



© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 616-005.7-06 : 616.831-005.1]-08-039.57
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-23-31

П. И. Меркурьева^{1*}, Ю. Д. Богатенкова¹, И. А. Вознюк², В. А. Сорокоумов³, Е. А. Попов¹

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И НЕУТОЧНЕННЫМ ИСТОЧНИКОМ ЭМБОЛИИ

Поступила в редакцию 27.08.2020 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Введение. Рассмотрена актуальная проблема криптогенного инсульта и эмболического инсульта с неуточненным источником эмболии.

Цель исследования — анализ результатов наблюдения за пациентами с эмболическим инсультом с неуточненным источником эмболии в условиях специализированного амбулаторного центра.

Методы и материалы. Проанализированы данные 169 больных, завершивших период двухлетнего наблюдения с эмболическим инсультом с неуточненным источником эмболии (ESUS) и кардиоэмболическим инсультом.

Результаты. Представлены сравнительные результаты о структуре заболеваемости, возрастных отличиях, коморбидной патологии, а также о частоте повторных сердечно-сосудистых событий в группах с кардиоэмболическим инсультом и эмболическим инсультом с неуточненным источником эмболии.

Заключение. Пациенты с ESUS — крайне сложная категория больных для диагностического поиска, для которых актуальной задачей является разработка алгоритма обследования для максимально раннего выявления причины инсульта и определения оптимальных методов вторичной профилактики.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, эмболический инсульт с неуточненным источником эмболии, специализированное амбулаторное наблюдение

Для цитирования: Меркурьева П. И., Богатенкова Ю. Д., Вознюк И. А., Сорокоумов В. А., Попов Е. А. Результаты специализированного амбулаторного наблюдения за пациентами с эмболическим инсультом и неуточненным источником эмболии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2021;28(1):23–31. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-23-31.

* Автор для связи: Полина Игоревна Меркурьева, СПбГБУЗ «ГКДЦ № 1», 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10. E-mail: solnzze90@mail.ru.

Polina I. Merkureva^{1*}, Julia D. Bogatenkova¹, Igor A. Voznyuk², Victor A. Sorokoumov³, Evgeny A. Popov¹

¹ City consultative and diagnostic center № 1, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

RESULTS OF SPECIALIZED OUTPATIENT FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH EMBOLIC STROKE OF UNDETERMINED SOURCE

Received 27.08.2020; accepted 26.04.2021

SUMMARY

Background. The article considers with the current problem of cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source.

The **objective** was to analyze the results of follow-up of patients with embolic stroke of undetermined source in a specialized outpatient center.

Methods and materials. The data of 169 patients who completed a two-year follow-up period with embolic stroke of undetermined source (ESUS) and cardioembolic stroke were analyzed.

Results. We presented comparative results on the structure of incidence rate, age differences, comorbid pathology, as well as on the frequency of repeated cardiovascular events in groups with cardioembolic stroke and embolic stroke of undetermined source.

Conclusions. Patients with ESUS are an extremely difficult category of patients for diagnostic search, for whom the actual task is to develop an examination algorithm for the earliest possible detection of the cause of stroke and to determine the optimal methods of secondary prevention.

Keywords: cryptogenic stroke, embolic stroke of undetermined source, specialized outpatient follow-up

For citation: Merkureva P. I., Bogatenkova Ju. D., Voznyuk I. A., Sorokoumov V. A., Popov E. A. Results of specialized outpatient follow-up of patients with embolic stroke of undetermined source. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):23–31. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-23-31.

* **Corresponding author:** Polina I. Merkureva, City consultative and diagnostic center № 1, 10, Sikeyrosa str., Saint Petersburg, 194354, Russia. E-mail: solnzze90@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно наиболее широко используемой в настоящее время классификации патогенетических подтипов ишемического инсульта TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), выделяют атеротромботический, лакунарный и кардиоэмболический, инсульт другой уточненной, а также неуточненной этиологии (последний включает в себя, в том числе, и инсульты у пациентов с двумя и более конкурирующими причинами).

Понятие «криптогенный инсульт» (КИ), все чаще встречающееся в литературе, можно соотносить с «ишемическим инсультом неуточненной этиологии», используемым в TOAST. Криптогенным считается ишемический инсульт, причина которого осталась невыясненной при максимально полном обследовании. Частота встречаемости КИ среди всех ишемических инсультов (ИИ), по данным различных источников, колеблется от 17 до 25 %, а при расширенном исследовании в специализированных центрах снижается до 10–15 % [1].

Сложность проблемы заключается в том, что ИИ гетерогенен, существует более 200 причин, требующих анализа, и необходим отдельный диагностический алгоритм обследования группы пациентов с инсультом неуточненной этиологии [2, 3].

