

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.5.007>
УДК 616.125.6-007-053.2-08-06:616.831-005



Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Предпосылки развития острых нарушений мозгового кровообращения и выбор тактики лечения пациентов с открытым овальным окном в сердце

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.05.2023

Принята: 23.10.2023

Контакты: trisvet-47@mail.ru

Резюме

Открытое овальное окно остается функционирующим в постнатальном периоде у 25–34% взрослых людей. Аномалия часто протекает асимптомно, не вызывая патологических изменений, а в случае переноса тромбов из венозной системы в артериальную и эмболии сосудов различных регионов (головного мозга, коронарных, висцеральных, периферических) появляются признаки нарушения кровообращения органов. На протяжении нескольких десятков лет обсуждаются вопросы участия открытого овального окна в развитии ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также инициирующих факторов и степени риска, способов эффективного лечения. Сведения о факторах риска и выборе целесообразного метода лечения для профилактики осложнений ограничены. Опубликованы рекомендации SCAI, обобщающие современные достижения в профилактике повторных ишемических инсультов и тактике лечения открытого овального окна.

Ключевые слова: открытое овальное окно, диагностика, факторы риска ишемического инсульта, медикаментозное лечение, немедикаментозное лечение

Trisvetova E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Prerequisites for the Development of Acute Disorders of Cerebral Circulation and the Choice of Tactics for the Treatment of Patients with an Patent Foramen Ovale in the Heart

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.05.2023

Accepted: 23.10.2023

Contacts: trisvet-47@mail.ru

Abstract

The patent foramen ovale remains functional in the postnatal period in 25–34% of adults. The anomaly often proceeds asymptotically, without causing pathological changes, in the case of the transfer of blood clots from the venous system to the arterial system and embolism of the vessels of various regions (brain, coronary, visceral, peripheral), signs of circulatory disorders appear. For several decades, the involvement of the patent foramen ovale in the development of ischemic stroke, transient ischemic attack, as well as initiating factors and the degree of risk, and methods of effective treatment have been discussed. Information about risk factors and the appropriateness of choosing a method of treatment for the prevention of complications is limited. The SCAI guidelines have been published, summarizing modern achievements in the prevention of recurrent ischemic strokes and the tactics of treating patent foramen ovale.

Keywords: patent foramen ovale, diagnosis, risk factors for ischemic stroke, drug treatment, non-drug treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Открытое овальное окно (ООО) – врожденная аномалия сердца, которую выявляют в постнатальном периоде при наличии небольшого отверстия в передне-верхней части межпредсердной перегородки и сообщения между левым и правым предсердием. В эмбриональном периоде, поскольку малый круг кровообращения не функционирует, кровь из правого предсердия через овальное окно попадает в левое предсердие и далее в аорту, обеспечивая кровоснабжение плода. В неонатальном периоде примерно у 70–75% людей происходит функциональное и анатомическое закрытие овального окна, у остальных 25–34% овальное окно остается открытым [1]. Открытое овальное окно часто протекает бессимптомно при сбросе крови из левого в правое предсердие, либо избыточный объем крови в правом предсердии вызывает дилатацию правых камер сердца и появление симптомов хронической сердечной правожелудочковой недостаточности. При изменении направления сброса крови (справа налево) из-за выравнивания давления в предсердиях возможно появление парадоксальной венозной эмболии в сосуды головного мозга, реже в коронарные,

висцеральные и периферические. Показано, что распространенность ООО у пациентов с криптогенным инсультом значительно выше (40–50%) по сравнению с населением в целом [2].

Профилактика осложнений, обусловленных ООО, обсуждается, вместе с тем недостаточно сведений о возможных эффектах медикаментозного и/или хирургического лечения. Начиная с 1992 г. продолжаются дискуссии между кардиологами и неврологами по поводу эффективности хирургического лечения ООО в первичной или вторичной медицинской профилактике ишемического инсульта. Результаты четырех крупных рандомизированных исследований по эффективности лечения ООО и предупреждению инсульта, выполненных в 2017–2018 гг., продемонстрировали разнонаправленные исходы у пациентов после закрытия овального окна и получавших антитромботическую терапию по сравнению с теми, кто лечился только антитромботическими препаратами [3–6]. Анализ результатов клинических наблюдений и выполненных рандомизированных исследований послужил основанием для создания в 2022 г. рекомендаций по персонифицированному подходу к лечению ООО Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Foundation (SCAI) [7]. Вместе с тем остаются вопросы по многим неразрешенным клиническим ситуациям при ООО, что указывает на необходимость продолжения дальнейших исследований.

