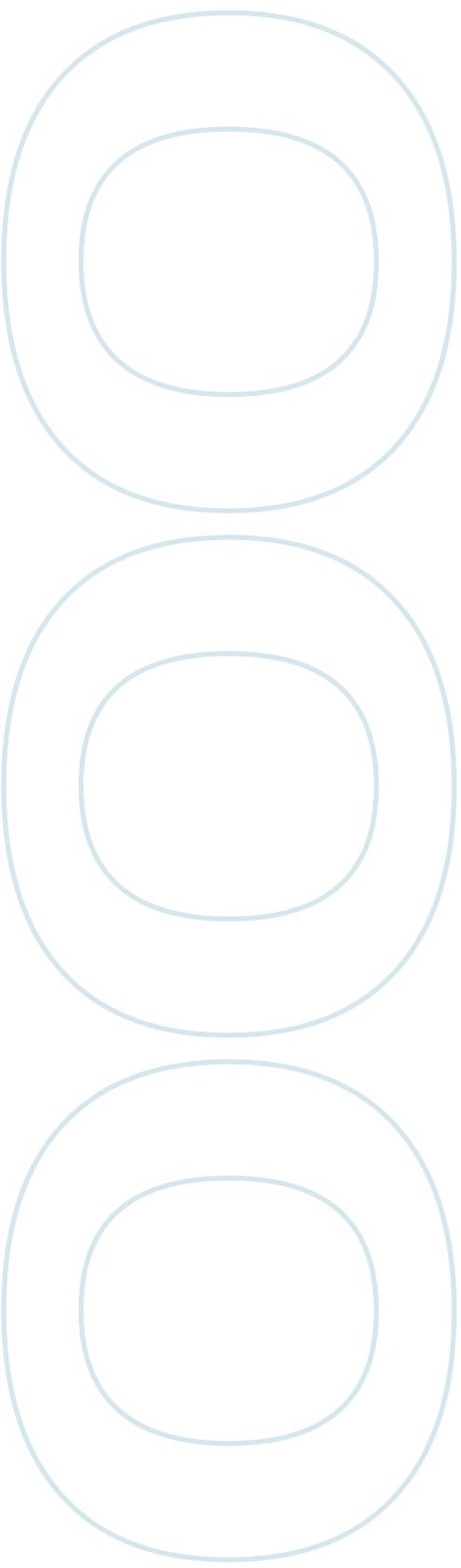


А.С. Терещенко
Е.В. Меркулов
Г.К. Арутюнян

Открытое овальное ОКНО:

безопасная находка
или скрытая угроза?

Учебное пособие



ISBN 978-5-93856-767-2
УДК 616
ББК 54.101
Т35



Открытое овальное окно: безопасная находка или скрытая угроза? / Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Арутюнян Г.К. – Москва, Типография «Зетапринт», 2024 – 128с. Тираж 1000 экз. Учебное пособие для слушателей, обучающихся по программе дополнительного профессионального образования по специальностям, «Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Кардиология». Утверждено на заседании Ученого Совета ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России от 19.03.2024 г., Протокол 3/418.

Рецензенты:

Абугов Сергей Александрович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий отделением рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского».

Проваторов Сергей Ильич – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории совершенствования методов оказания помощи пациентам с ишемической болезнью сердца ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России.

Авторы:

Терещенко Андрей Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России.

Меркулов Евгений Владимирович – д.м.н., главный научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России.

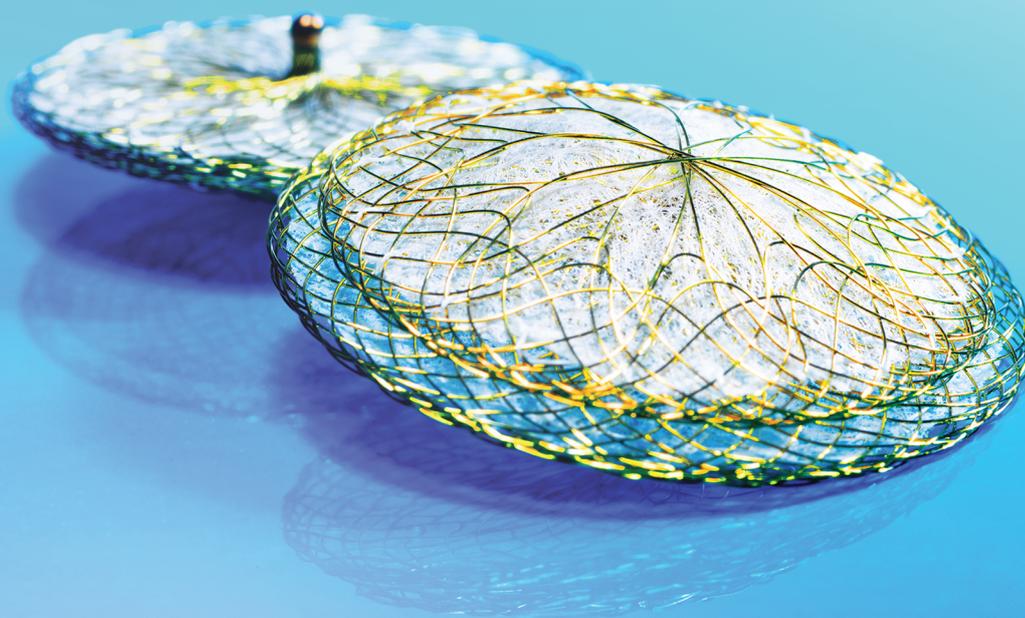
Арутюнян Гоар Кимовна – к.м.н., научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Иллюстрации и верстка – Светлана Жукова

Представленное учебное пособие является первым структурированным образовательным материалом по вопросу открытого овального окна у взрослых пациентов, содержит современные данные о патогенезе развития заболеваний, ассоциированных с открытым овальным окном. В учебном пособии описываются возможные проявления и подходы к лечению пациентов с открытым овальным окном. Акцентируется внимание на криптогенные инсульты и современные подходы по эндоваскулярному закрытию открытых овальных окон, основанные на клинических исследованиях и актуальных международных рекомендациях.

Occlutech PFO Occluder

ОККЛЮЗИЯ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

**Доказанный метод профилактики
повторных событий у пациентов, перенесших
криптогенный инсульт ***

* Эффективность подтверждена
в рандомизированных исследованиях
CLOSE, RESPECT, REDUCE и др.

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, 4/17, стр. 1, офис 40; тел. +7 495 935 8471
info@cardiomedics.ru; www.cardiomedics.ru

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО



Уважаемые коллеги!

В настоящее время все шире применяются высокотехнологичные методы диагностики и лечения. Так, с накоплением данных о парадоксальной эмболии стало очевидно, что открытое овальное окно (ООО) принимает непосредственное участие в патогенезе такого серьезного заболевания, как криптогенный инсульт. Помимо этого, открытое овальное окно может быть причиной инфаркта миокарда, мигрени с аурой и других состояний. Проведенные клинические исследования легли в основу современных рекомендаций, согласно которым эндоваскулярное закрытие у взрослых пациентов является одним из наиболее эффективных способов профилактики вышеуказанных заболеваний.

Наш центр является ведущим в области эндоваскулярного закрытия открытого овального окна. Мы активно внедряем передовые методики и разрабатываем инновационные подходы, что позволяет успешно справляться с наиболее сложными случаями, выбирая оптимальную тактику лечения для достижения процедурального успеха, безопасности и снижения рисков возможных осложнений.

Настоящее учебное пособие является первым в Российской Федерации структурированным образовательным материалом по вопросам открытого овального окна у взрослых и содержит подробный обзор

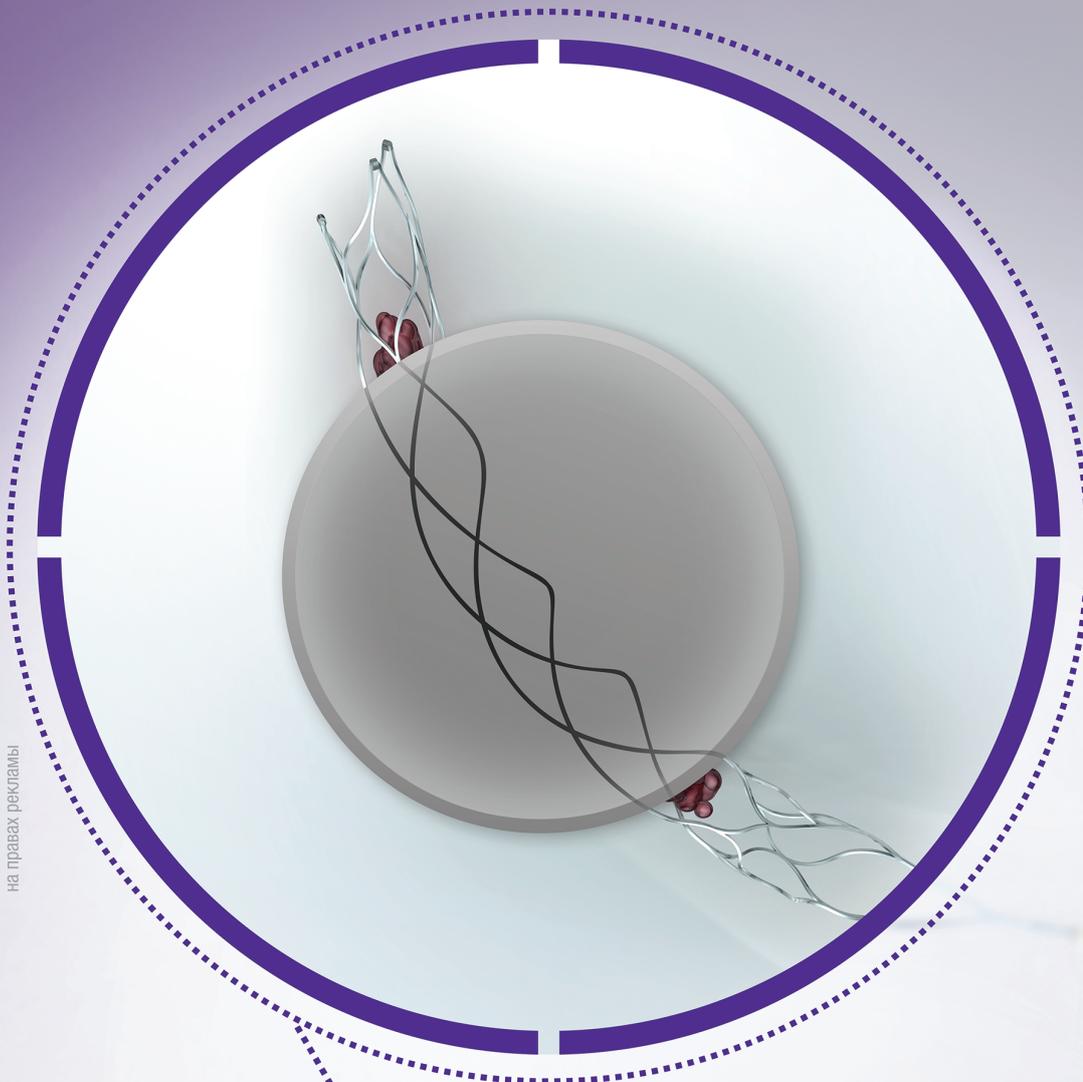
актуальных литературных данных и уникального опыта авторов. Подробное описание каждого этапа процедуры, от диагностики до установки окклюдера, делает представленный труд незаменимым помощником в повседневной клинической практике, а также в процессе обучения.

Учебное пособие сотрудников ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России Терещенко А.С., Меркулова Е.В., Арутюнян Г.К. — всесторонне охватывает проблему открытого овального окна, а именно его анатомо-физиологические особенности, роль в патогенезе различных заболеваний, специфику диагностических подходов, варианты лечения в тех или иных клинических случаях, а также возможные осложнения.

Не сомневаюсь, что это руководство станет важным инструментом для врачей, способствуя развитию их профессиональных навыков и улучшению качества медицинской помощи не только в нашей стране, но и за ее пределами.

Генеральный директор ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России, академик РАН, профессор, д.м.н., главный
внештатный специалист кардиолог Минздрава России
по Центральному, Уральскому, Сибирскому и Дальневосточному
федеральным округам

Бойцов Сергей Анатольевич



Trevo™ XP ProVue

RETRIEVER

СИСТЕМА ДЛЯ ТРОМБОЭКСТРАКЦИИ
ИЗ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА
С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

Complete **Stroke** Care®

Cardiomedics

000 «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, д. 4/17, стр. 1, офис 40;
тел. (495) 935 8471, факс (495) 935 8472; info@cardiomedics.ru; www.cardiomedics.ru

Оглавление

Введение	7
Особенности анатомии и физиологии сердечно-сосудистой системы в пренатальном периоде	9
Малые аномалии развития сердца у взрослых	12
Открытое овальное окно	12
Аневризма межпредсердной перегородки	16
Евстахиев клапан и сеть Хиари	18
Распространенность открытого овального окна	20
Открытое овальное окно как патогенетический фактор	22
Криптогенный инсульт	23
Установление роли открытого овального окна в развитии криптогенного инсульта	25
Вторичная профилактика криптогенного инсульта посредством окклюзии открытого овального окна	31
Транзиторная ишемическая атака	39
Инфаркт миокарда	41
Диагностические мероприятия в случае отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий при инфаркте миокарда	41
Лечение инфаркта миокарда, ассоциированного с открытым овальным окном	44
Фибрилляция предсердий	47
Патогенез фибрилляции предсердий при открытом овальном окне	47
Влияние эндоваскулярной окклюзии открытого овального окна на фибрилляцию предсердий	50

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Мигрень с аурой	53
Клиническая картина мигрени с аурой	53
Патогенез мигрени	55
Фармакотерапия мигрени	56
Взаимосвязь мигрени и открытого овального окна	58
Лечение мигрени посредством эндоваскулярной окклюзии открытого овального окна	59
Декомпрессионная болезнь	63
Влияние окклюзии открытого овального окна на проявления декомпрессионной болезни	64
Синдром платипноэ-ортодеоксии	66
Диагностический поиск при синдроме платипноэ-ортодеоксии	66
Влияние эндоваскулярного закрытия открытого овального окна на проявления синдрома платипноэ-ортодеоксии	69
Высокогорный отек легких	73
Синдром обструктивного ночного апноэ	76
Транзиторная глобальная амнезия	78
Методы диагностики открытого овального окна	80
Трансторакальная эхокардиография	81
Транскраниальная доплерография	83
Чреспищеводная эхокардиография	85
Внутрисердечная эхокардиография	87
Показания для закрытия открытого овального окна	89



Эволюция методики эндоваскулярного закрытия открытого овального окна	92
Типы окклюдеров для эндоваскулярного закрытия открытого овального окна	94
Выбор окклюдера и ход процедуры в зависимости от анатомических особенностей открытого овального окна и межпредсердной перегородки	97
Открытое овальное окно без сочетанных аномалий сердца	98
Открытое овальное окно в сочетании с аневризмой межпредсердной перегородки	98
Открытое овальное окно с длинным туннелем	100
Открытое овальное окно в сочетании с липоматозной гипертрофией межпредсердной перегородки	101
Открытое овальное окно в сочетании с сетью Хиари и удлиненным Евстахиевым клапаном	102
Открытое овальное окно в сочетании с деформацией структур сердца	103
Техника эндоваскулярного закрытия открытого овального окна	105
Сравнительная характеристика ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и ВСЭхоКГ при выполнении эндоваскулярного закрытия открытого овального окна	107
Осложнения эндоваскулярной окклюзии открытого овального окна ..	110
Заключение	114
Вопросы для самоконтроля	115
Приложение	120
Литература	121

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Список сокращений

- ВГОЛ – высокогорный отек легких
ВСЭхоКГ – внутрисердечная эхокардиография
ДКБ – декомпрессионная болезнь
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарные артерии
КАГ – коронароангиография
КГРП – кальцитонин-ген-родственный-пептид
КИ – криптогенный инсульт
ЛП – левое предсердие
МАРС – малые аномалии сердца
МПП – межпредсердная перегородка
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ООО – открытое овальное окно
ПОД – синдром платипноэ-ортодеоксии
ПП – правое предсердие
СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна
ТГА – транзиторная глобальная амнезия
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТКДГ – транскраниальная доплерография
ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФП – фибрилляция предсердий
ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография



Введение

Открытое овальное окно (ООО) долгое время не рассматривалось как серьезная патология. Его обнаружение не являлось показанием для проведения операции, а закрытие выполнялось преимущественно в ходе хирургического вмешательства в связи с другими заболеваниями сердца. По мере накопления сведений о роли парадоксальной эмболии увеличивался интерес специалистов к вопросу возможных последствий незаращения овального окна. Было установлено, что ООО участвует в патогенезе таких распространенных заболеваний как ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, мигрень с аурой и др.

Понимание негативной роли незаращения овального окна привело к развитию и совершенствованию подходов к его эндоваскулярному закрытию. В частности, было разработано большое количество различных модификаций окклюдеров, применяемых в зависимости от анатомических особенностей ООО и межпредсердной перегородки (МПП).

Среди хирургических манипуляций на сердце методика эндоваскулярного закрытия овального окна в настоящее время является одной из самых простых с технической точки зрения, безопасной и эффективной процедурой. Однако в связи с низкой осведомленностью специалистов о патогенетической роли ООО, его окклюзия выполняется относительно редко. Также вносит вклад отсутствие в клинических рекомендациях четкого диагностического алгоритма и указаний на подходы к лечению пациентов с парадоксальной эмболией, реализованной через ООО.

Формирование структурированной базы знаний по проблеме позволит достичь результатов по нескольким направлениям. Это объединение данных, полученных в проведенных исследованиях, уточнение особенностей диагностики ООО, определение группы

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

пациентов, которым может быть показано его закрытие, описание техники манипуляции в зависимости от анатомических особенностей овального окна и МПП, а также выявление возможных осложнений с целью поиска путей предотвращения их развития. Исходя из большого количества потенциальных клинических проявлений, проблема ООО может быть интересна врачам таких специальностей как кардиология, кардиохирургия, рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение, аритмология, функциональная диагностика, неврология, терапия, спортивная медицина и др.



Особенности анатомии и физиологии сердечно-сосудистой системы в пренатальном периоде

Сердце начинает формироваться на второй неделе внутриутробного развития. Сначала оно представляет собой две изолированные сердечные трубки, которые затем сливаются друг с другом с образованием единой сердечной трубки. Из-за неравномерного роста отделов она начинает изгибаться дугообразно с выпячиванием вперед, а затем и S-образно. На данном этапе сердце является двухкамерным, состоящим из одного предсердия и одного желудочка, которые сообщаются посредством предсердно-желудочкового канала.

Далее начинают формироваться две перегородки – межпредсердная и межжелудочковая – разделяя сердце на четыре полости. **Первичная межпредсердная перегородка** растет в передненижнем направлении в сторону эндокардиального валика. В верхней ее части находится широкое отверстие, соединяющее правое и левое предсердия. Справа от первичной перегородки развивается **вторичная межпредсердная перегородка**, которая также имеет отверстие, но расположенное в ее нижней части (рис. 1). За счет того, что они находятся на разных уровнях, получившийся канал – овальное окно – функционирует по типу клапана, пропуская кровь только в одном направлении – из правого предсердия в левое.

