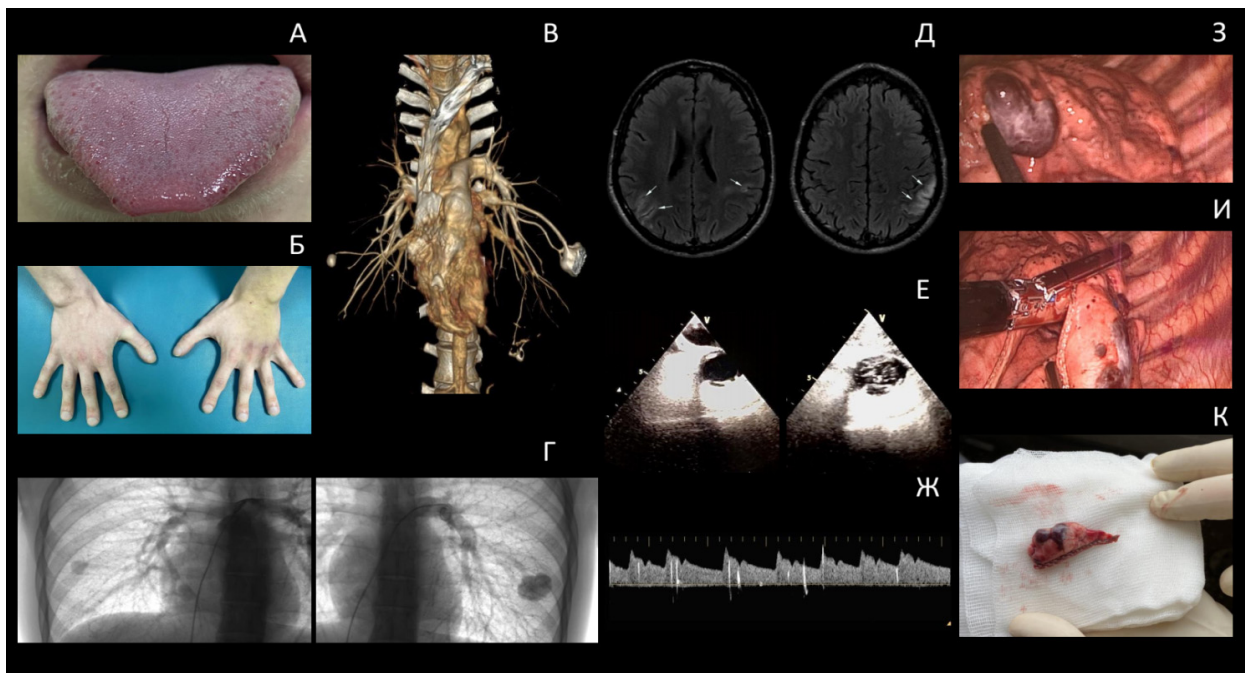


Рисунок ПЗ – Клинический пример пациента с ЛАВМ (описание в тексте)

### Клинический пример ЭКИ на фоне предсердной кардиопатии

Пациентка, 79 лет, накануне общалась с дочерью по телефону, каких-либо жалоб не предъявляла. Утром следующего дня появились нарушения речи при отсутствии двигательного дефицита, в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдает гипертонической болезнью, принимает антигипертензивные препараты. В неврологическом статусе при поступлении отмечалась умеренная сенсомоторная афазия, результат шкалы инсульта национального института здоровья (NIHSS) составил 9 баллов.

Незамедлительно выполнена КТ головного мозга, по результатам которой выявлен инфаркт правой височной доли с геморрагической трансформацией по типу геморрагического инфаркта 1-го типа (рисунок П4, А). Так как время от развития симптомов было достоверно неизвестно, а по КТ сформировался указанный очаг, реперфузионная терапия не проводилась. Иницирован поиск причины развития инсульта, на основании которого рутинная ЭКГ не зарегистрировала специфических изменений, по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выявлены признаки нестенозирующего атеросклероза без признаков нестабильности бляшек.