■ ЭМБРИОГЕНЕЗ И АНАТОМИЯ ОВАЛЬНОГО ОКНА

Предпосылки для появления парадоксальной эмболии при ООО закладываются в пренатальном периоде. В эмбриогенезе сердца из предсердной части сердечной трубки по обе стороны артериального ствола примерно на 28-й день беременности формируются предсердия, по мере роста которых в верхней части образуется вдавление в виде серповидного гребня – первичная перегородка. Первичная (перепончатая) часть перегородки растет в направлении эндокардиальных подушек и завершает разделение общего предсердия на левое и правое, между которыми сохраняется первичное межпредсердное отверстие. К 35-му дню беременности пролиферация мезенхимальной ткани эндокардиального утолщения вдоль свободного края перегородки приводит к постепенному закрытию первичного отверстия. Перед закрытием первичного предсердного отверстия в верхней части межпредсердной перегородки появляются перфорации, слияние которых образует вторичное отверстие. В месте соединения в среднем отделе первичной межпредсердной перегородки и вторичной мышечной, неполностью перекрывающей вторичное отверстие, формируется овальное окно [8–10]. Остатки первичной перегородки со стороны левого предсердия образуют пленчатую перегородку – клапан овального отверстия (лоскутный), свободно смещающийся в полости левого предсердия. Клапан, в котором во второй половине внутриутробного развития появляются мышечные волокна, в момент систолы предсердий закрывает отверстие, в диастолу предсердий – открывает.

Поскольку в период внутриутробного развития малый круг кровообращения не функционирует, кровь через овальное отверстие между предсердиями из венозной системы попадает в левые отделы сердца и аорту, обеспечивая таким образом вместе с артериальным протоком кровоснабжение плода.

В большинстве случаев свободный край первичной перегородки прирастает ко вторичной перегородке, если рост первичной перегородки останавливается или ее резорбция избыточная, овальное отверстие остается открытым.

После рождения ребенка, когда начинает функционировать легочное кровообращение и возрастает легочный венозный возврат, снижается давление в правом предсердии и легочное сосудистое сопротивление, а давление в левом предсердии повышается и в него поступает кровь из легочных вен. Верхний край первичной перегородки облитерирует овальное отверстие, закрывая его. Через 3–5 часов постнатальной жизни овальное окно перестает функционировать, и через 2–24 месяца происходит его полная облитерация.

В случае пренатального закрытия овального окна, обусловленного пороками, препятствующими кровотоку из левого предсердия (митральная или аортальная гипоплазия), повышается давление в правых отделах сердца и появляется гипоплазия левых отделов. При преждевременном внутриутробном закрытии овального окна наступает смерть пренатальная или сразу после рождения ребенка [10].

В постнатальном периоде закрытое овальное окно представляет собой со стороны правого предсердия овальную или щелевидную ямку с приподнятым мышечным ободком, растяжимыми краями и дополнительными складками – «карманами» (также являющимися источником тромбообразования).

Влияние генетических факторов (тип наследования аутосомно-доминантный) приводит к неполной облитерации овального окна и сохраняющемуся в постнатальном периоде сообщению между предсердиями [11]. Для возникновения парадоксальной эмболии необходимо постоянное или периодическое сообщение по каналу (туннель с вариабельной анатомией, длиной примерно 1–6 мм и шириной 5–13 мм [8]) между правым и левым предсердием. Наиболее часто возникает лево-правый предсердный поток, поскольку нормальное давление в левом предсердии (в диастолу предсердий 4 мм рт. ст., в систолу предсердий 10–12 мм рт. ст.) превышает давление в правом предсердии (в систолу предсердий 0–2 мм рт. ст., в диастолу предсердий 5–7 мм рт. ст.). При повышении внутригрудного давления изменяется приток крови к предсердиям, что способствует открытию клапана овального окна, вследствие того возникает право-левый сброс венозной крови в артериальную систему [9, 12].

Помимо ООО к тромбообразованию предрасполагают структурные особенности, встречающиеся в левом предсердии. В случае их выявления ООО относят к сложным аномалиям, требующим определенного подхода к хирургическому лечению, в остальных случаях ООО считают простым. К признакам сложного ООО относятся следующие:

- длина межпредсердного туннеля ≥ 8 мм;
- несколько отверстий в клапане овального окна со стороны левого предсердия;
- аневризма межпредсердной перегородки;
- гибридный дефект (одиночные или множественные дефекты в любом месте ямки овального окна);
- чрезмерное утолщение вторичной перегородки (≥ 10 мм);
- расширение аорты;
- наличие евстахиева гребня и клапана, сети Киари [13].

