

Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия

А.А. Кулеш^{✉1}, aleksey.kulesh@gmail.com, Д.А. Демин², А.В. Белопасова³, С.А. Мехряков⁴, О.И. Виноградов⁵, Л.И. Сыромятникова¹, А.А. Зеньков²

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань); 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

³ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

⁴ Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2

⁵ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Резюме

Криптогенный инсульт – подтип инсульта, связанный с гетерогенной группой патогенетических механизмов, оставшихся нераскрытыми в результате проведения расширенного диагностического поиска, который устанавливается у каждого 3–4 пациента с ишемическим инсультом. Парадоксальная эмболия служит важной причиной криптогенного инсульта и ТИА у пациентов молодого возраста. Она может реализоваться через открытое овальное окно (ООО), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и легочную артериовенозную мальформацию (ЛАВМ). При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на парадоксальную эмболию следует учитывать факторы, связанные с маневром Вальсальвы, тромбоз глубоких вен/ТЭЛА или предрасполагающие к ним состояния или ситуации, а также симптомы наследственной геморрагической телеангиэктазии (телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, геморрагический синдром) и ЛАВМ (одышка, кровохарканье). При подозрении на парадоксальную эмболию необходимо проведение ступенчатого диагностического поиска, включающего транскраниальную доплерографию с пузырьковой пробой, чреспищеводную эхокардиографию с контрастированием, а также КТ-ангиопульмонографию. Диагностика релевантных клинических состояний подразумевает поиск предсердных тахикардий, тромбоза глубоких вен и тромбофилии. Тогда как патогенетическая роль ДМПП и ЛАВМ в развитии эмболического криптогенного инсульта не подлежит сомнению, определение клинической значимости ООО должно проводиться с учетом ряда факторов, в числе которых наличие тромбоза глубоких вен/ТЭЛА, выраженность право-левого шунта, присутствие аневризмы МПП, результат шкалы RoPE и факт выявления тромбофилии. Метод вторичной профилактики ишемического инсульта или ТИА на фоне ООО должен подбираться индивидуально в зависимости от клинической значимости аномалии, коморбидной патологии: эндоваскулярная окклюзия, антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия. Вторичная профилактика на фоне ДМПП и ЛАВМ включает такие хирургические методы, как эндоваскулярную окклюзию или открытое хирургическое вмешательство с последующим мониторингом их эффективности.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, ESUS, парадоксальная эмболия, открытое овальное окно, дефект межпредсердной перегородки, легочная артериовенозная мальформация

Для цитирования: Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В., Мехряков С.А., Виноградов О.И., Сыромятникова Л.И., Зеньков А.А. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(19):16–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism

Aleksey A. Kulesh^{✉1}, aleksey.kulesh@gmail.com, Dmitry A. Demin², Anastasia V. Belopasova³, Sergey A. Mekhryakov⁴, Oleg I. Vinogradov⁵, Lyudmila I. Syromyatnikova¹, Aliaksandr A. Ziankou²

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan); 4, Pokrovskaya Roscha St, Astrakhan, 414011, Russia

³ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia

⁵ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Abstract

Cryptogenic stroke (CS) is defined as a subtype of stroke associated with a heterogeneous group of pathogenetic mechanisms that remained undetermined in the course of advanced diagnostic research. One third or fourth of the ischemic strokes is cryptogenic. Paradoxical embolism is considered the important cause of cryptogenic stroke and transient ischaemic attack (TIA) in young patients. It may occur via the following: patent foramen ovale (PFO), atrial septal defect (ASD), and pulmonary arteriovenous malformation (PAVM). When interviewing patients with suspected paradoxical embolism to obtain their health history, a

practitioner should consider factors associated with Valsalva maneuvers, deep vein thrombosis/PE or predisposing conditions or situations, as well as symptoms of hereditary hemorrhagic telangiectasia (telangiectasia of the skin and mucous membranes, hemorrhagic syndrome) and pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) (shortness of breath, hemoptysis). If paradoxical embolism is suspected, it is necessary to conduct a stepwise diagnostic search, including transcranial Doppler ultrasound with bubble test, contrast-enhanced transesophageal echocardiography, and CT angiopulmonography. Diagnosis of relevant clinical conditions involves a search of atrial tachyarrhythmias, deep vein thrombosis, and thrombophilia. As the pathogenetic role of ASD and PAVMs in the development of embolic cryptogenic stroke is beyond doubt, the clinical significance of PFO should be determined taking into account several factors, including the presence of deep vein thrombosis/PE, the severity of the right-left shunt, the presence of ASD, the RoPE score, and detection of thrombophilia. The secondary prevention techniques of ischemic stroke or TIA with underlying PFO should be selected on a case-by-case basis, depending on the clinical significance of the anomaly, comorbid pathology, life expectancy of the patient: endovascular occlusion, anticoagulant or antiplatelet therapy. The secondary prevention with underlying ASD and LAVM includes surgical techniques such as endovascular occlusion or open surgery followed by monitoring of their effectiveness.

Keywords: cryptogenic stroke, ESUS, paradoxical embolism, open foramen ovale, atrial septal defect, pulmonary arteriovenous malformation

For citation: Kulesh A.A., Demin D.A., Belopasova A.V., Mekhryakov S.A., Vinogradov O.I., Syromyatnikova L.I., Ziankou A.A. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Криптогенный инсульт (КИ) – подтип инсульта, связанный с гетерогенной группой патогенетических механизмов, оставшихся нераскрытыми в результате проведения расширенного диагностического поиска, который устанавливается у каждого 3–4 пациента с ишемическим инсультом [1–3]. Этиология криптогенного инсульта может быть обусловлена кардиоэмболией на фоне невыявленного эмбологического источника в сердце (например, пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП); аорто-артериальной эмболией (атероматоз дуги аорты, нестенозирующие уязвимые бляшки экстра- и интракраниальных артерий); парадоксальной эмболией (ПЭ) на фоне открытого овального окна (ООО), дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) или легочных артериовенозных мальформаций (ЛАВМ); а также канцер-ассоциированной эмболией [4, 5]). В недавней статье мы обсудили роль аорто-артериальных источников эмболии в развитии КИ [6].

ООО является важной потенциальной причиной КИ, особенно у пациентов молодого и среднего возраста [7, 8]. До 2017 г. роль аномалии в развитии инсульта считалась спорной. После опубликования результатов исследований CLOSE, REDUCE, RESPECT и DEFENSE-PFO наступил этап активного поиска ООО и его эндоваскулярного закрытия [9–12]. В настоящее время формируется более взвешенное отношение к определению патогенетической значимости ООО. В данной статье обсуждаются современные подходы к диагностике и вторичной профилактике ишемического инсульта на фоне ПЭ вследствие наличия ООО, ДМПП и ЛАВМ.

АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

Овальное окно с лоскутным клапаном между правым и левым предсердиями, образованное первичной и вторичной перегородкой, является важным компонентом

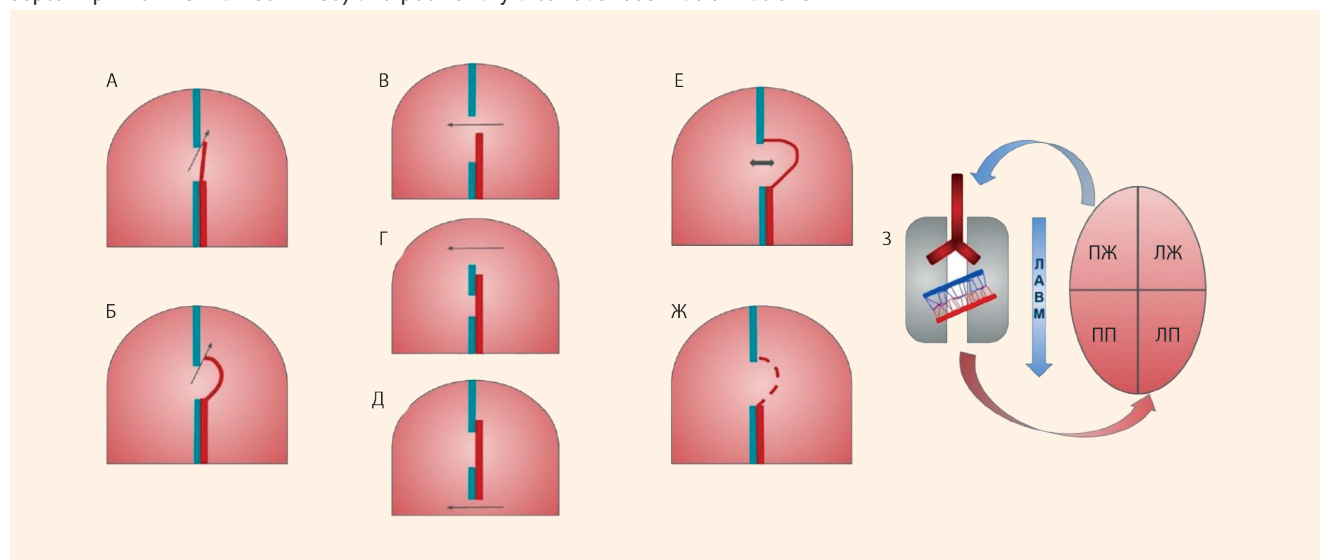
кровообращения плода. Так, кровь, насыщенная кислородом, поступает из пупочной вены и через нижнюю полую вену попадает в правое предсердие. Евстахиева заслонка (клапан) нижней полую вены перенаправляет поток крови к овальному отверстию и, соответственно, в левое предсердие, минуя легочную ткань. После рождения и расправления легких повышение давления в левом предсердии закрывает (прижимает) лоскутный клапан, в результате чего происходит полное сращение первичной и вторичной перегородок, а место овального отверстия становится овальной ямкой. Евстахиева заслонка теряет свою значимость и редуцируется [13].

У части индивидов сообщение между предсердиями сохраняется. Оно представлено либо клапаном – ООО, либо несостоятельностью (недоразвитием) первичной и/или вторичной перегородки – ДМПП, который, в отличие от ООО, представляет собой «минус ткань» [14, 15]. В зависимости от локализации выделяют четыре вида ДМПП: *ostium secundum* (80%), *ostium primum* (10%), *sinus venosus* (5–10%) и дефект коронарного синуса (1–5%). В случае «избыточности» ткани формируется аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), при которой отмечается экскурсия части или всей МПП в сторону левого или правого предсердия диаметром более 10 мм или/и общим размером экскурсии более 15 мм. АМПП может быть изолированной или сочетаться с ООО, что наблюдается у 8 из 10 пациентов. АМПП также может иметь одну или несколько перфораций [13, 14, 16, 17].

ЛАВМ представляют собой патологические коммуникации между легочными артериями и венами в обход капиллярного русла. Они могут приводить к ПЭ за счет прямого право-левого сообщения между артериальной и венозной системой кровообращения [18]. ЛАВМ возникают вследствие aberrantного развития легочных артерий и вен из одного сплетения и медленно растут на фоне увеличения внутрисосудистого артериального кровотока, особенно в пубертатном периоде и во время беременности. ЛАВМ

● **Рисунок 1.** Схематическое представление вариантов патологии межпредсердной перегородки (зеленый цвет – вторичная перегородка, красный цвет – первичная перегородка) и легочных артериовенозных мальформаций

● **Figure 1.** Illustrative representation of options for interatrial septum pathology (the septum secundum is marked in green, the septum primum is marked in red) and pulmonary arteriovenous malformations



А – открытое овальное окно; Б – открытое овальное окно с аневризмой межпредсердной перегородки; В – вторичный дефект межпредсердной перегородки; Г – дефект межпредсердной перегородки типа *sinus venosus*; Д – первичный дефект межпредсердной перегородки; Е – аневризма межпредсердной перегородки; Ж – аневризма межпредсердной перегородки с перфорациями; З – легочная артериовенозная мальформация (иллюстрация авторов)

подразделяются на простые (80%) и сложные (20%). Простая ЛАВМ состоит из одной питающей артерии, соединяющейся с одной или несколькими дренирующими венами. Если размер полости аневризмы достаточно большой, то в ней может формироваться тромб. Сложные ЛАВМ кровоснабжаются несколькими артериями, которые соединяются с несколькими дренирующими венами через аневризматический мешок с перегородками. Редкие варианты ЛАВМ включают диффузные и телеангиэктатические (феномен матового стекла) мальформации [19]. Варианты аномалии МПП и ЛАВМ схематично представлены на *рис. 1*.