В пренатальном периоде легкие не участвуют в газообмене, поэтому малый круг кровообращения не функционирует. Кровь насыщается кислородом в сосудистом русле плаценты и по пупочным венам поступает в сосуды печени и нижнюю полую вену. Нижняя полая вена соединяется с верхней полую вену, образуя венозный синус, который имеет собственные клапаны, препятствующие обратному току крови. Поступая в правое предсердие, большая часть насыщенной кислородом крови направляется за счет этого через овальное окно в левые отделы сердца, откуда разносится по всему организму (рис. 2).

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Рис. 1. Формирование межпредсердной перегородки и овального окна

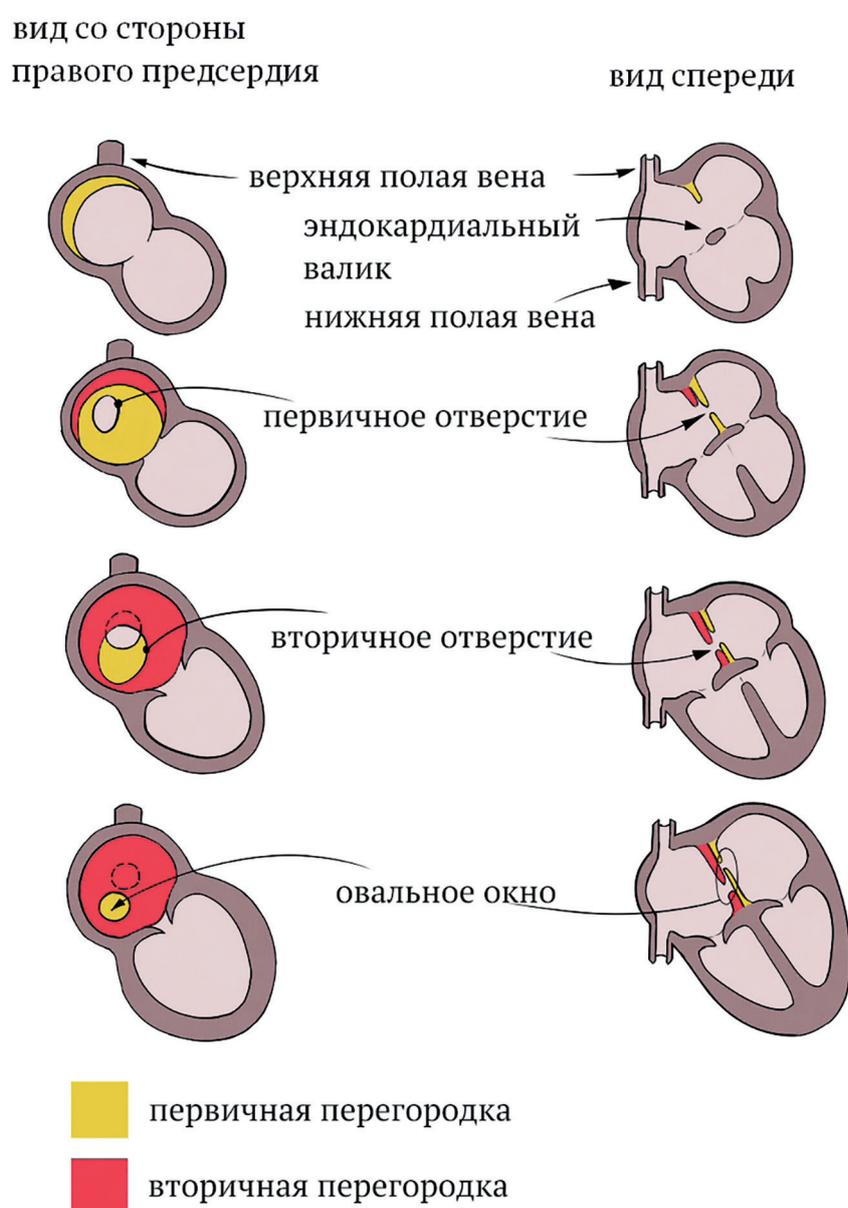
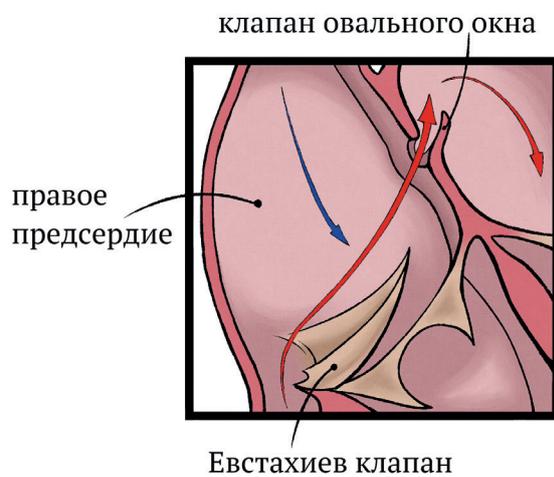
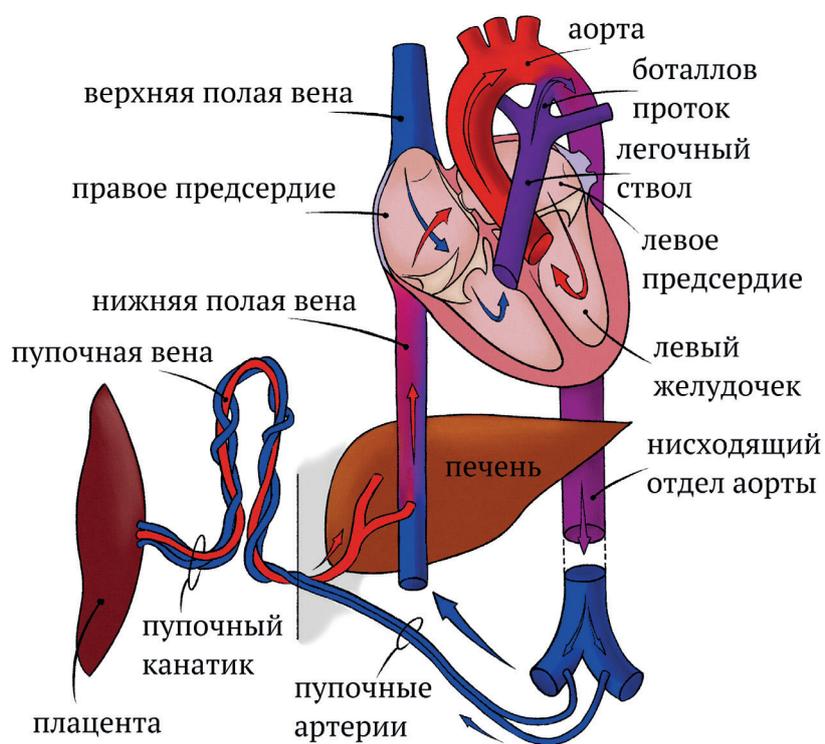


Рис. 2. Направление тока крови у плода



ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Малые аномалии развития сердца у взрослых

Малые аномалии развития сердца (МАРС) не имеют выраженных клинических проявлений и, как правило, обнаруживаются в процессе выполнения диагностических обследований по другому поводу. Однако они могут утяжелять течение сопутствующих заболеваний и становиться причиной серьезных осложнений.

К МАРС относятся ООО, аневризма МПП, Евстахийев клапан, сеть Хиари, открытый боталлов проток, дополнительные хорды левого желудочка, пролапс митрального клапана, расширение или сужение просвета аорты и др. [1]. Зачастую аномалии могут сочетаться между собой, что повышает вероятность развития ассоциированных с ними заболеваний [2].

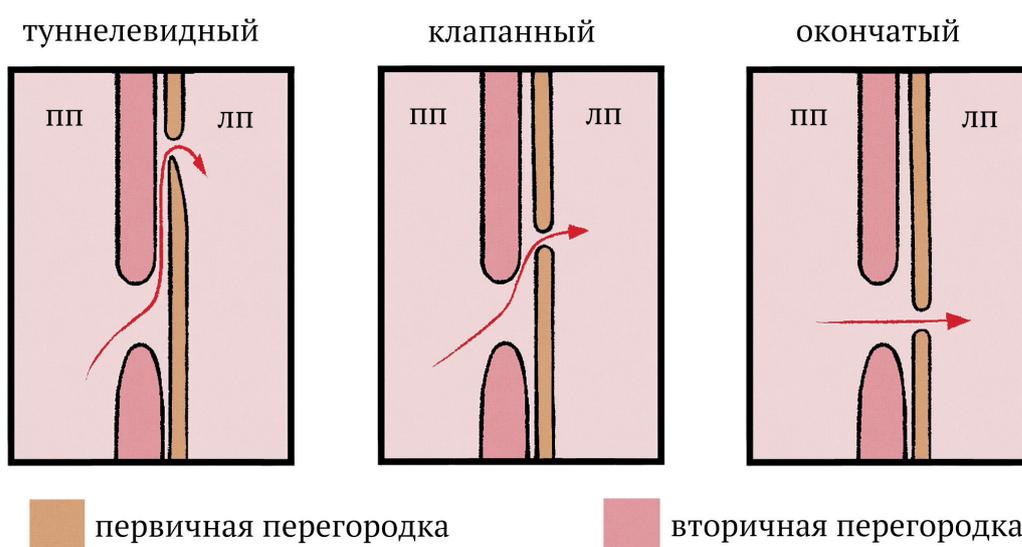
Открытое овальное окно

При первом вдохе после рождения малый круг кровообращения наполняется кровью и легкие начинают функционировать. Это приводит к резкому повышению давления в левом предсердии и прижатию свободных частей первичной и вторичной перегородок друг к другу. Их полное сращение происходит в течение первого года жизни, а на месте закрывшегося овального окна образуется овальная ямка [3, 4].

В некоторых случаях овальное окно закрывается в более позднем возрасте или остается открытым на протяжении всей жизни. Такой канал между предсердиями определяется как ООО. Однако за счет того, что давление в левом предсердии (ЛП) выше, ток крови справа налево может отсутствовать, быть слабо выраженным или появляться только при определенных условиях.

Овальное окно обладает высокой вариабельностью параметров, что во многом определяет возможность появления клинической симптоматики. В среднем его длина составляет 5 мм, а диаметр 4,9 мм, что напрямую зависит от морфологического типа (рис. 3) и толщины МПП. ООО может иметь вид короткого прямого постоянно функционирующего отверстия и в таком случае называется **окончатый**. Для **клапанного типа** овального окна характерна подвижность части вторичной перегородки с открытием и закрытием шунта в зависимости от давления в предсердиях. **Туннелевидное овальное окно** имеет вид длинного иногда извитого канала и может идти под углом к поперечной оси МПП [5, 6].

Рис. 3. Морфологические типы ООО



ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Открытию ранее заращенного овального окна могут способствовать некоторые заболевания и патологические состояния [4, 7, 8]. Их можно условно разделить на три группы в зависимости от преобладающего механизма действия: нарушающие взаимное расположение органов средостения, изменяющие структурную организацию и функционирование сердца, а также приводящие к повышению давления в легочных артериях и правых отделах сердца. Зачастую заболевания действуют не изолированно на тот или иной патогенетический путь, а вызывают их сочетание, поэтому данное распределение и является условным.

К патологиям, **изменяющим взаиморасположение органов средостения** относятся:

- заболевания опорно-двигательного аппарата (сколиоз, кифоз, деформация грудной клетки),
- объемные новообразования,
- сосудистые аномалии (расширение или стеноз корня аорты, удлинение ее грудного отдела, аневризма аорты),
- поражение легких (инфекционные заболевания).

Механическое воздействие вследствие смещения соседних с сердцем структур вызывает деформацию МПП с перерастяжением одних участков и уменьшением натяжения других. Как следствие, части первичной и вторичной межпредсердных перегородок дислоцируются относительно друг друга, что приводит к функционированию ОО [9, 10, 11].

Заболевания сердца, приводящие к открытию овального окна:

- клапанные пороки,
- ишемию миокарда,
- кардиомиопатии,
- нарушения ритма сердца.



Деформация МПП возникает из-за гипертрофии миокарда и растяжения стенок сердца. Также увеличивается давление в правом предсердии (ПП) вплоть до превышения давления в ЛП, что делает возможным сброс крови справа налево [12, 13, 14].

Патологии, способные вызвать **повышение давления в малом круге кровообращения и в правых отделах сердца**, разнообразны. Они включают как заболевания легких, так и других органов:

- легочные (пневмонэктомия, ТЭЛА, легочная гипертензия, пневмо- и гидроторакс, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония и др.),
- печеночные (гепатит, цирроз),
- неврологические (гипотония диафрагмы),
- объемные новообразования вне грудной клетки.

Вышеперечисленные состояния напрямую или опосредованно вызывают повышение давления в венозной системе с перегрузкой и растяжением ПП. Это приводит к открытию овального окна на время действия провоцирующего фактора, а при его устранении отверстие способно закрываться самостоятельно [12].

ООО может функционировать не только при патологических состояниях, но и при физиологических. К ним относятся выполнение маневра Вальсальвы и его аналогов: чихание, кашель, смех, натуживание, половой акт, повышенная физическая нагрузка и др. В это время наблюдается функциональное повышение давления в ПП и становится возможным открытие шунта между предсердиями. При прекращении нагрузки он самостоятельно закрывается [15, 16, 17].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Аневризма межпредсердной перегородки

Дисплазия соединительной ткани сердца может приводить к формированию аневризмы МПП. При этом наблюдается истончение, повышение эластичности, выпячивание и экскурсия всей перегородки или только ее части в области овальной ямки [1, 18].

Оценка степени отклонения перегородки от нормального положения проводится в течение как минимум одного кардиореспираторного цикла. Если выпячивание в сторону одного предсердия превышает 10 мм или суммарно в обе стороны более 15 мм, то устанавливается диагноз аневризмы МПП. Такое состояние считается наиболее клинически значимым. При этом в зависимости от того, в каком направлении преобладает выпячивание перегородки, аневризма подразделяется на 5 типов (рис. 4, таб. 1).

В случае, если отклонение МПП менее указанных значений, то диагностируется ее гипермобильность. Выраженность экскурсии перегородки отражается на показателях гемодинамики. При этом наиболее значимыми проявлениями считаются перенаправление тока крови, снижение эффективности работы предсердий и локальное тромбообразование.

Рис. 4. Типы аневризмы МПП

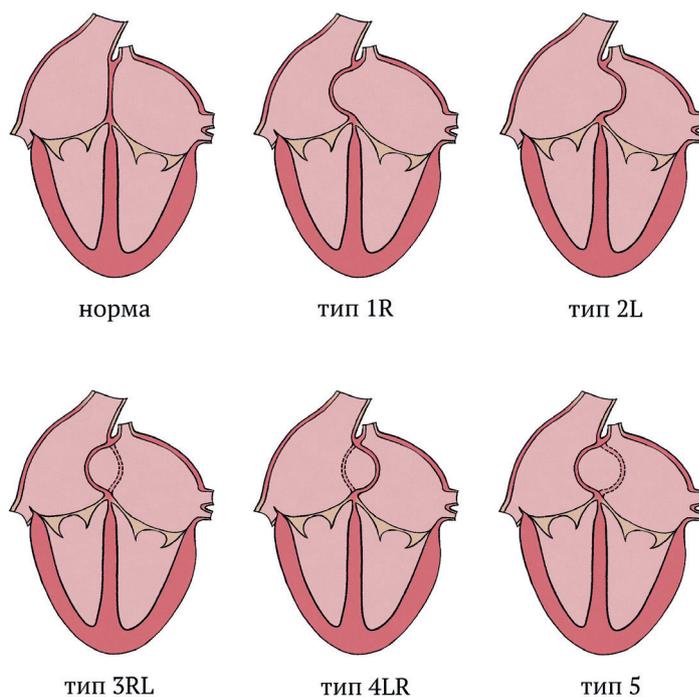


Таблица. 1. Характеристика типов аневризмы МПП

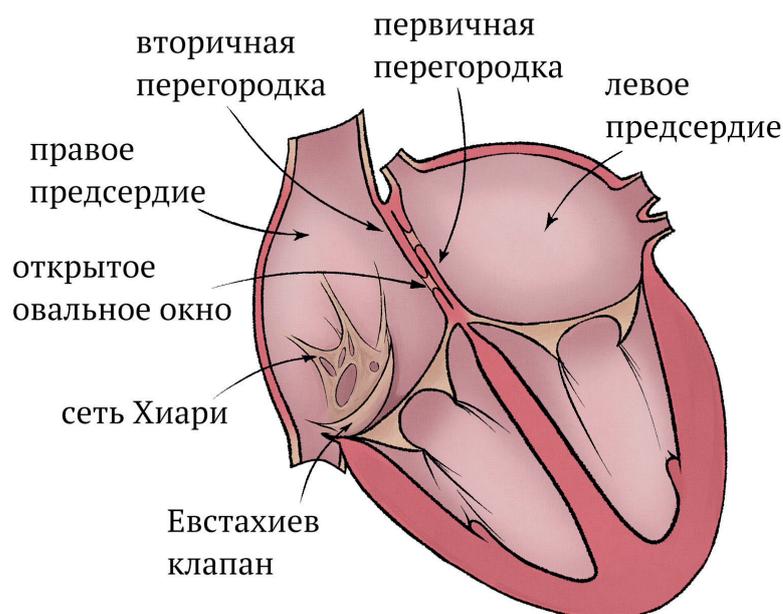
Тип аневризмы МПП	Характеристика по данным ЭхоКГ
1R	Выбухание аневризмы от срединной линии предсердий в ПП в течение кардиореспираторного цикла
2L	Выбухание аневризмы от срединной линии предсердий в ЛП в течение кардиореспираторного цикла
3RL	Максимальная экскурсия аневризмы в ПП с меньшей последующей экскурсией в ЛП
4LR	Максимальная экскурсия аневризмы в ЛП с меньшей последующей экскурсией в ПП
5	Эккурсия аневризмы в течение кардиореспираторного цикла одинакова как в сторону ПП, так и в сторону ЛП

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Евстахиев клапан и сеть Хиари

Заслонка от переднего края устья нижней полой вены после закрытия овального окна утрачивает свое значение и со временем уменьшается в размерах. Ее редуцированная форма называется Евстахиевым клапаном (рис. 5). Удлиненный клапан не имеет собственных клинических проявлений, но, согласно данным исследований, увеличивает риск парадоксальной эмболии, ассоциированной с ООО [2, 19].

Рис. 5. Схема расположения ООО, Евстахиева клапана и сети Хиари





Правый клапан венозного синуса также перестает функционировать в постнатальном периоде и подвергается обратному развитию. В случае неполной редукции образование определяется как сеть Хиари. Ее фиброзно-нитевидные и мембранные элементы, начинаясь от Евстахиева клапана, могут прикрепляться к стенке правого предсердия, к клапану коронарного синуса или к терминальному гребню. Размеры сети Хиари варьируют в широких пределах, иногда достигая 6 см. Так же, как и Евстахийев клапан, она не имеет клинической симптоматики и зачастую ассоциируется с ООС [2, 19].

