

Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий

Д.А. Демин¹, А.А. Кулеш^{3✉}, aleksey.kulesh@gmail.com, С.Н. Янишевский², Д.О. Климчук¹, С.А. Мехряков⁵, Л.И. Сыромятникова³, О.И. Виноградов⁴, С.А. Чазов³

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

³ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

⁴ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

⁵ Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2

Резюме

Предсердная кардиопатия (ПК) и скрытая фибрилляция предсердий (ФП) – потенциальные причины эмболического криптогенного инсульта (embolic stroke of undetermined source, ESUS), своевременная диагностика которых может существенно изменить направление вторичной профилактики и снизить риск повторной мозговой катастрофы. В статье обсуждаются клинические и радиологические маркеры кардиоэмболии, концепция предсердной кардиопатии, ее электрокардиографические, эхокардиографические и сыровоточные маркеры, а также возможности медикаментозной профилактики повторного инсульта. Наиболее применимыми в ежедневной работе признаками ПК служат данные ЭКГ (конечная отрицательная часть зубца Р в отведении V1 > 5000 μV x мс, наджелудочковые экстрасистолы и далекозашедшая межпредсердная блокада), 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ (≥ 480 наджелудочковых экстрасистол в сутки, пароксизмы наджелудочковой тахикардии ≥ 20 комплексов), трансторакальной (диаметр левого предсердия > 40 мм, индекс диаметра левого предсердия ≥ 3 см/м², индекс объема левого предсердия > 34 мл/м²) и чреспищеводной эхокардиографии (феномен спонтанного эхоконтрастирования, скорость кровотока в ушке ЛП < 20 см/с), а также концентрация NT-proBNP > 250 пг/мл. Целесообразно индивидуальное, междисциплинарное решение вопроса о назначении антикоагулянта при сочетании: (1) наличия структурных и функциональных маркеров ПК, (2) кардиоэмболического паттерна инфаркта мозга или окклюзии интракраниальной артерии по данным визуализации и (3) высокого тромбоэмболического риска и вероятности выявления ФП по оценочным шкалам (CHA2DS2-VASc, AF-ESUS и C2HEST). Наибольшую пользу от назначения антикоагулянтной терапии могут получить пациенты с повторным ESUS на фоне адекватной вторичной профилактики с выраженной ПК, типичным кардиоэмболическим визуализационным паттерном и высоким риском тромбоэмболических событий.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, ESUS, предсердная кардиопатия, фибрилляция предсердий, антикоагулянты

Для цитирования: Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И., Чазов С.А. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский совет.* 2022;16(21):8–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation

Dmitry A. Demin¹, Aleksey A. Kulesh^{3✉}, aleksey.kulesh@gmail.com, Stanislav N. Yanishevskiy², Denis O. Klimchuk¹, Sergey A. Mekhryakov⁵, Lyudmila I. Syromyatnikova³, Oleg I. Vinogradov⁴, Stanislav A. Chazov³

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia

² Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

³ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

⁴ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

⁵ City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia

Abstract

Atrial cardiopathy (AC) and silent atrial fibrillation (AF) are potential causes of embolic cryptogenic stroke (embolic stroke of undetermined source, ESUS) timely diagnosis of which can significantly change the direction of secondary prevention and reduce the risk of repeated brain catastrophe. The article discusses clinical and radiological markers of cardioembolism, the concept of atrial cardiopathy, its electrocardiographic, echocardiographic and serum markers, as well as the possibility of drug prophylaxis of recurrent stroke. The most applicable AC features in daily operation are the ECG data (p-wave terminal force in lead V1 > 5000 μV x ms, supraventricular extrasystoles and advanced interatrial block), 24-hour ECG monitoring (≥ 480 supraventricular extrasystoles per 24-hour, paroxysms of supraventricular tachycardia ≥ 20 complexes), transthoracic (diameter of left atri-

um > 40 mm, index of diameter of left atrium ≥ 3 cm/m², index of volume of left atrium > 34 ml/m²) and transesophageal echocardiography (spontaneous echo contrast phenomenon, blood flow rate in LA appendage <20 cm/s) and NT-proBNP concentration > 250 pg/ml. An individual, interdisciplinary decision to prescribe an anticoagulant when combined: (1) the presence of structural and functional AC markers, (2) cardioembolic pattern of a cerebral infarction or intracranial artery occlusion by visualization data and (3) high thromboembolic risk and probability of detection of AF on assessment scales (CHA2DS2-VASc, AF-ESUS and C2HEST). The greatest benefit of prescribing anticoagulant therapy can be obtained by patients with recurrent ESUS in whom sufficient secondary prevention and expressed AC, typical cardioembolism imaging pattern and high risk of thromboembolic events have already been achieved.

Keywords: cryptogenic stroke, ESUS, atrial cardiopathy, atrial fibrillation, anticoagulants

For citation: Demin D.A., Kulesh A.A., Yanishevskiy S.N., Klimchuk D.O., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Vinogradov O.I., Chazov S.A. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно ESUS Global Registry, криптогенный эмболический инсульт (embolic stroke of undetermined source, ESUS) встречается у 1 из 6 пациентов, прошедших стандартный диагностический поиск причины ишемического события [1]. На этапе становления концепции ESUS в качестве ведущего потенциального патогенетического механизма ишемического инсульта (ИИ) рассматривалась скрытая фибрилляция предсердий (ФП) [2]. Представление об ее этиологической приоритетности было основано на следующих наблюдениях:

Исследования EMBRACE (30-дневный амбулаторный неинвазивный мониторинг) и CRYSTAL-AF (мониторинг при помощи петлевого регистратора в течение 1 года), которые выявили высокую распространенность ФП у пациентов с криптогенным ИИ (16,1% и 12,4% соответственно);

Недостаточная эффективность антиромбоцитарной терапии с высокой частотой рецидива ИИ (4,5% в год) [3];

Гистологическое сходство тромбов, полученных при механической тромбэктомии, у пациентов с ESUS и кардиоэмболическим подтипом ИИ [4].

На основании этого был инициирован ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) по эффективности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Результаты NAVIGATE-ESUS и RE-SPECT ESUS не выявили преимуществ антикоагулянтной терапии по сравнению с назначением антиромбоцитарных препаратов [5, 6]. Вероятно, отсутствие универсального инструмента вторичной профилактики ESUS связано с тем, что его этиология является гетерогенной и может включать в себя следующие причины [7–9]:

- эмбологенный источник в сердце (например, пароксизмальная ФП, предсердная кардиопатия (ПК), дисфункция левого желудочка);
- аорто-артериальная эмболия (атероматоз дуги аорты, нестенозирующие эмбологенные бляшки экстра- и интракраниальных артерий);
- парадоксальная эмболия;
- канцер-ассоциированная эмболия.