ИСТОЧНИКИ И МЕХАНИЗМЫ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

В норме капиллярное ложе легких действует как фильтр, предотвращающий попадание эмболического материала из венозной крови в артериальную. Однако при ПЭ происходит миграция тромба из венозной системы через отверстия в перегородках сердца или ЛАВМ

с последующей церебральной и/или системной артериальной эмболией [20]. Типы и источники образования эмболического материала представлены в *табл. 1*.

Помимо наличия источника тромбоэмбола, необходимо второе условие для развития ПЭ при аномалии МПП: повышение давления в правом предсердии, способствующее право-левому шунту (ПЛШ), т.к. в норме давление в левом предсердии выше, чем в правом. У здоровых людей это возможно во время ранней систолы желудочков или во время маневра Вальсальвы, эквивалентом которого являются кашель, чихание, смех, поднятие тяжестей, натуживание при дефекации или мочеиспускании, рвота, приседание на корточки. Данные анамнестические особенности являются важной клинической подсказкой в определении аномалии МПП как причины инсульта у молодых пациентов. Дополнительными факторами, способствующими возникновению ПЛШ, могут быть удлинённый Евстахийев клапан или сеть Киари (остаток эмбрионального правого клапана венозного синуса), которые направляют кровь из нижней полой

● **Таблица 1.** Типы и источники эмболического материала при парадоксальной эмболии

● **Table 1.** Types and sources of embolic material in paradoxical embolism

Тип эмбола	Потенциальные причины
Тромбоэмбол	Вены нижних конечностей или таза (тромбоз или транзитное тромбообразование), АМПП, ООО или ЛАВМ (тромбоз <i>in situ</i>), тромбы на электродах кардиостимулятора в правых камерах сердца или постоянном венозном катетере [21–27]
Материальный эмбол	Веgetации трикуспидального клапана, септические эмболы из ЛАВМ, папиллярная фиброэластомы или другие опухоли сердца [25, 28]
Жировой эмбол	Скелетная травма или ортопедические/пластические операции [29]
Воздушный эмбол	Системы для внутривенных инфузий [30]

вены к межпредсердной перегородке, что препятствует закрытию ООО и способствует ПЭ [20].

РОЛЬ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ООО – самая распространенная кардиальная аномалия, которая встречается по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) у каждого четвертого индивида и обуславливает 95% всех случаев ПЛШ [31]. Согласно наиболее радикальным подсчетам аномалия обнаруживается у трети пациентов с КИ молодого и среднего возраста, являясь причиной мозговой катастрофы у 2/3 больных. У пациентов с КИ старше 55 лет ООО встречается реже и является причиной инсульта в 15% случаев [2, 9, 10, 32]. По данным других авторов при КИ вероятность обнаружения ООО выше по сравнению с контролем в 3 раза, а у пациентов ≤55 лет – в 5 раз [33]. У пациентов с эмболическим инсультом из неустановленного источника (ESUS) ООО определяется в 7,4–12,6% случаев [34, 35]. Частота встречаемости АМПП зависит от популяции исследования и методов диагностики, составляя в среднем 2,4% среди взрослого населения [36]. Установлено, что доля пациентов с возможным эмболическим инсультом и АМПП варьирует от 7,9% до 15,0% [37, 38]. В исследовании L. Cabanes и соавт., проведенном в 1993 г. среди пациентов моложе 55 лет, наличие АМПП повышало риск инсульта в 4,3 раза, а сочетание АМПП с ООО – в 33 раза [39]. По данным анализа госпитального регистра регионального сосудистого центра Государственной клинической больницы № 4 г. Перми аномалия МПП служит причиной ишемического инсульта у 16,5% пациентов моложе 45 лет [40].

Выявление ООО у пациента с КИ требует оценки его значимости как причины ПЭ. Под ООО-ассоциированным ишемическим инсультом понимают инсульт, проявляющийся поверхностными, большими глубинными или ретинальными инфарктами при наличии ООО умеренного/высокого риска и отсутствии других причин церебральной эмболии [41]. Помимо ПЭ, к развитию ООО-ассоциированного инсульта может привести тромбообразование *in situ* в области ООО или АМПП, суправентрикулярная аритмия (ФП или трепетание предсердий) и предсердная кардиопатия. Наличие АМПП может способствовать «открытию» ООО при каждом сердечном цикле, тем самым повышая вероятность развития ПЭ [10, 42, 43]. АМПП без сопутствующего ООО изредка может служить причиной инсульта при наличии предрасполагающих (протромботических) факторов [24].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациент, 38 лет, с центральным острым вестибулярным синдромом, который развился на следующий день после того, как пациент носил ведра с водой. КТ головного мозга при поступлении – норма, КТ-ангиография – крупные артерии проходимы. Проведен внутривенный тромболизис алтеплазой. МРТ головного мозга на 3 сутки

продemonстрировала небольших размеров острый инфаркт в бассейне левой задней нижней мозжечковой артерии. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, церебральной селективной ангиографии, трансторакальной ЭхоКГ патологии не выявлено. По результатам пузырьковой пробы зарегистрировано 11 микроэмболических сигналов. При проведении ЧП-ЭхоКГ с контрастированием визуализировано ООО 1,5 мм (длина тоннеля 15 мм) с массивным сбросом микропузырьков в левые камеры, аневризма МПП R-типа 17х11 мм. Пациент выписан на 10 день без неврологического дефицита. Рекомендован прием АСК 100 мг и эндоваскулярная окклюзия ООО (рис. 2А – В).

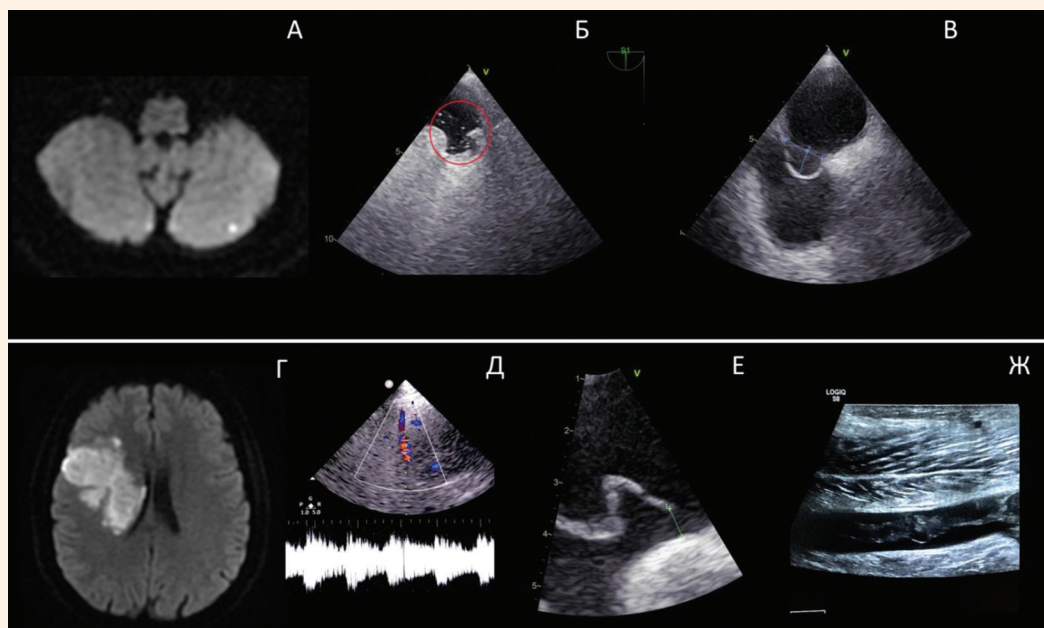
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациентка, 56 лет, вела здоровый образ жизни, сердечно-сосудистыми заболеваниями не страдала. В начале декабря 2020 г. 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 ч с левосторонней центральной гемиплегией и синдромом игнорирования (NIHSS 16 баллов). Сформировался эмболический инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии. Стандартный поиск причины инсульта не дал результата, установлен ESUS. Выполнена ТКДГ с пузырьковой пробой – обнаружен «занавес» из микропузырьков. ЧП-ЭхоКГ позволила визуализировать ООО диаметром 6 мм, а также аневризму МПП с экскурсией 22 мм. При проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей выявлен тромбоз задней большеберцовой и подколенной вены справа. Назначен прямой оральным антикоагулянт, пациентка направлена на эндоваскулярную окклюзию ООО (рис. 2Г – Ж).

ДМПП занимает третье место по распространенности среди всех типов врожденных пороков сердца с оценочной частотой 56 случаев на 100 000 новорожденных [44]. ДМПП составляет 25–30% случаев врожденных пороков сердца, диагностированных во взрослом возрасте [45]. Чаще встречаются спорадические и изолированные формы ДМПП, однако возможны наследственные случаи. Связь ДМПП с развитием инсульта менее изучена в сравнении с ООО или АМПП. В одной серии наблюдений из 103 пациентов (средний возраст 52 года) с предполагаемой ПЭ и аномалией МПП, подвергшихся чрескожной окклюзии, изолированное ООО присутствовало в 79% случаев, а ДМПП (изолированный или в сочетании с ООО) – в 21% наблюдений [46]. В исследовании A. Bannan et al. частота ПЭ среди пациентов с ДМПП, прошедших чрескожное закрытие дефекта, составила 14% [47].

К причинам ДМПП-ассоциированного инсульта относится ПЭ при транзитном ПЛШ на фоне ранней систолы желудочков, маневра Вальсальвы или кардиоэмболия на фоне ФП и трепетания предсердий [48, 49]. Возраст-зависимое сосуществование суправентрикулярной аритмии и ДМПП продемонстрировано в исследовании F. Berger

● **Рисунок 2.** Клинические примеры ООО-ассоциированного инсульта
 ● **Figure 2.** Clinical examples of PFO-associated stroke



А–В. ООО-ассоциированный вертебробазилярный инсульт: А – острый инфаркт мозжечка (МРТ DWI головного мозга); Б – ООО с массивным сбросом микропузырьков в левые камеры (ЧП-ЭхоКГ с контрастированием); В – АМПП (ЧП-ЭхоКГ)
 Г–Д. ООО-ассоциированный полушарный инсульт: Г – острый инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии (МРТ DWI головного мозга); Д – «занавес» из микропузырьков (ТКДГ с пузырьковой пробой); Е – ООО и АМПП (ЧП-ЭхоКГ); Ж – тромбоз задней большеберцовой и подколенной вены справа (дуплексное сканирование)

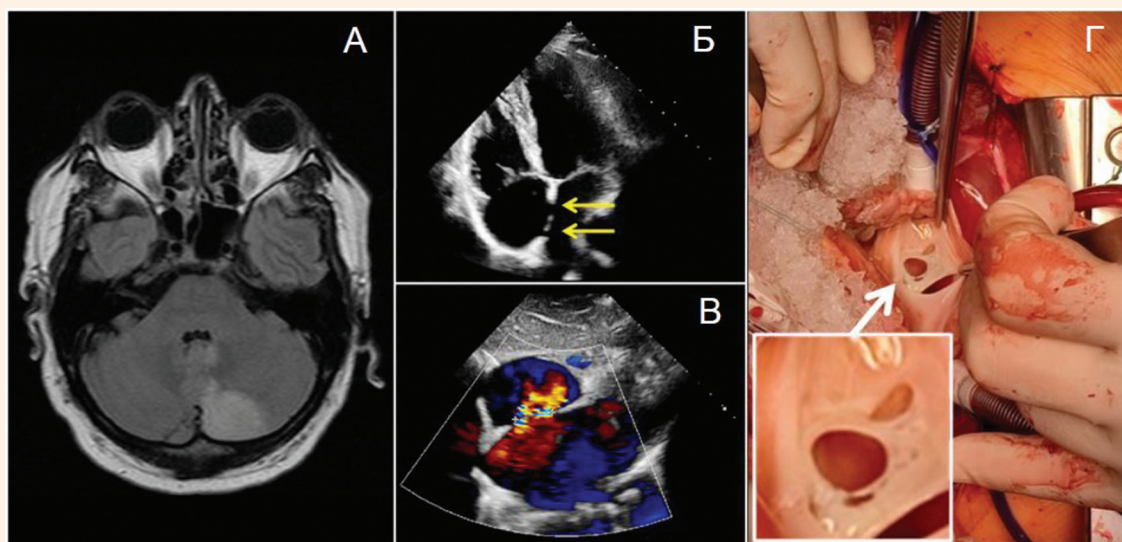
et al., в котором распространенность ФП и трепетания предсердий у лиц с ДМПП в возрасте от 18 до 40 лет составила 1%, от 40 до 60 лет – 30%, а старше 60 лет – 80% [50]. При отсутствии хирургического лечения ДМПП прогноз неблагоприятен из-за развития тяжелой легочной гипертензии, трикуспидальной регургитации и синдрома Эйзенменгера с формированием двунаправленного или перманентного ПЛШ. Важно отметить, что синдром Эйзенменгера ассоциирован с повышением риска инсульта

не только из-за ПЭ, но и по причине присоединения протромботического состояния в виде эритроцитоза и гиперкоагуляции на фоне хронической гипоксемии [51].