Комбинацию ООО с аневризмой межпредсердной перегородки выявляют в 77% случаев, а шунтирование предсердий является наиболее частым (до 90%) сочетанием [14]. Аневризма межпредсердной перегородки представляет собой смещение части или всей перегородки в левое или правое предсердие не менее 15 мм во время дыхания. Формируется аномалия как вторичная по отношению к разности

внутрипредсердного давления или первичная как порок развития. Достаточно часто отмечают вариативные значения смещения межпредсердной перегородки – от 10 до 15 мм в одном направлении, до 15 мм в обоих направлениях, вследствие того вместо привычного «аневризма межпредсердной перегородки» наиболее приемлемым является термин «гипермобильность» перегородки. При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) аневризму межпредсердной перегородки выявляют с частотой 1–2% с преобладанием у женщин [15].

Преимущественное влияние размеров овального окна или комбинации с аневризмой межпредсердной перегородки на развитие рецидива ишемического инсульта исследовали в течение 3,8 года у 898 человек (мужчины 59,5%, женщины 40,5%; средний возраст $45,3 \pm 11,8$ года). Пациентам выполняли трансторакальную и чреспищеводную ЭхоКГ с контрастированием (Bubble-test). Среди исследованных аневризму межпредсердной перегородки (отклонение ≥ 10 мм от плоскости перегородки в левое или правое предсердие) и значительные размеры ООО (появление более 30 микропузырьков в левом предсердии в течение 3 сердечных циклов после заполнения правого предсердия) выявили у 178 (19,8%), аневризму межпредсердной перегородки и небольшие размеры ООО (от 3 до 30 микропузырьков в левом предсердии в течение трех сердечных циклов после заполнения правого предсердия) – у 71 (7,9%), большое ООО без аневризмы межпредсердной перегородки – у 397 (44,2%), небольшое ООО без аневризмы межжелудочковой перегородки – у 252 (28,1%) пациентов [16]. Повторный ишемический инсульт пережили 47 (5,2%) пациентов. В скорректированной модели, включающей возраст, артериальную гипертензию, антитромботическую терапию и размеры ООО, выявили независимую связь аневризмы межпредсердной перегородки с повторным инсультом (ОШ 3,27; 95% ДИ 1,82–5,86; $p < 0,0001$), в отличие от размеров ООО (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,50–4,03; $p = 50$).

Аневризма межпредсердной перегородки встречается локализованная, в случае смещения части перегородки, и реже генерализованная – смещается вся перегородка. Генерализованную подвижность отмечают часто при пороках сердца (дефект межпредсердной перегородки), локализованную – при пролапсе митрального клапана, ООО [17]. Jatav R. и др. предложили классификацию генерализованной (В) и локализованной (А) аневризмы межпредсердной перегородки, включающую пять типов, в зависимости от движений перегородки: А/В тип 1R – смещение перегородки в правое предсердие; А/В тип 2L – смещение перегородки в левое предсердие; А/В тип 3RL – большее смещение в правое предсердие, меньшее – в левое предсердие; А/В тип 4LR – большее смещение в левое предсердие, меньшее – в правое предсердие; А/В тип 5 – равноудаленное смещение перегородки в правое и левое предсердие [17]. Наблюдение за пациентами с аневризмой межпредсердной перегородки показало, что частота развития острых нарушений мозгового кровообращения составляет от 22 до 39% случаев [18].

■ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА

Современные методы визуализации позволяют у людей любого возраста выявлять ООО. Вместе с тем выбор исследуемых контингентов, применяемые методы диагностики влияют на частоту диагностики аномалии. Во многих исследованиях отмечают большую частоту аномалии у людей моложе 60 лет и преимущественно у женщин [1, 3–6].