Таким образом, необходимо совершенствование подходов к диагностике конкретной причины ESUS с после-

дующим использованием таргетной вторичной профилактики. Длительный кардиомониторинг при помощи петлевых регистраторов позволяет выявить ФП в течение 3 лет у 41% пациентов с ESUS, однако роль коротких (менее 30 сек) пароксизмов остается неизвестной, равно как и их связь с инсультом [9, 10]. В недавнем метаанализе 8 исследований пролонгированный кардиомониторинг оказался ассоциирован с более высокой частотой выявления ФП и назначения оральных антикоагулянтов, однако в сравнении с 3 наблюдательными исследованиями результаты 5 РКИ не подтвердили, что это позволяет снизить вероятность развития повторного инсульта [11]. В исследовании ASSERT у пациентов с имплантированными устройствами (электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор) продемонстрировано, что при развитии ИИ лишь в 8% случаев эпизод ФП предшествовал сосудистой катастрофе хотя бы в течение ближайшего месяца, тогда как у 16% пациентов пароксизм ФП был зарегистрирован уже после инсульта [12]. С одной стороны, это может свидетельствовать о наличии у пациента альтернативной причины ИИ, с другой – о сложности патогенеза кардиальной эмболии. В настоящее время считается, что эмбологенный потенциал левого предсердия (ЛП) обусловлен не только ФП, а комплексом структурных, контрактильных и электрофизиологических изменений, определяемых как ПК (консенсус EHRA) [13]. Понимание различий эмбологенности ЛП может объяснить известный факт, что у молодых и в остальном здоровых пациентов ФП редко приводит к эмболиям, в то время как у пожилых пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией и структурными изменениями миокарда даже короткие пароксизмы обуславливают высокий риск развития ИИ. С практической точки зрения важно, что пролонгированный кардиомониторинг у пациентов с маркерами ПК более эффективен: 12-месячное наблюдение позволяет выявить ФП у каждого третьего пациента, причем в 9 из 10 случаев пароксизмы являются бессимптомными [14]. Таким образом, в настоящей статье мы поставили цель обсудить наиболее значимые и приемлемые в реальной практике маркеры ПК, алгоритмизированная оценка которых может помочь в выявлении ФП у пациентов с ESUS даже в рамках госпитального этапа.

КЛИНИЧЕСКИЕ И РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОЭМБОЛИИ

Клинические особенности кардиоэмболического ИИ включают: внезапное развитие неврологического дефицита с его максимальной выраженностью в дебюте; частое нарушение высших мозговых функций (афазия, неглект), а также полей зрения в сочетании с проводниковым дефицитом; развитие классических эмболических синдромов в вертебрально-базиллярном бассейне – дорсолатеральный медуллярный синдром Валленберга–Захарченко, синдром верхушки основной артерии (так, дистальная окклюзия основной артерии характерна для эмболии, в то время как проксимальная – для атеросклероза), а также наличие системных эмболий [15, 16].

Нейроангиовизуализационные признаки кардиоэмболического ИИ представлены в *табл. 1*. Не исключено, что клиническая и радиологическая картина ИИ на фоне ПК отличается от таковой при «классическом» кардиоэмболическом инсульте в силу различий тромбогенного потенциала ЛП и, следовательно, эмболического материала. В подтверждение этой гипотезы в исследовании J. Chen et al. 2021 г. пациенты с инсультом на фоне ПК имели меньшую тяжесть инсульта (1 против 4 баллов по NIHSS) и редкую частоту геморрагической трансформации (0 против 13%) по сравнению с ФП-ассоциированными ИИ [17]. В РКИ CRYSTAL AF не выявлено взаимосвязи между паттерном острого инфаркта мозга и вероятностью обнаружения ФП при инвазивном кардиомониторинге (ИКМ) [18]. С другой стороны,

● **Таблица 1.** Нейроангиовизуализационные признаки кардиоэмболического ишемического инсульта
 ● **Table 1.** Neuroangiographic signs of cardioembolic ischemic stroke

Признак	Обоснование	Пример
Вовлечение различных артериальных бассейнов (в т. ч. с развитием двусторонних инфарктов)	Фрагментация эбола из левого предсердия с пассажем в различные бассейны Примечание: <ul style="list-style-type: none"> • К другим причинам двусторонних инфарктов относятся: васкулит, ЦВТ, коагулопатия (например, при раке). • Ложное представление о кардиоортальном источнике эмболии может быть при особенностях анатомии – передняя или задняя трифуркация, при которых атеротромботический ИИ может привести к инфаркту в бассейне контралатеральной ПМА или ипсилатеральной ЗМА соответственно 	
Вовлечение коры островка	Островок напрямую кровоснабжается проксимальными отделами двух М2 сегментов СМА, где они отходят от основного ствола под прямым углом. Эта особенность предполагает к тому, что эмбол окклюзирует зону перехода М1 в М2. Островок чувствителен к ишемии, т. к. лишен пияльного коллатерального кровотока от ПМА и ЗМА	
Геморрагическая трансформация инфаркта на первичных томограммах	Повышенная частота ГТ связана с миграцией эмбола от проксимального отдела М1 до дистального с развитием реперфузионного повреждения в бассейне лентикюлостриарных ветвей. Также реперфузионному повреждению могут способствовать корковые коллатерали	
Susceptibility Vessel Sign (симптом «черной артерии»)	«Красные» (богатые эритроцитами) тромбоемболы, характерные для кардиоэмболии при ФП, могут быть идентифицированы на МРТ-T2* за счет наличия в них деоксигенированных компонентов гемоглобина	

ГТ – геморрагическая трансформация, ЗМА – задняя мозговая артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ЦВТ – церебральный венозный тромбоз.

в метаанализе исследований особенности МРТ-паттерна кардиоэмболического подтипа ИИ (двухсторонние очаги, поражение нескольких бассейнов и большой размер инфаркта) оказались актуальными и для предположительно кардиоэмболического варианта ESUS [19].

КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОПАТИИ

Термин «ПК» (atrial cardiopathy/cardiomyopathy) был предложен в 1972 г., однако научный интерес к данной проблеме начал возрастать с 2015–2016 гг. [20]. Концепция ПК заключается в том, что под воздействием различных этиологических факторов происходит развитие электрической и/или механической дисфункции предсердий, прогрессирование фиброза миокарда, что определяет формирование предсердной эктопической активности от экстрасистолии до клинической ФП и повышенный риск тромбообразования, в т. ч. и на начальных этапах патологического процесса. Прогрессирование ПК с развитием ФП замыкает порочный круг структурно-функционального патологического ремоделирования и делает максимальным риск развития инсульта [21].

Факторы риска наличия ПК идентичны таковым при ФП и включают ишемическую болезнь сердца, ожирение, хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна, возраст и генетическую предрасположенность [22].

Признаки ПК можно разделить на 3 группы: электрофизиологические (электрокардиографические), анатомические (эхокардиографические) и биохимические.

ЭКГ-маркеры. Стандартная десятисекундная запись ЭКГ потенциально может предоставить важную информацию о структуре ЛП и его электрофизиологическом статусе. Нормальная синоатриальная проводимость, начинающаяся в правом предсердии и распространяющаяся в ЛП по пучку Бахмана, представлена зубцом Р на поверхностной ЭКГ. Таким образом, изменение зубца Р может отражать патологию предсердий, классическим примером чего является Р-mitrale при митральном стенозе и гипертрофии ЛП.