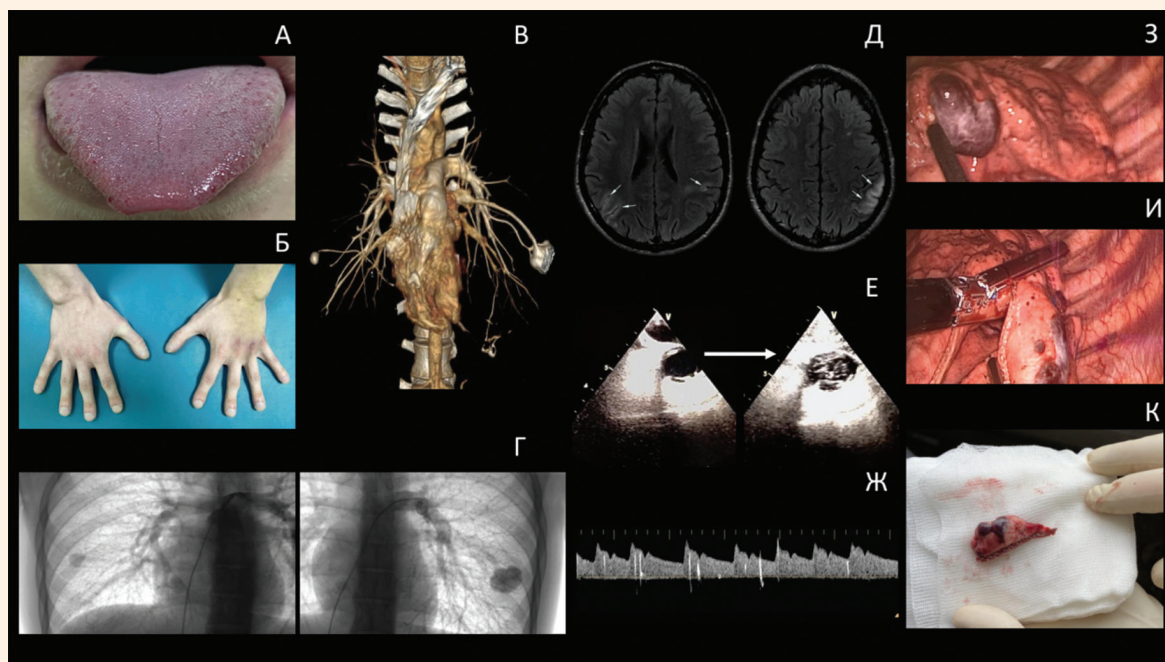
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

Женщина, 34 года, мигрень с типичной аурой в анамнезе. Перенесла ишемический инсульт в бассейне задней нижней мозжечковой артерии слева (МРТ FLAIR

● **Рисунок 3.** Клинический пример ДМПП-ассоциированного инсульта
 ● **Figure 3.** Clinical example of ASD-associated stroke



● **Рисунок 4.** Клинический пример ЛАВМ-ассоциированного инсульта
 ● **Figure 4.** Clinical example of PAVM-associated stroke



на рис. 3А). В ходе обследования выявлен вторичный множественный ДМПП (рис. 3Б, В) с положительной пузырьковой пробой, пролапс митрального клапана с формированием митральной недостаточности 2-й ст. Данных за ФП по результатам 72-часового холтеровского мониторирования ЭКГ не выявлено. Выполнена многокомпонентная пластика клапана, закрытие ДМПП аутоперикардом, ушивание ушка левого предсердия (учитывая вероятность пароксизмальной ФП). Интраоперационный вид ДМПП на рис. 3Г.

Распространенность ЛАВМ составляет 1 случай на 2600 человек [18], женщины болеют в 1,5–2 раза чаще, чем мужчины [52]. Большинство ЛАВМ являются врожденными и в подавляющем количестве случаев (47–90%) связаны с синдромом Рандю-Ослера-Вебера – наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) [53, 54]. Случаи приобретенных ЛАВМ часто ассоциированы с циррозом печени, амилоидозом, инфекционными заболеваниями и травмой грудной клетки [55]. Все другие случаи ЛАВМ (вне наследственной и соматической патологии) считаются идиопатическими [56]. Нередко они становятся «случайными находками» при подготовке к торакальным или кардиоваскулярным хирургическим вмешательствам. Одиночные ЛАВМ, как правило, спорадические, множественные аномалии характерны для пациентов с НГТ [57]. Большинство мальформаций сохраняют стабильные размеры, однако около четверти ЛАВМ увеличиваются на 0,3–2,0 мм в год и требуют динамического наблюдения. Исследования, проведенные среди пациентов с НГТ, подтверждают медленный рост ЛАВМ с увеличением количества ПЛШ [58].

По результатам Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial легочной шунт определялся изолированно

у 5,3% пациентов с ишемическим инсультом и ПЛШ в возрасте ≤ 55 лет и у 1,1% пациентов сочетается с ОО [59]. В исследовании K. Topiwala et al., опубликованном в 2021 г., показано, что в США с 2005 по 2014 гг. наблюдалось 822 пациента с ишемическим инсультом и ЛАВМ (0,02% от общего числа ИИ), среди них НГТ имела место в 12,9% случаев [60]. На основании наблюдения 1038 пациентов, прошедших скрининг на НГТ, продемонстрирована взаимосвязь между эхокардиографическими характеристиками ПЛШ и распространенностью церебральных осложнений (ишемический инсульт, ТИА, абсцесс головного мозга) у пациентов с ЛАВМ [61].

Механизм развития инсульта при ЛАВМ может быть связан как с ПЭ (при мальформациях небольшого размера и/или простого строения), так и с эмболией фрагментами тромба, образовавшегося в полости мальформации (при ее большом размере и/или сложном строении). В литературе имеется несколько подтверждений механизма ПЭ при ЛАВМ-ассоциированном инсульте: развитие мозговой катастрофы после длительного перелета [62], на фоне тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей [63] и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [64].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 4

Пациент, 22 года, с телеангиэктазиями языка (рис. 4А), «барабанными палочками» (рис. 4Б), множественными (4) ЛАВМ по данным КТ-ангиопульмонографии (рис. 4В) и селективной ангиопульмонографии (рис. 4Г), у которого внезапно развилась афазия. При нейровизуализации выявлены инфаркты обеих теменных долей (МРТ, FLAIR) (рис. 4Д). Была выполнена контрастная ЧП-ЭхоКГ, в результате чего было обнаружено, что в фазе тугого наполнения

правых камер контраст не поступает в левое предсердие, ООС и ДМПП нет. После 5-го кардиоцикла отмечается массивное заполнение левых камер сердца контрастом, шунт напрямую не визуализирован (рис. 4Е). При проведении контрастной транскраниальной доплерографии (bubble test) в средней мозговой артерии на фоне кровотока с нормальным спектром зарегистрированы 10 HTS (рис. 4Ж). Видеоторакоскопически выполнена краевая резекция S3 и S5 с выявленными АВМ (рис. 4З – К).

ДИАГНОСТИКА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ И ЕЕ ПРИЧИНЫ

Анамнез. 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 ПЭ. Так, в исследовании А.О. Ozdemir et al., проведенном в 2008 г., маневр Вальсальвы перед инсультом повышал риск выявления ПЭ в 3,3 раза, ТГВ/ТЭЛА – в 4,4 раза, а длительное путешествие – в 8,8 раз [21]. В исследовании P.Y. Ng et al., опубликованном в 2018 г., наличие ООС ассоциировано с повышением риска послеоперационного инсульта при некардиохирургических операциях (отношение риска – 2,7), что также может быть опосредовано повышенной частотой ТГВ [65]. При сборе анамнеза важно обращать внимание на наличие мигрени (с аурой и без), т. к. известно, что у пациентов с КИ молодого/среднего возраста и мигренью вероятность обнаружения ООС составляет 79%, а при мигрени с аурой – 93%. Наличие последней может указывать на сочетание ООС с АМПП и выраженный ПЛШ – то есть на аномалию высокого риска. В этом отношении мигрень с аурой может быть не только подсказкой в поиске ООС, но и предиктором его клинической значимости [66, 67]. 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). Также наличие синдрома обструктивного апноэ сна связано с риском суправентрикулярной аритмии, что повышает кумулятивный риск инсульта у пациента с ООС [21, 68].

Особенности анамнеза, вызывающие подозрение в отношении ЛАВМ, включают соответствующие симптомы НГТ и/или легочной дисфункции. НГТ представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, основными проявлениями которого являются телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, а также геморрагический синдром. Диагностические критерии НГТ включают наличие рецидивирующих и спонтанных носовых кровотечений, телеангиэктазии кожи и слизистых в типичных местах (губы, полость рта, пальцы, нос), висцеральные АВМ (легочные, церебральные, печеночные), спинальные или желудочно-кишечные телеангиэктазии (с кровотечениями или без) и семейный анамнез [69, 70]. Наиболее частой жалобой

пациентов с ЛАВМ является одышка, возникающая при физической нагрузке. Клинические проявления ЛАВМ, помимо малосимптомной гипоксии, могут включать диспноэ, кровохарканье и спонтанный гемоторакс [71].

Паттерн МРТ при ПЭ. Характерный «эмболический паттерн» инфаркта на нейровизуализации повышает вероятность ПЭ. Он представляет собой либо поражение различных сосудистых бассейнов, либо территориальные инфаркты (кортикальные и кортико-субкортикальные поражения в одном артериальном бассейне). В исследовании E. Santamarina et al., выполненном в 2006 г., среди пациентов с КИ такой паттерн МРТ достоверно чаще встречался при наличии ООС с АМПП (44%), чем при изолированном ООС (26,2%) и отсутствии патологии МПП (29,8%) [72]. В исследовании K.W. Nam et al., опубликованном в 2019 г., также выявлено, что «массивный» ПЛШ ассоциирован с кортикальными инфарктами (отношение риска 15,8) и множественным характером поражения (отношение риска 5,2) [73]. В исследовании M. Jauss et al., проведенном в 2006 г., продемонстрировано, что множественное ишемическое поражение в бассейне задней циркуляции ассоциировано с наличием ООС [74]. Высокая частота ООС-ассоциированных вертебральнобазиллярных инсультов объясняется тем, что при маневре Вальсальвы скорость кровотока в задней системе циркуляции становится выше, чем в передней [75]. Также для инсульта при ООС более характерны небольшие размеры инфаркты (<1 см). Так, в исследовании J.W. Kim et al. мелкие инфаркты при КИ чаще встречались при наличии ПЛШ, чем без него (66,7% против 45,9%), что может объясняться «пропускающей способностью» ООС [76].

Ультразвуковые методы диагностики при ПЭ. Диагностика ООС, АМПП и ДМПП осуществляется при помощи двух ультразвуковых методов – трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) и ЧП-ЭхоКГ. Для выявления ООС ТТ-ЭхоКГ является наименее чувствительным методом, позволяющим визуализировать лишь каждую вторую аномалию, а проведение ЧП-ЭхоКГ обеспечивает примерно 90% чувствительность и 95% специфичность при сопоставлении с данными аутопсии [9, 77]. При ДМПП, напротив, ТТ-ЭхоКГ является высокоинформативной методикой (чувствительность 85% и специфичность 99%) [78]. Наибольшие диагностические трудности из-за низкой информативности ТТ-ЭхоКГ могут возникать у пациентов с ДМПП по типу *sinus venosus*, что требует проведения ЧП-ЭхоКГ и/или КТ сердца с контрастированием [79]. Аномалия сердца в виде АМПП также чаще диагностируется при ЧП-ЭхоКГ. В исследовании A. Mügge et al., проведенном в 1995 г., 47% случаев АМПП, выявленных на ЧП-ЭхоКГ, были пропущены при проведении ТТ-ЭхоКГ [46]. Таким образом, к важным преимуществам ЧП-ЭхоКГ относится возможность детальной визуализации МПП с оценкой ее анатомии, наличия ООС, ДМПП и АМПП, Евстахиева клапана и сети Киари. ЧП-ЭхоКГ также позволяет параллельно исключить другие проксимальные источники кардиоэм-

болии: атерому дуги аорты, тромб в ушке ЛП и атриопатию [9].