Проведенная ТТЭхоКГ не выявила крупных источников кардиоэмболии, фракция выброса оценена как удовлетворительная (65 % по Simpson), линейные размеры камер сердца соответствовали критериям нормы. Однако при прицельном изучении ЛП обнаружено небольшое увеличение его индекса объема (ИОЛП) до 36 мл/м<sup>2</sup> (при критериях нормы до 34 мл/м<sup>2</sup>). В связи с этим дополнительно рассчитаны показатели, позволяющие оценить функцию ЛП – LAEF и LAFI, значения которых составили 50 % и 0,27 ед. соответственно, что указывало на некоторое снижение функциональной способности ЛП. По данным первичного 24-часового ХМ-ЭКГ регистрировался синусовый ритм без патологической эктопической активности.

В связи с выявлением эхокардиографических признаков ПК целесообразным представлялось проведение продленного 72-часового ХМ-ЭКГ, которое, несмотря на отсутствие зарегистрированных эпизодов ФП, позволило зафиксировать 61 эпизод ускоренного наджелудочкового ритма с частотой сердечных сокращений до 108 в минуту, а также 6 пароксизмов наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 156 уд/мин с общей продолжительностью (бремя аритмии) за период мониторингования не превышающего 10 минут.

На четвертые сутки проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, результат которой подтвердил данные КТ (рисунок П4, А, В). Магистральные артерии головного мозга по данным МРТ-ангиографии оказались проходимы (рисунок П4, Г).

Первоначальные ХМ-ЭКГ не позволили выявить ФП, однако сохранение подозрения на ее наличие определило целесообразность проведения повторного 72-часового ХМ-ЭКГ, по результатам которого зафиксирована преимущественно дневная предсердная эктопическая активность в виде предсердной экстрасистолии в количестве 284 комплексов, 68 наджелудочковых эпизодов ускоренного ритма, а также пароксизм ФП длительностью 6 секунд (рисунок П4, Д). Суммарное бремя предсердной аритмии за 72 часа составило 9,5 минуты. С целью вторичной профилактики инсульта назначен ПОАК.

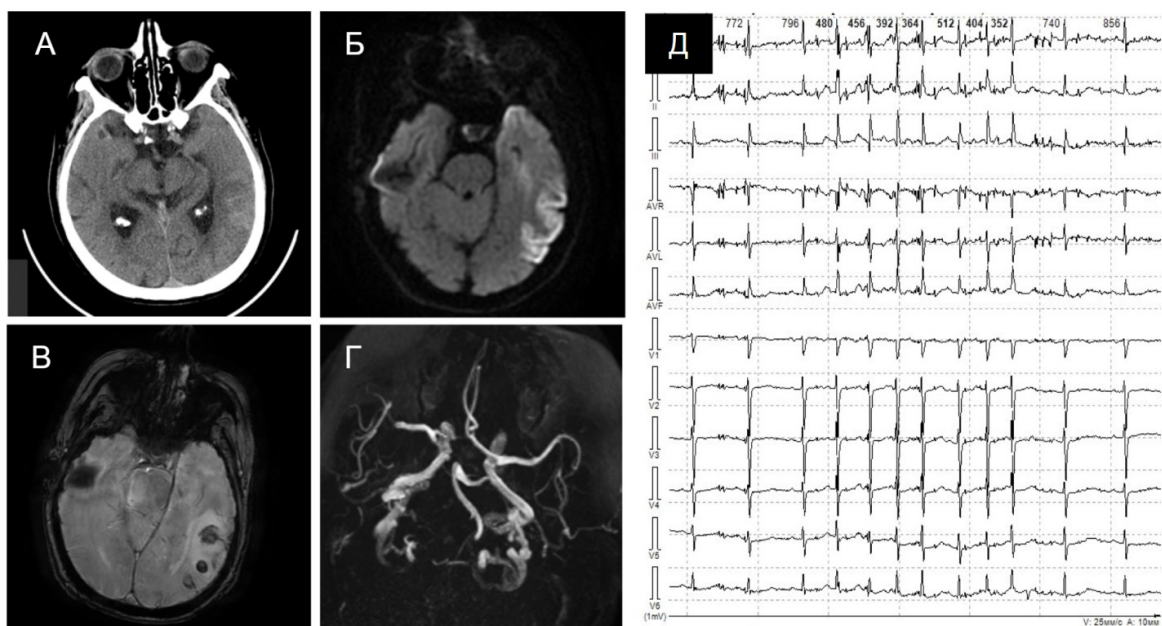


Рисунок П4 – Клинический пример пациентки с ПК (описание в тексте)

### Клинический пример ЭКИ на фоне нестенозирующего каротидного атеросклероза

Пациент, 59 лет, 20.09.2021 ощутил неловкость и онемение в левой руке, 21.09.2021 обратился в поликлинику к терапевту. В течение недели слабость в левой руке нарастала, 04.10.2021 пациент обратился к неврологу, установлен диагноз «нейропатия локтевого нерва слева». 05.10.2021 во время работы слабость и онемение в левой руке усилились, обратился в приемное отделение ГКБ №4.