О наличии ПК при анализе рутинной ЭКГ может свидетельствовать высокий показатель *конечной части зубца Р в отведении V1* (P-wave terminal force, PTFV1), который отражает патофизиологические процессы ремоделирования ЛП, включающие в себя дилатацию предсердия, фиброз, гипертрофию миоцитов и повышенное давление наполнения. PTFV1 определяется как произведение амплитуды (μV) и продолжительности (мс) отрицательной составляющей зубца Р (только при негативной или двухфазной форме Р). Показатель является маркером ПК при значении $> 5\ 000\ \mu\text{V} \times \text{мс}$. Согласно исследованию T.Y.W. Li et al. 2021 г., у пациентов с ESUS повышенное значение PTFV1 связано с выявлением ФП при помощи петлевого регистратора ЭКГ [23]. В исследовании NOMAS 2015 г. продемонстрирована ассоциация PTFV1 с ESUS или кардиоэмболическим ИИ (даже при отсутствии ФП) [24].

При оценке зубца Р в нижних отведениях (II, III, aVF) можно выявить признаки *межпредсердной блокады* – замедление проведения электрического импульса по пучку Бахмана на фоне фиброза ЛП. В упрощенном варианте выделяют частичную межпредсердную блокаду (расширение зубца Р более 120 мс без изменения его морфологии) и далекозашедшую – расширение зубца Р более 120 мс с изменением его морфологии (двухфазный Р с отрицательной частью, связанной с ретроградным возбуждением левого предсердия). Далекозашедшая межпредсердная блокада (ДЗМПБ) имеется у 6,7–23,3% пациентов с ESUS, она является предиктором рецидива инсульта (ОР 10,9) и выявления ФП на повторных 24-часовых ХМ-ЭКГ (ОР 7,5) [25, 26].

Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) на рутинной ЭКГ, которая наблюдается у каждого четвертого пациента с ESUS, отражает повышенную эктопическую активность ЛП и также является маркером ПК. В исследовании AF-ESUS обнаружение НЖЭ на стандартной ЭКГ повышало вероятность выявления ФП в 1,8–3,2 раза в зависимости от количества экстрасистол [27].

ХМ-ЭКГ-маркеры. Самым доступным инструментом пролонгированной оценки ЭКГ в РФ остается 24-часовое холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ), однако вероятность выявления ФП является низкой и составляет всего 1,4–3,2% [28, 29]. Выявленные при рутинном ХМ-ЭКГ частые НЖЭ повышают вероятность ФП у пациентов с ESUS. Так, в исследовании EMBRACE количество предсердных экстрасистол у пациентов с криптогенным ИИ было предиктором выявления ФП. При 30-дневном амбулаторном неинвазивном мониторинге при частоте < 100 НЖЭ/сут вероятность ФП составила $< 9\%$, при частоте ≥ 500 НЖЭ/сут – 25–40% [30]. Согласно позиции AF-SCREEN International Collaboration, количество НЖЭ ≥ 480 на 24-часовом ХМ-ЭКГ является маркером ПК и поводом к расширенному мониторингу ЭКГ [31].

Пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ) ≥ 20 комплексов (длительностью < 30 сек) на ХМ-ЭКГ также рассматриваются в качестве признака ПК и повышают вероятность ФП. Так, в исследовании S. Poli et al. 2016 г. наличие эпизодов НЖТ и дилатация предсердия (диаметр > 45 мм) у пациентов с ESUS служили предикторами пароксизмальной ФП, которая была выявлена в течение года у каждого третьего пациента [32]. Пример электрокардиографических признаков ПК представлен на *рис. 1*.

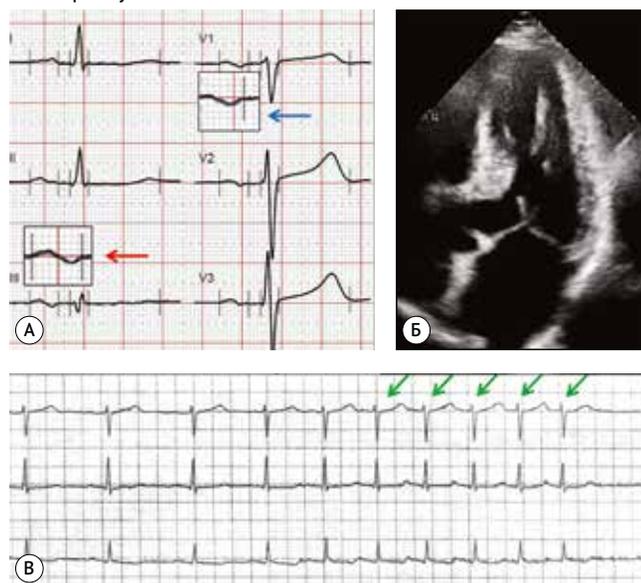
В диагностике субклинической ФП у пациентов с ESUS в настоящее время имплантируемые устройства для записи ЭКГ имеют доказанное преимущество и при наличии финансовой возможности ИКМ предпочтителен у данной категории пациентов, что регламентировано экспертным документом ESO-2022 [33–36].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент, 64 года, перенес ESUS в бассейне левой средней мозговой артерии. На ЭКГ (*рис. 1А*) выявлены признаки ДЗМПБ (в III отведении расширение зубца Р до 146 мс, двухфазная форма с отрицательной частью;

● **Рисунок 1.** Пример электрокардиографических признаков предсердной кардиопатии

● **Figure 1.** Example of electrocardiographic signs of atrial cardiopathy



красная стрелка), увеличение показателя PTFV1 до 5500 (синяя стрелка). По данным ТТ-ЭхоКГ – дилатация ЛП (индекс объема ЛП 45,3 мл/м², рис. 1Б). Выполнено ХМ-ЭКГ – частая предсердная экстрасистолия (520 НЖЭ/сут), 3 коротких пароксизма НЖТ (один из них представлен на рис. 1В, зеленая стрелка).

Эхокардиографические маркеры.

Наиболее простым маркером ПК является дилатация ЛП, определяемая по наличию одного и более показателей трансторакальной эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ), таких как [31, 37]:

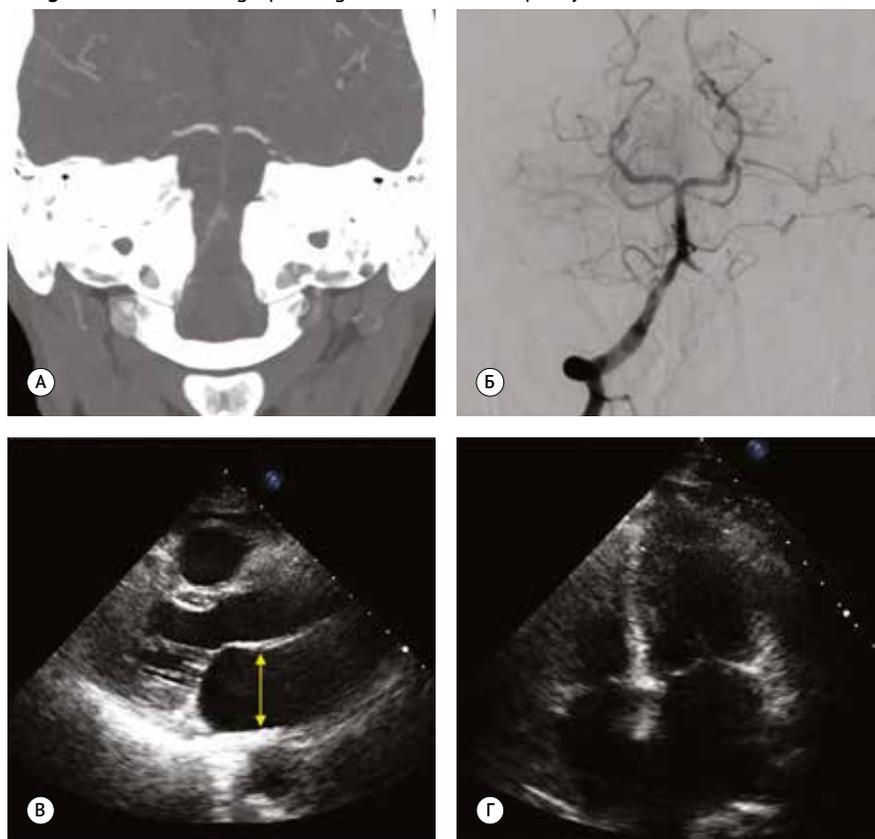
- диаметр ЛП > 40 мм (определяется как передне-задний размер ЛП в парастернальной позиции);
- индекс диаметра ЛП (ИДЛП) ≥ 3 см/м² (определяется как диаметр ЛП, индексированный на площадь поверхности тела пациента);
- индекс объема ЛП (ИОЛП) > 34 мл/м² (определяется как объем ЛП, индексированный на площадь поверхности тела пациента).