Для повышения чувствительности обеих методик эхокардиографии и оценки степени ПЛШ используется контрастное усиление путем внутривенного введения азрированного физиологического раствора (микропузырьковая проба или bubble test)¹ [77, 80–82]. Ввиду того, что ПЛШ на фоне ООО или ДМПП обычно является транзиторным и возникает лишь при повышении давления в правом предсердии, выполнение провокационных тестов (маневр Вальсальвы или мягкое надавливание на живот в течение 1020 сек при ограниченной коммуникации с пациентом) является обязательным элементом исследования [77, 83, 84].

Пузырьковая проба считается положительной при регистрации одного и более микропузырьков в левых камерах в течение 3–5 сердечных циклов после тугого заполнения правого предсердия. Позднее (после 5 сердечного цикла) появление микропузырьков в левых камерах может косвенно указывать на внесердечную локализацию шунта – ЛАВМ [77]. Тем не менее, использование в качестве диагностического критерия времени появления микропузырьков в левом предсердии является малоценным ориентиром. Достоверная дифференциация кардиального и пульмонального шунтов возможна только при их прямой визуализации [85].

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) с пузырьковой пробой обладает сопоставимой чувствительностью и меньшей специфичностью по сравнению с ЧП-ЭхоКГ и позволяет выявлять 90–100% ООО, идентифицированных при помощи ЧП-ЭхоКГ, и до 10% ООО, упущенных при проведении ЧП-ЭхоКГ (чувствительность 97%, специфичность 93%) [77, 86, 87]. Недостаток метода ТКДГ выражается в невозможности определения уровня шунта (внутри- или внесердечный). Кроме того, к его минусам можно отнести неудовлетворительную проницаемость темпоральных ультразвуковых окон или их полное отсутствие у пожилых пациентов: до 30% пожилых женщин имеют непроницаемое темпоральное ультразвуковое окно [88]. В таких случаях возможно использовать субокципитальный ультразвуковой доступ с регистрацией кровотока по вертебральным или базилярной артериям [89]. Преимущество ТКДГ с пузырьковой пробой состоит в легкости выполнения маневра Вальсальвы [87], а также в возможности оценки функциональной значимости ПЛШ путем количественного анализа сигналов от микропузырьков (High Intensity Transient Signals (HITS) [77, 90]. Градация объема шунта по данным ТКДГ распределяется согласно 5 степеням: 0-я степень – отсутствие HITS, 1-я степень – 1–10 HITS, 2-я степень – 11–25 HITS, 3-я степень – более 25 HITS (эффект «душа»), 4-я степень – «занавес». ПЛШ 3-ей и 4-ой степени считаются выраженными [90].

Диагностика ЛАВМ. «Золотым стандартом» в диагностике ЛАВМ является мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки в сочетании

с КТ-ангиопульмонографией. Благодаря высокому пространственному разрешению данные методики способны идентифицировать образования мелкого калибра [53, 91–93]. Часто заподозрить мальформацию позволяет рутинная рентгенография органов грудной клетки, однако в 10–40% случаев клинически значимые ЛАВМ остаются нераспознанными [19].

ДИАГНОСТИКА РЕЛЕВАНТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Предсердные тахикардии. Выявление предсердных тахикардий – важная часть комплексной оценки пациентов с ПЭ, способная изменить лечебную тактику из-за необходимости назначения антикоагулянтной и/или антиаритмической терапии и установления показаний для радиочастотной абляции субстрата аритмии. Всем пациентам с ДМПП, а также пациентам с ООО 65 лет и старше (или 55 лет и старше при наличии факторов риска ФП), рекомендуется длительный мониторинг ЭКГ [94]. Имплантация петлевого регистратора ЭКГ – трудно осуществимая опция в рутинной клинической практике, поэтому мы рекомендуем использование таргетного подхода, основанного на наличии маркеров предсердной кардиопатии [5].

ТГВ и ПЭ. ТГВ и тромбоз вен таза обнаруживается при углубленном обследовании (венография, МРТ вен таза) у 7–27% пациентов с ООО-ассоциированным инсультом [22], тогда как результат дуплексного сканирования вен ног в большинстве случаев остается отрицательным. Однако поскольку выявление тромбоза значительно повышает клиническую значимость ООО и меняет подходы к вторичной профилактике, на наш взгляд, при наличии ресурсов дуплексное сканирование вен нижних конечностей должно входить в протокол обследования всех пациентов с ПЛШ. МР-флебография таза целесообразна у пациентов с предшествующей операцией на органах данной локализации, а также наличия опухоли, развития ПЭ в раннем послеродовом периоде. При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на ПЭ с учетом высокой клинической значимости ТЭЛА, необходимо осуществлять активный поиск ее характерных симптомов [95]. Необходимо отметить, что оценка уровня D-димера не позволяет исключить транзиторный венозный тромбоз, т. к. данный показатель остается в пределах нормы у 85% пациентов с ишемическим инсультом на фоне ООО [96].

Тромбофилия. Тромбофилия, диагностируемая у каждого пятого пациента с ООО-ассоциированным инсультом, имеет существенное значение в его развитии. По данным наблюдений частота встречаемости дефицита протеина S составляет 32,1%, протеина С – 13,4%, анти-тромбина III – 11,2%, наличие антикардиолипидов антител имеет место в 21,6% случаев, мутации фактора Лейдена – 11,9%, а гена протромбина G20210A – 7,5% [97]. Учитывая высокую частоту тромбофилии у пациентов с ООО-ассоциированным инсультом, интенсивный скрининг представляется целесообразным, т. к. обнаружение

¹ Мехряков С.А. Микропузырьковая проба или bubble test. Видеоинструкция по выполнению микропузырьковой пробы. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=mOjPNVSDwUE&t=7s>

тромбофилии, в частности антифосфолипидного синдрома, может служить основанием для усиления антитромботической терапии [98]. Гипергомоцистеинемия у пациентов с ООО должна интерпретироваться с осторожностью, т.к. может быть не сопутствующим феноменом, а следствием наличия внутрисердечного шунта [99].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ ПРИ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

Оценка клинической значимости ООО. В настоящее время точная количественная оценка роли ООО в развитии инсульта невозможна [94]. Вероятно, патогенный потенциал ООО приобретает лишь при наличии факторов, способствующих тромбообразованию в венах нижних конечностей и/или маневре Вальсальвы.

Важным инструментом для определения клинической значимости ООО является шкала RoPE (Risk of Paradoxical Embolism), отражающая бремя традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, результат которой коррелирует с эффективностью эндоваскулярной профилактики ООО-ассоциированного инсульта, хотя ее применение является лишь частью комплексной индивидуальной оценки [100]. Не меньшая роль принадлежит оценке анатомо-функциональных маркеров высокого риска ООО: длина туннеля, гипермобильность МПП, наличие Евстахиева клапана и сети Хиари, а также выраженность ПЛШ (табл. 2) [101, 102].

Вторичная профилактика инсульта при ПЭ. Вторичная профилактика ишемического инсульта в результате ПЭ включает в себя две стратегии: эндоваскулярное и/или хирургическое лечение (выключение ПЛШ) и медикаментозная терапия (антитромботическая) (табл. 3) [12]. При ООО результаты шести рандомизированных клинических исследований (из них 4 позитивных – CLOSE, REDUCE, RESPECT и DEFENSE-PFO) продемонстрировали, что эндоваскулярная окклюзия в совокупности с длительным приемом антитромботических препаратов снижает риск повторного инсульта в сравнении с консервативной терапией (антитромбоцитарные или антикоагулянтные препараты) – 1,8% против 6% за 5 лет (отношение шансов 0,20). Показатель NNT (Number Needed to Treat) для профилактики 1 инсульта при ООО составляет 24,

при большом шунте – 18 и при наличии аневризмы МПП – 13 [9]. При ДМПП эндоваскулярная или хирургическая окклюзия направлена не только на профилактику повторных эмболий, но и на лечение проявлений сердечной недостаточности в виде одышки, снижения толерантности к нагрузкам. Решение о направлении на эндоваскулярное/хирургическое лечение должно иметь междисциплинарный характер с обязательным активным участием пациента [94]. Наиболее частым осложнением эндоваскулярной окклюзии служит послеоперационная ФП, которая возникает, как правило, в первые 4–6 недель после процедуры, имеет транзиторный характер и не снижает пользы от лечения [102, 103]. По данным российского многоцентрового исследования, посвященного окклюзии ООО, частота встречаемости «новой» ФП составила 1,6% [104].

В целом риск повторного инсульта после эндоваскулярного лечения ООО низок и равняется 1% в течение 12 лет наблюдения. К факторам повышенного риска рецидива инсульта относятся тромбофилия и наличие умеренного или выраженного резидуального шунта, что диктует необходимость контрольных исследований [94, 97, 105, 106]. При ДМПП после окклюзии пациенты сохраняют повышенный риск инсульта (отношение шансов до окклюзии – 2,5, через 5 лет после окклюзии – 1,8), что связано с более высоким, чем в общей популяции, уровнем предсердной эктопической активности. Так, суправентрикулярная аритмия, в том числе ФП, обуславливает 2/3 инсультов, произошедших в течение длительного наблюдения после окклюзии ДМПП. Таким образом, пациентам показан тщательный поиск ФП и/или трепетания предсердий как до, так и после выполнения окклюзии. Верификация аритмии позволяет изменить не только медикаментозную (назначение ПОАК или варфарина), но и хирургическую тактику лечения (окклюзия ушка левого предсердия при «открытой» операции на сердце, выполнение эндоваскулярной абляции субстрата аритмии до имплантации окклюдера, который закрывает транссептальный доступ для катетерного лечения ФП) [107, 108].

В случае отсутствия показаний к имплантации окклюдера при ООО медикаментозная стратегия профилактики повторного инсульта подразумевает назначение антиагрегантов или антикоагулянтов. Мета-анализ данных 16 исследований (n = 3951) продемонстрировал, что при-

● **Таблица 2.** Классификация ООО как потенциального источника кардиоэмболии

● **Table 2.** Classification of PFO as a potential source of cardioembolism

Риск ООО как причины эмболии	Характеристика	Причинно-следственная связь между ООО и ишемическим инсультом/ТИА с учетом шкалы RoPE	
		<7 б.	≥7 б.
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	Высоковероятная
Средний	(1) ООО + АМПП или (2) ООО + большой шунт	Возможная	Вероятная
Низкий	ООО с малым шунтом без АМПП	Маловероятная	Вероятная

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ООО – открытое овальное окно; АМПП – аневризма межпредсердной перегородки

менение оральных антикоагулянтов сопряжено с большим снижением риска повторного инсульта в сравнении с приемом антиагрегантов (отношение шансов: 0,65) [109]. С практической точки зрения назначение оральных антикоагулянтов с целью вторичной профилактики ООС-ассоциированного инсульта абсолютно обосновано при подтвержденном ТГВ и/или ТЭЛА, наличии тромбофилии высокого риска и ФП/ТП.

В последнее десятилетие методом выбора хирургического лечения пациентов с ЛАВМ стала интервенционная чрескожная катетерная эмболотерапия с помощью микроспиралей или других устройств [110–114]. Данные многочисленных публикаций свидетельствуют о том, что церебральные осложнения, включая инсульт и абсцесс головного мозга, могут возникать при ЛАВМ с диаметром питающей артерии <2–3 мм. Исходя из этого, рекомендуется закрытие мальформаций, удовлетворяющих данной характеристике, а также любой симптомной ЛАВМ. Кроме того, показано, что эмболизация всех ангиографически видимых ЛАВМ во время первоначальной процедуры значительно снижает необходимость повторного вмешательства и риск церебральных осложнений, связанных с легочными образованиями [92]. Альтернативным мето-

дом оперативного вмешательства является видеоторакоскопическая резекция, которая представлена в клиническом примере (рис. 4) [115, 116].