Сохранение сети Хиари и Евстахийева клапана во взрослом возрасте может указывать на дисплазию соединительной ткани и нарушение процессов лизиса при естественном регрессе утративших свое значение анатомических образований. Поэтому несмотря на то, что они не приводят к развитию какой-либо патологии и не оказывают существенного влияния на внутрисердечную гемодинамику, их выявление считается прогностически значимым. В сочетании с ООС сеть Хиари и Евстахийев клапан способствуют перенаправлению некоторой части кровотока из нижней полой вены в его сторону, что повышает вероятность парадоксальной эмболии [20].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

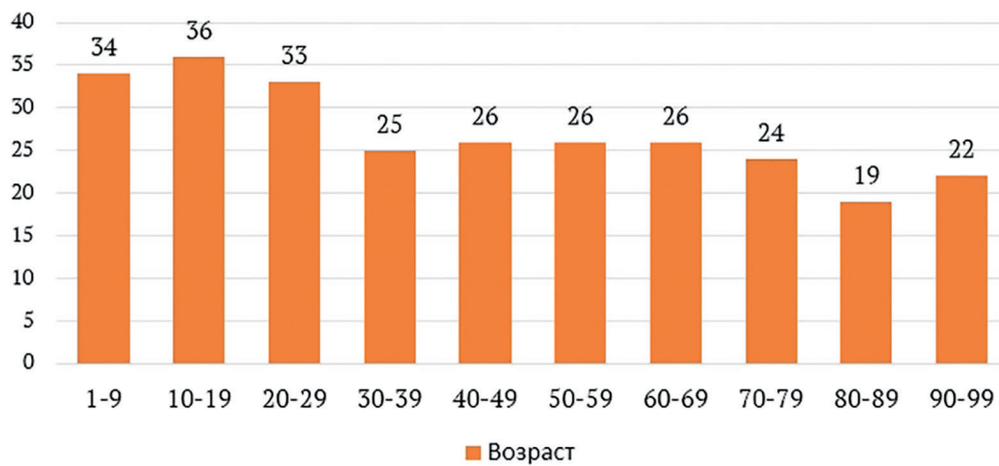
Распространенность открытого овального окна

ООО считается широко распространенной аномалией сердца. В различных источниках приводятся данные о том, что в среднем оно встречается у 25-30% взрослого населения Земного шара. Эта цифра является приблизительной, так как в большинстве случаев данный дефект не имеет клинических проявлений и обнаруживается как случайная находка при обследованиях по другому поводу или в процессе патологоанатомического исследования [4, 7, 21, 22].

Зависимость частоты встречаемости аномалии от пола не установлена. Однако имеются данные, что с увеличением возраста распространенность ООО снижается (рис. 6). Это может быть связано со спонтанным самопроизвольным поздним закрытием, выполнением хирургической окклюзии или высокой смертностью больных. При этом летальный исход возможен как по причине парадоксальной эмболии, так и из-за других пороков развития, сочетанных с ООО [23, 24, 25]. С другой стороны, эта динамика может несколько уравниваться восстановлением проходимости овального окна по причинам, описанным в соответствующем разделе.

Оценить распространенность других МАРС представляется еще более сложной задачей, так как в изолированном виде они практически не имеют клинического значения и выявляются преимущественно в сочетании друг с другом или иными пороками. Было установлено, что у 82% пациентов, имеющих показания для эндоваскулярного закрытия ООО также определяются сеть Хиари и удлинненный Евстахиев клапан. Однако эти данные позволяют составить лишь примерное представление об их истинной частоте встречаемости [2].

Рис. 6. Встречаемость открытого овального окна среди различных возрастных групп



ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Открытое овальное окно как патогенетический фактор

К числу патологических состояний, ассоциированных с функционированием овального окна, относятся:

- ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака,
- инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий,
- мигрень с аурой,
- декомпрессионная болезнь и высокогорный отек легких,
- синдром платипноэ-ортодеоксии,
- синдром обструктивного ночного апноэ,
- транзиторная глобальная амнезия.

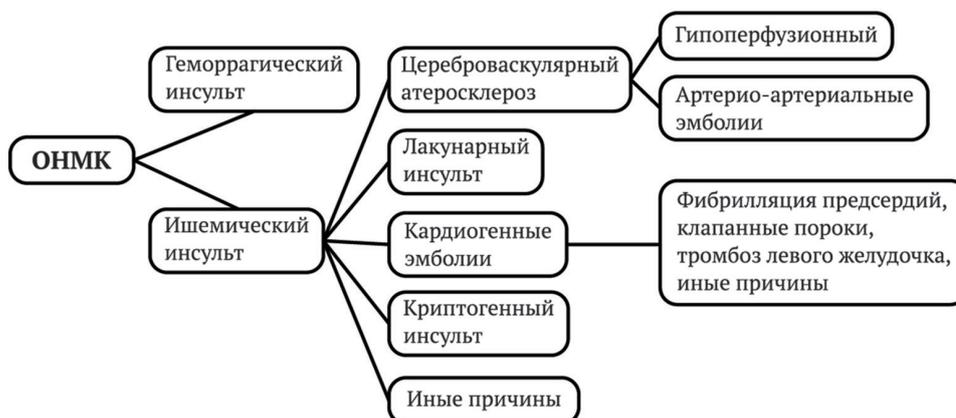
Также ООО может становиться причиной других нарушений ритма сердца, системной тромбоэмболии и предсердной кардиомиопатии [26, 27]. Патогенетический механизм в первую очередь обусловлен парадоксальной эмболией, реализующейся через незаращенное овальное окно.

Парадоксальная эмболия представляет собой нарушение кровотока в артериальном русле большого круга кровообращения вследствие закупорки тромбом, мигрировавшим из правых отделов сердца. Такое явление наблюдается при функционирующих правых шунтах в межпредсердной или межжелудочковой перегородках, при образовании тромба непосредственно на дефекте перегородок, а также при атриопатии ЛП. В ходе обследования в пользу парадоксальной эмболии дополнительно свидетельствует обнаружение аневризмы МПП, Евстахиева клапана, сети Хиари и подтвержденного тромбоза вен. При этом МАРС могут провоцировать формирование эмбола за счет нарушения внутрисердечной гемодинамики, а аневризма МПП способна вызывать открытие овального окна при увеличении нагрузки. Склонность к тромбообразованию в анамнезе, в особенности наличие тромбоза вен, предшествующего ишемическим событиям, указывают на предрасположенность к данному патологическому процессу и на возможный источник эмболии сосудов [22, 28, 29].

Криптогенный инсульт

Инсульт является широко распространенной патологией, зачастую приводящей к инвалидизации и летальному исходу. При этом в структуре заболевания наибольшую долю занимает ишемический инсульт (ИИ) – до 85% всех случаев [30]. Ежегодно на территории Российской Федерации данный диагноз устанавливается не менее чем у 560 000 человек [31], из которых у 10-40% не удастся установить точную причину сосудистой катастрофы даже после выполнения необходимых диагностических мероприятий (рис. 7) [28, 32].

Рис. 7. Классификация ОНМК по основным патогенетическим типам (TOAST)

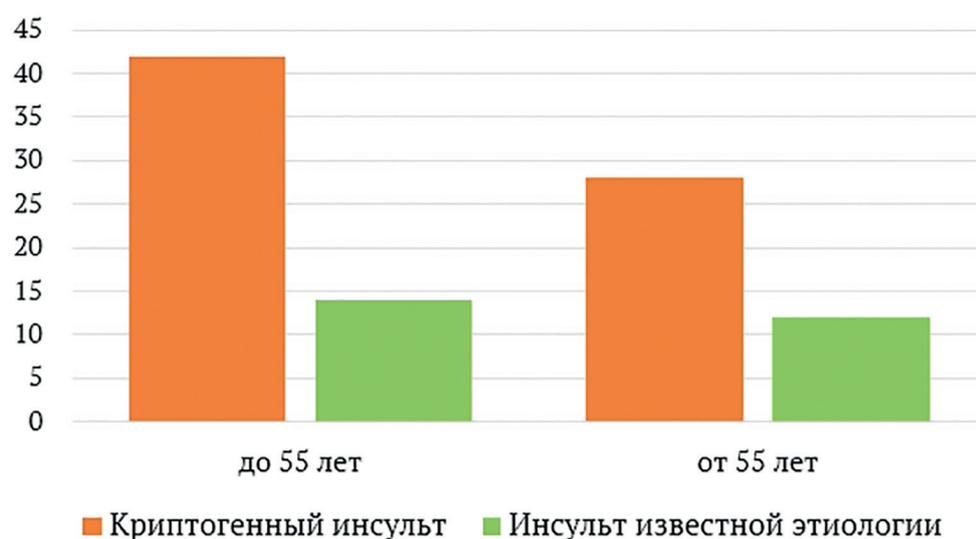


В настоящее время выделяется более 200 причин, потенциально способных привести к ИИ. Однако несмотря на то, что современные методы диагностики обладают широкими возможностями, выявить этиологию нарушения мозгового кровообращения не всегда представляется возможным. В случаях, когда источник эмболии остается неустановленным или присутствует 2 и более вероятных причины, применяется определение «криптогенный инсульт» (КИ) или ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) [29, 33, 34].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

В России ежегодно с диагнозом криптогенного инсульта наблюдается около 117 000 человек, в 40-50% случаев из которых удастся установить связь возникновения заболевания с ООО (рис. 8) [29, 35, 36]. Также в качестве причин КИ могут выступать фибрилляция предсердий (ФП), диссекция (расслоение) сосудов, васкулит, антифосфолипидный синдром, тромбофилии и гипергомоцистеинемия [35, 37].

Рис. 8. Частота выявления ООО при криптогенных инсультах и инсультах с установленной этиологией





Группа КИ представляет собой искусственно созданную разнородную категорию, имеющую низкую клиническую информативность. Поэтому по мере развития представлений о потенциальных источниках эмболии, совершенствования диагностических методов и уточнении критериев, происходит выделение самостоятельных нозологических единиц. Так, ИИ, вызванный парадоксальной эмболией, в настоящее время возможно вынести в отдельную группу заболеваний.

По данным литературы, около 30% пациентов в дальнейшем переносят еще один эпизод инсульта, что существенно утяжеляет их состояние [7, 38]. Риск повторной эмболии и, как следствие, нарушения мозгового кровообращения, обуславливает необходимость точного установления источника тромба и пути его миграции для последующей профилактики.

Установление роли открытого овального окна в развитии криптогенного инсульта

Диагноз КИ, вызванного парадоксальной эмболией, является диагнозом исключения. Кроме подтверждения наличия ООО необходимо рассмотреть другие вероятные причины нарушения мозгового кровообращения, так как шунт справа-налево не обязательно становится источником эмболии, хотя и существенно увеличивает риск ее возникновения [29].

Указывать на парадоксальную эмболию как на возможную причину ишемических событий может манифестация клинической симптоматики после физической нагрузки, натуживания, полового акта, кашля, чихания, продолжительного смеха, рвоты, что является аналогом маневра Вальсальвы.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

В указанных случаях давление в грудной клетке повышается, приводя к увеличению сопротивления в сосудах малого круга кровообращения. За счет этого правые отделы сердца временно подвергаются повышенной нагрузке и давление в правом предсердии увеличивается. Наблюдается сброс крови справа налево через ООО, вследствие чего создаются условия для парадоксальной миграции эмбола. Аналоги пробы Вальсальвы могут выступать провоцирующим фактором и для других патологических процессов, в том числе для диссекции сосудов, что также необходимо учитывать при диагностике ишемии головного мозга [39, 40].

Важным диагностическим этапом является тщательный сбор анамнеза, позволяющий определить направление дальнейших исследований. Обращают внимание на возраст пациента, наличие МАРС, эпизодов нарушения сердечного ритма, синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна, верифицированной мигрени с аурой, перенесенных ранее ТЭЛА и тромбоза вен нижних конечностей и таза.

Несмотря на то, что выделяется мигрень-ассоциированный инсульт, сама по себе мигрень не должна рассматриваться как причина исключения участия ООО в развитии ишемии. Клинические исследования показали, что при сочетании КИ и мигрени без ауры шунт справа налево обнаруживается у 79% пациентов, а при мигрени с аурой в 93%. Также мигренозная аура может выступать в качестве «маски» ИИ, что объясняется способностью ООО провоцировать мигренозные приступы [17, 41].

Установлено, что у лиц, перенесших инсульт с известной этиологией в молодом и среднем возрасте, частота обнаружения ООО в 3 раза меньше, чем в аналогичных возрастных группах при КИ. При дальнейшем обследовании у данных пациентов удалось доказать вклад шунта МПП в развитие ишемии в 73% случаев [42, 43, 44].



Поэтому все больные с КИ не достигшие 55 лет должны рассматриваться как кандидаты для проведения скрининговых мероприятий на выявление ООС [45].

Для установления связи инсульта с ООС, пациенту кроме стандартных лабораторных тестов выполняются такие исследования, как скрининг на тромбофилию, ЭКГ-мониторирование по Холтеру в течение 1-3 суток, трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ), чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), транскраниальная доплерография (ТКДГ) с пузырьковой пробой, КТ и/или МРТ головного мозга, ангиография брахиоцефальных артерий и артерий виллизиева круга [45].

С целью непосредственной оценки влияния ООС на возникновение КИ используется **шкала RoPe** (Risk of Paradoxical Embolism score) [46]. В ее основе лежит метаанализ результатов обследования более 3 000 пациентов с данной патологией, а расчет проводится с учетом таких факторов, как наличие гипертонической болезни, сахарного диабета, курения, перенесенных ранее инсультов, транзиторных ишемических атак (ТИА), локализации очага ишемии и возраста больного (таб. 2).

Шкала RoPe имеет высокую прогностическую значимость и позволяет рассчитать процент вероятности участия ООС в патогенезе заболевания (таб. 3).

Также шкала показывает риск развития повторного инсульта и ТИА. Ее недостатком считается отсутствие оценки особенностей самого овального окна, таких как диаметр отверстия, его длина, наличие аневризмы МПП, степень открытия шунта при выполнении пробы Вальсальвы, а также присутствие других МАРС.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Таблица 2. Шкала RoPe

Показатели шкалы	Баллы
Отсутствие анамнеза артериальной гипертензии	+1
Отсутствие анамнеза сахарного диабета	+1
Отсутствие анамнеза инсульта ТИА	+1
Некурящий	+1
Кортикальный инфаркт на нейровизуализации	+1
Возраст, лет:	
18-29	+5
30-39	+4
40-49	+3
50-59	+2
60-69	+1
70 и более	0

Таблица 3. Интерпретация данных по шкале RoPe

Баллы	Вероятность взаимосвязи ОНМК с ООО (95% доверительный интервал)	Ожидаемая вероятность рецидива ОНМК/ТИА в течение 2 лет
0-3	0% (0-4)	20% (12-28)
4	38% (25-48)	12% (6-18)
5	34% (21-45)	7% (3-11)
6	62% (54-68)	8% (4-12)
7	72% (66-76)	6% (2-10)
8	84% (79-87)	6% (2-10)
9-10	88% (83-91)	2% (0-4)



Еще одним ограничением RoPe является большой вклад возраста пациента в итоговый результат вероятности участия ООС в возникновении КИ. Таким образом, больные старших возрастных групп преимущественно получают более низкий процент взаимосвязи ООС с произошедшим КИ. Это обусловлено статистическими данными, демонстрирующими высокую встречаемость инсультов, ассоциированных с парадоксальной эмболией именно в молодом возрасте. Тем не менее, у пациентов старшего возраста в первую очередь повышается вклад других факторов в этиологию заболевания, в то время как снижения вероятности парадоксальной эмболии в абсолютных цифрах не происходит. Исходя из этого, шкала RoPe может рассматриваться как доступный инструмент для быстрой оценки вероятности участия ООС в патогенезе КИ, но полученные результаты не могут выступать в роли решающего аргумента при выборе дополнительных методов исследования и подходов к лечению [47, 48, 49].

Объединив результаты по шкале RoPe и морфологические особенности ООС, можно сделать предположение о величине риска его участия в возникновении парадоксальной эмболии (таб. 4) [50].

Для выявления связи КИ и ООС была разработана **шкала на основании данных эхокардиографии** (таб. 5). Она учитывает такие особенности, как размер овального окна, степень его открытия при пробе Вальсальвы, наличие аневризмы МПП, Евстахиева клапана, сети Хиари и угол, образованный осями овального окна и нижней полой вены. Для заключения о том, что ООС может являться причиной КИ, необходимо получить как минимум 2 балла [51].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Таблица 4. Оценка степени риска возникновения парадоксальной эмболии, реализованной через ООО

Риск эмболии, связанной с ООО	Характеристика	Причинно-следственная связь между ООО и ИИ/ТИА с учетом шкалы RoPe	
		Менее 7 баллов	Более 7 баллов
Очень высокий	ООО с тромбом	Определенная	
Высокий	ТГВ и/или ТЭЛА, предшествующие ИИ, в сочетании с: - ООО и аневризмой МПП, - ООО с большим размером шунта	Вероятная	Высоковероятная
Средний	ООО + аневризма МПП или ООО с большим размером шунта	Возможная	Вероятная
Низкий	ООО с малым размером шунта без аневризмы МПП	Маловероятная	Вероятная

Прим. ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Таблица 5. Шкала оценки связи ООО и КИ по данным ЭхоКГ

Параметры	Баллы
Длина туннеля ≥ 10 мм	1
Гипермобильность МПП	1
Наличие Евстахиева клапана или сети Хиари	1
Большой размер шунта во время маневра Вальсальвы	1
Угол между осями нижней полой вены и ООО $\leq 10^\circ$	1



При установлении причин КИ могут использоваться специально разработанные классификации **TOAST** (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), **CCS** (Causative Classification of Stroke System) и **ASCOD** (Atherosclerosis, Small-Vessel Disease, Cardiac Pathology, Other Causes, Dissection). Применяемые при расчете показателей компьютерные алгоритмы были созданы на базе многоцентровых клинических исследований и позволяют на основании различных факторов предположить наиболее вероятный источник эмболии (рис. 9). Так, расчет рисков выполняется с учетом анамнеза, сопутствующих заболеваний, клинической картины и результатов диагностических методов, что дает возможность учесть максимально большое количество потенциальных патогенетических взаимодействий [29, 52].

Вторичная профилактика криптогенного инсульта посредством окклюзии открытого овального окна

После установления ведущей роли парадоксальной эмболии в развитии КИ, определяется дальнейшая тактика лечения пациента. Стабилизация состояния должна учитывать особенности соматического и неврологического статуса больного и заключаться в восстановлении нарушенного кровоснабжения головного мозга. Сведение к минимуму отдаленных последствий и восстановление утраченных функций обычно занимает длительное время и требует комплексного подхода [30].