Zhang B. и др. исследовали методом чреспищеводной ЭхоКГ 260 пациентов с ООО, среди которых 64% составили женщины, 36% мужчины [19]. Среди исследуемых находились 5 (1,9%) пациентов в возрасте моложе 15 лет, 29 (11,2%) – в возрасте 15–25 лет, 43 (16,5%) – в возрасте 25–35 лет, 46 (17,7%) – в возрасте 35–45 лет, 65 (25%) – в возрасте 45–55 лет, 60 (23%) – в возрасте 55–60 лет и 12 (4,7%) – в возрасте 65–75 лет. Авторы отметили наибольшую распространенность ООО у людей 45–60 лет, а также морфометрические особенности аномалии: длинный канал у 75% пациентов, в виде щели – у 12%, другие варианты – в 13% случаев. В 3% случаев у пациентов помимо ООО при чреспищеводной ЭхоКГ обнаружена аневризма межпредсердной перегородки.

Участие ООО в развитии острых нарушений мозгового кровообращения показано во многих исследованиях [5, 14, 16, 20].

Koutroulou I. и др. анализировали распространенность выявления ООО в выбранных качественных опубликованных исследованиях (54 статьи) при аутопсии и различными методами визуализации у лиц без острых нарушений мозгового кровообращения и перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку [20]. У лиц без острых нарушений мозгового кровообращения распространенность ООО составила 24,2% при аутопсии, 23,7% при чреспищеводной ЭхоКГ, 31,3% при транскраниальной доплерографии, 14,7% при трансторакальной ЭхоКГ. Авторы обнаружили, что при сопоставлении показателей всех методов диагностики при наличии ишемических событий показатели распространенности (ОШ=3,1, 95% ДИ 2,5–3,8) превышали значения показателей, полученных у лиц без ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ОШ=2,3, 95% ДИ 2,0–2,6). У людей молодого возраста с ишемическими событиями и без таковых отметили более высокую распространенность ООО по сравнению со старшей возрастной группой в случаях применения метода чреспищеводной ЭхоКГ. При транскраниальной доплерографии также чаще аномалию выявляли у молодых лиц, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

Таким образом, частота выявления ООО зависит от используемых методов диагностики, среди которых трансторакальная ЭхоКГ, применяемая для скрининга, чреспищеводная ЭхоКГ и транскраниальная доплерография – метод, необходимый для определения право-левого шунтирования открытого овального окна. Частота выявления аномалии в разных возрастных группах вариативна и зависит от выбора контингента исследуемых.

■ ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления ООО зависят от многих причин, среди которых объем и направление шунтирования крови, градиент давления между предсердиями, комбинация с другими аномалиями и пороками сердца, коморбидные заболевания. Нередко при малых размерах овального окна и сбросе крови слева направо отсутствуют гемодинамические значимые нарушения, субъективные симптомы и аномалия выявляется случайно при ЭхоКГ человека.

У детей младшего возраста при значительных нагрузках (плач, возбуждение, натуживание) может появляться преходящий цианоз из-за значительного повышения давления в легочной артерии. В более старшем возрасте физиологическое шунтирование крови с проявлениями гипоксемии возникает при нырянии, изометрических нагрузках, длительной задержке дыхания [4].



У взрослых людей клинические проявления ООО связывают с криптогенным ишемическим инсультом, мигренью с аурой, инфарктом миокарда, эмболией висцеральных и периферических сосудов, ухудшением течения обструктивного апноэ сна и редким синдромом платипноэ-ортодеоксии (усиление одышки в вертикальном положении с ухудшением насыщения гемоглобина кислородом), гипоксемией, не соответствующей степени тяжести поражения легких, декомпрессионной болезнью, высотной болезнью и спазмом коронарных артерий [21].

Наличие субъективных симптомов при ООО встречается с разной частотой, по данным исследователей. Из 260 пациентов с аномалией головы головокружение испытывали 63%, приступы мигрени 34%, синкопе 21%, сжимающие боли в грудной клетке 37%, сердцебиение 33%, эпизод инсульта или транзиторной ишемической атаки отметили 21% [19].

Физикальные данные неспецифичные: возможно появление расщепления первого тона на верхушке сердца при блокаде правой ножки пучка Гиса (по результатам ЭКГ) и усиления второго тона над легочной артерией при повышении давления в артерии.