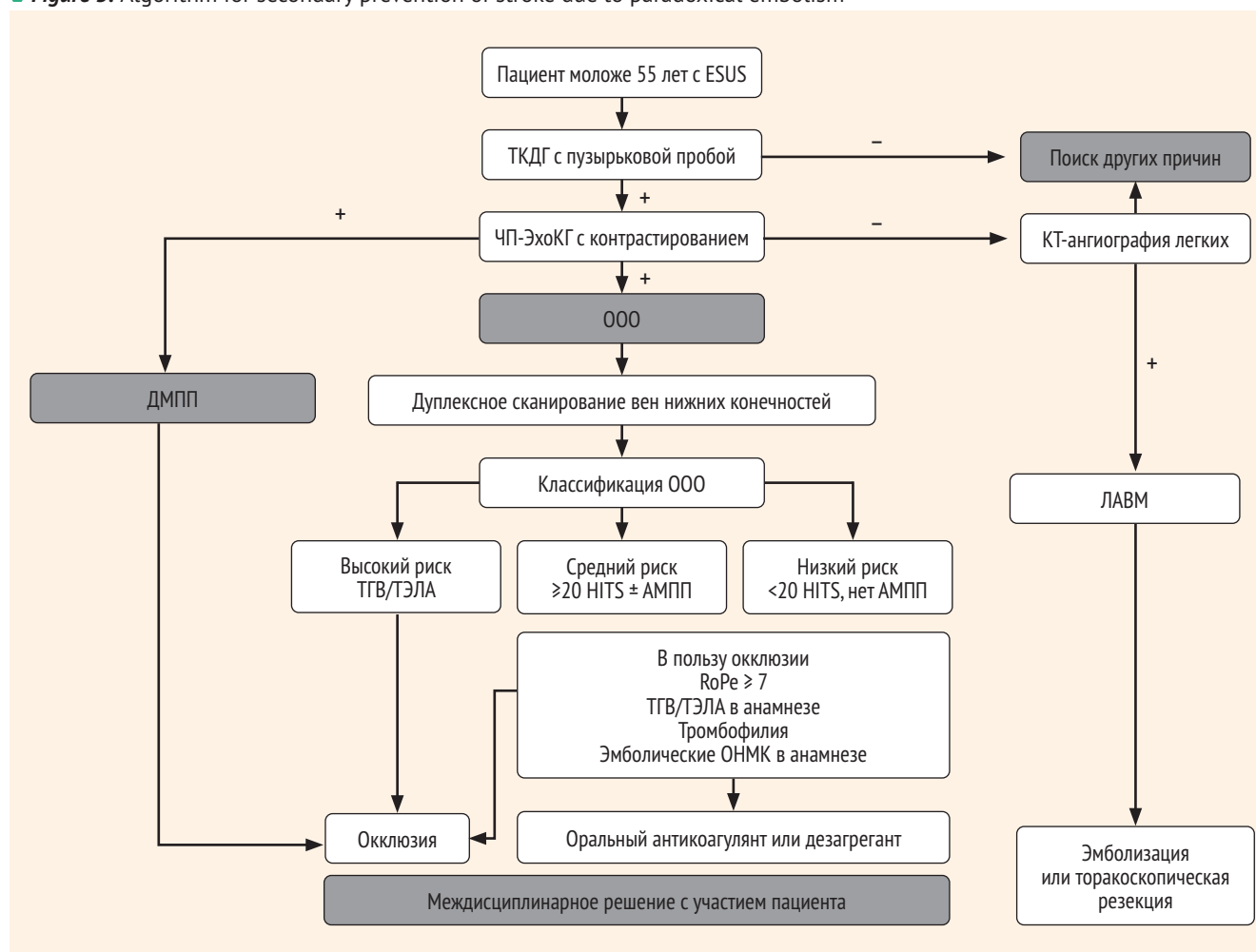
После оперативного лечения пациента с ЛАВМ выполнение повторной КТ-ангиопульмонографии должно быть рассмотрено через 6–12 мес., а затем должно проводиться через каждые 3 года [117]. Рекомендуемый интервал отсроченной ангиографической оценки может варьировать от 3-х до 5 лет в зависимости от исходных размеров мальформации, сложности эмболизации [92], риска рецидива.

Вопросы медикаментозной вторичной профилактики ЛАВМ-ассоциированного инсульта остаются дискуссионными. В каждом конкретном случае врач принимает сложное решение, балансируя между риском потенциального кровотечения или тромбоза. В большинстве случаев рекомендовано назначение антитромбоцитарной терапии, которая хорошо переносится даже пациентами с НГТ [118]. Антикоагулянты назначаются реже, однако могут быть рекомендованы в случае сопутствующей ФП, венозной тромбоэмболии либо наследственной коагулопатии. «Золотым стандартом» профилактики инсульта у пациентов с НГТ остается варфарин или низкомолеку-

● **Таблица 3.** Варианты хирургической вторичной профилактики при инсульте на фоне парадоксальной эмболии
● **Table 3.** Options for surgical secondary prevention in stroke with underlying paradoxical embolism

Нозология	Вмешательство	Показания (класс доказательности)	Особенности тактики ведения
ООО	Окклюдер	- Пациенты 18–60 лет при наличии характеристик ООС высокого риска (класс доказательности 2a по рекомендациям AHA/ASA, 2021), при ООС невысокого риска, но с наличием высокого показателя RoPE, эмболического инсульта и/или тромбоза глубоких вен в анамнезе или тромбофилии (класс доказательности 2b по рекомендациям AHA/ASA, 2021) [120] - Тщательно отобранные пациенты 18–65 лет с подтвержденным криптогенным инсультом, ТИА или системной эмболией, у которых по клиническим, анатомическим и нейровизуализационным данным предполагается высокая вероятность того, что ООС является причиной сосудистого события (согласно консенсусу ESC, 2019) [94]	- Двойная антитромбоцитарная терапия 1–6 мес. с последующим приемом АСК ≥ 5 лет (хотя показано, что прекращение приема АСК в более ранние сроки не увеличивает число рецидивов инсульта) - Контрольная ТКДГ и/или ТТ-ЭхоКГ для выявления резидуального ПЛШ
ДМПП	Окклюдер – опция выбора, технически осуществимая у 80% пациентов, в остальных случаях (техническая невозможность имплантации окклюдера, первичный ДМПП или ДМПП по типу <i>sinus venosus</i>) показано открытое кардиохирургическое вмешательство	ДМПП с подозрением на ПЭ (при исключении других причин) и отсутствием противопоказаний (например, тяжелая легочная гипертензия, дисфункция левого желудочка) (IIa по рекомендациям ESC, 2020) [121]	- Ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут с длительностью приема минимум 6 мес. - Контрольная ТКДГ и/или ТТ-ЭхоКГ для выявления резидуального ПЛШ - Мониторинг ЭКГ для выявления ФП
ЛАВМ	Эндоваскулярная эмболизация ЛАВМ микроспиралью или другими устройствами. При невозможности эмболизации – открытые операции с применением мини-доступа и видеоассистированной торакоскопии, реже – открытые операции путем торакотомии	Окклюзия всех видимых ЛАВМ (включая мальформации менее 2 мм) за один сеанс (1A по рекомендациям British Thoracic Society) [122]	Контрольная КТ-ангиопульмонография и/или ТКДГ и/или ТТ-ЭхоКГ для выявления резидуального ПЛШ через 6–12 мес. после вмешательства, далее каждые 3–5 лет При наличии незакрытых ЛАВМ и резидуального ПЛШ – антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия в зависимости от клинической ситуации

Рисунок 5. Алгоритм вторичной профилактики инсульта вследствие парадоксальной эмболии
Figure 5. Algorithm for secondary prevention of stroke due to paradoxical embolism



лярные гепарины, среди прямых пероральных антикоагулянтов назначение апиксабана ассоциировано с меньшим риском развития кровотечений, по сравнению с ривароксабаном [119], однако данные выводы получены на небольшой выборке пациентов и требуют дальнейшего изучения.

Алгоритм диагностики и вторичной профилактики инсульта вследствие ПЭ представлен на рис. 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭ служит важной причиной ишемического инсульта и ТИА у пациентов молодого возраста. Она может реализоваться через ООО (основной источник), ДМПП и ЛАВМ. При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на ПЭ следует учитывать факторы, связанные с маневром Вальсальвы, ТГВ/ТЭЛА или предрасполагающие к ним состояния или ситуации, а также симптомы НТГ (телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, геморрагический синдром) и ЛАВМ (одышка, кровохарканье). При подозрении на ПЭ необходимо проведение ступенчатого диагностического поиска, включающего ТКДГ с пузырьковой

пробой, ЧП-ЭхоКГ с контрастированием, а также КТ-ангиопульмонографию. Диагностика релевантных клинических состояний подразумевает поиск предсердных тахикардий, ТГВ и тромбофилии. Тогда как патогенетическая роль ДМПП и ЛАВМ в развитии эмболического криптогенного инсульта не подлежит сомнению, определение клинической значимости ООО должно проводиться с учетом ряда факторов, в числе которых наличие ТГВ/ТЭЛА, выраженность ПЛШ, присутствие АМПП, результат шкалы RoPE и факт выявления тромбофилии. Метод вторичной профилактики ишемического инсульта или ТИА на фоне ООО должен подбираться индивидуально в зависимости от клинической значимости аномалии и коморбидной патологии: эндоваскулярная окклюзия, антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия. Вторичная профилактика на фоне ДМПП и ЛАВМ включает такие хирургические методы, как эндоваскулярную окклюзию или открытое хирургическое вмешательство с последующим мониторингом их эффективности.

Поступила / Received 10.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2021
Принята в печать / Accepted 20.10.2021

- Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Дробаха В.Е., Мехряков С.А., Шестаков В.В. *Криптогенный инсульт*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 128 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128>.
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-14-21>.
- Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):333–340. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.024>.
- Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
- Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Собянин К.В. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):33–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-33-41>.
- Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(4):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
- Renna R., Pilato F., Profice P., Della Marca G., Broccolini A., Morosetti R. et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):e221–e227. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008>.
- Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):24–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>.
- Saver J.L., Mattle H.P., Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2018;49(6):1541–1548. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018153>.
- Mojadidi M.K., Zaman M.O., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Patel N.K., Agarwal N. et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):1035–1043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.059>.
- Кулеш А.А., Шестаков В.В. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-4-11>.
- Кулеш А.А., Огнерубов Д.В., Мехряков С.А., Меркулов Е.В., Сыромятникова Л.И., Терещенко А.С. и др. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):72–78. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-72-78>.
- Geva T., Martins J.D., Wald R.M. Atrial septal defects. *Lancet*. 2014;383(9932):1921–1932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62145-5).
- Naqvi N., McCarthy K. P., Ho S.Y. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis*. 2018;10(24 Suppl.):S2837–S2847. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.02.18>.
- Saric M., Armour A.C., Arnaout M.S., Chaudhry F.A., Grimm R.A., Kronzon I. et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(1):1–42. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.09.011>.
- Silvestry F.E., Cohen M.S., Armsby L.B., Burkule N.J., Fleishman C.E., Hijazi Z.M. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(8):910–958. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015>.
- Ewert P., Berger F., Vogel M., Dähnert I., Alexi-Meshkishvili V., Lange P.E. Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. *Heart*. 2000;84(3):327–331. <https://doi.org/10.1136/heart.84.3.327>.
- Nakayama M., Nawa T., Chonan T., Endo K., Morikawa S., Bando M. et al. Prevalence of Pulmonary Arteriovenous Malformations as Estimated by Low-Dose Thoracic CT Screening. *Intern Med*. 2012;51(13):1677–1681. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7305>.
- Saboo S.S., Chamrath M., Bhalla S., Park H., Sutphin P., Kay F. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):325–337. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.06.01>.
- Windecker S., Storteky S., Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):403–415. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.063>.
- Ozdemir A.O., Tamayo A., Munoz C., Dias B., Spence J.D. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci*. 2008;275(1-2):121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.018>.
- Zietz A., Sutter R., De Marchis G.M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Among Patients With a Cryptogenic Stroke Linked to Patent Foramen Ovale—A Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020;11:336. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00336>.
- 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):1000–1009. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80354-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80354-7).
- Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И. Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза insitu в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы. *Медицинский совет*. 2020;(2):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-132-136>.
- Nii T., Yoshikawa H., Okabe T., Tachibana I. Septic pulmonary and systemic embolism in tricuspid endocarditis. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206569. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206569>.
- Cramer S.C., Rordorf G., Maki J.H., Kramer L.A., Grotta J.C., Burgin W.S. et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004;35(1):46–50. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB>.
- DeSimone C.V., Friedman P.A., Noheria A., Patel N.A., DeSimone D. C., Bdeir S. et al. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation*. 2013;128(13):1433–1441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003540>.
- Moradi M., Adeli M. Brain abscess as the first manifestation of pulmonary arteriovenous malformation: A case report. *Adv Biomed Res*. 2014;3:28. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124677>.
- Timon C., Keady C., Murphy C.G. Fat Embolism Syndrome – A Qualitative Review of its Incidence, Presentation, Pathogenesis and Management. *Malays Orthop J*. 2021;15(1):1–11. <https://doi.org/10.5704/MOJ.2103.001>.
- McCarthy C.J., Behraves S., Naidu S.G., Oklu R. Air Embolism: Practical Tips for Prevention and Treatment. *J Clin Med*. 2016;5(11):93. <https://doi.org/10.3390/jcm5110093>.
- Meier B., Frank B., Wahl A., Diener H.C. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J*. 2012;33(6):705–713b. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr443>.
- Koutroulou I., Tsivgoulis G., Tsilikakis D., Karacostas D., Grigoriadis N., Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2020;11:281. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00281>.
- 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. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>.
- Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., Granger C.B., Bernstein R.A., Uchiyama S. et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>.
- Hart R.G., Sharma M., Mundt H., Kasner S.E., Bangdiwala S.I., Berkowitz S.D. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>.
- Yetkin E., Atalay H., Ileri M. Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *Int J Cardiol*. 2016;223:656–659. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.220>.
- Pearson A.C., Nagelhout D., Castello R., Gomez C.R., Labovitz A.J. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(5):1223–1229. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90539-L](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90539-L).
- Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I., Gentile F., Whisnant J.P., Sicks J.D. et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*. 1999;99(15):1942–1944. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.15.1942>.
- Cabanes L., Mas J.L., Cohen A., Amarenco P., Cabanes P.A., Oubary P. et al. 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. *Stroke*. 1993;24(12):1865–1873. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.12.1865>.
- Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):24–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>.
- Elgendy A.Y., Saver J.L., Amin Z., Boudoulas K.D., Carroll J.D., Elgendy I.Y. et al. Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential

- Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. *AMA Neurol.* 2020;77(7):878–886. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0458>.
42. Мехряков С.А., Кулеш А.А., Покаленко Е.А., Сыромятникова Л.И., Куликова С.П., Дробаха В.Е. и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):13–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-13-21>.
43. Ioannidis S.G., Mitsias P.D. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol.* 2020;11:567. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00567>.
44. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890–1900. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7).
45. Lindsey J.B., Hillis L.D. Clinical update: atrial septal defects in adults. *Lancet.* 2007;369(9569):1244–1246. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60576-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60576-5).
46. Mügge A., Daniel W.G., Angermann C., Spes C., Khandheria B.K., Kronzon I. et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation.* 1995;91(11):2785–2792. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2785>.
47. Bannan A., Shen R., Silvestry F.E., Herrmann H.C. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(7):1066–1069. <https://doi.org/10.1002/ccd.22170>.
48. Leppert M., Poisson S.N., Carroll J.D. Atrial Septal Defects and Cardioembolic Strokes. *Cardiol Clin.* 2016;34(2):225–230. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.004>.
49. Gatzoulis M.A., Freeman M.A., Siu S.C., Webb G.D., Harris L. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med.* 1999;340(11):839–846. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401103>.
50. Berger F., Vogel M., Kramer A., Alexi-Meskishvili V., Weng Y., Lange P.E., Hetzer R. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):75–78. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00478-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00478-6).
51. Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115(8):1039–1050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386>.
52. Cottin V., Chinot T., Lavolé A., Corre R., Marchand E., Reynaud-Gaubert M. et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):1–17. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31802f8da1>.
53. Contegiacomo A., Del Ciello A., Rella R., Attempati N., Coppolino D., Larici A.R. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know. *Radiol Med.* 2019;124(10):973–988. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01051-7>.
54. Elmali M., Akan H., Findik S., Kale M., Celenk C. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Associated With Pulmonary Arteriovenous Malformations Presenting as Hemothorax. *J Thorac Imaging.* 2008;23(4):295–297. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181820867>.
55. Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2004;363(9419):1461–1468. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16107-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16107-2).
56. Wong H.H., Chan R.P., Klatt R., Faughnan M.E. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J.* 2011;38(2):368–375. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075110>.
57. Bosher L.H. Jr, Blake D.A., Byrd B.R. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. *Surgery.* 1959;45(1):91–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13624986>.
58. Vorselaars V.M., Velthuis S., Snijder R.J., Westermann C.J., Vos J.A., Mager J.J., Post M.C. Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1750–1757. <https://doi.org/10.1183/13993003.01588-2015>.
59. Horner S., Niederkorn K., Gatteringer T., Furtner M., Topkian R., Lang W. et al. Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *J Neurol.* 2013;260(1):260–267. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6629-9>.
60. Topiwala K.K., Patel S.D., Pervaz M., Shovlin C.L., Alberts M.J. Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Arteriovenous Fistulas. *Stroke.* 2021;52(7):e311–e315. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032073>.
61. Velthuis S., Buscarini E., van Gent M.W.F., Gazzaniga P., Manfredi G., Danesino C. et al. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. *Chest.* 2013;144(2):542–548. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1599>.
62. Pareés I., Horga A., Santamarina E., Mendióroz M., Fernández-Cádenas I., del Río-Espinola A., Alvarez-Sabin J. Stroke after prolonged air travel associated with a pulmonary arteriovenous malformation. *J Neurol Sci.* 2010;292(1-2):99–100. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.019>.
63. Yassi N., Yan B., Dowling R., Mitchell P.J. A rare cause of embolic stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(5):1245–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037>.
64. Zanati Bazan S.G., Braga G.P., Luvizutto G.J., Trindade A.P., Pontes-Neto O.M., Bazan R. Bihemispheric Paradoxical Cerebral Embolism in a Patient with Pulmonary Thromboembolism and Presumptive Fistula Right-to-Left Shunt. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(6):e95–e97. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.038>.
65. Ng P.Y., Ng A.K., Subramaniam B., Burns S.M., Herisson F., Timm F.P. et al. Association of Preoperatively Diagnosed Patent Foramen Ovale With Perioperative Ischemic Stroke. *JAMA.* 2018;319(5):452–462. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21899>.
66. Snijder R.J., Luermans J.G., de Heij A.H., Thijs V., Schonewille W.J., Van De Bruene A., Swaans M.J. et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12):e003771. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003771>.
67. West B.H., Noureddin N., Mamzhi Y., Low C.G., Coluzzi A.C., Shih E.J. et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke.* 2018;49(5):1123–1128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020160>.
68. Guchlerner M., Kardos P., Liss-Koch E., Franke J., Wunderlich N., Bertog S., Sievert H. PFO and right-to-left shunting in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(4):375–380. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2026>.
69. Faughnan M.E., Mager J.J., Hets S.W., Palda V.A., Lang-Robertson K., Buscarini E. et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989–1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>.
70. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E., Faughnan M.E., Hyland R.H., Westermann C.J. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66–67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p).
71. Holden V.K., Shah N.G., Verceles A.C. Implications of an Incidental Pulmonary Arteriovenous Malformation. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(1):2324709616637190. <https://doi.org/10.1177/2324709616637190>.
72. Santamarina E., González-Alujas M.T., Muñoz V., Rovira A., Rubiera M., Ribó M. et al. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging.* 2006;16(4):334–340. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00056.x>.
73. Nam K.W., Guk H.S., Kwon H.M., Lee Y.S. Diffusion-Weighted Imaging Patterns According to the Right-to-Left Shunt Amount in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2019;48(1-2):45–52. <https://doi.org/10.1159/000502882>.
74. Jauss M., Wessels T., Trittmacher S., Allendorfer J., Kaps M. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke.* 2006;37(8):2159–2161. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000231645.22128.ab>.
75. Hayashida K., Fukuchi K., Inubushi M., Fukushima K., Imakita S., Kimura K. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Talsalva radionuclide venography. *J Nucl Med.* 2001;42(6):859–863. <https://jnm.snmjournals.org/content/42/6/859.long>.
76. Kim J.W., Kim S.J., Yoon C.W., Park C.H., Kang K.W., Kim S.K. et al. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study. *Int J Stroke.* 2013;8(8):657–662. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00846.x>.
77. Mahmoud A.N., Elgendy I.Y., Agarwal N., Tobis J.M., Mojadidi M.K. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(4):495–504. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.05.002>.
78. Gutgesell H.P., Huhta J.C., Latson L.A., Huffines D., McNamara D.G. Accuracy of two-dimensional echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 1985;55(5):514–518. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90237-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90237-1).
79. Cakmak S., Goldman C., Bozio A., Nighoghossian N., Derex L., Trouillas P. Sinus venosus-type atrial septal defect: a rare curable cause of recurrent transient neurological deficits. *Stroke.* 2006;37(9):2385–2386. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000236635.44539.d4>.
80. Mojadidi M.K., Gevorgyan R., Tobis J.M. A comparison of methods to detect and quantitate PFO: TCD, TTE, ICE and TEE. In: Amin Z., Tobis J.M., Sievert H., Carroll J. (eds.). *Patent Foramen Ovale*. London: Springer; 2015. pp. 55–65. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-4987-3_7.
81. Mojadidi M.K., Zhang L., Chugh Y., Eshtehardi P., Hovnanians N., Gevorgyan R. et al. Transcranial Doppler: does addition of blood to

- agitated saline affect sensitivity for detecting cardiac right-to-left shunt? *Echocardiography*. 2016;33(8):1219–1227. <https://doi.org/10.1111/echo.13231>.
82. Fan S., Nagai T., Luo H., Ahar S., Naqvi T., Birnbaum Y. et al. Superiority of the combination of blood and agitated saline for routine contrast enhancement. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:94–98. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(99\)70120-3](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(99)70120-3).
 83. Sun Y.P., Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016;80(8):1665–1673. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0534>.
 84. Bang O.Y., Lee M.J., Ryoo S., Kim S.J., Kim J.W. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke*. 2015;17(3):229–237. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.3.229>.
 85. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T., McCulloch M.L., Mulvagh S.L., Olson J.J. et al. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: A Focused Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):794–810. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.011>.
 86. Katsanos A.H., Psaltopoulou T., Sergentanis T.N., Frogoudaki A., Vrettou A.R., Ikonomidis I. et al. 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. *Ann Neurol*. 2016;79(4):625–635. <https://doi.org/10.1002/ana.24609>.
 87. Droste D.W., Lakemeier S., Wichter T., Stypmann J., Dittrich R., Ritter M. et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002;33(9):2211–2216. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000027884.03365.ac>.
 88. Hoksbergen A.W., Legemate D.A., Ubbink D.T., Jacobs M.J. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke*. 1999;30(7):1450–1455. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1450>.
 89. Del Sette M., Dini L., Rizzi D., Sugo A., Albano B., Gandolfo C. Diagnosis of Right-to-Left Shunt With Transcranial Doppler and Vertebrobasilar Recording. *Stroke*. 2007;38(8):2254–2256. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.479485>.
 90. Serena J., Segura T., Perez-Ayuso M.J., Bassaganyas J., Molins A., Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke*. 1998;29(7):1322–1328. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.7.1322>.
 91. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Чететкин А.О., Каршиева А.Р., Абугов С.А. и др. Легочный артериовенозный шунт – причина рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):107–113. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091107>.
 92. Majumdar Sh., McWilliams J.P. Approach to pulmonary arteriovenous malformation: A comprehensive update. *J Clin Med*. 2020;9(6):1927. <https://doi.org/10.3390/jcm9061927>.
 93. Чететкин А.О., Каршиева А.Р., Кравченко М.А., Белопасова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Легочный артерио-венозный шунт как причина парадоксальной церебральной эмболии: возможности ультразвуковой диагностики. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;(53):162–164. <https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164>.
 94. Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F., Louis Mas J., Meier B., Scacciarella P. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–3195. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>.
 95. Le Moigne E., Timsit S., Ben Salem D., Didier R., Jobic Y., Paleiron N. et al. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):756–763. <https://doi.org/10.7326/M18-3485>.
 96. Kim Y.D., Song D., Nam H.S., Lee K., Yoo J., Hong G.R. et al. D-dimer for prediction of long-term outcome in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):614–622. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1040>.
 97. Liu K., Song B., Palacios I.F., Inglessis-Azuaje I., Deng W., McMullin D. et al. Patent Foramen Ovale Attributable Cryptogenic Embolism With Thrombophilia Has Higher Risk for Recurrence and Responds to Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(23):2745–2752. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.059>.
 98. Salehi Omran S., Hartman A., Zakai N.A., Navi B.B. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What?. *Stroke*. 2021;52(5):1874–1884. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360>.
 99. Deng W., McMullin D., Inglessis-Azuaje I., Locascio J.J., Palacios I.F., Buonanno F.S. et al. Effect of Patent Foramen Ovale Closure After Stroke on Circulatory Biomarkers. *Neurology*. 2021;97(2):e203–e214. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012188>.
 100. Kent D.M., Saver J.L., Ruthazer R., Furlan A.J., Reisman M., Carroll J.D. et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. 2020;51(10):3119–3123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029350>.
 101. Nakayama R., Takaya Y., Akagi T., Watanabe N., Ikeda M., Nakagawa K. et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(7):811–816. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.03.021>.
 102. Elgendy A.Y., Elgendy I.Y., Mojaddidi M.K., Mahmoud A.N., Barry J.S., Jneid H. et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2019;14(17):1788–1790. <https://doi.org/10.4244/eij-d-18-00767>.
 103. Varotto L., Bregolin J., Paccanaro M., De Boni A., Bonanno C., Perini F. Network meta-analysis on patent foramen ovale: is a stroke or atrial fibrillation worse?. *Neurol Sci*. 2021;42(1):101–109. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04922-4>.
 104. Огнерубов Д.В., Терещенко А.С., Самко А.Н., Арутюнян Г.К., Сивакова О.А., Певзнер Д.В. и др. Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: первые результаты российского многоцентрового исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):26–32. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-26-32>.
 105. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C., Côté J.M., Asmarats L., Côté M., Rodés-Cabau J. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):278–287. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.061>.
 106. Deng W., Yin S., McMullin D., Inglessis-Azuaje I., Elmariyah S., Hung J. et al. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):717–725. <https://doi.org/10.7326/M19-3583>.
 107. Hoffmann A., Chockalingam P., Balint O.H., Dadashev A., Dimopoulos K., Engel R. et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:1223–1226. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.196147>.
 108. Nyboe C., Olsen M.S., Nielsen-Kudsk J.E., Hjortdal V.E. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and long-term effect of closure. *Heart*. 2015;101:706–711. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306552>.
 109. Angelini F., Fortuni F., Tsigoulis G., Agnelli G., Bocchino P.P., Franchin L. et al. Comparison of antithrombotic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(5):987–993. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07068-9>.
 110. Бобров Е.И. Артериовенозные фистулы лёгких: диагностика и эндоваскулярное лечение. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2003;2(3):11–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13074540>.
 111. Pereira-da-Silva T., Martins J.D., de Sousa L., Fiarresga A., Trigo Pereira C., Cruz Ferreira R., Ferreira Pinto F. Percutaneous occlusion of vascular malformations in pediatric and adult patients: 20-year experience of a single center. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(2):E62–E68. <https://doi.org/10.1002/ccd.26220>.
 112. Noble S., Perren F., Roffi M. Cryptogenic stroke with right-to-left shunt and no patent foramen ovale. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(6-7):418–419. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.07.004>.
 113. Barbaryan A., Bailuc S., Raqeeq M.W., Kak M., Derani L., Mirakhimov A.E. Wake-Up Call: Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Am J Med*. 2017;130(3):290–292. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.021>.
 114. Patti G., D'Antonio L., Sedati P., Mega S., Di Sciascio G. Percutaneous closure of a pulmonary arteriovenous malformation in young patient with cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):e26–e27. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.11.016>.
 115. Ishikawa Y., Yamanaka K., Nishii T., Fujiki K., Rino Y., Maehara T. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary arteriovenous malformations: report of five cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(4):187–190. <https://doi.org/10.1007/s11748-007-0215-6>.
 116. Nakamura H., Miwa K., Haruki T., Adachi Y., Fujioka S., Taniguchi Y. Pulmonary arteriovenous fistula with cerebral infarction successfully treated by video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14(1):35–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292739/>.
 117. Faughnan M., Palda V., Garcia-Tsao G., Geischoff U., McDonald J., Proctor D. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48:73–87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>.
 118. Devlin H.L., Hosman A.E., Shovlin C.L. Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2013;368(9):876–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1213554>.