Концепция и этиология эмболического ишемического инсульта с неизвестным источником эмболии. Среди криптогенных инсультов выделяют «эмболический инсульт с неуточненным источником эмболии» (ESUS — Embolic Stroke of Undetermined Source). Концепция ESUS была предложена в 2014 г. R. G. Hard et al. [1] с более четкими диагностическими критериями.

ESUS устанавливается при наличии нелакунарного ИИ в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями (степень стеноза <50 %), отсутствием очевидных источников кардиальной эмболии и других частых причин инсульта. Характерным является наличие эмболической окклюзии, которая подвержена спонтанной реканализации артерии и реваскуляризации бассейна ишемии [4].

ESUS диагностируют у 80–90 % пациентов с КИ, а в структуре ИИ — в 9–25 % [5].

Проведенные в настоящее время исследования показывают, что ESUS ассоциируется либо с пароксизмальной формой ФП, либо с потенциальными источниками кардиогенной эмболии 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, стаз крови в ушке левого предсердия, аневризма межпредсердной перегородки, сеть Хиари, умеренная систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка, некомпактный миокард и эндомикардиальный фиброз левого желудочка), артериогенной эмболией на фоне нестенозирующих атеросклеротических бляшек (АСБ) брахиоцефальных артерий с признаками изъязвления или вследствие расслоения артерии; аортогенной эмболией на фоне атеромы дуги аорты (АДА), парадоксальной эмболией на фоне ООС, онкоассоциированной эмболией из-за гиперкоагуляции, небактериального эндокардита [1, 3, 5–8].

Эпидемиологическая характеристика и прогнозы. Данные афинского регистра инсультов показывают относительно высокую по сравнению с другими подтипами частоту повторных ИИ у пациентов с криптогенным инсультом и с ESUS. Так, в течение 1-го года она составляет 10 % и в течение 2-го года — около 20 %.

В исследовании пациентов с ESUS 2731 пациент наблюдался в среднем в течение $(30,5 \pm 24,1)$ месяца. Рецидив инсульта у пациентов с ESUS также был высоким (29 %), сходным с риском рецидива кардиоэмболического инсульта (26 %) и значительно выше по сравнению со всеми другими подтипами некардиоэмболического инсульта [9].

В целом факторы риска, прогноз и подходы к вторичной профилактике у пациентов с КИ и ESUS остаются недостаточно изученными, в то время

Таблица 1

Распределение пациентов по возрастам в группах

Table 1

Distribution of patients by age in groups

Группа	Возраст, лет					
	до 45	45–49	50–54	55–59	60–64	старше 65
I (49 человек)	4	1	7	5	8	24
II (81 человек)	0	2	3	10	13	53
III (39 человек)	0	0	4	5	4	26

как частота повторных сердечно-сосудистых событий остается высокой.

Целью работы было рассмотрение в целом проблемы эмболического инсульта с неуточненным источником эмболии, а также с учетом собственных данных, анализ трудностей и поиск непосредственной причины инсульта у этой группы пациентов.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Материалами работы являются данные медицинской документации планового обследования и наблюдения за пациентами, которые перенесли инсульт и после выписки из стационара поступили в Центр профилактики инсульта (ЦПИ), являющийся структурным подразделением Городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга (карта амбулаторного больного с «Информированным добровольным согласием на медицинское вмешательство или на отказ от медицинского вмешательства»). Специалисты центра с 2017 г. осуществляют в течение 2 лет амбулаторное наблюдение за пациентами, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и имеющими 9 и более баллов по шкале Ривермид.

По данным выписных эпикризов, из всех пациентов, перенесших ОНМК и обратившихся в ЦПИ, в 24 % случаев указан неуточненный подтип ИИ. Среди этих пациентов в процессе специализированного амбулаторного обследования у 59 % удается уточнить генез ИИ: в 24 % подтип изменяется на лакунарный, в 12 % — на атеротромботический, в 10 % — на кардиоэмболический, в 7 % выявляются редкие причины, в 6 % случаев диагноз пересматривается в пользу неишемического поражения головного мозга; 41 % случаев (т. е. 9,6 % от общего числа обратившихся) остаются неуточненными. Среди них нами были выделены пациенты, отвечающие критериям ESUS.

Представлены данные 169 пациентов, выписанных из отделений острого инсульта и обратившихся в ЦПИ с 2017 г. Пациенты распределены на 3 группы (табл. 1):

I — с эмболическим инсультом с неуточненным источником эмболии (ESUS);

II — с кардиоэмболическим инсультом, установленным в стационаре;

III — с неуточненным подтипом инсульта, который был уточнен как кардиоэмболический в процессе наблюдения в ЦПИ.