В соответствии с клиническими рекомендациями терапия ИИ и ТИА подразделяется на базисную и дифференцированную. Целью базисной терапии является поддержание жизненно важных функций организма, предупреждение отека мозга и судорожных приступов. Дифференцированная терапия включает в себя тромболизис, восстановление кровообращения в русле

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

поврежденной артерии, улучшение реологических свойств крови, защиту от повреждения прилегающей к зоне ишемии ткани головного мозга и уменьшение очага ишемии. Применяются такие группы лекарственных препаратов как тромболитические (алтеплаза, стафилокиназа рекомбинантная, стрептокиназа и др.), антикоагулянты (нефракционные или низкомолекулярные гепарины и др.), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и др.), вазоактивные и нейрорепротекторы. Кроме медикаментозной реперфузии может применяться механическая тромбоэкстракция, представляющая собой эндоваскулярное вмешательство с использованием стента-ретривера или других типов устройств. Также практикуется этапная реперфузионная терапия, сочетающая медикаментозное лечение и механическое удаление тромба.

У пациентов с ООС существует высокая вероятность повторного острого нарушения мозгового кровообращения, что обуславливает необходимость вторичной профилактики, заключающейся в устранении ведущих факторов риска. В связи с этим наряду с антитромботической терапией у таких больных должна рассматриваться возможность закрытия овального окна с целью исключения миграции эмбола из венозного русла в сосуды головного мозга [52, 53, 54, 55].

Эффективность эндоваскулярного закрытия ООС при КИ была продемонстрирована в исследованиях, среди которых одними из самых значимых являются RESPECT, CLOSE, REDUCE и DEFENSE-PFO [45, 52, 54, 55].

Клиническое проспективное рандомизированное исследование **RESPECT** (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment) ставило своей целью оценить безопасность и эффективность чрескожного закрытия овального окна у лиц, перенесших КИ [53].



В исследование вошло более 900 человек, которые были разделены на две группы. Основной группе устанавливался окклюдер Amplatzer PFO.

После этого пациенты получали клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту на протяжении 1 месяца с последующим переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой длительностью до 6 месяцев. Пациентам из контрольной группы было назначено медикаментозное лечение по пяти схемам: только ацетилсалициловая кислота, только варфарин, только клопидогрел, ацетилсалициловая кислота с дипиридамолом и ацетилсалициловая кислота с клопидогрелем.

Первые результаты не показали статистически достоверных различий между группами по частоте повторного развития ИИ с летальным и нелетальным исходом. Однако в подгруппе пациентов с большим овальным окном, а также в сочетании ООО с аневризмой МПП, эндоваскулярное закрытие овального окна продемонстрировало существенное улучшение прогноза и снижение риска новых ишемических событий. Таким образом, данная категория больных была выделена как основная для эндоваскулярного закрытия ООО.

Данные, полученные через блет наблюдения, выявили статистически достоверные различия между группами пациентов, перенесших закрытие ООО и лечившихся консервативно. После установки окклюдера вероятность повторного возникновения ИИ снижалась на 45%, что подтверждало гипотезу исследования. Так, в основной группе после вмешательства ИИ развился у 18 пациентов, а в контрольной группе у 28. В отношении безопасности процедуры также получены положительные результаты. Серьезные побочные явления в виде венозной тромбоэмболии, кровотечений и ФП после эндоваскулярного

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

закрытия ООО были зарегистрированы в 3,6% случаев. В группе контроля они наблюдались в 5,8% случаев и возникали преимущественно за счет длительной антитромботической терапии.

Развитие повторного инсульта зависит от многих факторов, поэтому продление периода наблюдения увеличивает вероятность наступления событий. Именно поэтому действительный эффект от вмешательства был продемонстрирован в отдаленной перспективе. Сокращение количества пациентов также можно рассматривать как естественное явление для длительных исследований. Они могут выбывать не только по причине смерти, но и из-за нежелания продолжать наблюдение, переезда и других обстоятельств. В данном случае их общее число через 6 лет превышало 600 человек, что достаточно для получения достоверных результатов. Еще одним важным фактором является то, что закрытие ООО способно снизить риск развития инсульта вследствие парадоксальной эмболии, но практически не влияет на другие причины, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование **CLOSE** (Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants Versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence) также было направлено на оценку эффективности закрытия ООО с целью профилактики повторного КИ [54]. В него изначально вошли 663 пациента в возрасте от 16 до 60 лет, которые были разделены на три группы. Основной группе выполнялась установка окклюдера по типу, соответствующему анатомическим особенностям ООО и МПП. Дополнительно пациентам назначалась двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем для профилактики осложнений на протяжении трех месяцев с последующим переводом на монотерапию. Вторая группа определялась как контрольная и получала антикоагулянты



прямого действия или производные кумарина – гепарин и варфарин. Третьей группе, которая также являлась контрольной, были назначены антиагреганты – ацетилсалициловая кислота в сочетании с клопидогрелем или дипиридамолом.

Период наблюдения составил в среднем 5,4 года, за которые оценивалось количество повторных ИИ с летальным и нелетальным исходом. У пациентов, перенесших эндоваскулярную окклюзию ООС, не было установлено ни одного случая инсульта, тогда как в контрольной группе у 14 больных развился повторный инсульт. Важным является тот факт, что из них у 9 пациентов наблюдалось сочетание ООС и аневризмы МПП, а у 5 – ООС большого диаметра.

Безопасность процедуры эндоваскулярного закрытия ООС оценивалась по числу осложнений. В основной группе нежелательные явления зарегистрированы в 5,9% случаев, причем наиболее часто встречалась ФП. Время возникновения фибрилляции приходилось преимущественно на первый месяц после имплантации окклюдера без повторных эпизодов в дальнейшем. Это свидетельствует о том, что процедура эндоваскулярной окклюзии ООС является безопасной и эффективной мерой профилактики повторного развития ИИ. При этом наличие овального окна большого диаметра и аневризмы МПП должно рассматриваться как значимое показание для чрескожного закрытия ООС.

Проспективное многоцентровое рандомизированное исследование **REDUCE** проводилось с участием 664 пациентов, перенесших ИИ, с наблюдением в течение 5 лет [52]. Основной группе, в которую вошел 441 пациент, выполняли закрытие ООС двумя видами окклюдеров и назначали последующую антиагрегантную терапию. Контрольная группа, состоящая из 223 пациентов, получала лечение только антиагрегантными препаратами.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые различия. Так, в основной группе повторный ИИ наблюдался в 1,4% случаев (6 пациентов), а в контрольной группе в 5,4% (12 пациентов). При этом у пациентов после эндоваскулярного закрытия овального окна серьезных осложнений не наблюдалось.

Эпизоды нарушения сердечного ритма, в том числе ФП, были зарегистрированы только в 0,5% случаев в ранний период после установки окклюдера и успешно купированы. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности процедуры и являются причиной рекомендовать закрытие овального окна с целью профилактики повторных инсультов у пациентов, перенесших ИИ.

Проспективное рандомизированное исследование **DEFENSE-PFO** (Device Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke Patients With High-Risk Patent Foramen Ovale) включало 120 пациентов, перенесших ИИ [45, 55]. Исследуемые также были разделены на две группы. Основная группа прошла эндоваскулярное закрытие ООО, а контрольная группа получала только медикаментозную терапию по стандартной схеме лечения ИИ. За период наблюдения в основной группе не было зарегистрировано повторных эпизодов ишемии головного мозга или серьезных осложнений, что согласуется с результатами описанных выше исследований.

Исследование, направленное на изучение влияния эндоваскулярного закрытия овального окна в отношении ИИ, проводилось и в Российской Федерации. В него вошли 62 пациента, перенесшие ИИ, имеющие ООО и высокий риск развития повторного эпизода ишемии головного мозга по шкале RoPE [56]. Также дополнительными критериями установления высокого риска являлись размер ООО >2 мм, его сочетание с аневризмой или гипермобильностью МПП, выявление удлиненного Евстахиева клапана и сети Хиари.



Всем пациентам было выполнено закрытие ООО с помощью окклюдеров Occlutech PFO Occluder и Occlutech UNI Occluder. В дальнейшем они получали двойную антитромбоцитарную терапию с переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой. Перипроцедурные осложнения наблюдались только у двух пациентов и были представлены эпизодом ФП и формированием псевдоаневризмы в месте пункции.

Полная изоляция предсердий сразу после процедуры по данным ТТЭхоКГ наблюдалась в 51,6% случаев. Обследование через 3 месяца показало увеличение данного параметра до 80,6%. Через год после эндоваскулярного закрытия ООО внутрисердечный шунт справа-налево определялся только у 2 пациентов, что составило 3,2%. За это время не было зарегистрировано ни одного случая сосудистых катастроф, тромбоэмболии сосудов легких и формирования тромбов на окклюдере.

Полученные данные приведенных и некоторых других исследований нашли отражение в Клинических рекомендациях Всероссийского общества неврологов по ИИ и ТИА, рекомендациях Американской кардиологической Ассоциации и Американской Ассоциации инсульта [30, 57]. Отмечается, что эндоваскулярное закрытие ООО является эффективной и безопасной мерой профилактики повторных ИИ у пациентов, перенесших КИ, ассоциированный с наличием право-левого шунта.

В первую очередь данное вмешательство показано тем больным, у которых выявлены аневризма МПП и ООО большого диаметра [50]. Дополнительно после эндоваскулярного закрытия овального окна назначается длительная антитромбоцитарная терапия с целью профилактики осложнений. Ее продолжительность определяется индивидуально и в среднем составляет от 1 года до 5 лет.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Так как исследования включали преимущественно лиц в возрасте от 18 до 60 лет, то процедура рекомендована именно для этой возрастной категории пациентов. В более позднем возрасте на основании небольшого количества данных продемонстрировано повышение риска возникновения осложнений, в том числе в виде нарушения ритма сердечных сокращений.

Обсуждение

Эффективность эндоваскулярного закрытия ООО для профилактики повторных ИИ в настоящее время признана международным научным сообществом. Однако имеется ряд направлений для продолжения исследований и уточнения показаний и противопоказаний процедуры. В частности, это определение безопасности для пациентов старше 60 лет, подбор оптимальной медикаментозной терапии с целью профилактики осложнений, а также оценка эффективности процедуры у лиц с ООО небольшого диаметра и отсутствием аневризмы МПП по сравнению с фармакотерапией. Актуальность последнего направления обусловлена тем, что назначение пожизненной антикоагулянтной терапии имеет собственный высокий риск осложнений и связана со значительными экономическими затратами.



Транзиторная ишемическая атака

Транзиторная ишемическая атака представляет собой кратковременный эпизод симптоматики, схожей с клинической картиной инсульта. Ее особенность заключается в полной обратимости неврологического дефицита. Длительность ТИА не должна превышать одни сутки и в среднем составляет около 12-14 минут. Второй важной особенностью заболевания является то, что по результатам нейровизуализации очаг инфаркта мозга не определяется. Однако в последнее время приводятся данные, что при длительности ишемии порядка 30 минут могут присутствовать очаги повреждения ткани мозга. Таким образом, отграничение ТИА от ИИ становится все более затруднительным [30, 58].

Оценить точную распространенность ТИА сложно по причине того, что многие пациенты не обращаются за медицинской помощью. Кроме того, эпизод ишемии может протекать под различными «масками», среди которых мигренозные атаки, эпилептиформная симптоматика, истерические и невротические нарушения. Вследствие этого диагностика затрудняется даже при обращении пациента к специалисту [58].

Вероятность развития повторной ТИА наиболее велика в течение первых 90 дней после перенесенного эпизода. В долгосрочной перспективе общий риск ИИ и транзиторного нарушения мозгового кровообращения повышается практически в 10 раз, а риск тяжелого или летального сосудистого события в 4 раза. При этом около половины серьезных нарушений кровообращения происходит в первый год [58, 59].

Развитие транзиторной ишемии обусловлено обструкцией кровеносного сосуда по причине перекрытия его просвета тромбом, а также за счет артериальной гипертензии. Обратимость процесса связана с компенсаторными механизмами, направленными

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

преимущественно на активацию кровоснабжения за счет коллатералей. В случае, если перфузия не восстанавливается, формируется очаг инфаркта, который диагностируется как ИИ.

Клиническая картина ТИА, также как ИИ, зависит от того, в бассейне какой артерии наблюдается снижение кровотока, поэтому схема обследования при указанных патологиях аналогична. Установление этиологии заболевания играет важную роль при выборе тактики лечения, однако в некоторых случаях не удается выявить причину нарушения мозгового кровообращения и тогда можно говорить о криптогенной ТИА.

Выявление связи между возникновением ТИА и миграцией эмбола из правых отделов сердца является проблематичным вопросом диагностики. В связи с этим пациентов в возрасте до 60 лет необходимо рассматривать как кандидатов на проведение скрининга на возможность парадоксальной эмболии, реализуемой через ООО [45].

Обсуждение

Высокий риск повторных нарушений церебрального кровообращения, их ассоциация с незаращенным овальным окном, аналогичная с ИИ, позволяют рассматривать эндоваскулярное закрытие ООО как эффективный метод вторичной профилактики сосудистых катастроф. Однако за счет отсутствия достаточного количества исследований на эту тему, клинические рекомендации не учитывают данный подход. В связи с этим представляется актуальным более активное изучение связи ТИА и ООО с последующим решением о целесообразности вмешательства.



Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой необратимое повреждение мышечной ткани сердца вследствие острой ишемии, подтвержденное изменением уровня биомаркеров некроза в крови. Инфаркт развивается при снижении перфузии миокарда из-за нарушения проходимости коронарной артерии (КА). Чаще всего это происходит по причине нарушения целостности атеросклеротической бляшки и формирования тромбоза в КА. Однако вызывать ишемию могут и другие факторы, повышающие потребность миокарда в кислороде или связанные с недостаточностью его поступления [60, 61].

ИМ относится к группе заболеваний системы кровообращения, которая является основной причиной смертности и инвалидизации среди взрослого населения. В Российской Федерации на долю болезней системы кровообращения приходится 46,3% от всех летальных исходов, из которых в 6,5% случаев регистрируется ИМ [60]. Ввиду высокой распространенности, патологиям сердца уделяется пристальное внимание, и тем не менее, некоторые причины остаются недостаточно изученными. К ним можно отнести ИМ вследствие парадоксальной эмболии, реализованной через ООС [62, 63, 64].

Диагностические мероприятия в случае отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий при инфаркте миокарда

Примерно у 10% пациентов при подтвержденном ИМ не удается обнаружить значимого атеросклеротического поражения КА. Консенсус Европейской Ассоциации кардиологов объединил данные случаи в гетерогенную группу патологических состояний под названием «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» – **MINOCA** (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) [61].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Среди этиологических факторов MINOCA выделяют [60, 65]:

1. Коронарные: спазм КА, дисфункция микрососудистого русла, тромбоз или эмболия КА, диссекция КА, устойчивая брадиаритмия или тахикардия, ФП, гипотония, разрыв мягкой атеросклеротической бляшки;
2. Миокардиальные: миокардит, кардиомиопатии, в том числе Такоцубо, контузия сердца, последствия катетерной абляции и дефибрилляции;
3. Внесердечные: ТЭЛА, легочная гипертензия, почечная или дыхательная недостаточность, тяжелая анемия, сепсис.

Наиболее часто ИМ без обструкции коронарных сосудов вызывают ФП и кардиомиопатии, в 73% и 25% случаев соответственно. ИМ, ассоциированный с ООС, по некоторым данным составляет 4%, однако приведенные результаты были получены на основании анализа историй болезни только 1776 пациентов [66].

В одном из ретроспективных исследований с выборкой, включившей 4848 случаев заболевания, связь ООС с развитием ИМ была заподозрена у 0,42% больных. Проспективное наблюдение 1654 пациентов продемонстрировало участие парадоксальной эмболии в генезе ИМ в 0,67% случаев [67]. В научной литературе преимущественно встречаются единичные описания клинических случаев, затрагивающих данную тему [5, 68, 69, 70, 71]. Таким образом, оценить действительную распространенность ИМ, связанного с ООС, на текущий момент не представляется возможным, так как достаточное количество крупномасштабных исследований, посвященных этой теме, не проводилось.

Диагностика MINOCA основана на выявлении больших и малых критериев, предложенных Национальным церебральным и кардиоваскулярным центром Японии. При этом коронарная эмболия



считается наиболее вероятной при наличии 2 больших критериев или 1 большого и минимум 2 малых, или 3 малых [5].

К **большим критериям** относятся:

- эмболия и тромбоз КА при отсутствии атеросклеротического поражения по данным коронароангиографии (КАГ);
- эмболия нескольких артерий в пределах бассейна одной КА или всего коронарного русла;
- сопутствующая системная эмболия при отсутствии тромбоза левого желудочка.

Малые критерии включают:

- стеноз КА менее 25% по данным КАГ, за исключением случаев с сопутствующими онкологическими заболеваниями;
- наличие потенциального источника эмболии, доказанное с помощью инструментальных методов обследования;
- наличие факторов риска тромбоэмболических осложнений (ФП, кардиомиопатия, ревматическое поражение клапанного аппарата, искусственные клапаны сердца, ООС, дефект межжелудочковой перегородки, операции на сердечно-сосудистой системе в анамнезе, инфекционный эндокардит и тромбофилии).

В связи с вышесказанным, для установления связи ООС и ИМ необходимо в том числе выполнить дополнительные исследования [72]. Суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру или установка петлевого рекордера позволит исключить ФП и другие нарушения ритма сердца. Посредством ЧПЭхоКГ возможна лучшая визуализация структур сердца по сравнению с ТТЭхоКГ, в особенности представляют интерес состояние клапанного аппарата и наличие дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок. При выявлении последних проведение ультразвукового исследования вен нижних конечностей и малого таза позволит

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

определить возможный источник формирования тромбов. ТКДГ с пузырьковой пробой может подтвердить функционирование овального окна, что также будет свидетельствовать в пользу его вероятного участия в развитии эмболизации КА.

Таким образом, диагноз ИМ, ассоциированного с ОО, также, как и при других связанных заболеваниях, является диагнозом исключения и требует расширенного плана обследования.

Лечение инфаркта миокарда, ассоциированного с открытым овальным окном

Лечение пациентов, перенесших острый ИМ, направлено на поддержание функции жизненно важных органов и восстановление нарушенного кровотока. В зависимости от состояния КА и статуса больного предпочтение может отдаваться как хирургическому, так и консервативному ведению. При этом важно учитывать этиопатогенез развившейся сосудистой катастрофы, так как в некоторых случаях вероятность нежелательных явлений от лекарственных средств может превышать предполагаемую пользу [60].

Первичное чрескожное коронарное вмешательство показало свою эффективность в снижении риска смерти, а также развитии повторных ИМ. В первые 12-24 часов от начала появления симптоматики оно считается предпочтительным методом восстановления кровотока КА, при этом время от постановки диагноза до введения проводника в пораженную артерию не должно превышать двух часов. При неэффективности чрескожного коронарного вмешательства или невозможности его выполнения, проводится коронарное шунтирование.