При поступлении в стационар левосторонний гемипарез (в руке проксимально 3 балла, дистально 2 балла) и гемигипестезия. По результатам МРТ – очаги острого инфаркта в бассейне правой средней мозговой артерии (рисунок П5, А, Б).

По данным дуплексного сканирования БЦА при поступлении в бифуркации ОСА с переходом на устье правой ВСА визуализирована гетерогенная АБ с гипоэхогенным компонентом, стенозирующая просвет до 45 % по диаметру (рисунок П5, В).

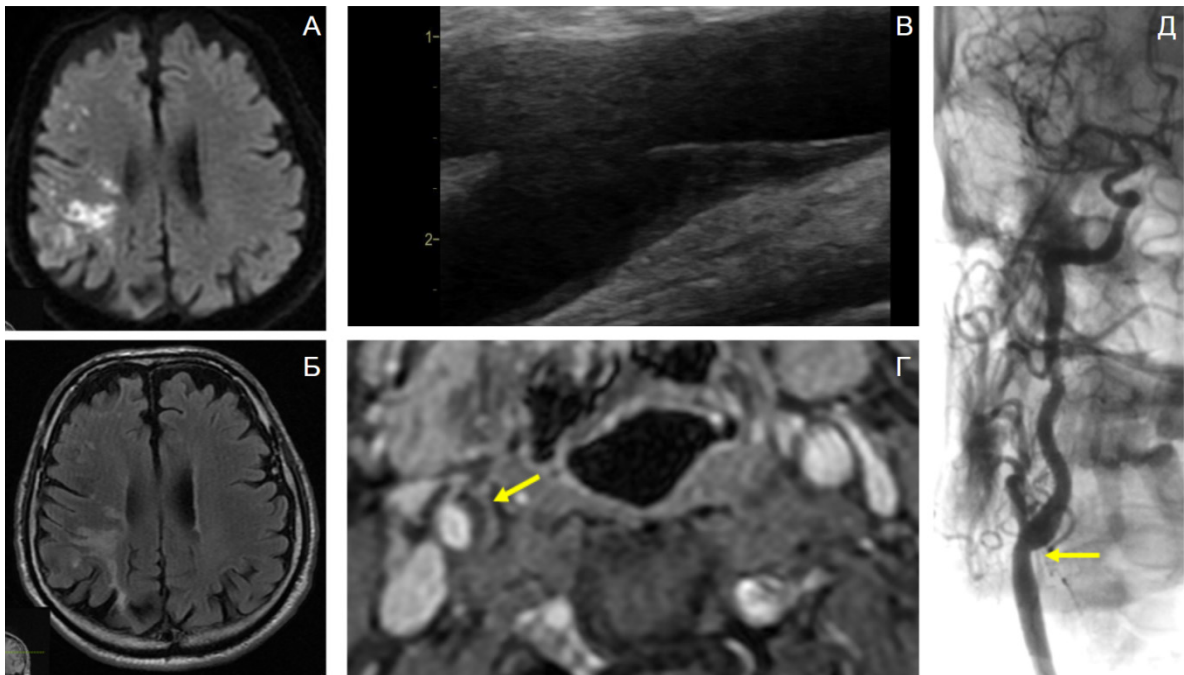
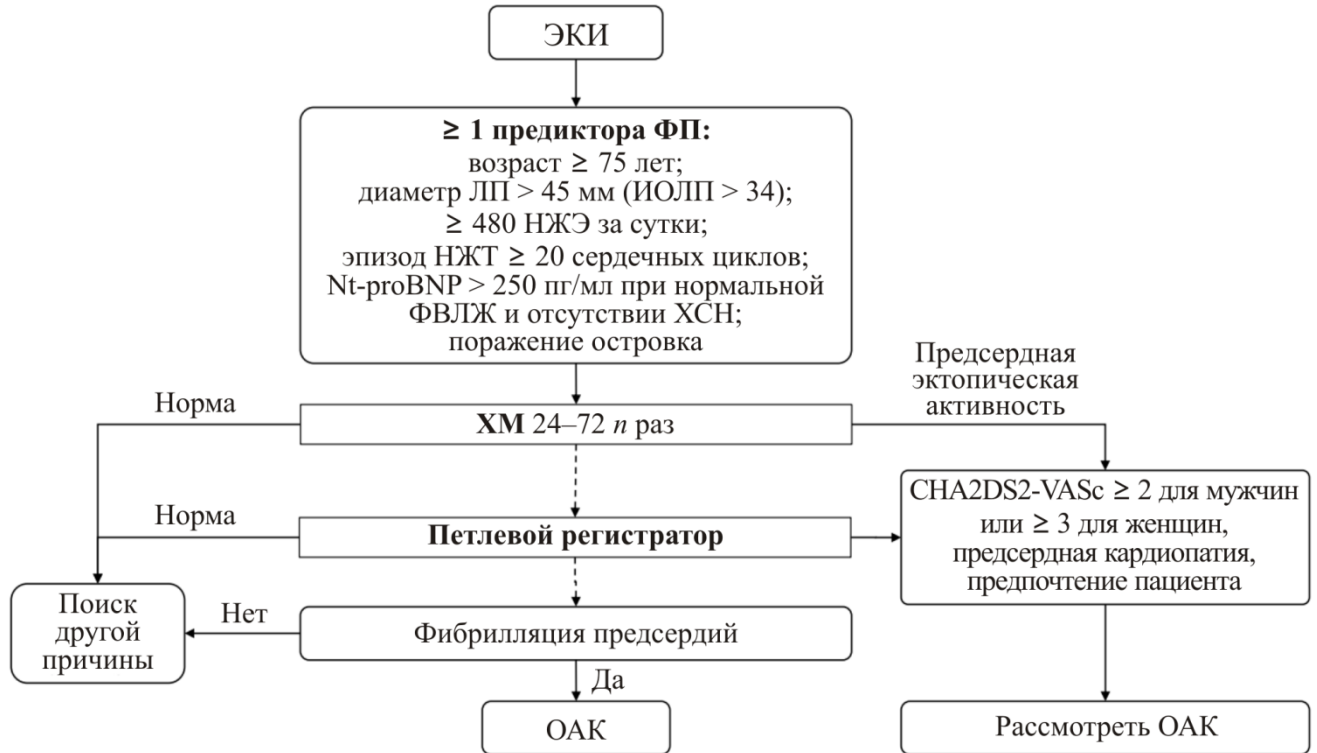