Для сравнения пациентов этих трех групп проведена оценка данных анамнеза, выписных эпикризов, обследований, выполненных в процессе наблюдения в ЦПИ. Оценивали повторные сердечно-сосудистые события (ССС): повторные ИИ, инфаркты миокарда (ИМ), летальные исходы вследствие сердечно-сосудистых событий. Срок наблюдения составил 2 года.

Критериями невключения в любую из трех групп было выявление в ходе обследования данных за атеросклеротическое симптомное поражение брахиоцефальных артерий (БЦА), лакунарный характер ОНМК или другие редкие причины инсульта, а также наличие двух и более конкурирующих причин инсульта.

Для статистического анализа данных использовали программу SPSS 21 (*IBM SPSS Statistics Inc.*, США). Полученные данные считали статистически значимыми при величине критерия Стьюдента $p < 0,05$.

Характеристика пациентов. I группа — 49 человек (30 мужчин, 19 женщин). Средний возраст — $(62,3 \pm 9,8)$ года. Пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) ($75 - 125$ мг/сутки), — 29, Клопидогрел (75 мг/сутки) — 20.

II группа — 81 человек (41 мужчина, 40 женщин). Средний возраст — $(67,5 \pm 8,9)$ года. Пациентов, принимающих Варфарин, — 22, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) — 59. Пациентов с постоянной формой ФП — 53, с пароксизмальной — 28.

III группа — 39 человек (17 мужчин, 22 женщины). Средний возраст — $(62,5 \pm 9,2)$ года. Средний срок выявления фибрилляция предсердий (ФП) от ОНМК (время от даты инсульта до впервые зафиксированного пароксизма ФП) — $(5,1 \pm 2,3)$ месяца, от момента обращения в ЦПИ — $(3,4 \pm 2,3)$ месяца.

У всех пациентов оценивали данные нейровизуализации — магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Оценку атеросклеротических изменений проводили с помощью дуплексного сканирования БЦА и, при сомнительных результатах, — МР- и (или) мультиспиральной компьютерно-томографической (МСКТ) ангиографии.

Поиск источников кардиоэмболии — более чем однократное 24-часовое мониторирование (ХМ-

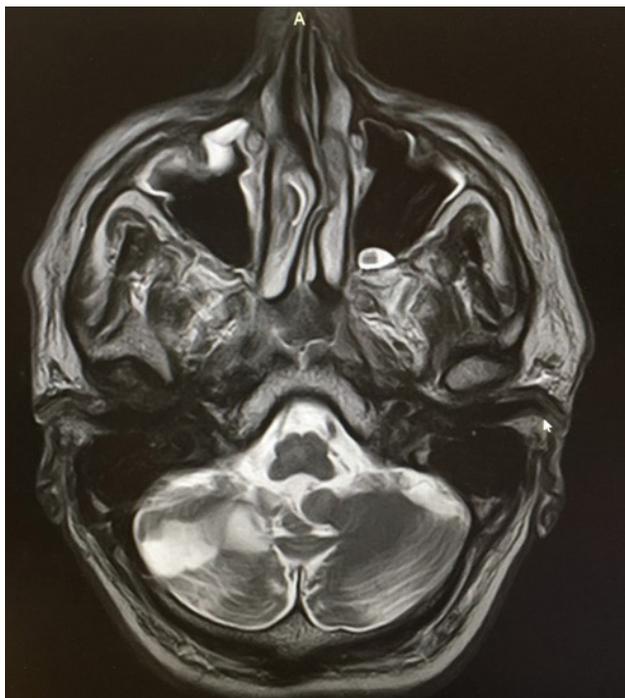


Рис. 1. МРТ пациента Л. 63 лет: множественные очаги в разных сосудистых бассейнах в режиме FLAIR

Fig. 1. MRI of the patient L., 63 years: multiple foci in different vascular pool in the FLAIR mode