По данным J. Chen et al. 2021 г., диаметр ЛП > 46 мм чаще наблюдался при ESUS, чем в группе атеротромботического и лакунарного инсульта (5,3% против 1,4%) [17]. В исследовании NOMAS продемонстрировано, что дилатация ЛП предрасполагает к более высокому риску повторного кардиоэмболического ИИ или ESUS (ОР 2,83) [38]. В субанализе исследования NAVIGATE ESUS

в подгруппе пациентов с диаметром ЛП > 46 мм назначение ривароксабана привело к снижению риска ИИ на 74% по сравнению с антитромбоцитарной терапией [39]. По данным K. Perlepe et al. 2020 г., наилучшей прогностической ценностью в отношении выявления ФП после ESUS является пороговое значение диаметра ЛП в 40 мм [40]. Неоспоримым плюсом определения дилатации ЛП по его диаметру является простота метода, однако асимметричное расширение предсердия может привести к недостоверной оценке. По данным Tan B.Y.Q. et al. 2020 г., ИОЛП, свидетельствующий о его дилатации в любых направлениях, является лучшим маркером ПК [37]. В исследовании K. Jordan et al. 2019 г. продемонстрировано наличие независимой связи ИОЛП с обнаружением ФП после ESUS [41]. По данным H. Kamel et al. 2019 г., значения данного индекса в группе ESUS существенно превышали таковые в группе некардиоэмболического ИИ [42]. Пример эхокардиографических признаков ПК представлен на рис. 2.

Помимо оценки структурных показателей ЛП, интерес представляет диагностическая значимость эхокардиографических маркеров, отражающих его функциональную активность, – фракция опорожнения и индекс функции. По нашим данным, снижение фракции опорожнения ЛП с пороговым значением 51,8% представляется наиболее перспективным маркером, который можно использовать для дифференциации кардиоэмболического и атеротромботического ИИ среди пациентов с ESUS [43].

● **Рисунок 2.** Эхокардиографические признаки предсердной кардиопатии
 ● **Figure 2.** Echocardiographic signs of atrial cardiopathy



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка, 61 год, перенесла ишемический инсульт в результате базиллярной окклюзии (КТ-ангиография на рис. 2А). Выполнена механическая тромбэктомия с полным восстановлением кровотока (mTICI 3), атеросклеротических стенозов не выявлено (рис. 2Б). По данным ТТ-ЭхоКГ диаметр ЛП 3 см (рис. 2В), однако ИОЛП составил 45,3 мл/м², что свидетельствует о дилатации ЛП (рис. 2Г). Пациентке был имплантирован двухкамерный ЭКС (после диагностики синдрома слабости синусового узла), последующее тестирование которого выявило пароксизмальную форму ФП.

Расширенные методы кардиовизуализации. К дополнительным методам кардиовизуализации относятся чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ), КТ и МРТ сердца. По данным ЧП-ЭхоКГ возможно дополнительно оценить ушко ЛП на предмет скорости кровотока, верификации спонтанного эхоконтрастирования и тромба. Наличие феномена спонтанного эхоконтрастирования, отражающего два из трех компонентов триады Вирхова (стаз крови и гиперкоагуляция за счет агрегации эритроцитов), повышает вероятность ФП. Так, согласно данным регистра CHALLENGE ESUS/CS, который включал пациентов с ESUS, прошедших ЧП-ЭхоКГ, феномен спонтанного эхоконтрастирования является предиктором выявления ФП в ранние сроки после ИИ (ОШ 5,91) [44]. Снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия < 20 см/с, приводящее к стазу крови, повышает риск тромбообразования с последующей кардиоэмболией у пациентов с ФП (результаты исследования SPAF-III) [45]. Соответственно, при выявлении подобных изменений при ESUS возможно предполагать наличие ПК и скрытой ФП.

Проведение КТ сердца позволяет оценить дилатацию ЛП, наличие тромбоза ушка, а также его морфологию. У пациентов с ФП продемонстрировано, что форма ушка, отличная от «куриного крылышка» («ветряной носок», «кактус» и «цветная капуста»), является фактором риска кардиоэмболии, что обусловлено повышенной трабекулярностью, увеличением количества долей и снижением скорости опорожнения [46, 47]. В исследовании S. Yaghi et al. 2020 г. показано, что морфология ушка высокого риска ассоциируется не только с ФП (ОШ 5,4), но и с ESUS (ОШ 2,8) [48]. По данным P. Parga-Díaz et al. 2021 г., пациенты с «эмбологенной» морфологией ушка чаще имеют дилатацию ЛП как признак ПК [49]. В исследовании D.S. Gwak et al. 2021 г. форма ушка, отличная от «куриного крылышка» у пациентов с ESUS и ПК, была предиктором рецидива ИИ, что подтверждает высокую клиническую значимость измененной геометрии полости предсердия [47]. Следует отметить, что форму ушка ЛП возможно оценить не только на основании малодоступной в клинической практике КТ сердца, но и по данным КТ-ангиографии церебральных артерий (рутинно выполняемой при поступлении пациентам с острым инсультом), осуществив расширение зоны сканирования. Данный прием, однако, не позволяет достоверно оценить наличие тромбоза

ушка, т. к. выполняется без фазы отсроченного контрастирования. При проведении МРТ сердца перспективным методом диагностики ПК выступает оценка фиброза ЛП. Так, в исследовании K. Tandon et al. 2019 г. продемонстрирована аналогичная степень фиброза предсердия у пациентов с ESUS и ФП [50].