Лекарственные средства, применяемые при ИМ, подразделяются на несколько групп и используются в соответствии с клиническими рекомендациями [60]. К данным препаратам относятся:

- тромболитические (алтеплаза, стрептокиназа, проурокиназа рекомбинантная, стафилокиназа рекомбинантная, тенектеплаза),
- антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел),
- антикоагулянты (эноксапарин, фондапаринукс натрия, бивалирудин, нефракционный гепарин, ривароксабан, варфарин, апиксабан, дабигатрана этексилат),
- наркотические анальгетики (морфин),
- транквилизаторы (диазепам),
- бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, эсмолол, карведилол, бисопролол),
- блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (сакубитрил/валсартан, каптоприл, лизиноприл, эналаприл),
- липидснижающие (аторвастатин, розувастатин) и др.

Выбор подхода к лечению ИМ, ассоциированного с ООС, должен быть основан на оценке эффективности и возможных рисках. Так, тромболизис является опасным при перенесенных в течение последних 6 месяцев острых нарушений мозгового кровообращения неизвестной этиологии, ИИ и ТИА из-за высокой вероятности их рецидива. Оптимальная комбинация лекарственных препаратов устанавливается с учетом коморбидных заболеваний, наличия сопутствующей эмболии некоронарных сосудов и диаметре ООС. В клинических рекомендациях отсутствует разработанный алгоритм ведения таких пациентов по причине низкой выявляемости патологии, поэтому решение о необходимых мерах терапии следует принимать коллегиально, с участием специалистов смежных профилей [60, 71].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Эндоваскулярное закрытие ООО при ИМ может быть показано для пациентов в молодом и среднем возрасте с низким риском коронарных событий. В особенности данная процедура должна рассматриваться в качестве вторичной профилактики при высокой вероятности развития ишемии головного мозга и с целью лечения мигрени с аурой. Факторами, способствующими принятию решения об окклюзии овального окна, являются те же, что и при КИ – большой диаметр ООО, аневризма МПП, присутствие других МАРС.

Обсуждение

Отсутствие доказательной базы в эффективности и безопасности закрытия ООО при ИМ требует проведения исследований с определением группы пациентов, кому данное вмешательство принесет максимальную пользу. Важно учитывать, что из-за особенностей кровотока, большая часть эмболов из правых отделов сердца попадает в церебральные артерии и только порядка четверти в коронарные. В связи с этим на текущий момент окклюзия овального окна при ИМ может рассматриваться как метод лечения при высоком риске возникновения или уже диагностированном наличии других заболеваний, ассоциированных с ООО.



Фибрилляция предсердий

ФП является самой часто встречающейся формой наджелудочковых нарушений ритма. Ее распространенность варьирует в широких пределах по данным различных авторов, но в среднем ФП диагностируется у 1-2% населения [73]. Данное нарушение ритма может возникать как при патологии сердца, так и других органов.

При ФП наблюдается частое хаотичное сокращение отдельных мышечных волокон предсердия, но сокращения самого предсердия как единой сердечной камеры не происходит. В результате эффективность выброса крови предсердиями резко снижается, а их расслабление как во время диастолы отсутствует.

Клинически ФП проявляется ощущением усиленного сердцебиения, перебоями в работе сердца, болью в груди, одышкой, нехваткой воздуха, слабостью и головокружением. На ЭКГ выявляются характерные признаки. Отсутствует зубец P, который соответствует синхронному сокращению предсердий, вместо него на протяжении всего цикла регистрируются волны f, возникающие при возбуждении отдельных мышечных волокон. Интервалы R-R различаются по продолжительности так как единый водитель ритма отсутствует и возбуждение желудочков происходит с нерегулярной частотой.

Патогенез фибрилляции предсердий при открытом овальном окне

Развитие ФП ассоциировано со структурными изменениями предсердий, такими как фиброз, воспаление, перерастяжение кардиомиоцитов. При этом одним из главных факторов считается увеличение объема ЛП [74, 75]. Наличие ООО создает шунтирующий кровоток между предсердиями, за счет чего нарушается нормальная гемодинамика. Порция крови, сброшенная в ЛП через

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

овальное окно, приводит к увеличению систолической преднагрузки и снижению эффективности диастолического расслабления. Несмотря на то, что перерастяжение предсердия не достигает критических значений, со временем формируется предсердная кардиомиопатия с ремоделированием миокарда [76,77]. Далее запускаются процессы перестройки проводящей системы сердца и эффективный рефрактерный период предсердий сокращается. Все это вызывает спонтанное возбуждение отдельных мышечных волокон, что становится причиной их беспорядочного сокращения.

Еще одним механизмом развития ФП при наличии функционирующего овального окна может выступать перенос биологически активных агентов из ПП в ЛП [76, 78]. Вместо деактивации или разрушения в сосудистом русле легких они поступают в полость ЛП, где оказывают патологическое влияние на ткани сердца. В результате за счет ускорения фиброза быстрее прогрессирует ремоделирование миокарда и, как следствие, увеличивается частота эпизодов ФП.

Зависимость частоты возникновения ФП от объема ЛП была показана в нескольких метаанализах [79, 80]. Рецидивы наджелудочковых аритмий после выполнения радиочастотной катетерной абляции чаще наблюдались у пациентов с увеличенным объемом ЛП. Так, было установлено, что при увеличении диаметра предсердия свыше 50 мм, частота повторного развития ФП повышалась в 2,75 раза, а при объеме более 150 мл в 2,25 раза.

Выраженность нарушений предсердного проведения импульса зависит от величины ООО. Чем больше шунтирующий кровоток справа-налево, тем сильнее степень растяжения ЛП и его ремоделирования, а, следовательно, ФП способна развиваться в более короткие сроки [76]. Вклад функционирующего овального окна в патогенез ФП был показан



в исследовании, посвященном КИ и ТИА [81]. У пациентов с выявленным шунтом десинхронизация предсердной проводимости регистрировалась значительно чаще, чем у больных, не имеющих ООС. Также при сбросе крови справа-налево было установлено снижение рефрактерности и скорости проведения импульса в обоих предсердиях.

Аналогичные результаты продемонстрировало клиническое исследование с участием 129 пациентов, перенесших КИ [82]. Первую группу составили 52% пациентов, у которых было установлено наличие функционирующего ООС. У 48% овальное окно отсутствовало, и они были включены в группу сравнения. Мониторирование ритма по ЭКГ в течение суток показало, что в основной группе ФП регистрировалась значительно чаще, чем в контрольной группе, в 41,1% и 1,6% соответственно.

Далее группа пациентов, имеющих ООС, была разделена на две подгруппы. В первую вошли больные с ФП, вторую составили лица без нарушений ритма. В обеих группах выполнялась оценка индекса предсердной жесткости, отражающего степень ригидности стенок предсердий и зависящего от выраженности процессов перестройки миокарда. Было установлено, что у пациентов с ООС и ФП он выше и составляет $0,59 \pm 0,31$. В то время как у пациентов без нарушения ритма индекс жесткости предсердий находился на уровне $0,25 \pm 0,09$.

Из полученных данных следует, что у пациентов с функционирующим овальным окном чаще развивается ФП как проявление десинхронизации проведения импульса в предсердиях. Также было установлено, что нарушения ритма ассоциированы с механической ригидностью предсердий. Таким образом, ООС можно рассматривать как патогенетический фактор ФП, вероятность возникновения которой прямо коррелирует с ремоделированием миокарда предсердий вследствие их гемодинамической перегрузки.

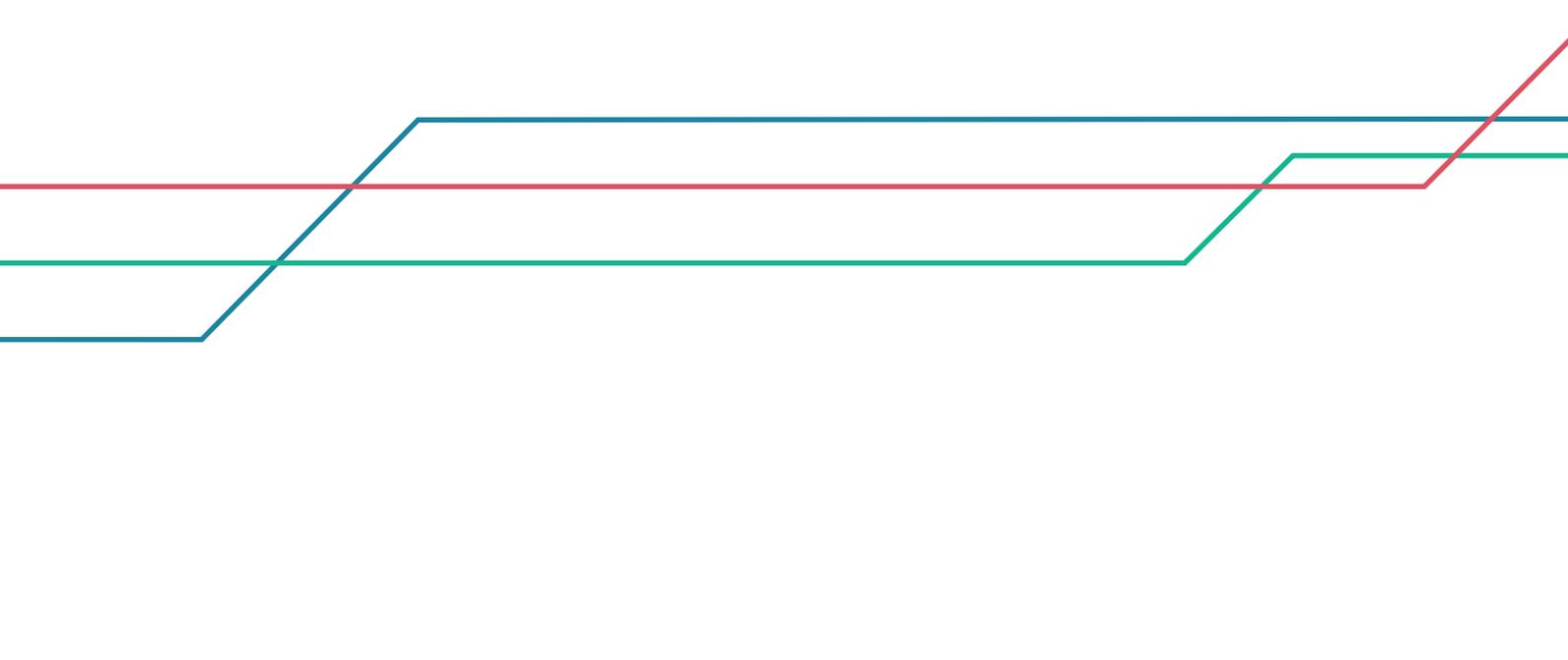
ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Данные выводы подтверждает математический анализ модели кровотока в предсердиях при функционирующем ООО [83]. В зависимости от интенсивности шунтирования 56 пациентов были разделены на две группы. В первую вошли больные с незначительным сбросом крови справа налево, а во вторую с выраженным. Было обнаружено, что постоянное интенсивное шунтирование приводит к снижению скорости кровотока в левом предсердии. Это создает условия для формирования турбулентного тока крови, который повышает нагрузку на сердечную камеру, что способствует перестройке миокарда с нарушением проводимости и сократимости.

Влияние эндоваскулярной окклюзии открытого овального окна на фибрилляцию предсердий

Наиболее эффективным методом лечения ФП считается радиочастотная катетерная абляция [84]. Важным условием является устранение провоцирующих факторов нарушения ритма с целью профилактики их рецидива [85, 86].

Предположение об участии ООО в патогенезе ФП позволяет рассматривать его эндоваскулярное закрытие в качестве одного из подходов к терапии. Однако данный метод показывает наибольшую эффективность в долгосрочной перспективе, а на ранних этапах способен провоцировать новые эпизоды нарушения ритма. Так, во многих исследованиях [45, 52, 54, 55] ФП являлась осложнением манипуляции. Частота нарушений ритма была максимальной в раннем послеоперационном периоде с постепенным снижением. Это позволяет предположить участие реактивного асептического воспаления и отека тканей МПП в развитии ФП после вмешательства [87].



Клинические исследования, направленные на изучение динамики частоты возникновения ФП при закрытии овального окна, продемонстрировали положительные результаты. Так, были проанализированы данные 98 пациентов, перенесших КИ и имеющих ОО, данные 50 пациентов с ФП и отсутствием ОО, а также данные 70 здоровых лиц [88]. В первых двух группах по результатам ЭхоКГ установлено снижение систолических и диастолических показателей ЛП, а в контрольной группе они находились в пределах нормы.

Пациентам с ОО было выполнено эндоваскулярное закрытие, а пациенты с ФП продолжали получать медикаментозную терапию. Через год вновь была проведена оценка функции ЛП. Установлено, что после закрытия ОО объем ЛП уменьшился, а его функциональные показатели улучшились, достигнув нормальных значений. В группе пациентов с ФП существенные изменения отсутствовали. Аналогичные данные по влиянию эндоваскулярной окклюзии овального окна были получены в двух следующих исследованиях с участием 160 и 495 пациентов [89, 90].

В качестве подтверждения постепенного обратного ремоделирования миокарда и отсроченности эффекта можно рассмотреть результаты другого исследования [91]. В него был включен 41 пациент с ОО, которым выполнялось эндоваскулярное закрытие. Оценка функциональных показателей сердца посредством ЭхоКГ проводилась до окклюзии и через 6 месяцев после процедуры. Было установлено уменьшение конечного диастолического размера желудочков без динамики аналогичного показателя для предсердий. Однако в предсердиях наблюдалось улучшение проведения импульса, что свидетельствует о начавшемся процессе их восстановления, но пока недостаточном, чтобы отразиться на структурной перестройке миокарда.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Восстановление структурных и функциональных характеристик предсердий после закрытия овального окна исключает один из факторов риска развития ФП [76]. Это особенно важно в отношении пациентов молодого возраста с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, когда функционирующее ООО относится к группе высокорисковых. У возрастных пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний закрытие овального окна может повысить качество жизни и улучшить эффективность медикаментозной терапии.

Снижение распространенности ФП после эндоваскулярного закрытия шунта справа налево отражено в нескольких метаанализах. Метаанализ исследований с 2570 пациентами продемонстрировал, что после окклюзии ООО частота нарушений ритма значительно снизилась [92]. Аналогичные результаты были получены по данным метаанализов исследований, в которых участвовали пациенты, перенесшие закрытие ООО или дефекта МПП [93, 94].

Обсуждение

После эндоваскулярного закрытия ООО наблюдается стабилизация гемодинамики с последующей нормализацией нагрузки на предсердия. Это запускает механизмы обратного ремоделирования камер сердца с восстановлением их проводящей и сократительной функции. Учитывая приведенные данные, окклюзия овального окна может быть рассмотрена у пациентов с персистирующей формой ФП и резистентностью к лекарственным препаратам или при наличии к ним противопоказаний. В первую очередь как кандидаты на эндоваскулярное закрытие должны быть рассмотрены больные молодого возраста с нарушениями ритма в сочетании с ООО высокого риска. Наличие в анамнезе сосудистых катастроф следует расценивать как аргумент в пользу проведения манипуляции, так как закрытие овального окна является мерой вторичной профилактики ассоциированной ишемии.



Мигрень с аурой

Мигрень является широко распространенным неврологическим заболеванием, которым по данным разных авторов страдает 10-75% населения Земли и 20,8% населения Российской Федерации [95, 96, 97, 98]. Такое расхождение в эпидемиологических данных обусловлено различными методологическими подходами к исследованиям и нечеткими диагностическими критериями.

Хроническое течение мигрени и отсутствие достаточно эффективного консервативного лечения приводят к необходимости поиска новых подходов к терапии. Новые данные в изучении патогенетических механизмов позволяют рассматривать некоторые случаи мигрени как следствие незаращения овального окна [99, 100, 101]. Кроме того, прослеживается связь между длительной мигренозной атакой с аурой и развитием инсульта [102]. Исключение других причин нарушения мозгового кровообращения позволяет предположить общую этиологическую базу, а именно заподозрить наличие ООС.

Клиническая картина мигрени с аурой

Развитие мигренозной атаки с аурой проходит в 4 стадии. Первая, продромальная стадия, наблюдается не у всех пациентов, а только примерно в 30% случаев. Ее длительность варьирует от нескольких часов до дней. Продрома проявляется в виде нарушения цикла сон-бодрствование преимущественно по типу бессонницы, изменения настроения на угнетенное с повышенной раздражительностью, повышенной чувствительности к звуковым и световым раздражителям, также возможны онемение и парестезии [103, 104].

Стадия мигренозной ауры характеризуется постепенным развитием неврологической симптоматики, которая провоцируется и усугубляется различными триггерами. К ним относятся длительный

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

стресс, обострение хронических соматических заболеваний, нарушение гормонального фона, состояние гипоксии и интоксикации.

Мигренозная аура может быть зрительной, сенсорной, моторной и речевой. Обычно у больного присутствует только один вид проявлений ауры, однако возможно их сочетание. При этом модальности последовательно сменяют друг друга, а не наблюдаются одновременно. Тип мигренозной ауры зависит от того, какой участок коры головного мозга преимущественно вовлечен в патологический процесс. В настоящее время получены данные, что поражаться может также и ствол мозга, что позволяет выделить еще один тип ауры – стволовую [100].

Длительность второй стадии варьирует в широких пределах. Чаще всего мигренозная аура занимает от 5 минут до 1 часа, но у 12-37% больных протекает дольше. В научной литературе описаны случаи, когда стадия ауры наблюдалась вплоть до недели [100].

Третья стадия, стадия цефалгии, проявляется усиливающейся односторонней головной болью, имеющей ноющий и пульсирующий характер. Утяжеление болевого синдрома провоцируют практически любые раздражители, в особенности резкие звуки и яркий свет.

Клинически в третью стадию у пациентов наблюдаются тошнота, рвота, ринорея, слезотечение, повышение температуры тела, боль в мышцах шеи и верхних конечностей. Ее продолжительность также индивидуальна и занимает от часа до нескольких дней.

Четвертая стадия, стадия разрешения, характеризуется стиханием болевого синдрома. Однако слабость, апатия, головокружение и сниженное настроение могут сохраняться еще длительное время [103].



Патогенез мигрени

Наличие мигрени в семейном анамнезе определяется только у половины пациентов, что свидетельствует о том, что генетический фактор не является обязательным и достаточным. Наличие нескольких генов-кандидатов, вариативность клинических проявлений мигрени у близких родственников, а также зависимость тяжести заболевания от образа жизни, позволяют предположить существование нескольких этиологических факторов и патогенетических механизмов [101, 104, 105].

Первоначально развитие мигренозных атак связывали с нарушением нормального тонуса средней менингеальной и сонных артерий, спазми последующая дилатация которых способны вызывать приступы головной боли. Однако в настоящее время сосудистая теория дополнена, и на первый план в качестве патофизиологической базы мигренозной ауры выдвигается распространяющаяся кортикальная депрессия.