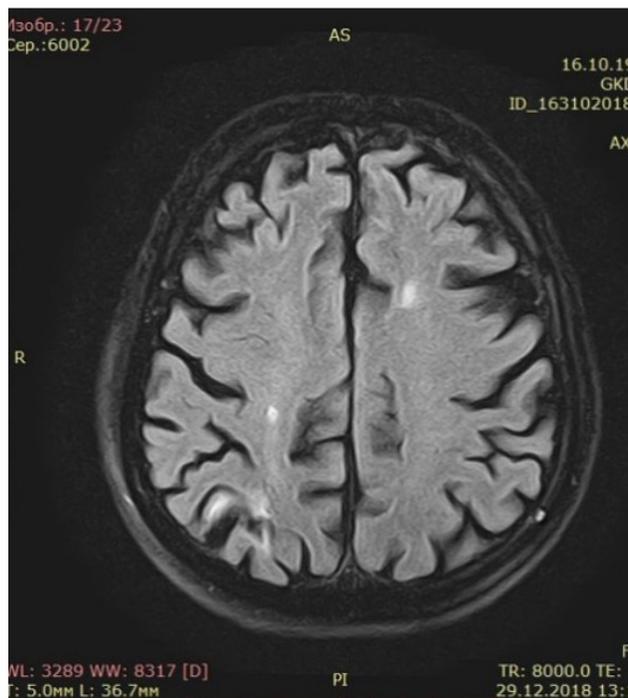


Рис. 2. МРТ пациента В. 71 года: ИИ в полушарии мозжечка в режиме T2

Fig. 2. MRI of the patient B., 71 years: IS in the cerebellar hemisphere in the T2 mode

ЭКГ), 3- или 7-суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) или имплантация устройств годового мониторирования REVEAL, чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХО-КГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические данные у пациентов группы ESUS — 49 человек. Инсульт обычно развивался остро, во время активного бодрствования или физической нагрузки; у 20 % пациентов отмечалась кратковременная утрата сознания. Клинические проявления соответствовали поражению корково-подкорковой локализации, при этом локализация очагов в полушариях мозжечка не противоречила диагнозу ESUS (табл. 2). В то же время клиника поражения проводящих путей головного мозга без корковых нарушений не встречалась.

Особенности данных нейровизуализации у пациентов группы ESUS — 49 пациентов. Одним из главных методов исследования, которые позволяют предположить, что пациент может быть отнесен в группу случаев, соответствующих ESUS, является магнитно-резонансная томография [10, 11].

По данным МРТ, характерны признаки ишемии в бассейнах корковых артериальных ветвей, что обуславливает развитие инфарктов клиновидной формы, обычно корково-подкорковой локализации в больших полушариях головного мозга и в полушариях мозжечка (рис. 1; 2).

По данным МРТ (табл. 2), в группе ESUS встречались корковые или корково-подкорковые оди-

ночные очаги поражения, преимущественно в зоне васкуляризации средней мозговой артерии (СМА), и несколько реже — многоочаговые инфаркты различной степени давности.

Коморбидная патология в трех группах пациентов. Во всех группах у большинства пациентов имела место артериальная гипертензия; в группе ESUS достоверно реже, чем в группе с кардиоэмболическим ИИ, встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 63 % против 90,3 % во II группе и 78 % в III группе — и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 59,3 % против 71 % во II группе и 73,9 % в III группе, частота сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) были примерно одинаковы.

Оценка эффективности методик выявления пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (III группа). Среди пациентов с неуточненным подтипом ИИ, по данным из стационара (369 человек), фибрилляция предсердий была выявлена в 10,5 % случаев (17 мужчин, 22 женщины). Средний срок выявления ФП от момента ОНМК составил (5,1±2,3) месяца. Средний срок выявления ФП от момента обращения в ЦПИ — (3,4±2,3) месяца.

По данным ЦПИ, ФП была выявлена с помощью методик: рутинной ЭКГ на приеме у врача — 9 человек, 24-часовое мониторирование ЭКГ — 12 человек, 7-суточное мониторирование ЭКГ — 3 человека, годовое мониторирование ЭКГ (устройство REVEAL) — 7 человек; 8 человек были госпитализированы в стационар в связи с пароксизмом ФП за период наблюдения.

Таблица 2

Распределение очагов поражения по данным МРТ головного мозга у пациентов с ESUS

Table 2

Distribution of lesions according to the data of MRI of the brain in patients with ESUS

Локализация поражения	% случаев
Одиночные очаги:	57,7
бассейн средней мозговой артерии:	38,5
корковая локализация	28
корково-подкорковая локализация	10,5
вертебрально-базиллярный бассейн:	19,2
зона корковых ветвей ЗМА*	3,8
полушария мозжечка	15,4
Множественные очаги в разных сосудистых бассейнах	42,3

* ЗМА – задняя мозговая артерия.

Таблица 3

Частота выявляемости пароксизмальной формы ФП с помощью различных методик у пациентов с неуточненным подтипом ИИ

Table 3

The frequency of detection of paroxysmal AF using various methods in patients with an unspecified subtype of IS

Методика длительного ЭКГ-мониторирования	Данные ЦПИ (число пациентов с выявленной ФП)	Данные ЦПИ (% выявляемости от всех проведенных исследований)	Международные данные, %*
24-часовое мониторирование ЭКГ	12	3,2	1 – 5
3- и 7-суточное мониторирование ЭКГ	3	13	4,9 – 12,5
Годовое мониторирование ЭКГ	7	19	20 – 36

* PérezRodon Jordi et al. Cryptogenic Stroke And Role Of Loop Recorder // Journal of atrial fibrillation. 2014. Vol. 7, № 4. P. 1178.