Сывороточные маркеры. В ответ на растяжение миокарда при систолической дисфункции левого желудочка, структурных заболеваниях с его перегрузкой, а также при ФП происходит повышение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP). Значение данного показателя > 250 пг/мл, частично отражающее дисфункцию предсердных кардиомиоцитов, рассматривается рядом авторов как возможный критерий ПК [51, 52]. Так, в исследовании WARSS уровень NT-proBNP > 250 пг/мл приводил к удвоению риска ИИ [53]. У пациентов с повышенным уровнем натрийуретического пептида чаще выявляется ФП. В исследовании Find-AF у пациентов с ИИ и значением NT-ProBNP > 240 пг/мл частота регистрации ФП при 7-дневном ХМ-ЭКГ составила 17,9% (по сравнению с 7,4% в группе с более низким уровнем NT-proBNP) [54]. При анализе данных RE-SPECT ESUS повышение NT-proBNP также было ассоциировано с выявлением ФП (ОР 1,74) [55]. Эксперты AF-SCREEN International Collaboration предлагают более высокий пороговый уровень натрийуретического пептида (400 пг/мл) как предиктор выявления ФП после ИИ [31].

К недостаткам данного сывороточного биомаркера относится то, что он в большей степени отражает систолическую дисфункцию левого желудочка, в связи с чем имеет вспомогательный характер в верификации ПК [43, 56]. К более чувствительным и перспективным в отношении ранней диагностики дисфункции предсердий сывороточным маркерам относятся среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) и растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), изучение которых продолжается [57–59].

Сводные данные по наиболее прикладным и доступным маркерам ПК суммированы в табл. 2.

● **Таблица 2.** Основные признаки предсердной кардиопатии
● **Table 2.** Main signs of atrial cardiopathy

Метод исследования	Маркер предсердной кардиопатии
ЭКГ	<ul style="list-style-type: none"> • PTFV1 > 5000 $\mu\text{V} \times \text{мс}$ • НЖЭ • ДЗМПБ
ХМ-ЭКГ	<ul style="list-style-type: none"> • Частая НЖЭ (≥ 480 в сутки) • Пароксизмы НЖТ ≥ 20 комплексов (длительность < 30 с)
ТТ-ЭхоКГ	<ul style="list-style-type: none"> • Диаметр ЛП > 40 мм • ИДЛП $\geq 3 \text{ см}^2$ • ИОЛП ЛП > 34 мл/м²
ЧП-ЭхоКГ	<ul style="list-style-type: none"> • Феномен спонтанного эхоконтрастирования • Скорость кровотока в ушке ЛП < 20 см/с
Биомаркеры	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 250 пг/мл

ШКАЛЫ РИСКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ

Другим подходом для выявления пациентов с высоким риском ФП является использование шкал риска – AF-ESUS и C2HEST. В шкале AF-ESUS используются такие маркеры ПК, как диаметр ЛП > 40 мм (2 балла) и наличие НЖЭ на ЭКГ (1 балл), среди других факторов – возраст (3 балла при возрасте ≥ 60 лет), артериальная гипертензия (2 балла), гипертрофия левого желудочка (-1 балл) и фракция выброса левого желудочка (-3 балла при фракции < 35%), локализация инфаркта (-2 балла при подкорковом инфаркте) и наличие субстенотических бляшек (-3 балла). При показателе шкалы > 0 баллов ФП выявляется впервые у каждого четвертого пациента, при ≤ 0 баллов – у 1,97% [60]. Шкала C2HEST учитывает ишемическую болезнь сердца (1 балл), хроническую обструктивную болезнь легких (1 балл), артериальную гипертензию (1 балл), возраст ≥ 75 лет (2 балла), систолическую сердечную недостаточность (2 балла), тиреотоксикоз (1 балл). У пациентов с ИИ и 2–3 баллами риск выявления ФП является умеренным (ОР 2,29), при ≥ 4 баллов – высоким (ОР 4,97) [61]. Имеются данные о значении шкалы CHA2DS2-VASc в выявлении ФП у пациентов с синусовым ритмом. Так, результат шкалы CHA2DS2-VASc ≥ 4 баллов может рассматриваться как предиктор развития первого криптогенного инсульта у пациентов, регулярно получающих терапию антитромбоцитарными препаратами [62]. Установлено, что в доинсультном периоде результат CHA2DS2-VASc ≥ 2 баллов у пациентов с ESUS ассоциирован с выявлением ФП при пролонгированном ИКМ [63], более того, пациенты с ESUS и результатом CHA2DS2-VASc > 1 балла для мужчин и > 2 баллов для женщин имеют трехкратно более высокий риск рецидива ИИ или ТИА в сравнении с пациентами с 0 баллов [64].

ВОЗМОЖНОСТИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

В РКИ NAVIGATE-ESUS и RE-SPECT ESUS не доказано, что ПОАК (ривароксабан, дабигатран соответственно) превосходят ацетилсалициловую кислоту в снижении риска повторного ИИ при ESUS, при этом в NAVIGATE-ESUS назначение антикоагулянта сопровождалось более высокой частотой больших и внутримозговых кровоизлияний [5, 6]. В досрочно остановленном исследовании ATTICUS, на наш взгляд, не получилось ответить на вопрос об эффективности ПОАК у пациентов с ESUS в силу методологических особенностей: пациенты с выявленной при ИКМ ФП переводились в группу апиксабана¹ (результат представлен на ESOC-2022). Эти исследования подтвердили параллельно растущие данные о гетерогенности ESUS и невозможности реализации универсального профилактического подхода. Несмотря на негативные результаты вышеуказанных исследований, возможно предположить, что пациенты с ESUS в ряде случаев получают пользу от назначения