Достоверные данные о наличии ООО и шунтировании крови получают при использовании визуализирующих методов исследования с контрастированием в покое и в условиях маневра Вальсальвы: трансторакальной ЭхоКГ, чреспищеводной ЭхоКГ, транскраниальной доплерографии. В случае планирования чрескожного или оперативного лечения используют внутрисердечную ЭхоКГ, мультиспиральную компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. Ультразвуковые методы исследования – эхокардиография, транскраниальная доплерография – позволяют выявить ООО, уточнить топографию, состояние клапана овального окна, наличие шунтирования крови, распознать другие аномалии сердца (аневризма межпредсердной перегородки, сеть Киари и т. п.), а также при помощи Bubble-test и маневра Вальсальвы оценить размеры овального окна [12, 13]. На частоту обнаружения ООО и объема шунтирования крови влияют особенности используемых методов диагностики: чувствительность (для трансторакальной ЭхоКГ 85%, для чреспищеводной – 90%) и специфичность (для трансторакальной ЭхоКГ 99%, для чреспищеводной – 95%). Наименее чувствительной является трансторакальная ЭхоКГ [22]. К наиболее информативному диагностическому методу относится чреспищеводная ЭхоКГ с высокой чувствительностью и специфичностью с возможностью оценки анатомии ООО, других аномалий и внутрисердечных источников эмболии. С помощью транскраниальной доплерографии (чувствительность 97%, специфичность 93%) количественно оценивают размеры шунта, вместе с тем метод не позволяет дифференцировать происхождение шунта (кардиальный или пульмональный).

Yang X. и др. сравнили частоту выявления ООО и шунтирования крови тремя ультразвуковыми методами диагностики [22]. У 102 пациентов (мужчин 40, женщин 62, средний возраст $41,9 \pm 13,0$ года) с подозрением на ООО и шунтом со сбросом справа налево в состоянии покоя при контрастной транскраниальной доплерографии диагноз подтвердили в 60,78%, при контрастной трансторакальной ЭхоКГ – в 42,15%, при контрастной чреспищеводной ЭхоКГ – в 47,06% случаев [2]. Отметили, что наиболее информативным для определения шунтирования крови является метод контрастной транскраниальной доплерографии, вместе с тем для оценки анатомии и топографии межпредсердного канала и овального окна необходимы все три метода исследования, выполненные в покое и с маневром Вальсальвы.

■ ОЦЕНКА РИСКА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

С целью оценки связи перенесенного криптогенного инсульта с диагностированным ООО предложена шкала риска парадоксальной эмболии. Данные о 3470 пациентах, участвовавших в рандомизированных клинических исследованиях, по лечению ООО чрескожной окклюзией и лекарственными средствами для предупреждения повторного инсульта, полученные с 2000 по 2017 г., использованы D.M. Kent и соавт. для расчета оценки риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxical Embolism – RoPE) (табл. 1) [23].

В случае отсутствия факторов сосудистого русла (артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки), наличия признаков инфаркта мозга при нейровизуализации (впервые возникшие ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака) начисляется по одному баллу. Учитывается возраст пациента: наиболее высокий балл начисляется в молодом возрасте (менее 30 лет), минимальные баллы у пациентов старше 70 лет. Высокий суммарный балл встречается в случае высокой вероятности связи ООО с криптогенным инсультом [23].

Высокую вероятность связи парадоксальной эмболии с ишемическим инсультом отмечают при сумме баллов более 5: 6 баллов – 62%, 7 баллов – 72%, 8 баллов – 84%, 9 баллов – 88%. Снижение риска повторного ишемического инсульта в течение 2 лет отмечают при увеличении суммы баллов шкалы: с 20% при 0–3 баллах до 2% при сумме 9–10 баллов [24].

Таблица 1
Оценка риска парадоксальной эмболии – RoPE [адаптировано из 23]
Table 1
Risk assessment for paradoxical embolism – RoPE [adapted from 23]

	Балл	Оценка RoPE
Отсутствие артериальной гипертензии	1	
Отсутствие сахарного диабета	1	
Отсутствие перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки	1	
Некурящий	1	
Корковый инфаркт мозга при нейровизуализации	1	
Возраст, лет		
18–29	5	
30–39	4	
40–49	3	
50–59	2	
60–69	1	
>70	0	
Общий балл		
Максимальный балл (пациент <30 лет без артериальной гипертензии, сахарного диабета, анамнеза перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки, коркового инфаркта, некурящий)		10
Минимальный балл (пациент >70 лет с АГ, сахарным диабетом, предшествующим инсультом, курящий, отсутствует корковый инфаркт)		0

Таблица 2
Система классификации PASCAL, оценивающая риск развития парадоксальной эмболии при ООО
[адаптировано из 25]
Table 2
PASCAL classification system assessing the risk of paradoxical embolism in PAO [adapted from 25]