Выявление ФП зависело от длительности мониторинга (табл. 3).

После выявления ФП всем пациентам была назначена антикоагулянтная терапия.

В группе ESUS среди лиц старше 60 лет у 9 (28 %) пациентов было установлено устройство годового мониторинга ЭКГ REVEAL, у 8 (25 %) пациентов проведено 7-суточное мониторирование ЭКГ, в остальных случаях проводилось более чем двукратное 24-часовое мониторирование ЭКГ. Эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий зафиксировано не было.

Частота повторных ССС в группах за период двухлетнего наблюдения. В 87,5 % случаев повторные ССС возникали в первые 12 месяцев после ОНМК.

В группе ESUS летальные исходы в связи с повторными ИИ имели место через 3 и 6 месяцев после ОНМК, острая сердечно-сосудистая недостаточность – через 3 месяца, разрыв аневризмы аорты – через 2 года после ОНМК.

Таким образом, в результате обследования в специализированном центре вторичной профилактики инсульта удается уточнить причину ИИ примерно у 60 % пациентов, выписанных из стационаров с неуточненным подтипом ОНМК. Большое значение в такой работе имеют приверженность пациентов к динамическому наблюдению,

выполнение назначенных обследований, а также диагностические возможности центра.

Предполагаемые причины очаговой ишемии мозга у пациентов с ESUS. По полученным данным, пациенты группы ESUS были достоверно моложе, чем пациенты с кардиоэмболическим ИИ. Одной из возможных причин этого может служить недиагностированная диссекция стенки артерии как основная причина ИИ в более молодом возрасте.

По данным исследования [12], эта патология является одной из самых частых причин ИИ у лиц 18 – 45 лет (до 28 %), но может оставаться нераспознанной, так как через 2,5 – 3 месяца доказательства диссекции не всегда можно получить в связи с восстановлением структуры артерии.

Еще одной из причин ESUS в возрасте до 50 лет может служить открытое овальное окно (ООО). По данным К. S. Perera et al. [13], ООО обнаруживается у 42 % пациентов с ESUS моложе 50 лет и у 27 % пациентов старше 50 лет. В практической работе важнейшим вопросом является доказательство причинно-следственной связи между ООО и ИИ, так как примерно у каждого 3-го пациента с ООО последнее не является причиной цереброваскулярного события, а при наличии альтернативных источников эмболии у лиц старшего возраста этиологическая значимость ООО снижается [14].

Таблица 4

Частота повторных ССС в рассмотренных группах пациентов

Table 4

The frequency of cardiovascular events in the examined groups of patients

Повторные ССС	I группа (ESUS, 49 пациентов)	II группа (пациенты с КЭ ИИ, 81 пациент)	III группа (выявлена ФП в процессе наблюдения, 39 пациентов)
ИИ/ТИА, n (%)	3 (6,1)	4 (4,9)	2 (5,1) (до выявления ФП)
ИМ, n (%)	1 (2)	1 (1,2)	0
Летальный исход на фоне ССС, n (%)	4 (8,2)	2 (2,5)	0
Всего, n (%)	8 (16,3)	7 (8,6)	2 (5,1)

Примечание: КЭ ИИ – кардиоэмболический ишемический инсульт; ИМ – инфаркт миокарда, летальный исход вследствие сердечно-сосудистых событий («СС-смерть»).

В возрасте от 31 года до 60 лет основными причинами ESUS служат приобретенные структурные заболевания сердца, а также атероматоз дуги аорты (АДА), который может оставаться нераспознанным. Чаще всего атерома располагается на внутренней кривизне дуги аорты и в устьях ее ветвей. Потенциально эмбологенной считают толщину атеросклеротической бляшки (АСБ) ≥ 4 мм с изъязвлениями или подвижными компонентами. Развитие инсульта при АДА возможно по эмболическому (из фрагментов АСБ) и гипоперфузионному (закупорка в области устьев основных ветвей аорты) механизму. Основными методами идентификации АДА являются чреспищеводная эхокардиография и КТ-ангиография дуги аорты, которые не проводятся рутинно. АДА как причина ESUS может рассматриваться у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и быть ассоциирована с курением [15, 16].

У лиц старше 60 лет наиболее вероятной причиной ESUS является недиагностированная пароксизмальная форма ФП [3]. Поэтому для пациентов с диагнозом неуточненного ИИ, а тем более у лиц с ESUS важно проведение длительного мониторинга ЭКГ с самого начала наблюдения.