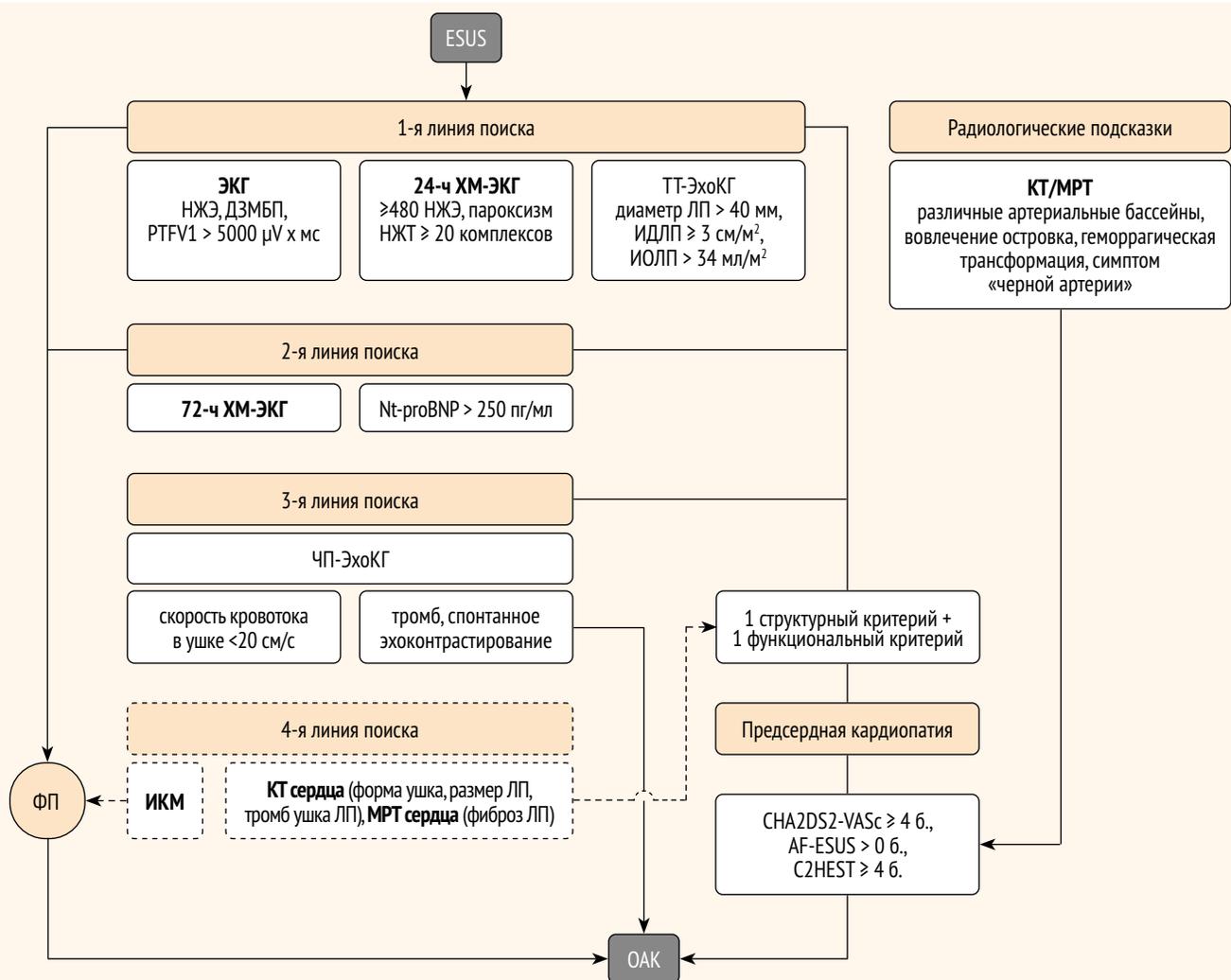
ПОАК, однако целевая группа для данного вида антитромботической терапии должна быть определена с использованием доступных в клинической практике критериев, рассмотренных выше. С патогенетической точки зрения антикоагулянтная терапия может быть оправдана для пациентов с верифицированной ПК [9]. Так, в подгрупповом анализе РКИ NAVIGATE продемонстрировано, что у пациентов с ESUS, имеющих умеренное или выраженное увеличение ЛП (диаметр > 46 мм), применение ривароксабана по сравнению с ацетилсалициловой кислотой ассоциировано со значительным (на 74%) снижением риска повторного инсульта (1,7% в год против 6,5% в год), что сопоставимо с эффективностью ПОАК при ФП [39]. В исследовании WARSS в группе пациентов с NT-proBNP ≥ 750 пг/мл продемонстрированы преимущества варфарина над антитромбоцитарной терапией в виде снижения риска ИИ и смерти на 70% [53]. В недавнем небольшом ретроспективном исследовании показано, что назначение антикоагулянта в подгруппе пациентов с отклонением маркеров коагуляции и гемостаза или выраженным увеличением ЛП (ИОЛП ≥ 40 см/м²) ассоциировано со снижением частоты повторного инсульта в сравнении с антитромбоцитарной терапией – 14% против 3% в течение года без повышения риска внутримозговых кровоизлияний [65]. Однако следует отметить, что атриомегалия имела место лишь у каждого десятого пациента, тогда как ведущим поводом к назначению антикоагулянтной терапии служило наличие маркеров гиперкоагуляции. В настоящее время в РКИ ARCADIA проводится оценка гипотезы, согласно которой апиксабан превосходит ацетилсалициловую кислоту в профилактике повторного инсульта у пациентов с ESUS и ПК, устанавливаемой при наличии ≥ 1 из следующих маркеров: PTFV1 > 5000 μV x мс, сывороточный уровень NT-proBNP > 250 пг/мл и ИДЛП ≥ 3 см/м² по ЭхоКГ [52]. Персональное мнение авторов по возможности назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ESUS и ПК представлено в алгоритме на рис. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПК и скрытая ФП являются важными причинами ESUS, своевременное выявление которых может радикально изменить направление вторичной антитромботической профилактики. Пролонгированный мониторинг ЭКГ остается золотым стандартом в выявлении ФП у пациентов с ESUS, однако сохраняет статус малодоступного метода в нашей стране. Концепция ПК с точки зрения рутинной практики предоставляет набор конкретных маркеров, алгоритмизированный поиск которых должен быть реализован уже в первые недели инсульта. Наиболее применимыми в ежедневной работе признаками ПК, на наш взгляд, служат данные ЭКГ (PTFV1 > 5000 μV x мс, НЖЭ, ДЗМПБ), 24-часового ХМ ЭКГ (≥480 НЖЭ в сутки, пароксизмы НЖТ ≥ 20 комплексов), трансторакальной (диаметр ЛП > 40 мм, индекс диаметра ЛП ≥ 3 см/м², индекс объема ЛП > 34 мл/м²)

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427126>.

- **Рисунок 3.** Алгоритм диагностического поиска и определения показаний к назначению оральных антикоагулянтов у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом и предсердной кардиопатией
- **Figure 3.** Algorithm for diagnostic search and identification of indications for the use of oral anticoagulants in patients with embolic cryptogenic stroke and atrial cardiopathy



ЭКГ – электрокардиография; 24-ч ХМ-ЭКГ – 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ; 72-ч ХМ-ЭКГ – 72-часовое холтеровское мониторирование ХМ-ЭКГ; ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистола; ДЗМБП – далекозашедшая межпредсердная блокада; PTFV1 (P-wave terminal force) – конечная часть зубца Р в отведении V1; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ЛП – левое предсердие; ИДЛП – индекс диаметра левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; Nt-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа; ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография; ИКМ – инвазивный кардиомониторинг; ФП – фибрилляция предсердий; ОАК – оральные антикоагулянты. Пунктирной линией обозначены диагностические опции, применение которых желательно (при наличии возможности и согласия пациента).

и чреспищеводной ЭхоКГ (феномен спонтанного эхоконтрастирования, скорость кровотока в ушке ЛП < 20 $\text{см}/\text{с}$), а также концентрация NT-proBNP > 250 пг/мл. Несомненной перспективой обладает оценка формы ушка ЛП при помощи КТ и диагностика фиброза ЛП при помощи МРТ сердца, а также ИКМ при наличии технической возможности и согласия пациента.

До получения результатов исследования ARCADIA, которые станут первым шагом в понимании роли антикоагулянтов у пациентов с ESUS и ПК, мы предлагаем использовать прагматический подход. Его суть заключается в индивидуальном междисциплинарном (неврологом и кардиологом) решении вопроса о назначении антикоагулянта на основании (1) наличия структурных и функциональных маркеров ПК, (2) кардиоэмболического паттерна инфаркта мозга или окклюзии по данным

визуализации и (3) тромбоемболического риска и вероятности выявления ФП по оценочным шкалам (CHA2DS2-VASc, AF-ESUS и C2HEST). Наибольшую пользу от назначения антикоагулянтной терапии могут получить пациенты с повторным ESUS на фоне адекватной вторичной профилактики с выраженной ПК, типичным кардиоэмболическим визуализационным паттерном и высоким риском тромбоемболических событий. Однако в силу того что правомочность данного подхода пока не доказана в РКИ, соответствующее решение должно приниматься коллегиально и быть обсуждено с пациентом, который в случае инициации антикоагулянтной терапии требует пристального динамического наблюдения. 