Уровень риска	Характеристики	
Очень высокий	ООО и трансграничный тромб	
Высокий	Сопутствующая легочная эмболия или тромбоз глубоких вен, предшествующий инфаркту мозга в сочетании с ООО и аневризмой межпредсердной перегородки или большим шунтом открытого овального окна	
Средний	ООО и аневризма межпредсердной перегородки или большой межпредсердный шунт	
Низкий	ООО с небольшим шунтом без аневризмы перегородки	
Риск эмболии с учетом оценки по шкале RoPE		
Высокий балл RoPE (≥7)	Высокий риск инсульта, связанного с ООО (большой шунт и/или аневризма межпредсердной перегородки)	Инсульт, связанный с ООО
Отсутствует	Отсутствует	Сомнительно
Отсутствует	Присутствует	Возможно
Присутствует	Отсутствует	
Присутствует	Присутствует	Вероятно

В 2021 г. тем же исследователем (D.M. Kent и соавт.) адаптирована классификация Паскаля с оценкой RoPE для определения связи ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки с ООО [25].

Большим шунт считали при появлении >20 пузырьков в левом предсердии при чреспищеводной ЭхоКГ с контрастированием, аневризмой межпредсердной перегородки – отклонение перегородки на 10 мм от средней линии.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Наличие многолетних дискуссий по поводу ООО как фактора риска криптогенного ишемического инсульта послужило основанием для выполнения нескольких рандомизированных исследований для изучения эффективности методов лечения в профилактике повторных ишемических инсультов. Ранее выполненные клинические исследования с оценкой чрескожной окклюзии ООО не подтвердили предположение о более эффективной профилактике повторного инсульта по сравнению с медикаментозной терапией [26, 27].

Исследование CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a PFO) включало 909 пациентов в возрасте 18–90 лет, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку с документированным ООО [26]. Пациентов рандомизировали в группу (n=447) для чрескожной окклюзии ООО окклюдером STARFlex и последующей медикаментозной терапии (аспирин 81 мг или 325 мг в течение 2 лет и клопидогрел 75 мг в течение 6 месяцев) и группу (n=462), получавшую варфарин с целевым уровнем международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 и аспирин 325 мг или варфарин и аспирин 81 мг в день. Основная конечная точка во время двухлетнего наблюдения – инсульт или транзиторная ишемическая атака. За период наблюдения смерть от любой причины в течение

первых 30 дней или смерть от причин, связанных с неврологической патологией, в период от 31 дня до 2 лет отметили у 5,5% пациентов с закрытым овальным окном и медикаментозной терапией и 6,8% пациентов в группе, получавшей только медикаментозную терапию (ОШ 0,78, 95% ДИ 0,45–1,35, $p=0,37$). Таким образом, не выявили различий в исходах у пациентов с окклюзией ООО и медикаментозной терапией и группы пациентов с ООО, применявших лекарственные средства.

В исследовании PC (Percutaneous Closure of PFO in Cryptogenic Embolism) для закрытия овального окна использовали окклюдер Amplatzer и проводили медикаментозную терапию (аспирин 100–325 мг и клопидогрел 75–150 мг или тиклопидин 250–500 мг в день) в течение 1–6 месяцев. Вторая группа пациентов получала по усмотрению лечащего врача только медикаментозную терапию (аспирин, или тиенопиридин, или варфарин). Достоверных различий эффективности лечения при достижении конечной точки (смерть, несмертельный инсульт или транзиторная ишемическая атака) в исследовании не получили [27].

Подтверждение эффективности комбинированного лечения медикаментозно и окклюзии овального окна получено при исследовании 980 человек в возрасте 18–60 лет с ООО. В рандомизированном исследовании RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment) сравнивали эффективность комбинации закрытия овального окна окклюдером Amplatzer и применения аспирина 81–325 мг в течение 6 месяцев с клопидогрелом 75 мг в течение месяца с медикаментозной терапией, включавшей одну из пяти схем назначенных препаратов (аспирин, варфарин, клопидогрел, аспирин с дипиридамолом пролонгированного действия, аспирин и клопидогрел) [3, 6]. К первичной конечной точке отнесли нефатальный ишемический инсульт, фатальный ишемический инсульт или раннюю смерть. За период наблюдения (5,9 года) за пациентами 18 событий произошло в группе с закрытым овальным окном и 28 – в группе, получавшей медикаментозное лечение (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,31–0,999, $p=0,046$).