В представленной нами группе пациентов с ESUS чреспищеводная эхокардиография была выполнена в 12,5 % случаев, в основном среди пациентов моложе 55 лет. Недостаточный охват этой методикой пациентов более старшего возраста является одним из ограничений представленных данных.

Сердечно-сосудистые события у пациентов с ESUS. По нашим предварительным данным (табл. 4), повторные ИИ/ТИА в группе ESUS имели место в 6,1 % случаев, что немного выше, чем в группе с кардиоэмболическим ИИ, – 4,9 %, а по суммарному значению повторных ССС разница более очевидна – 16,3 против 8,6 %.

У пациентов с ESUS, как и у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, повторные ССС возникали преимущественно в первые 12 месяцев после ОНМК. Наиболее часто встречались церебральные

инфаркты, что соответствует данным G. J. Hankey et al. [19] о структуре причин смертности среди пациентов в разные временные интервалы после впервые перенесенного инсульта.

Обращает на себя внимание то, что промежуток наблюдения в случаях летальных исходов у пациентов с ESUS был более коротким, чем у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, в то время как повторные ИИ, ОИМ в группах не показывают достоверных отличий по времени возникновения (табл. 4). Возможно, отличия между группами по суммарным ССС и по летальным исходам связаны с небольшой выборкой пациентов и будут в дальнейшем уточняться.

Эффективность антитромботической терапии для вторичной профилактики у пациентов с ESUS. В отношении медикаментозной терапии в рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американской инсультной организации по ведению больных с острым ИИ рекомендуется антиагрегантная, а не антикоагулянтная терапия пациентам с некардиоэмболическим инсультом.

Основная идея ESUS заключается в единстве патогенеза тромбоэмболии – как из больших источников (при установленном кардиоэмболическом ИИ и доказанной эффективности антикоагулянтной терапии), так и из малых источников. На этом основано предположение о том, что пероральные антикоагулянты и антагонисты витамина К снизят риск повторных ИИ более эффективно по сравнению с антиагрегантами у пациентов с ESUS.

В настоящее время в рамках медикаментозного лечения пациентов с криптогенным инсультом завершено исследование WARSS, проводившееся с 1993 по 2000 г. [20 – 22].

Из 2206 больных в возрасте от 30 до 85 лет, которые перенесли ИИ, у 576 (26 %) диагностирован криптогенный инсульт. В данной подгруппе повторный ИИ или смерть в течение 2 лет наблюдались в 15 % в группе Варфарина (целевое значение МНО – 1,4–2,8, среднее МНО – 1,9) и в 16,5 % в

группе АСК в дозе 325 мг/сутки (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,6 – 1,4).

В исследованиях последних лет оценивалась эффективность некоторых прямых оральных антикоагулянтов для профилактики ИИ у пациентов с ESUS.

В исследовании NAVIGATE ESUS, проводившемся с 2014 по 2018 г. [23], оценивалась эффективность Ривароксабана в дозе 15 мг по сравнению с АСК в дозе 100 мг. По результатам исследования не было выявлено достоверных преимуществ Ривароксабана перед АСК при повышении геморрагического риска.

В исследовании RE-SPECT ESUS, проводившемся с 2014 по 2018 г., оценивались преимущества Дабигатрана перед аспирином. В исследование были включены 5390 пациентов из более чем 40 стран. Участников случайным образом распределяли по группам: 150 мг дабигатрана этексилата 2 раза в сутки (в возрасте старше 75 лет или, при нарушении функции почек, дозировку снижали до 110 мг 2 раза в сутки) и плацебо, соответствующее АСК 100 мг, или АСК 100 мг и плацебо, соответствующее дабигатрана этексилату.

По данным исследования, после медианы наблюдения 19 месяцев повторный инсульт произошел у 6,6 % из 2695 пациентов в группе Дабигатрана (частота – 4,1 % в год) по сравнению с 7,7 % из 2695 участников в группе АСК (частота – 4,8 % в год). Частота больших кровотечений также существенно не различалась между двумя группами, но численно была несколько выше в группе Дабигатрана (1,7 против 1,4 % в год). В то же время частота клинически незначительных кровотечений в группе Дабигатрана была почти вдвое выше, чем на фоне применения АСК (1,6 против 0,9 %). Анализ вторичной конечной точки, включающей в себя нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин, также не подтвердил преимущества Дабигатрана перед ацетилсалициловой кислотой (4,8 против 5,4 %) [24].

В обоих исследованиях среди повторных ССС за период наблюдения преобладали ИИ.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, пациенты с ESUS – крайне сложная категория больных для диагностического поиска.