Кортикальная, или корковая, депрессия представляет собой медленно распространяющуюся волну деполяризации в коре головного мозга. При этом изменяется баланс ионов на внешней и внутренней поверхности мембраны нейронов. Кальций в избыточном количестве поступает в клетку, а калий накапливается в межклеточном пространстве, провоцируя выделение возбуждающих нейромедиаторов. Все это вызывает угнетение активности нейронов на длительное время [106, 107]. Восстановление нормального заряда мембраны нейронов является энергозатратным процессом и требует большого количества кислорода. При этом поступающего с кровью кислорода оказывается недостаточно и клетки находятся в состоянии гипоксии, что приводит к отеку нейрональных клеток и потери ими дендритных шипиков.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Сопутствующее повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера вызывает поступление плазмы с провоспалительными цитокинами из кровеносных сосудов в ткань мозга с последующим развитием воспалительной реакции и повреждением клеток. В ответ на это раздражаются рецепторы мозговой оболочки и возникает сенсibilизация ноцицептивных нейронов в верхней части шейного отдела спинного мозга в дорсальном роге и в хвостатом ядре тройничного нерва. Вовлечение в патологический процесс таламуса и коры больших полушарий вызывает ощущение мигренозной боли. В случае, если волна деполяризации распространяется только в зоне ствола мозга и мозжечка, то типичная аура будет отсутствовать [100, 101].

Преходящее воспаление ткани мозга на фоне интракраниальной вазодилатации играет ведущую роль в развитии мигренозной атаки. Это подтверждается результатами исследований, показавшими повышенный уровень медиаторов воспаления в венозной крови головного мозга. Кроме того, кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП) и субстанция Р положительно влияют на расширение сосудов головного мозга и высвобождение провоспалительных медиаторов. Это подтверждается тем, что при введении КГРП во время мигренозного приступа наблюдается его утяжеление с дилатацией средней менингеальной артерии [100].

Фармакотерапия мигрени

Лечение мигрени направлено на коррекцию образа жизни пациента с целью устранить провоцирующие приступ факторы, купирование болевого синдрома и профилактику возникновения новых мигренозных атак. В первую очередь считается необходимым уменьшить частоту и интенсивность приступов, сократить количество принимаемых больным анальгезирующих



препаратов, а также повысить уровень качества жизни пациента. В настоящий момент рекомендовано только терапевтическое лечение, однако оно не во всех случаях позволяет достичь удовлетворительных результатов [108].

Фармакотерапия мигренозной атаки направлена на купирование болевого синдрома, тошноты, рвоты и патологической реакции на световые и звуковые раздражители. Назначаемые препараты должны оказывать свое действие максимально быстро при минимальной дозировке и обладать хорошей переносимостью. Вне болевого приступа проводятся меры профилактики, которые имеют своей целью не только снижение частоты приступов, но и коррекцию коморбидных состояний и предотвращение хронизации патологического процесса [109].

Для лечения мигрени рекомендованы следующие группы лекарственных средств [100, 108, 110, 111, 112]:

- анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен, диклофенак, кетопрофен),
- агонисты серотониновых 5-HT_{1B/1D} рецепторов (суматриптан, элетриптан, золмитриптан),
- агонисты 5-HT_{1F} (дитаны),
- антагонисты КГРП (олкагепант, телкагепант и МК-3207),
- моноклональные антитела к КГРП и его рецепторам (фременезумаб, эренумаб, эптинезумаб, галканезумаб),
- противоэпилептические препараты (вальпроєвая кислота),
- антидепрессанты (венлафаксин),
- сердечно-сосудистые средства (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.),
- противорвотные (метоклопрамид, домперидон).

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Вопросы терапии и профилактики мигрени остаются актуальными до настоящего времени. В первую очередь необходимо рассматривать такие методы лечения, которые бы хорошо переносились пациентами, не требовали существенного изменения его образа жизни и значительно снижали частоту и интенсивность болевых приступов. В связи с этим хирургическое лечение мигрени у некоторых групп пациентов представляется перспективным направлением, требующим продолжения исследования и внедрения в практику.

Взаимосвязь мигрени и открытого овального окна

Попытки установить связь ООО и мигрени начали предприниматься более 25 лет назад. Тогда было обнаружено, что у пациентов с незаращенным овальным окном частота встречаемости мигренозной головной боли выше, чем в целом по популяции [113]. Проведенный в дальнейшем метаанализ клинических исследований показал, что у лиц с ООО мигрень выявлялась в 16-64% случаев.

Наличие связи между этими двумя патологиями было подтверждено и тем, что у пациентов с мигренью распространенность ООО выше. Приводятся данные, что у 15-90% больных с мигренозными атаками наблюдается дефект МПП. Кроме того, при наличии ауры ООО выявляется чаще, чем при ее отсутствии, в 40-93% и 20-79% случаев, соответственно [17].

Была также обнаружена прямая зависимость частоты встречаемости мигрени от диаметра дефекта МПП: с увеличением размера отверстия увеличивалась и вероятность развития мигренозной головной боли [15, 16, 17, 114, 115, 116, 117].



Взаимосвязь мигрени и ООО обусловлена особенностями кровообращения, а именно сбросом крови справа налево. Через патологический шунт серотонин и провоспалительные цитокины попадают в церебральные сосуды, где раздражают хвостатое ядро тройничного нерва. В ответ развивается вазоспазм, в том числе средней менингеальной артерии, проявляющийся мигренозной головной болью.

Провоцирующие факторы приступа мигрени с аурой и усиления сброса крови через ООО во многом схожи, в частности к ним относятся стресс, повышенные физические нагрузки, аналоги пробы Вальсальвы и др. Исходя из этого можно предположить о наличии временной и патогенетической связи между двумя состояниями, а именно, что смешивание венозной и артериальной крови способно вызывать мигренозный приступ. В пользу данного утверждения также свидетельствует эффективность лекарственных средств на основе триптана, являющихся агонистами серотониновых рецепторов. Так как при право-левом шунте в церебральные артерии забрасывается серотонин, который должен разрушаться в легких, его повышенная концентрация приводит к гиперактивации соответствующих рецепторов. Агонисты конкурентно вытесняют серотонин и занимают активный центр рецепторов. Однако при этом не активируют его, исключая биологический эффект и развитие последующего каскада реакций [115].

Лечение мигрени посредством эндоваскулярной окклюзии открытого овального окна

По мере накопления клинического опыта по эндоваскулярному закрытию ООО было замечено, что у более чем половины пациентов, страдавших мигренью, наблюдалось улучшение состояния. Приступы головной боли стали возникать значительно реже или прекратились

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

вовсе, исходя из этого было сделано предположение о возможной эффективности данной процедуры в лечение мигрени [96, 118, 119].

Одними из наиболее значимых работ в данной области считаются рандомизированные клинические исследования MIST, PRIMA и PREMIUM. Метаанализ их результатов, а также некоторых других исследований, продемонстрировал положительный эффект эндovasкулярного закрытия ООО на течение мигрени. Несмотря на то, что не везде были достигнуты первичные конечные точки в виде полного отсутствия мигренозных атак, в большинстве случаев наблюдалось статистически достоверное улучшение состояния пациентов. После установки окклюдера у обследованных больных снижалась тяжесть мигрени, укорачивалась продолжительность приступов и уменьшалось количество принимаемых препаратов для купирования головной боли, что расценивается как положительный эффект от процедуры [117, 120, 121, 122].

Работа **MIST** (Migraine Intervention with STARflex Technology) носила характер проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по влиянию эндovasкулярного закрытия ООО на течение тяжелой мигрени с аурой [120]. В исследовании приняли участие 147 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, у которых имелось ООО и отсутствовал эффект от фармакотерапии. Период послеоперационного наблюдения составил 6 месяцев.

Результаты не выявили статистически значимого эффекта закрытия ООО на полное купирование мигрени. Однако отмечалось существенное облегчение симптоматики, проявляющееся в виде снижения интенсивности головной боли в среднем на 37%. Уменьшение количества дней головной боли на 50% у 42% обследуемых происходило преимущественно на 5-6 месяце исследования,



что также необходимо учитывать, так как в более отдаленной перспективе данные о состоянии пациентов отсутствуют.

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании **PREMIUM** (Prospective, Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects With Migraine and PFO Using the AMPLATZER PFO Occluder to Medical Management) приняли участие 230 пациентов с мигренью, у которых было выявлено ООО и отсутствовал достаточный ответ на медикаментозную терапию [122]. Основной группе проводилось эндоваскулярное закрытие овального окна с последующей оценкой динамики мигренозных атак в течение 1 года.

Первичная конечная точка также не была достигнута, так как полное купирование мигрени наблюдалось только у 8,5% пациентов. Однако в группе, прошедшей эндоваскулярное закрытие овального окна количество дней головной боли в месяц в среднем снизилось на 3,4 дня, а в группе контроля – на 2 дня. Наибольший эффект был получен у больных, страдающих мигренью с аурой, что позволяет их выделить в качестве наиболее подходящих для данного метода лечения.

В исследовании **PRIMA** (Prospective, Randomized Trial of PFO Closure in Patients with Refractory Migraine with Aura) вошли пациенты, у которых была диагностирована мигрень с аурой, нечувствительная к фармакотерапии [121]. Пациентам выполнялось эндоваскулярное закрытие ООО с последующим наблюдением в течение 9-12 месяцев. Первичная конечная точка в виде количества дней без мигрени не была достигнута, но при этом наблюдались различия с группой контроля по вторичной конечной точке. Так, показано статистически значимое уменьшение количества дней в месяц без мигрени с аурой в основной группе по сравнению с группой контроля, с 4,1 до 2,4 и с 4,0 до 3,4 дней, соответственно [96, 104].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Также заслуживает внимания ретроспективное когортное исследование с участием 603 пациентов с мигренью, перенесших эндоваскулярное закрытие ООО. В нем был продемонстрирован положительный эффект на течение мигрени, а именно наблюдалось снижение мигренозной головной боли у 48% обследуемых, а полное ее купирование у 34% [123].

Обсуждение

В настоящее время результаты проведенных исследований не позволяют пересматривать стандарты лечения мигрени с аурой с целью рекомендации эндоваскулярного закрытия овального окна. Полученные данные в виде недостаточной эффективности операции во многом обусловлены дизайном исследования и неоднородностью выборки, так как в первую очередь оценивалось именно полное прекращение мигренозных атак, а не снижение числа дней без головной боли.

Имеющиеся данные свидетельствуют о максимальном эффекте при эндоваскулярном закрытии ООО в группе пациентов, страдающих тяжелой мигренью с аурой, рефрактерной к медикаментозному лечению. В данном случае уменьшение количества дней без головной боли является значимым, так как подобные пациенты серьезно дезадаптированы в повседневной жизни и профессиональной сфере.

Эндоваскулярное закрытие ООО необходимо рассматривать в качестве метода лечения мигрени с аурой, особенно в случае, когда имеются дополнительные показания для окклюзии. Проведение дальнейших исследований, посвященных данной проблеме, должно быть направлено на оценку изменения количества принимаемых лекарственных средств для купирования приступа, влияния сопутствующих заболеваний и вероятности риска осложнений. Также наблюдение за больными должно выполняться более 1 года для регистрации отдаленных результатов.



Декомпрессионная болезнь

Декомпрессионная болезнь (ДКБ) развивается при быстром снижении давления окружающей среды, в результате чего газы, растворенные в крови, образуют пузырьки и могут приводить к газовой эмболии. ДКБ наиболее часто встречается среди дайверов при погружении на значительную глубину и реже среди пилотов, совершающих полеты на большой высоте [124].

Глубоководный дайвинг связан с увеличением давления на 1 атмосферу при погружении на каждые 10 метров. Поэтому подъем вызывает перепады давления от повышенного к нормальному. В случае летчиков, на большой высоте наблюдается разрежение атмосферных газов, что выражается в изменении давления от нормального к пониженному. Соблюдение техники безопасности обеспечивает медленный переход из одного состояния в другое, поэтому азот, растворенный в крови, успевает выводиться через легкие. В противном случае процесс происходит слишком быстро, вызывая появление клинической симптоматики [125].

В зависимости от проявлений, ДКБ подразделяется на 2 типа [126, 127, 128]. **«Малая» ДКБ, или I тип**, является легкой формой заболевания и представлена в основном болевыми ощущениями в мышцах, костях и суставах, а также сыпью, зудом и мраморностью кожи.

«Большая» ДКБ, или II тип, имеет гораздо более серьезные проявления и затрагивает в том числе нервную систему. Могут наблюдаться слабость, головокружение, потеря равновесия, головная боль, боль в груди, одышка, тошнота, рвота, нечеткость зрения, парез, нарушение сознания и гипотония. В тяжелых случаях развиваются паралич, отек легких, ИМ, инсульт, острая сердечная недостаточность, угнетение дыхания, приводящие к летальному исходу.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Частота встречаемости ДКБ невелика, от 2,5 до 4 случаев на 10 000 погружений [129]. Преимущественно диагностируемым является I тип. В некоторых случаях признаки заболевания могут протекать бессимптомно или их наличие может скрываться, что отражается на неточности эпидемиологических данных. Некоторое расхождение в данных по распространенности ДКБ также обусловлено зависимостью от достигаемой глубины и количества погружений в сутки. Так, при однократном погружении декомпрессионное газообразование в крови обнаруживается практически в 7 раз реже, чем при серии с небольшим интервалом [130].

Влияние окклюзии открытого овального окна на проявления декомпрессионной болезни

Наличие ООО позволяет пузырькам газа проникать из венозной крови в артерии в обход легких. Это ассоциировано с наиболее тяжелыми последствиями так как снижает вероятность их выведения в альвеолах [131]. Поэтому развитие ДКБ при соблюдении техники безопасности является причиной для выполнения диагностических мероприятий, направленных на поиск правого левого шунта [124, 132, 133].

Установлено, что при наличии ООО, вероятность развития ДКБ повышается в 5 раз [134]. Велик риск и повторного эпизода декомпрессионного газообразования в крови [135]. Кроме этого, по данным нейровизуализации, у таких пациентов частота встречаемости очагов ишемии головного мозга также более распространена, чем у обследуемых, с заращенным овальным окном [136].

В связи с повышенным риском заболеваемости, лицам с выявленным ООО может быть рекомендовано прекращение занятий данным



видом спорта или переход на ограниченный дайвинг с повышенными мерами безопасности при погружениях и подъемах [137]. Второй подход к профилактике ДКБ предусматривает эндоваскулярное закрытие ООС [138].

Проспективное рандомизированное исследование с участием 104 дайверов показало эффективность закрытия овального окна в предотвращении развития ДКБ [125]. На протяжении 5 лет наблюдений признаки заболевания ни разу не были зарегистрированы в группе, включавшей 39 пациентов, не имеющих дефекта МПП. В группе, состоящей из 26 пациентов, перенесших закрытие овального окна, присутствовал 1 случай ДКБ. В третьей группе из 39 пациентов с ООС симптомы болезни зафиксированы при 4 погружениях. Кроме того, у них чаще выявлялось поражение мозга по данным МРТ. Еще одно исследование, затрагивающее связь развития ДКБ и ООС, включало 27 дайверов, ранее перенесших эпизод заболевания [137]. Результаты продемонстрировали отсутствие клинических симптомов при декомпрессии после перенесенной эндоваскулярной окклюзии. Таким образом, анализ обоих исследований позволил сделать вывод об эффективности чрескожного закрытия овального окна в профилактике ДКБ и ишемических поражениях головного мозга [139].

Обсуждение

Количество крупных научных исследований, касающихся эффективности закрытия овального окна при ДКБ невелико. Чаще встречаются публикации, сообщающие о единичных случаях. Тем не менее эндоваскулярное закрытие ООС можно рассматривать в качестве меры лечения, позволяющей продолжать занятия дайвингом без ограничений. Кроме того, представляется очевидной эффективностью эндоваскулярного закрытия ООС в профилактике ишемии головного мозга, возникающей из-за газовой эмболии, и предупреждении возможных сосудистых катастроф с летальным исходом.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Синдром платипноэ-ортодеоксии

Синдром платипноэ-ортодеоксии (ПОД) развивается при принятии вертикального положения и купируется при возвращении в горизонтальное. В его основе лежит резкое снижение сатурации крови кислородом, более чем на 5 % от нормы в результате перехода из положения лежа в положение сидя или стоя (ортодеоксия). Парциальное давление кислорода в крови также уменьшается не менее, чем на 4 мм. рт. ст. В ответ на гипоксемию появляется клиническая симптоматика в виде одышки – платипноэ [3, 20, 140].

Распространенность ПОД варьирует в широких пределах, от 13% до 47% по данным разных авторов, что обусловлено способностью многих заболеваний вызывать данное состояние. К тому же точно установить этиологический фактор удастся не во всех случаях. Иногда синдром не выделяется отдельно, а описывается в совокупности с другими признаками и патологическими проявлениями, что затрудняет анализ эпидемиологических данных [141, 142].

Диагностический поиск при синдроме платипноэ-ортодеоксии

Заболевания, способные вызывать ПОД, разделяются на шесть групп [3, 143]. К ним относятся сердечно-сосудистые, легочные, печеночные, инфекционные, неврологические и прочие патологии. В рамках представленной работы наибольший интерес представляет первая группа заболеваний, связанных с поражением сердца и сосудов.

Сердечно-сосудистыми причинами ПОД могут являться аномалии развития. Это ООС, аневризма МПП, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, удлиненный Евстахийев клапан. Ведущим патогенетическим механизмом выступает



усиление сброса крови справа налево при принятии вертикального положения. В результате этого венозная, ненасыщенная кислородом кровь, в большем объеме смешивается с артериальной, вызывая снижение сатурации [140]. Также к открытию внутрисердечного шунта могут проводить структурные изменения органов грудной клетки – удлинение грудного отдела аорты, ее деформация и аневризма [20, 144, 145], стеноз трехстворчатого клапана, ремоделирование миокарда, сдавление сердца за счет выпота в перикардальную полость и др. При этом наблюдается повышение давления в правых отделах сердца или деформация МПП, в результате чего открывается овальное окно [9, 146, 147].

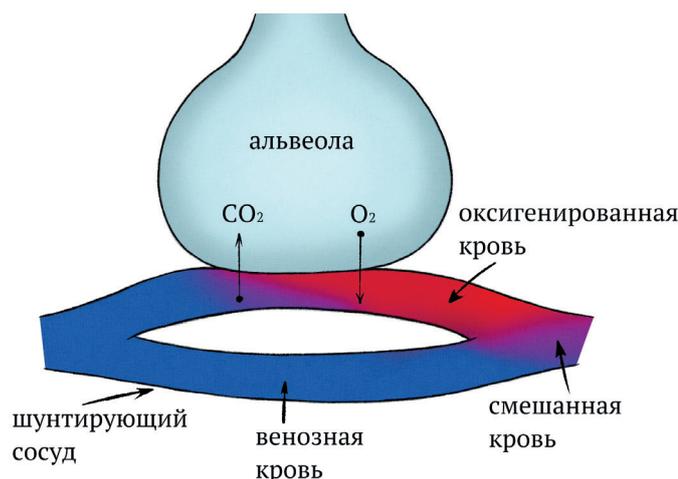
К **группе легочных** заболеваний, способных вызывать ПОД, относятся ТЭЛА, интерстициальный фиброз, состояние после удаления легкого, обструктивное апноэ во время сна, ХОБЛ, эмфизема и др. Данные патологии приводят к повышению давления крови в малом круге кровообращения, вследствие чего повышается нагрузка на правые отделы сердца и овальное окно начинает функционировать. Еще один механизм подразумевает наличие легочного шунтирования крови, когда ее смешивание происходит непосредственно в сосудах легких (рис. 9).