Последующее изучение эффективности комбинированного лечения ООО в предупреждении повторного ишемического инсульта (исследования CLOSE, DEFENSE-PFO, REDUCE) убедительно показало его большую эффективность по сравнению со стандартной медикаментозной терапией [4–6, 27, 28]. В исследовании CLOSE использовали 11 различных устройств для окклюзии ООО (с наиболее распространенным Amplatzer) и антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию [6]. Большую эффективность в предупреждении ишемических инсультов отметили в случае комбинированного лечения с окклюзией овального окна по сравнению с медикаментозным.

Таким образом, в поздних четырех рандомизированных исследованиях показали, что при использовании окклюзии овального окна и последующего медикаментозного лечения (антитромбоцитарные или антикоагулянтные препараты) достигается большая эффективность снижения риска развития повторного ишемического инсульта в течение 5 лет. При выборе метода лечения необходимо учитывать все возможные причины развития повторного ишемического инсульта (аритмии сердца, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, атеросклероз и т. п.). К осложнениям эндоваскулярной окклюзии относят фибрилляцию предсердий, изредка возникающую в течение 2–4 недель после процедуры, не снижающую пользы от лечения [29].



В 2022 г. опубликованы рекомендации SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Foundation) по выбору метода лечения ООО, обобщающие результаты выполненных клинических исследований [7]. У взрослых с предшествующим инсультом, обусловленным ООО, эндоваскулярная окклюзия овального окна в комбинации с антитромбоцитарной терапией рекомендована:

- пациентам в возрасте 18–60 лет независимо от размера шунта, наличия аневризмы межпредсердной перегородки (из-за ограниченных клинических наблюдений); для пациентов с индексом риска парадоксальной эмболии (RoPE) ≥ 7 несомненна польза в связи с закрытием овального окна (сильная рекомендация, умеренная достоверность доказательств);
- пациентам в возрасте 60 лет и старше (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств);
- пациентам с тромбофилией, получающим антитромбоцитарную терапию (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт, не рекомендуется рутинное закрытие ООО (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

Пациентам с тромбофилией, получающим антитромбоцитарную терапию, перенесшим ранее инсульт, обусловленный ООО, рекомендуется окклюзия овального окна (условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств).

Лечение пациентов после процедуры эндоваскулярной окклюзии ООО продолжают аспирином и клопидогрелом в течение одного месяца, далее в течение 5 месяцев аспирином. Убедительные доказательства по выбору медикаментозной терапии не приводятся ввиду отсутствия рандомизированных исследований. Вместе с тем анализ результатов 16 исследований с участием 3953 пациентов с ООО, получавших для вторичной профилактики инсульта пероральные антикоагулянты или антитромбоцитарную терапию, показал большую эффективность пероральных антикоагулянтов с меньшим риском развития кровотечений [30].

Таким образом, полученные в исследованиях фактические доказательства снижения риска повторного инсульта при окклюзии ООО в комбинации с медикаментозным лечением являются основанием для принятия решений в определенных клинических ситуациях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятность развития ишемического инсульта, связанного с ООО и шунтированием крови справа налево, обсуждается несколько десятилетий. Выполненные немногочисленные исследования с участием неоднородных групп пациентов с аномалиями, влияющими или не влияющими на парадоксальную эмболию при ООО, вызывают трудности для сопоставления результатов вторичной медицинской профилактики ишемического инсульта. Вместе с тем полученные данные о морфологических особенностях канала открытого окна, объема шунтирования, комбинации с аневризмой межпредсердной перегородки, удлинненным евстасиевым каналом, сетью Киари, предрасполагающих к образованию тромбов и парадоксальной эмболии, инициируют дальнейшие углубленные исследования важнейшей проблемы кардиологии и неврологии. Значительный прогресс достигнут в принципах персонализированного подхода к лечению: эндоваскулярной окклюзии в сочетании с