2. Характер нейровизуализационных изменений по данным магнитно-резонансной томографии является ключевым для выбора тактики дальнейшего углубленного обследования.

3. Для этих пациентов актуальной задачей является разработка алгоритма обследования для максимально раннего выявления причины эмболического ишемического инсульта и определения оптимальных методов вторичной профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Hart R. G., Diener H. C., Coutts S. B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct // *Lancet Neurol.* 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 429–438. Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice / A. Nouh, M. Husain, T. Mehta, S. Yaghi // *Front Neurol.* – 2016. – № 7. – P. 37. Doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
- Saver J. L. Cryptogenic Stroke // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374, № 21. – P. 2065–2074. Doi: 10.1056/NEJMcp1503946.
- Liebeskind A., Chinichian A., Schechter M. M. The moving embolus seed during serial cerebral angiography // *Stroke.* – 1971. – Vol. 2, № 5. – P. 440–443. Doi: 10.1161/01.STR.2.5.440.
- Кулеш А. А., Дробаха В. Е., Шестаков В. В. Криптогенный инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 14–21. Doi: 10.144112/2074-2711-2019-4-14-21.
- Ryoo S., Chung J. W., Lee M. J. et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. e002975. Doi: 10.1161/JAHA.115.002975.
- Cryptogenic Stroke: Research and Practice / S. Yaghi, R. A. Bernstein, R. Passman, P. M. Okin // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, № 3. – P. 527–540. Doi: 10.1161/CIRCRESA.116.308447.
- Шамалов Н. А., Кустова М. А. Криптогенный инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2014. – Т. 6, № 2S. – С. 42–49. Doi 10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49.
- Ntaios G., Papavasileiou V., Millionis H. et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: an outcome analysis // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, № 8. – P. 2087. 93.10.1161/Doi 10.1161/STROKEAHA.115.009334.
- Li L., Yiin G. S., Geraghty O. C. et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, № 9. – P. 903–913. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.
- Bang O. Y., Ovbiagele B., Kim J. S. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, № 4. – P. 1186–1194. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003720.

12. Калашишникова Л. А., Добрынина Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Журн. неврологии и психиатрии. – 2017. – Вып. 2. – С. 8.
13. Perera K. S., Swaminathan B., Veltkamp R. et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults // Eur. Stroke J. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P. 110–116. Doi: 10.1177/2396987318755585.
14. Alsheikh-Ali A. A., Thaler D. E., Kent D. M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? // Stroke. – 2009. – Vol. 40, № 7. – P. 2349–2355. Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828.
15. Kong Q., Ma X. Contributing Mechanisms of Aortic Atheroma in Ischemic Cerebrovascular Disease // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2015. – Vol. 24, № 12. – P. 2653–2659. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.033.
16. Zavala J. A., Amarrenco P., Davis S. M. et al. Aortic arch atheroma // Int. J. Stroke. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 74–80. Doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00026.x.
17. Bang O. Y., Lee P. H., Joo S. Y. et al. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke // Ann. Neurol. – 2003. – Vol. 54, № 2. – P. 227–234. Doi: 10.1002/ana.1064. PMID: 12891675.
18. Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H. et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis // Stroke. – 2015. – № 46. – P. 2087–2093. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.
19. Hankey G. J., Jamrozik K., Broadhurst R. J. et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study // Stroke. – 2000. – № 31. – P. 2080–2086. Doi: 10.1161/01.str.31.9.2080.
20. Kistler J. P. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331, № 22. – P. 1517–1519. Doi: 10.1056/NEJM199412013312211.
21. Mohr J. P., Thompson J. L. P., Lazar R. M. et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 20. – P. 1444–1451. Doi: 10.1056/NEJMoa011258.
22. Sacco R. L., Prabhakaran S., Thompson J. L. P. et al. WARSS Investigators. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study // Cerebrovasc. Dis. – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 4–12. Doi: 10.1159/000092331.
23. Hart R. G., Sharma M., Mundt H. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378, № 23. – P. 2191–2201. Doi: 10.1056/NEJMoa1802686.
24. Hans-Christoph Diener M. D., Ralph L. Sacco M. D., Donald Easton J. et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source // N. Engl. J. Med. – 2019. J. № 380. – P. 1906–1917. Doi: 10.1056/NEJMoa1813959.
5. Kulesh A. A., Drobakha V. E., Shestakov V. V. Cryptogenic stroke // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2019;11(4):14–21. Doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21.
6. Ryoo S., Chung J. W., Lee M. J. et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source // J. Am. Heart Assoc. 2016 ;5(3):e002975. Doi: 10.1161/JAHA.115.002975.
7. Yaghi S., Bernstein R. A., Passman R., Okin P. M. Cryptogenic Stroke: Research and Practice // Circ. Res. 2017;120(3):527–540. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447.
8. Shamalov N. A., Kustova M. A. Cryptogenic stroke // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014;6(2S): 42–49. Doi% 10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49.
9. Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H., Makaritsis K., Vemmou A., Koroboki E. et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: an outcome analysis // Stroke. 2015;46(8):2087–2093. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.
10. Li L., Yiin G. S., Geraghty O. C. et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study // Lancet Neurol. 2015; 14(9):903–913. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.
11. Bang O. Y., Ovbiagele B., Kim J. S. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques // Stroke. 2014;45(4):1186–1194. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003720.
12. Kalashnikova L. A., Dobrynnina L. A. Ischemic stroke at a young age // Journal of neurology and psychiatry. 2017;(8). Is. 2.
13. Perera K. S., Swaminathan B., Veltkamp R. et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults // Eur. Stroke Journal. 2018;3(2):110–116. Doi: 10.1177/2396987318755585.
14. Alsheikh-Ali A. A., Thaler D. E., Kent D. M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? // Stroke. 2009;40(7):2349–2355. Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828.
15. Kong Q., Ma X. Contributing Mechanisms of Aortic Atheroma in Ischemic Cerebrovascular Disease // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2015;24(12):2653–2659. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.033.
16. Zavala J. A., Amarrenco P., Davis S. M. et al. Aortic arch atheroma // Int J Stroke. 2006. 1(2):74J–80. Doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00026.x.
17. Bang O. Y., Lee P. H., Joo S. Y., Lee J. S., Joo I. S., Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke // Ann Neurol. 2003; 4 (2):227–234. Doi: 10.1002/ ana.1064. PMID: 12891675.
18. Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H., Makaritsis K., Vemmou A., Koroboki E., Manios E., Spengos K., Michel P., Vemmos K. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis // Stroke. 2015;(46):2087–2093. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.
19. Hankey G. J., Jamrozik K., Broadhurst R. et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study // Stroke. 2000;(31):2080–2086. Doi: 10.1161/01.str.31.9.2080.
20. Kistler J. P. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle // N Engl J Med. 1994;331(22):1517–1519. Doi: 10.1056/NEJM199412013312211.
21. Mohr J. P., Thompson J. L. P., Lazar R. M. et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // New Engl J Med. 2001;345(20):1444–1451. Doi: 10.1056/NEJMoa011258.
22. Sacco R. L., Prabhakaran S., Thompson J. L. P. et al. WARSS Investigators. Comparison of warfarin ver-