Поступила / Received 11.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2022
Принята в печать / Accepted 21.09.2022

Список литературы / References

- Perera K.S., Vanassche T., Bosch J., Giruparajah M., Swaminathan B., Mattina K.R. et al. ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016;11(5):526–533. <https://doi.org/10.1177/1747493016641967>.
- 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).
- Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>.
- Boeckh-Behrens T., Kleine J.F., Zimmer C., Neff F., Scheipl F., Pelisek J. et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1864–1871. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013105>.
- Kasner S.E., Swaminathan B., Lavados P., Sharma M., Muir K., Veltkamp R. et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(12):1053–1060. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30319-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30319-3).
- Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., Granger C.B., Bernstein R.A., Uchiyama S. et al. 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>.
- 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>.
- Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 1: aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
- 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>.
- Kulesh A.A., Demin D.A., Belopasova A.V., Mekhryakov S.A., Vinogradov O.I., Syromyatnikova L.I., Zenkov A.A. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(19):16–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.
- 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>.
- Kitsiou A., Rogalewski A., Kalyani M., Deelaraw S., Tribunyan S., Greeve I. et al. Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source during 3 Years of Prolonged Monitoring with an Implantable Loop Recorder. *Thromb Haemost*. 2021;121(6):826–833. <https://doi.org/10.1055/a-1346-2899>.
- Tsigvoulis G., Triantafyllou S., Palaodimou L., Grory B.M., Dettreos S., Köhrmann M. et al. Prolonged Cardiac Monitoring and Stroke Recurrence: A Meta-analysis. *Neurology*. 2022;98(19):e1942–e1952. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000020227>.
- Brambatti M., Connolly S.J., Gold M.R., Morillo C.A., Capucci A., Muto C. et al. ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094–2099. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825>.
- Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J.A., Chen S.A. et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3–e40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028>.
- Poli S., Diedler J., Härtig F., Götz N., Bauer A., Sachse T. et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke – a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):375–381. <https://doi.org/10.1111/ene.12843>.
- Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792–799. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.11.201153>.
- Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792–799. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.11.201153>.
- Finn C., Hung P., Patel P., Gupta A., Kamel H. Relationship Between Visceral Infarction and Ischemic Stroke Subtype. *Stroke*. 2018;49(3):727–729. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020035>.
- Chen J., Gao F., Liu W. Atrial cardiopathy in embolic stroke of undetermined source. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02160. <https://doi.org/10.1002/brb3.2160>.
- Bernstein R.A., Di Lazzaro V., Rymer M.M., Passman R.S., Brachmann J., Morillo C.A. et al. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(1–2):91–96. <https://doi.org/10.1159/000437018>.
- Sharobeam A., Churilov L., Parsons M., Donnan G.A., Davis S.M., Yan B. Patterns of Infarction on MRI in Patients With Acute Ischemic Stroke and Cardio-Embolic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:606521. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.606521>.
- Nagle R.E., Smith B., Williams D.O. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J*. 1972;34(2):205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5007810>.
- Kamel H., Okin P.M., Longstreth W.T.Jr., Elkind M.S., Soliman E.Z. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11(3):323–331. <https://doi.org/10.2217/fca.15.22>.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Li T.Y.W., Yeo L.L.L., Ho J.S.Y., Leow A.S., Chan M.Y., Dalakoti M. et al. Association of Electrocardiographic P-Wave Markers and Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(1):46–53. <https://doi.org/10.1159/000512179>.
- Kamel H., Hunter M., Moon Y.P., Yaghi S., Cheung K., Di Tullio M.R. et al. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015;46(11):3208–3212. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009989>.
- Carrillo-Loza K., Baranchuk A., Serrano F., Hasse S., Espinosa Lira F., Soriano E., Arauz A. Advanced interatrial block predicts recurrence of embolic stroke of undetermined source. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;S2173-5808(21)00162-0. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.10.008>.
- Mendieta G., Guasch E., Weir D., Aristizabal D., Escobar-Robledo L.A., Lull L. et al. Advanced interatrial block: A predictor of covert atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *J Electrocardiol*. 2020;29(4):113–118. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.11.050>.
- Ntaios G., Perlepe K., Lambrou D., Sirimarco G., Strambo D., Eskandari A. et al. Supraventricular Extrasystoles on Standard 12-lead Electrocardiogram Predict New Incident Atrial Fibrillation after Embolic Stroke of Undetermined Source: The AF-ESUS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(4):104626. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104626>.
- Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A. et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478–2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>.
- Gladstone DJ., Spring M., Dorian P., Panzov V., Thorpe K.E., Hall J. et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467–2477. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>.
- Gladstone DJ., Dorian P., Spring M., Panzov V., Mamdani M., Healey J.S., Thorpe K.E. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke*. 2015;46(4):936–941. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008714>.
- Schnabel R.B., Haessler K.G., Healey J.S., Freedman B., Boriani G., Brachmann J. et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140(22):1834–1850. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267>.
- Poli S., Diedler J., Härtig F., Götz N., Bauer A., Sachse T. et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke – a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):375–381. <https://doi.org/10.1111/ene.12843>.
- Tsigvoulis G., Katsanos A.H., Grory B.M., Köhrmann M., Ricci B.A., Tsioufis K. et al. Prolonged Cardiac Rhythm Monitoring and Secondary Stroke Prevention in Patients With Cryptogenic Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2019;50(8):2175–2180. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025169>.
- Svensden J.H., Diederichsen S.Z., Højberg S., Krieger D.W., Graff C., Kronborg C. et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1507–1516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6).
- Thijs V., Witte K.K., Guarnieri C., Makino K., Tilden D., Gillespie J., Huynh M. Cost-effectiveness of insertable cardiac monitors for diagnosis of atrial fibrillation in cryptogenic stroke in Australia. *J Arrhythm*. 2021;37(4):1077–1085. <https://doi.org/10.1002/joa3.12586>.
- Rubiera M., Aires A., Antonenko K., Lémeret S., Nolte C.H., Putaala J. et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):VI. <https://doi.org/10.1177/23969873221099478>.
- Tan B.Y.Q., Ho J.S.Y., Sia C.H., Boi Y., Foo A.S.M., Dalakoti M. et al. Left Atrial Volume Index Predicts New-Onset Atrial Fibrillation and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(3):285–291. <https://doi.org/10.1159/000508211>.
- Yaghi S., Moon Y.P., Mora-McLaughlin C., Willey J.Z., Cheung K., Di Tullio M.R. et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015;46(6):1488–1493. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711>.
- Healey J.S., Gladstone DJ., Swaminathan B., Eckstein J., Mundl H., Epstein A.E. et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With

- Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):764–773. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2019.0617>.
40. Perlepe K., Sirimarco G., Strambo D., Eskandari A., Karagkiozi E., Vemmou A. et al. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Eur J Intern Med.* 2020;75:30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.002>.
 41. Jordan K., Yaghi S., Poppas A., Chang A.D., Mac Grory B., Cutting S. et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2019;50(8):1997–2001. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025384>.
 42. Kamel H., Okin P.M., Merkler A.E., Navi B.B., Campion T.R., Devereux R.B. et al. Relationship between left atrial volume and ischemic stroke subtype. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(8):1480–1486. <https://doi.org/10.1002/acn3.50841>.
 43. Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Собынин К.В. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;(6):33–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-33-41>.
 44. Mezhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Sobyenin K.V. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;(6):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-33-41>.
 45. Doijiri R., Ueno Y., Kikuno M., Shimizu T., Tateishi Y., Kuriki A. et al. Different aspects of early and late development of atrial fibrillation during hospitalization in cryptogenic stroke. *Sci Rep.* 2021;11(1):7127. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86620-5>.
 46. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgoitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1080–1087. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(99\)70105-7](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(99)70105-7).
 47. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I., Gili S. et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):531–538. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>.
 48. Gwak D.S., Choi W., Kim Y.W., Kim Y.S., Hwang Y.H. Impact of Left Atrial Appendage Morphology on Recurrence in Embolic Stroke of Undetermined Source and Atrial Cardiopathy. *Front Neurol.* 2021;12:679320. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679320>.
 49. Yaghi S., Chang A.D., Akiki R., Collins S., Novack T., Hemendinger M. et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(1):27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.04.005>.
 50. Parra-Díaz P., Salido-Tahoces L., Pardo-Sanz A., Beltrán-Corbellini Á., Rodríguez-Jorge F., Chico-García J.L. et al. Malignant Left Atrial Appendage Morphology: Current Classification vs H-L System. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(3):105570. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105570>.
 51. Tandon K., Tirschwell D., Longstreth W.T.Jr., Smith B., Akoum N. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology.* 2019;93(4):e381–e387. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007827>.
 52. Zhao J., Zhang Y., Yuan F., Song C., Jiang Y., Gao Q. et al. Diagnostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide for nonvalvular atrial fibrillation in acute ischemic stroke patients: A retrospective multicenter case-control study. *J Neurol Sci.* 2020;414:116822. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116822>.
 53. Kamel H., Longstreth W.T.Jr., Tirschwell D.L., Kronmal R.A., Broderick J.P., Palesch Y.Y. et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke.* 2019;14(2):207–214. <https://doi.org/10.1177/17474930187999981>.
 54. Longstreth W.T.Jr., Kronmal R.A., Thompson J.L., Christenson R.H., Levine S.R., Gross R. et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke.* 2013;44(3):714–719. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.675942>.
 55. Wachter R., Lahno R., Haase B., Weber-Krüger M., Seegers J., Edelmann F. et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia – the Find-AF study. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e34351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034351>.
 56. Bahit M.C., Sacco R.L., Easton J.D., Meyerhoff J., Cronin L., Kleino E. et al. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Predictors of Atrial Fibrillation Development in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Analysis of the RE-SPECT ESUS Trial. *Circulation.* 2021;144(22):1738–1746. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055176>.
 57. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G.F., Kozhuharov N. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715–731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.
 58. Schweizer J., Arnold M., König I.R., Bivic A., Westphal L.P., Schütz V. et al. Measurement of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide to Discover Atrial Fibrillation in Patients With Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(14):1369–1381. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.042>.
 59. Полянская Е.А., Веклич Н.А., Козиолова Н.А. Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа и фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;(3):43–59. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4359>.
 60. Polyanskaya E.A., Veklich N.A., Kozioleva N.A. New diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;(3):43–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4359>.
 61. Полянская Е.А., Козиолова Н.А. Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;(1):42–58. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4258>.
 62. Polyanskaya E.A., Kozioleva N.A. Search for additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with isolated atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;(1):42–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4258>.
 63. Ntaios G., Perlepe K., Lambrou D., Sirimarco G., Strambo D., Eskandari A. et al. Identification of patients with embolic stroke of undetermined source and low risk of new incident atrial fibrillation: The AF-ESUS score. *Int J Stroke.* 2021;16(1):29–38. <https://doi.org/10.1177/1747493020925281>.
 64. Li Y.G., Bisson A., Bodin A., Herbert J., Grammatico-Guillon L., Joung B. et al. C2 HEST Score and Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Poststroke Patients: A French Nationwide Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e012546. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012546>.
 65. Ekizoglu E., Atmaca M.M., Cinar-Balcioglu C., Yesilot N., Coban O. CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores Can Guide the Evaluation of Cryptogenic Ischemic Stroke. *Neurol India.* 2021;69(6):1716–1721. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.333477>.
 66. Victor C.U., Carolina P.E., Jorge T.R., Joaquin C.R., Manuel S.G., Marta C.M. et al. Incidence and Predictive Factors of Hidden Atrial Fibrillation Detected by Implantable Loop Recorder After an Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Atr Fibrillation.* 2018;11(3):2078. <https://doi.org/10.4022/jafib.2078>.
 67. Ntaios G., Vemmos K., Lip G.Y., Koroboki E., Manios E., Vemmou A. et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2016;47(9):2278–2285. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013713>.
 68. Patel K., Mikhael E., Liu M., Rangaraju S., Ellis D., Duncan A. et al. Anticoagulation Therapy Reduces Recurrent Stroke in Embolic Stroke of Undetermined Source Patients With Elevated Coagulation Markers or Severe Left Atrial Enlargement. *Front Neurol.* 2021;12:695378. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.695378>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кулеш А.А., Демин Д.А.

Написание текста – Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И., Чазов С.А.

Обзор литературы – Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И., Чазов С.А.

Перевод на английский язык – Кулеш А.А., Чазов С.А.

Редактирование – Кулеш А.А., Чазов С.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksey A. Kulesh, Dmitry A. Demin

Study concept and design – Dmitry A. Demin, Aleksey A. Kulesh, Stanislav N. Yanishevskiy, Denis O. Klimchuk, Sergey A. Mekhryakov,

Lyudmila I. Syromyatnikova, Oleg I. Vinogradov, Stanislav A. Chazov

Literature review – **Dmitry A. Demin, Aleksey A. Kulesh, Stanislav N. Yanishevskiy, Denis O. Klimchuk, Sergey A. Mekhryakov, Lyudmila I. Syromyatnikova, Oleg I. Vinogradov, Stanislav A. Chazov**
Translation into English – **Aleksey A. Kulesh, Stanislav A. Chazov**
Editing – **Aleksey A. Kulesh, Stanislav A. Chazov**
Approval of the final version of the article – **Aleksey A. Kulesh, Lyudmila I. Syromyatnikova**

Информация об авторах:

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

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., 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

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии и психиатрии, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@yandex.ru

Климчук Денис Олегович, врач-кардиолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роша, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1848-216X>; cheguevaralives@rambler.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

Сыромятникова Людмила Илариевна, 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>; ilarievna@gmail.com

Виноградов Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института усовершенствования врачей, 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

Чазов Станислав Александрович, ординатор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-5239-744X>; schazov97@gmail.com

Information about the authors:

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

Aleksey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 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

Stanislav N. Yanishevskiy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Chief Researcher of the Research Laboratory of Technologies for Predicting the Risk of Cardiovascular Complications of the World-class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@yandex.ru

Denis O. Klimchuk, Cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1848-216X>; cheguevaralives@rambler.ru

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

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

Oleg I. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with the course of Neurosurgery of the Institute of Advanced Medical Training, 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

Stanislav A. Chazov, Resident of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5239-744X>; schazov97@gmail.com