Печеночные заболевания в большинстве своем вызывают портальную гипертензию, которая приводит к формированию гепатопульмонального синдрома. В результате также повышается давление в ПП, активируются существующие и формируются новые шунты в легких.

Инфекционные заболевания, приводящих к ПОД, возникают при воздействии паразитарных, грибковых, вирусных и бактериальных агентов. Основным условием запуска патогенетического механизма является поражение ткани легкого, изменяющее его структуру.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Рис. 9. Легочное шунтирование



Неврологические и прочие причины представлены широким спектром состояний. В большинстве своем они активируют описанные выше пути формирования легочной гипертензии, развитие деформации структур сердца и артериовенозных шунтов [10, 11].

Считается, что из всех патологических состояний наиболее часто вызывает ПОД внутрисердечный сброс крови справа-налево, а именно ООС. Только в 20% случаев ортодеоксия возникает по другим причинам [20, 141].

Диагноз ПОД устанавливается на основании характерных жалоб пациента, физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. В случае ООС, выраженность гипоксемии напрямую зависит от диаметра отверстия между ПП и ЛП и, соответственно, от количества сбрасываемой крови.

Пульсоксиметрия позволяет определить сатурацию крови кислородом уже на первичном приеме. При этом важно проводить измерения как в горизонтальном, так и в вертикальном положении пациента для выявления колебаний оксигенации. Значимой считается разница более 5%, что требует продолжения диагностических мероприятий с целью установления причины синдрома [20].



В первую очередь выполняются обследования в рамках основного заболевания, с которым наблюдается пациент и которое теоретически могло вызвать ПОД. При наличии сомнений, а также отрицательных результатов проведенных исследований, поиск продолжается в направлении наиболее вероятных причин. Одним из таких состояний является ООС. Необходимо обращать внимание на сопутствующую патологию, так как ортодеоксия нередко характеризуется полиэтиологией или последовательным вовлечением различных анатомических структур и физиологических механизмов [148, 149].

Важным диагностическим моментом является установление локализации шунта, посредством которого происходит смешивание артериальной и венозной крови. Это возможно определить посредством ТТЭхоКГ с контрастированием. Так как в обоих случаях присутствует патологическое сообщение между большим и малым кругами кровообращения, то обращают внимание на время появления контрастного вещества в левых отделах сердца. Если это происходит в течение первых трех-четырех сердечных циклов, то делается вывод о наличии дефекта кардиальной стенки. Уточнить его локализацию, размер и участие в кровообращении можно с помощью ЧПЭхоКГ [150].

Влияние эндоваскулярного закрытия открытого овального окна на проявления синдрома платипноэ-ортодеоксии

Лечение ПОД заключается в первую очередь в коррекции вызвавшего его заболевания. Изолированное воздействие на ортодеоксию является неэффективным, так как кислородная емкость крови сохранена. Поэтому даже оксигенотерапия с высокими концентрациями не приведет к улучшению состояния пациента, имеющего клинически значимое шунтирование крови справа-налево или легочную гипертензию.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

В зависимости от диагностированного заболевания подбирается метод терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. В некоторых случаях возможно ограничиться консервативными приемами, а в некоторых наибольший эффект будет достигнут только при хирургическом вмешательстве. К последним можно отнести наличие ООО, посредством которого происходит смешивание венозной и артериальной крови, за счет чего сатурация кислорода в ней снижается [150].

Эндоваскулярное закрытие овального окна показало существенное улучшение состояния пациентов, заключающееся в восстановлении сатурации крови кислородом и снижении или полном прекращении одышки [151]. Так, проспективное исследование, включавшее 104 пациента, перенесших окклюзию ООО, кроме положительного эффекта в отношении симптоматики продемонстрировало высокий уровень безопасности процедуры [152]. Наблюдение в среднем в течение 6 лет выявило такие осложнения как смещение устройства, тромбоэмболия, наджелудочковые нарушения ритма и наличие остаточного шунтирования. Однако указанные явления встречались редко. Так, повторные тромбоэмболии зарегистрированы в 0,4% случаев, а наджелудочковые нарушения ритма в 3,9%.

В другом проспективном исследовании был выполнен анализ данных 224 пациентов, направленных на окклюзию ООО [153]. У пятерых из них установлен ПОД, связанный с внутрисердечным шунтированием, причем в 3 случаях наблюдалось сочетание незаращенного овального окна с аневризмой МПП и удлиненным Евстахиевым клапаном. Во время эндоваскулярного закрытия ООО и после вмешательства осложнения отсутствовали. Оценка состояния пациентов показала полное исчезновение одышки, а увеличение уровня сатурации в вертикальном положении в среднем составило 10%.



Похожее исследование включало 683 пациента с ООО, из которых у 17 было установлено наличие ПОД различной этиологии [11]. После закрытия овального окна у 11 человек наблюдалось улучшение сатурации, а у 6 симптомы сохранялись. Анализ данных показал, что у первой группы ортодеоксия была ассоциирована с внутрисердечным шунтом, а у второй преимущественно с легочной гипертензией. Таким образом, было продемонстрировано, что окклюзия ООО эффективна при задействовании дефекта в патогенезе синдрома и способна увеличить сатурацию в горизонтальном положении пациента на $5,2 \pm 4,7\%$, а в вертикальном на $15,6 \pm 3,0\%$.

В 2021 году был выполнен анализ данных 54 пациентов с ПОД со средним возрастом 79 лет, направленных на окклюзию ООО [154]. У 19 из них присутствовало хроническое заболевание легких, у 9 заболевание сердца, у 31 аневризма МПП. Закрытие овального окна не удалось провести только в 1 случае из-за утолщения МПП, а у других больных вмешательство проведено в полном объеме без осложнений. В результате после установки окклюдера у 50 пациентов зафиксировано улучшение состояния, из которых 17 обследуемым оксигенотерапия больше не требовалась.

Оценка смертности на протяжении 4 лет показала, что количество летальных исходов у больных с ООО и ПОД выше, чем у тех, у кого не было установлено ортодеоксии. После закрытия овального окна смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний наступила только у 22% пациентов. Был сделан вывод, что ПОД ассоциируется с большей тяжестью состояния и худшим прогнозом, а окклюзия ООО положительно отражается на исходе заболевания за счет повышения сатурации крови кислородом.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Подобные описанным выше результаты были продемонстрированы у 14 пациентов, имевших ООО без сопутствующей легочной гипертензии [155]. Из них 7 находились в тяжелом состоянии из-за выраженной одышки.

Закрытие овального окна было выполнено у 11 больных, что привело к улучшению состояния в виде повышения сатурации в среднем на $13 \pm 8\%$.

Обсуждение

Эндоваскулярное закрытие ООО является эффективным в лечении ПОД. Однако важно выполнить тщательную диагностику перед проведением вмешательства, так как при ведущем патогенетическом механизме, связанном с легочной гипертензией, улучшение состояния может отсутствовать.

При данном синдроме основной группой пациентов, которым может быть рекомендована окклюзия овального окна, выступают лица старшей возрастной группы. Развитие ортодеоксии у них может быть признаком снижения общих адаптационных механизмов и связано с высокой коморбидностью. В схеме комплексного лечения закрытие ООО возможно рассматривать как метод, приводящий к улучшению прогноза и повышению качества жизни за счет увеличения сатурации крови кислородом и снижения общей гипоксии. Также важным представляется уменьшение вероятности ишемии головного мозга и миокарда по причине миграции эмбола из правых отделов сердца.



Высокогорный отек легких

Высокогорный отек легких (ВГОЛ) представляет собой редкое опасное для жизни состояние, развивающееся при подъеме на значительную высоту, как правило, превышающую 2 500 метров. Наиболее часто встречается у альпинистов, имеющих генетическую предрасположенность или анатомо-физиологические особенности дыхательной и сердечно-сосудистой систем [156].

Клинически ВГОЛ может проявляться слабостью, быстрой утомляемостью, одышкой, кашлем, болью в груди, центральным цианозом, тахикардией и тахипноэ. При обследовании определяются снижение сатурации крови кислородом, хрипы в легких и очаги уплотнения в легочной ткани по данным рентгенографии. Из-за постепенного нарастания симптоматики, заболевание может быть неверно диагностировано как пневмония, что приведет к отсутствию правильного лечения.

В настоящее время патогенез до конца не изучен. Предполагается, что ведущая роль принадлежит гипоксии, усиливающейся по мере подъема (рис. 10). При этом в легких наблюдаются адаптационные изменения, которые при воздействии провоцирующих факторов могут протекать патологически [157].

Было установлено, что наличие внутрисердечного сброса крови справа-налево ассоциировано с повышенным риском развития ВГОЛ. Так, у предрасположенных лиц частота обнаружения ООС в 4 раза выше, чем у тех, кто не склонен к данному заболеванию. Предполагается, что шунтирование венозной крови через овальное окно усугубляет гипоксемию, возникающую во время подъема на большую высоту [158, 159, 160].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Рис.10. Патогенез ВГОЛ





Обсуждение

Закрытие ООО в целях профилактики ВГОЛ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке. Однако подобные рекомендации в клинических руководствах отсутствуют, что связано с небольшим количеством исследований на данную тему. Выявление более точных закономерностей влияния ООО и его окклюзии на течение ВГОЛ является актуальным в связи с достаточно высокой распространенностью альпинизма, большим числом сопутствующих рисков и невозможностью оказать квалифицированную медицинскую помощь на месте в кратчайшие сроки.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

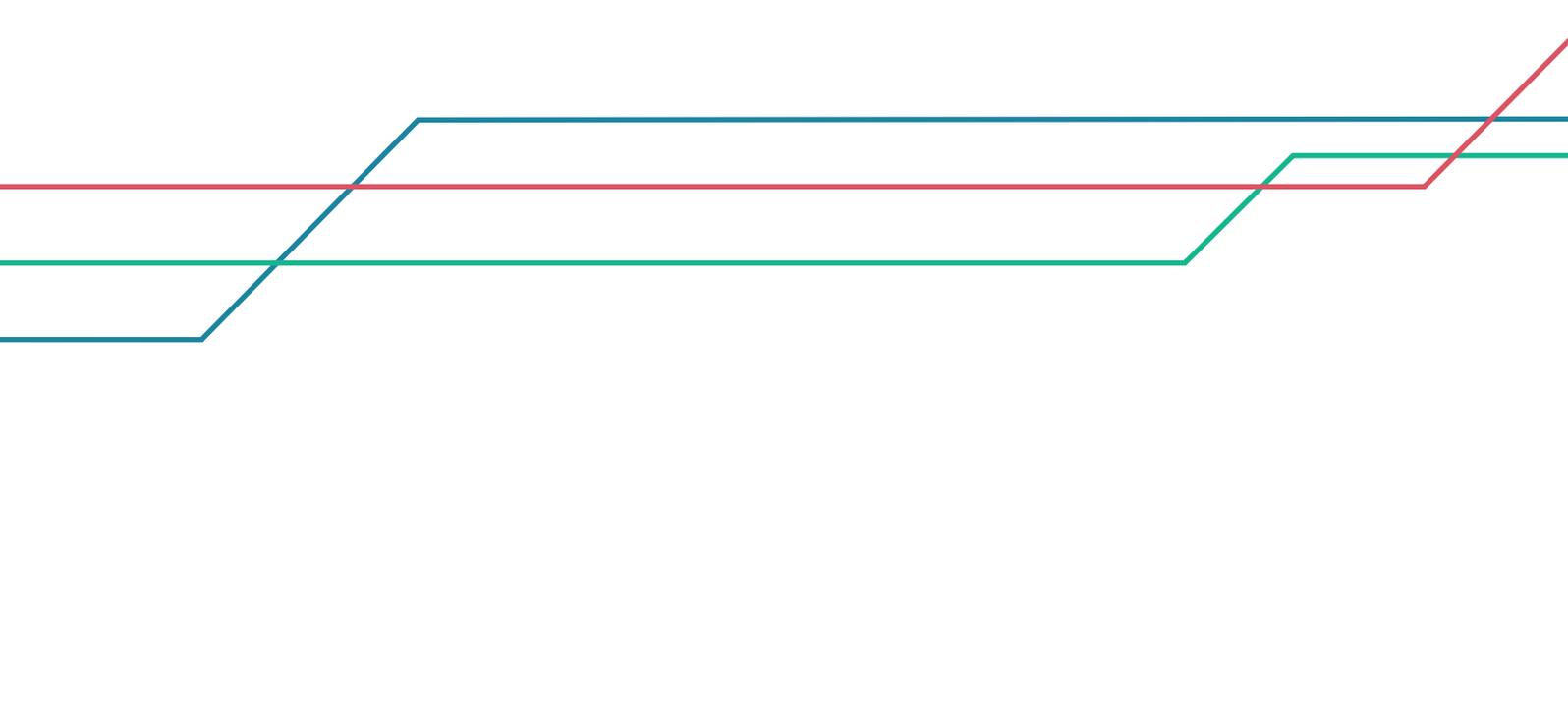
Синдром обструктивного ночного апноэ

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) проявляется храпом, частыми пробуждениями, дневной сонливостью и повышенной ночной потливостью. В его основе лежит спадание верхних дыхательных путей, за счет чего прекращается поступление воздуха в легкие и развивается гипоксемия [161, 162].

Распространенность СОАС увеличивается с возрастом, который является одним из факторов риска. Также провоцировать заболевание могут генетическая предрасположенность, ожирение, гипотиреоз, гипотония глотки, обструкция верхних дыхательных путей, ХОБЛ, структурные аномалии сердца, действие миорелаксантов и др. [18]. В свою очередь СОАС также выступает как фактор риска в отношении артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, ишемии головного мозга и миокарда, сердечной недостаточности и др. [162].

Взаимосвязь ООО и СОАС обусловлена усугублением гипоксемии за счет внутрисердечного шунтирования крови справа-налево. Снижение сатурации крови кислородом при нарушении вентиляции легких активирует дыхательный центр в продолговатом мозге. В ответ усиливается работа мышц, участвующих в акте дыхания, и давление в грудной полости становится отрицательным, что приводит к легочной гипертензии. Повышение интенсивности кровотока через ООО еще больше увеличивает гипоксемию и создает дополнительный риск для больного.

ООО у пациентов с СОАС выявляется чаще, чем в среднем по популяции. В исследовании было показано, что из 48 участников, страдающих ночным апноэ, незаращение овального окна наблюдалось у 33, в то время как в контрольной группе из 24 пациентов было выявлено только у 4 [163].



Обсуждение

Количество клинических исследований, затрагивающих связь данных заболеваний невелико, что не позволяет рекомендовать окклюзию ООС как метод лечения. Однако учитывая увеличение встречаемости СОАС в старшей возрастной группе, возможно рассмотрение эндоваскулярного вмешательства после оценки риска развития других потенциально опасных состояний, ассоциированных с ООС.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Транзиторная глобальная амнезия

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) характеризуется внезапным расстройством всех видов памяти, заключающимся в неспособности запоминать текущие события и воспроизводить произошедшие ранее. Обычно ТГА длится не более суток, не сопровождается другими неврологическими нарушениями и полностью купируется без остаточной симптоматики [164].

Патогенез заболевания до настоящего времени остается недостаточно изученным. Предполагается, что ТГА может быть ассоциирована с длительным стрессом, гипертоническим кризом, физическим напряжением, переохлаждением, перегреванием, выполнением аналогов пробы Вальсальвы, мигренозным приступом, транзиторной ишемией головного мозга, в частности, гиппокампа и таламуса. Многие из вышеперечисленных триггерных факторов могут выступать как последствия функционирования ООО и свидетельствовать о их взаимосвязи [19, 165].

Некоторые авторы рассматривают участие распространяющейся корковой депрессии в механизме возникновения ТГА. Наряду с классическими признаками мигренозной атаки, может развиваться эпизод транзиторной ишемии при вовлечении в процесс гиппокампа и височных долей, отвечающих за процессы памяти [164]. Также предполагается, что парадоксальная микроэмболия сосудов, кровоснабжающих эти отделы мозга, способна вызывать ТГА, что позволяет сделать вывод об участии ООО в патогенезе заболевания [165].

Лечение ТГА заключается в купировании сопутствующей острой симптоматики, такой как повышенное артериальное давление, головная боль, психомоторное возбуждение и др. Также важно создание безопасного пространства для пациента с целью предупреждения травмирования.



Обсуждение

Профилактические меры для данного заболевания не разработаны по причине его недостаточной изученности и крайне редком повторном возникновении. Возможно, эндоваскулярное закрытие ООС с связи с другими причинами способно предотвратить развитие ТГА, однако подтвердить это на практике представляется затруднительным.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Методы диагностики открытого овального окна

Основными методами диагностики ООО считаются ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и транскраниальная доплерография (ТКДГ) Они отличаются между собой по таким параметрам как чувствительность и специфичность (таб. 6) [30, 139, 166, 167].

Таблица 6. Сравнение диагностических показателей ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и ТКДГ в отношении обнаружения ООО

	ТТЭхоКГ	ЧПЭхоКГ	ТКДГ
Чувствительность	46%	89%	96%
Специфичность	99%	92%	92%

Чувствительность определяется как вероятность выявления патологии при ее наличии. То есть при чувствительности ТТЭхоКГ в 46%, из 100 обследуемых, действительно имеющих ООО, оно будет выявлено только у 46 из них. То есть, у 54 пациентов будет получен ложноотрицательный результат. Метод, имеющий высокую чувствительность, подходит для первичной диагностики, так как редко пропускает заболевание, в отношении которого ведется поиск.

Специфичность показывает вероятность того, что человек, не имеющий патологии, будет определен с помощью метода как здоровый. Специфичность ТТЭхоКГ составляет 99%, что соответствует выявлению 99 здоровых людей из 100. То есть, у 1 пациента будет получен ложноположительный результат. Тест с высокой специфичностью может использоваться для подтверждения диагноза, так как в случае получения положительного результата, вероятность отсутствия заболевания низкая.



Исходя из приведенных данных следует, что ТТЭхоКГ является наименее точным методом для выявления ООО. Лучшие показатели имеют ЧПЭхоКГ и ТКДГ, однако и у них есть свои ограничения. Также в некоторых случаях при закрытии овального окна применяется внутрисердечная ЭхоКГ (ВСЭхоКГ), позволяющая оценить структуры сердца с максимальной точностью.

Трансторакальная эхокардиография

ТТЭхоКГ является первичным методом диагностики ООО с лучшей чувствительностью при большом диаметре шунта. Ограничения при визуализации внутрисердечных структур обусловлены их относительной удаленностью от датчика. Также качество изображения может снижаться в случае выраженного ожирения пациента и наличия деформации грудной клетки.

ТТЭхоКГ не требует специальной подготовки пациента и не имеет абсолютных противопоказаний, что позволяет широко применять ее на практике. Повышение эффективности в выявлении ООО достигается путем сочетания маневра Вальсальвы и пузырьковой пробы, которые также являются безопасными для пациентов.

Исследование выполняется как в горизонтальном, так и в вертикальном положении, что позволяет выявить функционирование овального окна в зависимости от естественной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. В особенности это имеет значение при диагностическом поиске при синдроме ПОД.