REFERENCES

1. Hart R. G., Diener H. C., Coutts S. B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct // Lancet Neurol. 2014;13(4):429–438. Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
2. Nouh A., Hussain M., Mehta T., Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice // Front Neurol. 2016;(7):37. Doi: 10.3389/fneur.2016.00037.
3. Saver J. L. Cryptogenic Stroke // N Engl J Med. 2016; 374(21):2065J. 2074. Doi: 10.1056/NEJMcpl503946.
4. Liebeskind A., Chinichian A., Schechter M. M. The moving embolus seed during serial cerebral angiography // Stroke. 1971;2(5):440–443. Doi: 10.1161/01.STR.2.5.440.

sus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study // *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(1):4–12. Doi: 10.1159/000092331.

23. Hart R. G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined

Source // *N Engl J Med.* 2018;378(23):2191–2201. Doi: 10.1056/NEJMoa1802686.

24. Hans-Christoph Diener, Ralph L. Sacco, J. Donald Easton et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source // *N Engl J Med* 2019;(380):1906–1917. Doi: 10.1056/NEJMoa1813959

Информация об авторах

Меркурьева Полина Игоревна, врач-невролог центра профилактики инсультов, Городской консультативно-диагностический центр № 1 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1639-8650; **Богатенкова Юлия Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, зав. центром профилактики инсультов, Городской консультативно-диагностический центр № 1 (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-0101-715X; **Вознюк Игорь Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный внештатный специалист — невролог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0340-4110; **Сорокоумов Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7527-1882; **Попов Евгений Александрович**, кандидат медицинских наук, главный врач, Городской консультативно-диагностический центр № 1 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1221-8042.

Information about authors

Merkureva Polina I., Neurologist of the Stroke Prevention Center, City consultative and diagnostic center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1639-8650; **Bogatenkova Julia D.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Stroke Prevention Center, City consultative and diagnostic center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0101-715X; **Voznyuk Igor A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Chief Freelance Neurologist (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0340-4110; **Sorokoumov Victor A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7527-1882; **Popov Evgeny A.**, Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, City consultative and diagnostic center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1221-8042.