119. Shovlin C.L., Millar C.M., Droege F., Kjeldsen A., Manfredi G., Suppressa P. et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):210. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1179-1>.
120. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
121. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>.
122. Shovlin C.L., Condliffe R., Donaldson J.W., Kiely D.G., Wort S.J. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017;72(12):1154–1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210764>.

References

1. Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Drobakha V.E., Mekhryakov S.A., Shestakov V.V. *Cryptogenic stroke*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2020. 128 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128>.
2. Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-14-21>.
3. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):333–340. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.024>.
4. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
5. Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Sobyanyin K.V. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-33-41>.
6. Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;4(7):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
7. Renna R., Pilato F., Profice P., Della Marca G., Broccolini A., Morosetti R. et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):e221–e227. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008>.
8. Kulesh A.A., Nurieva Yu.A., Syromyatnikova L.I. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>.
9. Saver J.L., Mattle H.P., Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke.* 2018;49(6):1541–1548. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018153>.
10. Mojadidi M.K., Zaman M.O., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Patel N.K., Agarwal N. et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):1035–1043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.059>.
11. Kulesh A.A., Shestakov V.V. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-4-11>.
12. Kulesh A.A., Ognerubov D.V., Mekhryakov S.A., Merkulov E.V., Syromyatnikova L.I., Tereshchenko A.S., et al. Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-72-78>.
13. Geva T., Martins J.D., Wald R.M. Atrial septal defects. *Lancet.* 2014;383(9932):1921–1932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62145-5).
14. Naqvi N., McCarthy K. P., Ho S.Y. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis.* 2018;10(24 Suppl.):S2837–S2847. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.02.18>.
15. Saric M., Armour A.C., Arnaout M.S., Chaudhry F.A., Grimm R.A., Kronzon I. et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.09.011>.
16. Silvestry F.E., Cohen M.S., Armsby L.B., Burkule N.J., Fleishman C.E., Hijazi Z.M. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(8):910–958. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015>.
17. Ewert P., Berger F., Vogel M., Dähnert I., Alexi-Meskishvili V., Lange P.E. Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. *Heart.* 2000;84(3):327–331. <https://doi.org/10.1136/heart.84.3.327>.
18. Nakayama M., Nawa T., Chonan T., Endo K., Morikawa S., Bando M. et al. Prevalence of Pulmonary Arteriovenous Malformations as Estimated by Low-Dose Thoracic CT Screening. *Intern Med.* 2012;51(13):1677–1681. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7305>.
19. Saboo S.S., Chamarthy M., Bhalla S., Park H., Sutphin P., Kay F. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):325–337. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.06.01>.
20. Windecker S., Stortecky S., Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(4):403–415. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.063>.
21. Ozdemir A.O., Tamayo A., Munoz C., Dias B., Spence J.D. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci.* 2008;275(1-2):121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.018>.
22. Zietz A., Sutter R., De Marchis G.M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Among Patients With a Cryptogenic Stroke Linked to Patent Foramen Ovale-A Review of the Literature. *Front Neurol.* 2020;11:336. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00336>.
23. 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):1000–1009. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80354-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80354-7).
24. Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I. Ischemic stroke on the background of probable in situ thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(2):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-132-136>.
25. Nii T., Yoshikawa H., Okabe T., Tachibana I. Septic pulmonary and systemic embolism in tricuspid endocarditis. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014206569. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206569>.
26. Cramer S.C., Rordorf G., Maki J.H., Kramer L.A., Grotta J.C., Burgin W.S. et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke.* 2004;35(1):46–50. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB>.
27. DeSimone C. V., Friedman P.A., Noheria A., Patel N.A., DeSimone D. C., Bdeir S. et al. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation.* 2013;128(13):1433–1441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003540>.
28. Moradi M., Adeli M. Brain abscess as the first manifestation of pulmonary arteriovenous malformation: A case report. *Adv Biomed Res.* 2014;3:28. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124677>.
29. Timon C., Keady C., Murphy C.G. Fat Embolism Syndrome – A Qualitative Review of its Incidence, Presentation, Pathogenesis and Management. *Malays Orthop J.* 2021;15(1):1–11. <https://doi.org/10.5704/MOJ.2103.001>.
30. McCarthy C. J., Behraves S., Naidu S.G., Oklu R. Air Embolism: Practical Tips for Prevention and Treatment. *J Clin Med.* 2016;5(11):93. <https://doi.org/10.3390/jcm5110093>.
31. Meier B., Frank B., Wahl A., Diener H.C. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J.* 2012;33(6):705–713b. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr443>.
32. Koutroulou I., Tsivgoulis G., Tsalikakis D., Karacostas D., Grigoriadis N., Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol.* 2020;11:281. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00281>.
33. 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. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>.
34. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., Granger C.B., Bernstein R.A., Uchiyama S. et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke

- of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>.
35. Hart R.G., Sharma M., Mundt H., Kasner S.E., Bangdiwala S.I., Berkowitz S.D. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>.
 36. Yetkin E., Atalay H., Ileri M. Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *Int J Cardiol*. 2016;223:656–659. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.220>.
 37. Pearson A.C., Nagelhout D., Castello R., Gomez C.R., Labovitz A.J. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(5):1223–1229. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90539-L](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90539-L).
 38. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I., Gentile F., Whisnant J.P., Sicks J.D. et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*. 1999;99(15):1942–1944. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.15.1942>.
 39. Cabanes L., Mas J.L., Cohen A., Amarenco P., Cabanes P.A., Oubary P. et al. 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. *Stroke*. 1993;24(12):1865–1873. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.12.1865>.
 40. Kulesh A.A., Nuriyeva Yu.A., Syromyatnikova L.I. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):24–30. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>.
 41. Elgendy A.Y., Saver J.L., Amin Z., Boudoulas K.D., Carroll J.D., Elgendy I.Y. et al. Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):878–886. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0458>.
 42. Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Pokalenko E.A., Syromyatnikova L.I., Kulikova S.P., Drobakha V.E. et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):13–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-13-21>.
 43. Ioannidis S.G., Mitsias P.D. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol*. 2020;11:567. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00567>.
 44. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7).
 45. Lindsey J.B., Hillis L.D. Clinical update: atrial septal defects in adults. *Lancet*. 2007;369(9569):1244–1246. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60576-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60576-5).
 46. Mügge A., Daniel W.G., Angermann C., Spes C., Khandheria B.K., Kronzon I. et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995;91(11):2785–2792. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2785>.
 47. Bannan A., Shen R., Silvestry F.E., Herrmann H.C. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(7):1066–1069. <https://doi.org/10.1002/ccd.22170>.
 48. Leppert M., Poisson S.N., Carroll J.D. Atrial Septal Defects and Cardioembolic Strokes. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):225–230. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.004>.
 49. Gatzoulis M.A., Freeman M.A., Siu S.C., Webb G.D., Harris L. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med*. 1999;340(11):839–846. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401105>.
 50. Berger F., Vogel M., Kramer A., Alexi-Meskishvili V., Weng Y., Lange P.E., Hetzer R. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(1):75–78. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00478-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00478-6).
 51. Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115(8):1039–1050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386>.
 52. Cottin V., Chinot T., Lavalé A., Corre R., Marchand E., Reynaud-Gaubert M. et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):1–17. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31802f8da1>.
 53. Contegiacomo A., Del Ciello A., Rella R., Attempati N., Coppolino D., Larici A.R. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know. *Radiol Med*. 2019;124(10):973–988. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01051-7>.
 54. Elmalı M., Akan H., Findik S., Kale M., Celenk C. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Associated With Pulmonary Arteriovenous Malformations Presenting as Hemothorax. *J Thorac Imaging*. 2008;23(4):295–297. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181820867>.
 55. Hoepfer I.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363(9419):1461–1468. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16107-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16107-2).
 56. Wong H.H., Chan R.P., Klatt R., Faughnan M.E. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J*. 2011;38(2):368–375. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075110>.
 57. Bosher L.H. Jr, Blake D.A., Byrd B.R. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. *Surgery*. 1959;45(1):91–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13624986>.
 58. Vorselaars V.M., Velthuis S., Snijder R.J., Westermann C.J., Vos J.A., Mager J.J., Post M.C. Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1750–1757. <https://doi.org/10.1183/13993003.01588-2015>.
 59. Horner S., Niederkorn K., Gattringer T., Furtner M., Topkian R., Lang W. et al. Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *J Neurol*. 2013;260(1):260–267. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6629-9>.
 60. Topiwala K.K., Patel S.D., Pervaz M., Shovlin C.L., Alberts M.J. Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Arteriovenous Fistulas. *Stroke*. 2021;52(7):e311–e315. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032073>.
 61. Velthuis S., Buscarini E., van Gent M.W.F., Gazzaniga P., Manfredi G., Danesino C. et al. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. *Chest*. 2013;144(2):542–548. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1599>.
 62. Pareés I., Horga A., Santamarina E., Mendióroz M., Fernández-Cádenas I., del Río-Espínola A., Alvarez-Sabín J. Stroke after prolonged air travel associated with a pulmonary arteriovenous malformation. *J Neurol Sci*. 2010;292(1-2):99–100. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.019>.
 63. Yassi N., Yan B., Dowling R., Mitchell P.J. A rare cause of embolic stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1245–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037>.
 64. Zanati Bazan S.G., Braga G.P., Luvizutto G.J., Trindade A.P., Pontes-Neto O.M., Bazan R. Bihemispheric Paradoxical Cerebral Embolism in a Patient with Pulmonary Thromboembolism and Presumptive Fistula Right-to-Left Shunt. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(6):e95–e97. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.038>.
 65. Ng P.Y., Ng A.K., Subramaniam B., Burns S.M., Herisson F., Timm F.P. et al. Association of Preoperatively Diagnosed Patent Foramen Ovale With Perioperative Ischemic Stroke. *JAMA*. 2018;319(5):452–462. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21899>.
 66. Snijder R.J., Luermans J.G., de Heij A.H., Thijs V., Schonewille W.J., Van De Bruaene A., Swaans M.J. et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):e003771. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003771>.
 67. West B.H., Noureddin N., Mamzhi Y., Low C.G., Coluzzi A.C., Shih E.J. et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1123–1128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020160>.
 68. Guchlerner M., Kardos P., Liss-Koch E., Franke J., Wunderlich N., Bertog S., Sievert H. PFO and right-to-left shunting in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(4):375–380. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2026>.
 69. Faughnan M.E., Mager J.J., Hetts S.W., Palda V.A., Lang-Robertson K., Buscarini E. et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):989–1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>.
 70. Shovlin C.L., Guttacher A.E., Buscarini E., Faughnan M.E., Hyland R.H., Westermann C.J. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66–67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p).
 71. Holden V.K., Shah N.G., Verceles A.C. Implications of an Incidental Pulmonary Arteriovenous Malformation. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2016;4(1):2324709616637190. <https://doi.org/10.1177/2324709616637190>.
 72. Santamarina E., González-Alujas M.T., Muñoz V., Rovira A., Rubiera M., Ribó M. et al. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging*. 2006;16(4):334–340. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00056.x>.
 73. Nam K.W., Guk H.S., Kwon H.M., Lee Y.S. Diffusion-Weighted Imaging Patterns According to the Right-to-Left Shunt Amount in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(1-2):45–52. <https://doi.org/10.1159/000502882>.