антитромбоцитарными препаратами или антикоагулянтами для вторичной медицинской профилактики повторного инсульта у отдельных групп пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Calvert P.A., Rana B.S., Kydd A., Shapiro L.M. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(3):148–60. doi: 10.1038/nrcardio.2010.224
2. Mojaddidi M.K., Zaman M.O., Elgendy I.Y. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):1035–1043. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.059.
3. Saver J.L., Carroll J.D., Thaler D.E. RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa161005
4. Søndergaard L., Kasner S.E., Rhodes J.F. Gore REDUCE Clinical Study Investigators Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404.
5. Lee P.H., Song J.K., Kim J.S. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2335–2342. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.
6. Mas J.L., Derumeaux G., Guillon B. CLOSE Investigators Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011–1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915
7. Kavinsky C.J., Szerlip M., Goldsweig A.M. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *JSCAI.* 2022;1(4):100039. doi: 10.1016/j.jscai.2022.100039
8. Ho S.Y., McCarthy K.P., Rigby M.L. Morphological features pertinent to interventional closure of patent oval foramen. *J Interv Cardiol.* 2003;16(1):33–38. doi: 10.1046/j.1540-8183.2003.08000.x
9. Vizzari G., Pizzino F., Zwicke D. Patent foramen ovale: anatomical, complexity and long-tunnel morphology related issues. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021;11(3):316–329.
10. Bankl G. *Congenital heart disease and large vessels.* YoYo Media. 2013:311. (in Russian)
11. Wilmschurst P.T., Pearson M.J., Nightingale S. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart.* 2004;90(11):1315–20. doi: 10.1136/hrt.2003.025700.
12. Otto K.M. *Clinical echocardiography: a practical.* M.: m.: Logosphere. 2019:1336. (in Russian)
13. Rana B.S., Shapiro L.M., McCarthy K.P., Ho S.Y. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the morphological phenotypes of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(10):i19–25. doi: 10.1093/ejehocardi/jeq122.
14. Belkin R.N., Hurwitz B.J., Kisslo J. Atrial septum aneurysm: associated with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke.* 1987;18(5):856–62. doi: 10.1161/01.str.18.5.586.
15. Yetkin E., Atalay H., Ilerim M. Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *Int J Cardiol.* 2016;223:656–659. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.220
16. Turk G., Lee J.-Y., Brochet E. Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients With Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2312–2320. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.068.
17. Jatav R.K., Kumbhare M.B., Surendr T. Atrial septal aneurysm in adult patients: spectrum of clinical, echocardiographic presentation and to propose a new classification on the basis of trans-thoracic-two-dimensional echocardiography. *Int J Res Med Sci.* 2014;2(2):708–717. doi: 10.5455/2320-6012.ijrms20140564.
18. Schneider B., Hanrath P., Vogel P., Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(4):1000–9. doi: 10.1016/s0735-1097(10080354-7.
19. Zhang B., Li D., Song A. Characteristics of Patent Foramen Ovale: Analysis from a Single Center. *Cardiol Res Pract.* 2022;2022:5430598. doi: 10.1155/2022/5430598
20. Koutroulou I., Tsigoulis G., Tsalikakis D. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol.* 2020;11:281. doi: 10.3389/fneur.2020.00281.
21. Kumar P., Tobis J. The Multiple Clinical Manifestations of Patent Foramen Ovale. *Structural Heart.* 2020;4(3):159–168. doi: 10.1080/24748706.2020.1733719
22. Yang X., Wang H., Wei Y. Diagnosis of Patent Foramen Ovale: The Combination of Contrast Transcranial Doppler, Contrast Transthoracic Echocardiography, and Contrast Transesophageal Echocardiography. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8701759. doi: 10.1155/2020/8701759.
23. Kent D.M., Ruthazer R., Weimar C. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619–25. doi: 10.1212/WNL.Ob013e3182a08d59.
24. Morais L.A., Sousa L., Fiarresga A. RoPE Score as a Predictor of Recurrent Ischemic Events After Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure. *Int Heart J.* 2018;59(6):1327–1332. doi: 10.1536/ihj.17-489.
25. Kent D.M., Saver J.L., Kasner S.E. Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *JAMA.* 2021;326(22):2277–2286. doi: 10.1001/jama.2021.20956.
26. Meier B., Kalesan B., Mattle H.P. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1083–91. doi: 10.1056/NEJMoa1211716.
27. Carroll J.D., Saver J.L., Thaler D.E. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1092–100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
28. Thaler D.E. Patient selection for PFO closure based on the RoPE study. *Cardiac Interventions Today.* 2014;58–68.
29. Messe S.R., Gronseth G.S., Kent D.M. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2020;94(20):876–885. doi: 10.1212/WNL.0000000000009443
30. Luca F., Pino P.G., Parrini I. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: Integrated Management. *J Clin Med.* 2023;12(5):1952. doi: 10.3390/jcm12051952.
31. Angelini F., Fortuni F., Tsigoulis G. Comparison of antithrombotic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an updated meta-analysis. *Cardiovascular Drug and Therapy.* 2021;35:987–993. doi: 10.1007/s10557-020-07068-9.