Рисунок П5 – Клинический пример пациента с ИИ на фоне нестенозирующего атеросклероза (описание в тексте)

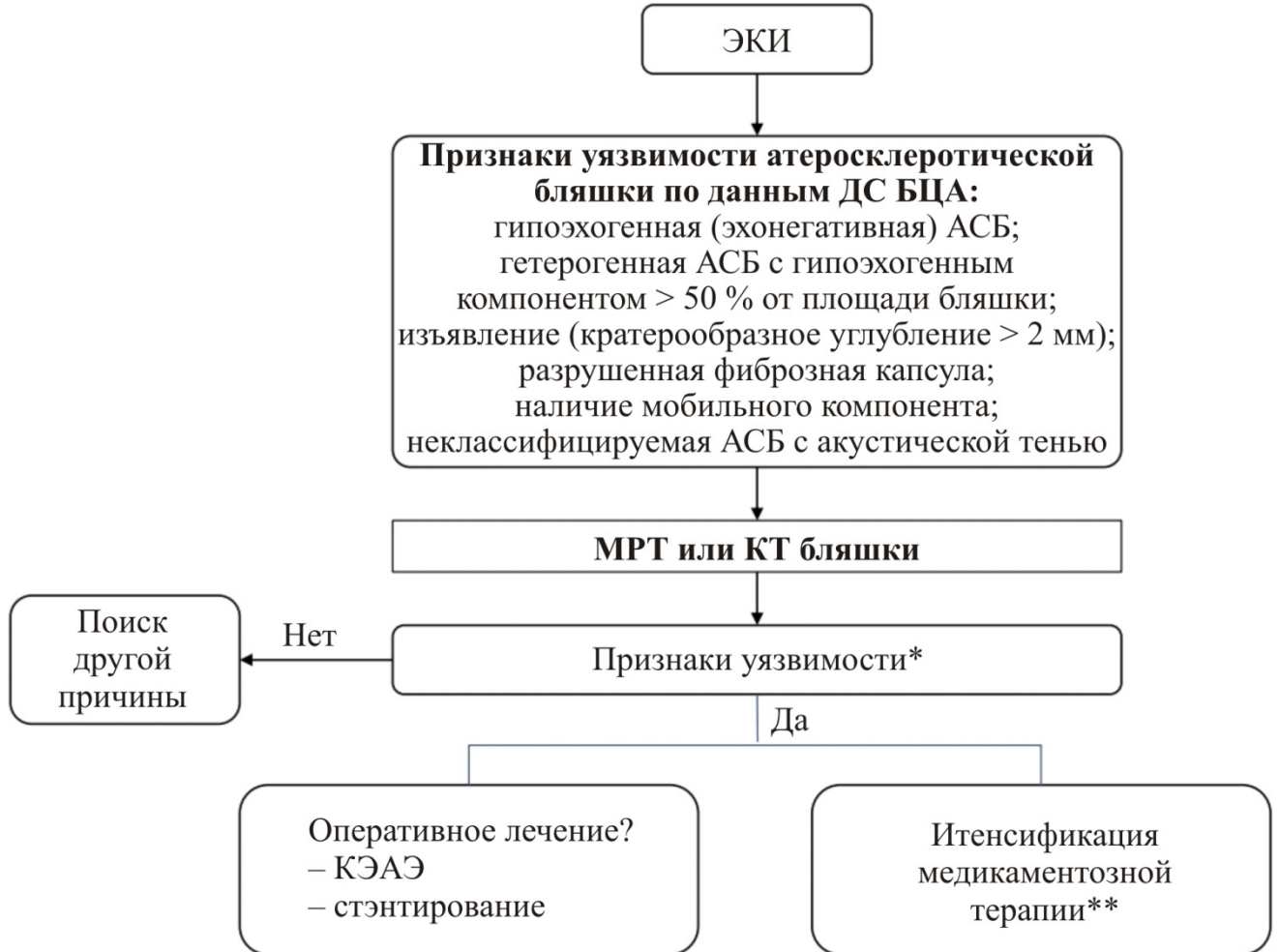
Так как атеросклеротическая бляшка обладала УЗИ-признаками уязвимости, и у пациента имел место типичный артериальный эмболический паттерн инфарктов головного мозга, принято решение о более детальной оценке атеросклеротической бляшки при помощи МРТ.

По результатам МРТ сосудов шеи (рисунок П5, Г) в проекции стенки после внутривенного усиления визуализирован дефект накопления контрастного вещества по аксиальным томограммам в виде линзы, размерами  $0,45 \times 0,83 \times 1,4$  см (кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку?). Также определялось сужение просвета правой внутренней сонной артерии на уровне шейного сегмента (в том числе на уровне бифуркации) до 45 %. Пациенту выполнена церебральная селективная ангиография, верифицирован стеноз в устье правой ВСА до 45 % (рисунок П5, Д). В силу неблагоприятного фенотипа атеросклеротической бляшки совместно с сосудистым хирургом принято решение о целесообразности выполнения каротидной эндартерэктомии.

**Диагностический алгоритм поиска скрытой ФП при ЭКИ  
и направления вторичной профилактики**



**Диагностический алгоритм поиска НСКА при ЭКИ  
и направления вторичной профилактики**



*Примечание:* \* – наличие кровоизлияния, изъязвления или истончения фиброзной капсулы, неоваскуляризации, а также большие размеры липидного некротического ядра;  
\*\* – комбинированная антитромботическая терапия: АСК+ривароксабан в низкой дозе при соответствии критериям исследования COMPASS; двойная гиполипидемическая терапия (статины+ингибитор абсорбции холестерина).



**Диагностический алгоритм поиска у пациентов с ЭКИ  
моложе 55 лет и направления вторичной профилактики**