74. Jauss M., Wessels T., Trittmacher S., Allendorfer J., Kaps M. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke*. 2006;37(8):2159–2161. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000231645.22128.ab>.
75. Hayashida K., Fukuchi K., Inubushi M., Fukushima K., Imakita S., Kimura K. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography. *J Nucl Med*. 2001;42(6):859–863. <https://jnm.snmjournals.org/content/42/6/859.long>.
76. Kim J.W., Kim S.J., Yoon C.W., Park C.H., Kang K.W., Kim S.K. et al. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study. *Int J Stroke*. 2013;8(8):657–662. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00846.x>.
77. Mahmoud A.N., Elgendy I.Y., Agarwal N., Tobis J.M., Mojadidi M.K. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6(4):495–504. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.05.002>.
78. Gutgesell H.P., Huhta J.C., Latson L.A., Hufnagel D., McNamara D.G. Accuracy of two-dimensional echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1985;55(5):514–518. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90237-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90237-1).
79. Cakmak S., Goldman C., Bozio A., Nighoghossian N., Derex L., Trouillas P. Sinus venosus-type atrial septal defect: a rare curable cause of recurrent transient neurological deficits. *Stroke*. 2006;37(9):2385–2386. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000236635.44539.d4>.
80. Mojadidi M.K., Gevorgyan R., Tobis J.M. A comparison of methods to detect and quantitate PFO: TCD, TTE, ICE and TEE. In: Amin Z., Tobis J.M., Sievert H., Carroll J. (eds.). *Patent Foramen Ovale*. London: Springer; 2015. pp. 55–65. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-4987-3_7.
81. Mojadidi M.K., Zhang L., Chugh Y., Eshetehardi P., Hovnanians N., Gevorgyan R. et al. Transcranial Doppler: does addition of blood to agitated saline affect sensitivity for detecting cardiac right-to-left shunt? *Echocardiography*. 2016;33(8):1219–1227. <https://doi.org/10.1111/echo.13231>.
82. Fan S., Nagai T., Luo H., Atar S., Naqvi T., Birnbaum Y. et al. Superiority of the combination of blood and agitated saline for routine contrast enhancement. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:94–98. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(99\)70120-3](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(99)70120-3).
83. Sun Y.P., Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016;80(8):1665–1673. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0534>.
84. Bang O.Y., Lee M.J., Ryoo S., Kim S.J., Kim J.W. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke*. 2015;17(3):229–237. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.3.229>.
85. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik I.T., McCulloch M. L., Mulvagh S.L., Olson J.J. et al. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: A Focused Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):794–810. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.011>.
86. Katsanos A.H., Psaltopoulou T., Sargentanis T.N., Frogoudaki A., Vrettou A.R., Ikonomidis I. et al. 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. *Ann Neurol*. 2016;79(4):625–635. <https://doi.org/10.1002/ana.24609>.
87. Droste D.W., Lakemeier S., Wichter T., Stypmann J., Dittich R., Ritter M. et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002;33(9):2211–2216. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000027884.03365.ac>.
88. Hoksbergen A.W., Legemate D.A., Ubbink D.T., Jacobs M.J. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke*. 1999;30(7):1450–1455. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1450>.
89. Del Sette M., Dini L., Rizzi D., Sugo A., Albano B., Gandolfo C. Diagnosis of Right-to-Left Shunt With Transcranial Doppler and Vertebralbasilar Recording. *Stroke*. 2007;38(8):2254–2256. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.479485>.
90. Serena J., Segura T., Perez-Ayuso M.J., Bassaganyas J., Molins A., Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke*. 1998;29(7):1322–1328. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.7.1322>.
91. Belopasova A.V., Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Abugov S.A. et al. Pulmonary arteriovenous shunt – a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(9):107–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091107>.
92. Majumdar Sh., McWilliams J.P. Approach to pulmonary arteriovenous malformation: A comprehensive update. *J Clin Med*. 2020;9(6):1927. <https://doi.org/10.3390/jcm9061927>.
93. Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Kravchenko M.A., Belopasova A.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. Pulmonary arteriovenous fistula as a cause of paradoxical cerebral embolism: diagnostic ultrasound capabilities. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(53):162–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164>.
94. Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F., Louis Mas J., Meier B., Scacciatella P. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–3195. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>.
95. Le Moigne E., Timsit S., Ben Salem D., Didier R., Jobic Y., Paleiron N. et al. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):756–763. <https://doi.org/10.7326/M18-3485>.
96. Kim Y.D., Song D., Nam H.S., Lee K., Yoo J., Hong G.R. et al. D-dimer for prediction of long-term outcome in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):614–622. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1040>.
97. Liu K., Song B., Palacios I.F., Inglessis-Azuaje I., Deng W., McMullin D. et al. Patent Foramen Ovale Attributable Cryptogenic Embolism With Thrombophilia Has Higher Risk for Recurrence and Responds to Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(23):2745–2752. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.059>.
98. Salehi Omran S., Hartman A., Zakai N.A., Navi B.B. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What? *Stroke*. 2021;52(5):1874–1884. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360>.
99. Deng W., McMullin D., Inglessis-Azuaje I., Locascio J.J., Palacios I.F., Buonanno F.S. et al. Effect of Patent Foramen Ovale Closure After Stroke on Circulatory Biomarkers. *Neurology*. 2021;97(2):e203–e214. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012188>.
100. Kent D.M., Saver J.L., Ruthazer R., Furlan A.J., Reisman M., Carroll J.D. et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. 2020;51(10):3119–3123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029350>.
101. Nakayama R., Takaya Y., Akagi T., Watanabe N., Ikeda M., Nakagawa K. et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(7):811–816. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2019.03.021>.
102. Elgendy A.Y., Elgendy I.Y., Mojadidi M.K., Mahmoud A.N., Barry J.S., Jneid H. et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2019;14(17):1788–1790. <https://doi.org/10.4244/eij-d-18-00767>.
103. Varotto L., Bregolin G., Paccanaro M., De Boni A., Bonanno C., Perini F. Network meta-analysis on patent foramen ovale: is a stroke or atrial fibrillation worse? *Neurol Sci*. 2021;42(1):101–109. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04922-4>.
104. Ognerubov D.V., Tereshchenko A.S., Samko A.N., Arutyunyan G.K., Sivakova O.A., Pevzner D.V. et al. Safety and efficacy of endovascular patent foramen ovale closure: the first results of a Russian multicenter study. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-26-32>.
105. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C., Côté J.M., Asmarats L., Côté M., Rodés-Cabau J. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):278–287. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.061>.
106. Deng W., Yin S., McMullin D., Inglessis-Azuaje I., Elmariash S., Hung J. et al. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):717–725. <https://doi.org/10.7326/M19-3583>.
107. Hoffmann A., Chockalingam P., Balint O.H., Dadashev A., Dimopoulos K., Engel R. et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:1223–1226. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.196147>.
108. Nyboe C., Olsen M.S., Nielsen-Kudsk J.E., Hjortdal V.E. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and long-term effect of closure. *Heart*. 2015;101:706–711. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306552>.
109. Angelini F., Fortuni F., Tsivgoulis G., Agnelli G., Bocchino P.P., Franchin L. et al. Comparison of antithrombotic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(5):987–993. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07068-9>.
110. Bobrov E.I. Pulmonary arteriovenous fistulas: diagnosis and endovascular treatment. *Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*.

- 2003;2(3):11–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13074540>.
111. Pereira-da-Silva T, Martins J.D., de Sousa L, Fiarresga A., Trigo Pereira C., Cruz Ferreira R., Ferreira Pinto F. Percutaneous occlusion of vascular malformations in pediatric and adult patients: 20-year experience of a single center. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(2):E62–E68. <https://doi.org/10.1002/ccd.26220>.
 112. Noble S., Perren F., Roffi M. Cryptogenic stroke with right-to-left shunt and no patent foramen ovale. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(6-7):418–419. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.07.004>.
 113. Barbaryan A., Bailuc S., Raqem M.W., Kak M., Derani L., Mirakhimov A.E. Wake-Up Call: Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Am J Med.* 2017;130(3):290–292. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.021>.
 114. Patti G., D'Antonio L., Sedati P., Mega S., Di Sciascio G. Percutaneous closure of a pulmonary arteriovenous malformation in young patient with cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):e26–e27. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.11.016>.
 115. Ishikawa Y., Yamanaka K., Nishii T., Fujii K., Rino Y., Maehara T. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary arteriovenous malformations: report of five cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(4):187–190. <https://doi.org/10.1007/s11748-007-0215-6>.
 116. Nakamura H., Miwa K., Haruki T., Adachi Y., Fujioka S., Taniguchi Y. Pulmonary arteriovenous fistula with cerebral infarction successfully treated by video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14(1):35–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292739/>
 117. Faughnan M., Palda V., Garcia-Tsao G., Geisthoff U., McDonald J., Proctor D. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48:73–87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>.
 118. Devlin H.L., Hosman A.E., Shovlin C.L. Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2013;368(9):876–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1213554>.
 119. Shovlin C.L., Millar C.M., Droege F., Kjeldsen A., Manfredi G., Suppressa P. et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):210. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1179-1>.
 120. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
 121. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>.
 122. Shovlin C.L., Condliffe R., Donaldson J.W., Kiely D.G., Wort S.J. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017;72(12):1154–1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210764>.

Информация об авторах:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; aleksey.kulesh@gmail.com

Демин Дмитрий Алексеевич, врач-невролог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань); 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>; demin2404@mail.ru

Белопасова Анастасия Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, 3-е неврологическое отделение, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>; belopasova@neurology.ru

Мехряков Сергей Александрович, врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>; heartolog@gmail.com

Виноградов Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>; olvinog1975@gmail.com

Сыромятникова Людмила Илариовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>; ilariyevna@gmail.com

Зеньков Александр Александрович, д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань); 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7119-2340>; Zenkov_AL@rambler.ru

Information about the authors:

Aleksey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; aleksey.kulesh@gmail.com

Dmitry A. Demin, Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan); 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>; demin2404@mail.ru

Anastasia V. Belopasova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, 3rd Neurological Department, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>; belopasova@neurology.ru

Sergey A. Mekhryakov, Doctor of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>; heartolog@gmail.com

Oleg I. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neurology with Neurosurgery Course, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>; olvinog1975@gmail.com

Lyudmila I. Syromyatnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases No. 1, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>; ilariyevna@gmail.com

Aliaksandr A. Ziankou, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan); 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7119-2340>; Zenkov_AL@rambler.ru