Сначала проводится маневр Вальсальвы с оценкой кровотока через МПП. На втором этапе обследования применяется пузырьковая проба с ажитированным физиологическим раствором. Приготовление

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

взвеси пузырьков происходит следующим образом. В шприц на 10 мл набирается 8 мл физиологического раствора и 1 мл воздуха. Далее он подключается к трехходовому периферическому катетеру, через который набирается 1 мл крови, чтобы общий объем смеси составил 10 мл. К катетеру присоединяется пустой шприц, а краник переводится в положение, соединяя их между собой. Всю жидкость из первого шприца интенсивно перекачивают в пустой, а затем обратно не менее 10 раз. После получения мелкодисперсной взвеси пузырьков краник переводят в исходное положение, соединяя венозный катетер и наполненный шприц. Пациент информируется о необходимости натуживания, и в конце пробы Вальсальвы быстро вводится ажитированный физиологический раствор, чтобы обеспечить тугое наполнение им ПП.

При наличии ООО микропузырьки в течение первых трех-четырёх сердечных циклов обнаруживаются в ЛП. Если их выявление произошло в более позднее время, это свидетельствует о расположении право-левого шунта вне сердца.

При выполнении ТТЭхоКГ с пузырьковой пробой оценивается не только время обнаружения пузырьков, но и их количество. В случае отсутствия пузырьков на протяжении всего времени исследования тест считается отрицательным, а овальное окно нефункционирующим. При выявлении менее 10 пузырьков шунтирование характеризуется как легкое, от 10 до 20 – как умеренное, а при количестве более 20 или их обнаружении без выполнения пробы Вальсальвы – как выраженное.

В случае сомнительного результата по данным ТТЭхоКГ, пациенту выполняется ТКДГ с пузырьковой пробой для подтверждения или опровержения диагноза более чувствительным методом. Если же ООО было выявлено, то требуется дальнейшее обследование



с целью уточнения его анатомических характеристик, а также обнаружения других МАРС. Для этих целей оптимально подходит ЧПЭхоКГ.

Транскраниальная доплерография

ТКДГ с пузырьковой пробой имеет высокую чувствительность и специфичность в выявлении ООС и считается предпочтительной методикой для выявления шунтирования крови справа налево [45, 168]. Также за счет простоты выполнения и безопасности, она может быть проведена практически всем пациентам. Важным условием является доступность ультразвукового темпорального окна, так как костная ткань препятствует получению четкого сигнала.

Темпоральное окно находится в зоне височной кости над скуловым отростком, а также в волосистой части кожи головы над клиновидной костью. Расположение датчика в указанном положении позволяет визуализировать среднюю мозговую артерию с целью определения времени появления и количества микропузырьков.

Ажитированный физиологический раствор приготавливается аналогичным для ТТЭхоКГ образом, и вводится болюсно. Регистрация кровотока в средней мозговой артерии должна проводиться не менее 30 секунд. Далее пациент выполняет пробу Вальсальвы, в конце которой вновь вводится мелкодисперсная смесь пузырьков.

Установление объема шунтирования основано на оценке полученного сигнала и соответствует количеству обнаруженных микропузырьков – High Intensity Transient Signals (**HITS**) (рис. 11) [30].

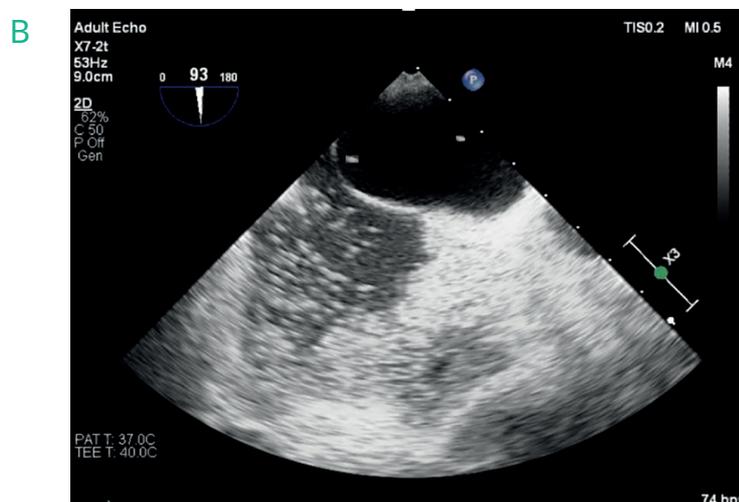
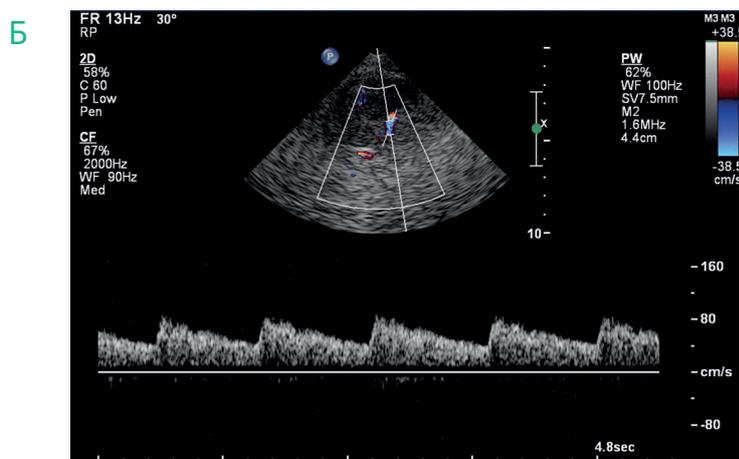
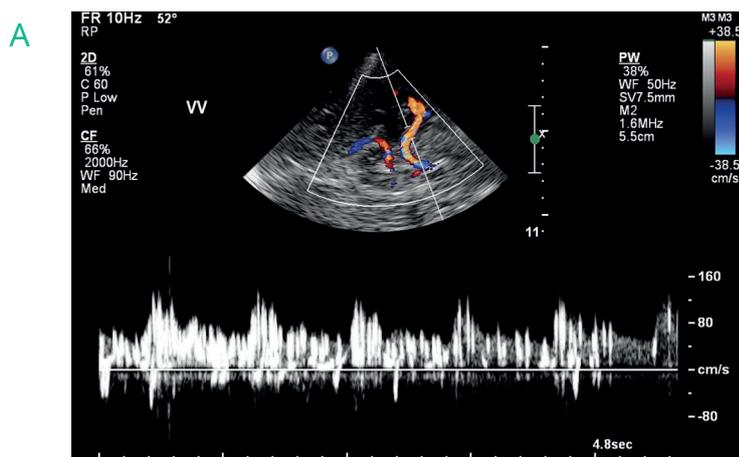
ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Рис. 11. Транскраниальная доплерография.

А: регистрация осцилляций до манипуляции;

Б: регистрация осцилляций после закрытия овального окна;

В: визуализация микропузырьков





Выделяется пять степеней выраженности шунта:

- 0 степень (отсутствие HITS),
- 1 степень (1-10 HITS),
- 2 степень (11-25 HITS),
- 3 степень (более 25 HITS, эффект «душа»),
- 4 степень («занавес»).

ТКДГ позволяет с высокой точностью установить наличие сброса крови справа налево, но за счет расположения датчика далеко от дефекта не сообщает информации о его анатомических особенностях. Поэтому при положительном или сомнительном результате исследования требуется выполнение ЧПЭхоКГ.

Чреспищеводная эхокардиография

ЧПЭхоКГ является высокоточным методом диагностики ООС, позволяющим оценить все необходимые параметры [43, 45, 48, 169, 170, 171]. К ним относятся:

- анатомические особенности ООС (расположение, диаметр окна, длина его канала в МПП),
- пространственное соотношение ООС с другими структурами (расстояние до стенок предсердий и клапанов, корня аорты, полых вен),
- особенности функционирования ООС (наличие кровотока в покое и после пробы Вальсальвы),
- характеристика МПП (подвижность, толщина, включая толщину первичной и вторичной перегородок, наличие аневризмы),
- наличие других МАРС (в особенности сети Хиари и удлиненного Евстахиева клапана),
- другие особенности кровообращения (конкурентное препятствование кровотока из нижней полых вены движению микропузырьков из верхней полых вены),
- наличие шунтов другой локализации (в легких, венозном синусе).

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Рис. 12. ЧПЭхоКГ: а) регистрация кровотока в открытом овальном окне; б) кровотока отсутствует; в) длина тоннеля; г) ширина тоннеля

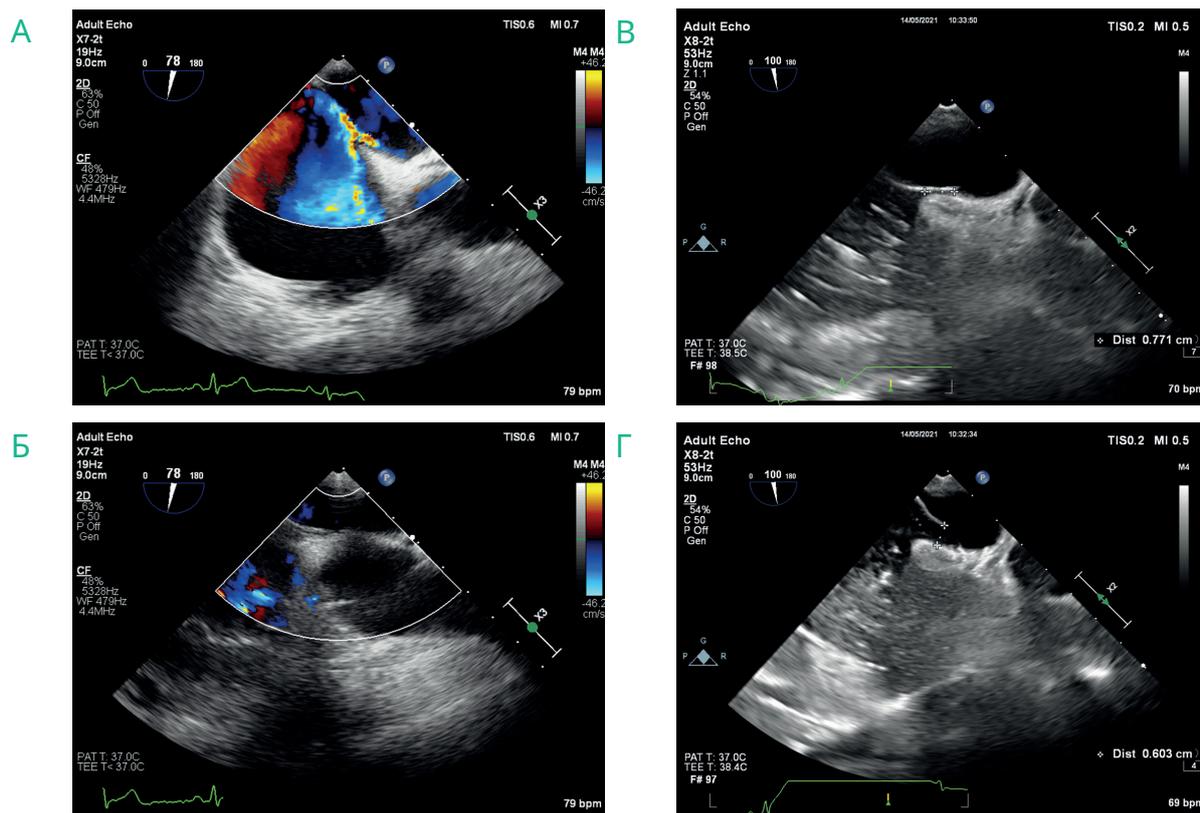
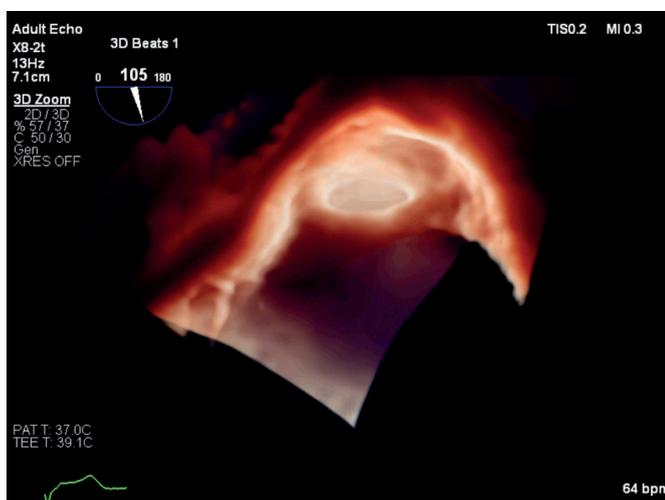


Рис. 13. 3D ЧПЭхоКГ





Получение высококачественного изображения (рис. 12) возможно благодаря расположению датчика в непосредственной близости к сердцу с минимальным количеством структур, препятствующих прохождению сигнала. Также ЧПЭхоКГ позволяет получить 3D изображение структур сердца (рис. 13).

Выполнение ЧПЭхоКГ является обязательным перед закрытием ООС, так как дает возможность на основании полученных данных подобрать подходящий окклюдер. Однако метод имеет ограничения и может выполняться не у всех больных [172].

К противопоказаниям относятся обструктивные процессы в пищеводе, его повреждения, кровотечения и варикозное расширение вен, наличие дивертикулов или объемных образований особенно в верхней и средней третях. Также в процессе исследования возможно травмирование пищевода и прилегающих структур.

Еще одной особенностью ЧПЭхоКГ является необходимость седации пациента, что сказывается на длительности процедуры и количестве задействованного медицинского персонала. Кроме того, это ограничивает выполнение пробы Вальсальвы, что приводит к снижению эффективности контрастирования и возможности неверной оценке характеристик ООС [139].

Внутрисердечная эхокардиография

ВСЭхоКГ редко применяется для диагностики ООС, так как является инвазивной методикой [4]. Обычно она выполняется с целью визуализации структур сердца при других пороках или во время эндоваскулярного вмешательства [173]. ВСЭхоКГ позволяет получить максимально точное изображение и выявить такие особенности как миксома предсердий, тромбоз сети Хиари и другие дефекты

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

внутрисердечных образований, пропущенных при ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ [174].

Датчик вводится через бедренную или подключичную вену и проходит до ПП. При этом в зависимости от типа датчика возможно получить различные изображения. В настоящее время используются два вида сканирования, отличающиеся по направлению сигнала.

Датчик с радиальной визуализацией представляет собой один пьезоэлектрический элемент с частотой ультразвукового излучения 9 МГц и частотой вращения 1800 оборотов в минуту. Для его введения используется катетер диаметром 8 Fr. Лучшее качество изображения имеют структуры, находящиеся в поле размером до 6-8 см [175]. Это позволяет получить снимок поперечного сечения в радиальной плоскости перпендикулярной оси катетера, на котором находится датчик. Сканирование во всех направлениях может дать трехмерное изображение, однако его интерпретация требует дополнительной подготовки специалиста.

Мультичастотный или секторальный датчик состоит из электронной фазированной решетки на 64 кристалла и располагается в дистальной части управляемого катетера диаметром 8 Fr или 10 Fr. Частота излучения варьирует от 5 до 12 МГц, а отклонение может производиться в переднем, заднем, правом и левом направлениях.

Изображения могут быть получены как в режиме доплеровского сканирования и являться серошкальными, так и в режиме цветового сканирования. Важной особенностью метода считается получение снимков в поле размером до 15 см. Формат изображений аналогичен получаемому при обычной эхокардиографии и не требует дополнительного обучения специалистов, занимающихся расшифровкой [175, 176].



Показания для закрытия открытого овального окна

Эндоваскулярное закрытие ООО проводится строго по показаниям. Необходимость данного вмешательства должна оцениваться с учетом персональных особенностей при участии самого пациента и врачей нескольких специальностей. Мультидисциплинарный подход обусловлен большим количеством возможных проявлений парадоксальной эмболии [3].

Наиболее часто эндоваскулярное закрытие ООО рассматривается в рамках вторичной профилактики КИ, однако она может быть эффективной и как терапевтический подход. В данном случае закрытие внутрисердечного право-левого шунта приводит к полному купированию или облегчению симптоматики. Это особенно важно при недостаточном ответе на лекарственные препараты, резистентности или наличия противопоказаний к ним.

Терапевтическими показаниями для эндоваскулярной окклюзии ООО являются [3]:

- мигрень с аурой,
- синдром ПОД,
- синдром ночного обструктивного апноэ,
- выраженное снижение сатурации крови кислородом при физических нагрузках.

Вторичная профилактика направлена на устранение патогенетических факторов уже имеющегося заболевания с целью предотвращения его рецидива. Для данной группы пациентов характерно отсутствие своевременного выявления высокого риска развития заболеваний, так как в большинстве случаев ООО не имеет клинических проявлений. Диагностирование овального окна происходит преимущественно после манифеста тяжелой ассоциированной патологии, поэтому его закрытие проводится в рамках вторичной профилактики.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Таким образом, показаниями для эндоваскулярного закрытия ООО являются [177]:

- КИ,
- ТИА,
- ИМ, обусловленный парадоксальной эмболией,
- системная парадоксальная эмболия,
- высокогорный отек легких,
- транзиторная глобальная амнезия.

Еще одним важным типом показаний для окклюзии ООО является **профилактика профессиональных заболеваний**. Она заключается в предупреждении развития осложнений патологии, а также в улучшении качества жизни пациента и его возвращении к привычным занятиям. Чаще всего данное направление рекомендуется лицам, не желающим менять профессию или отказываться от хобби. Изменение образа жизни и исключение провоцирующих факторов может спровоцировать у пациента серьезный психологический дискомфорт и социальную неустроенность. В связи с этим эндоваскулярное закрытие ООО должно рассматриваться как метод, позволяющий существенно снизить риск развития заболеваний с сохранением высокой активности индивида.

Показаниями для эндоваскулярного закрытия ООО с целью такой профилактики являются [178]:

- декомпрессионная болезнь у дайверов, альпинистов и летчиков,
- высокогорный отек легких у альпинистов, туристов и лиц, проживающих на высокогорье,
- выраженное снижение сатурации крови кислородом у лиц, чья деятельность подразумевает частое выполнение аналогов маневра Вальсальвы – музыкантов на духовых инструментах, тяжелоатлетов, стеклодувов и т.д.



Эндоваскулярное закрытие овального окна рекомендовано выполнять в возрастном диапазоне от 18 до 65 лет. Исследований с участием лиц младше 18 и старше 65 лет в настоящее время недостаточно, чтобы сделать вывод о целесообразности и безопасности процедуры в данной группе. Однако при наличии высокого риска развития или рецидива заболеваний, ассоциированных с ОО, возможно направление таких пациентов на эндоваскулярную окклюзию по индивидуальным показаниям [45].

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Эволюция методики эндоваскулярного закрытия открытого овального окна

Первое эндоваскулярное закрытие дефекта МПП выполнили Т. King и N. Mills в 1972 году на модели животного [179]. Ими была разработана конструкция зонтика, который вводился через катетер и устанавливался в МПП, блокируя аномальный кровоток между предсердиями. До этого времени применялись только хирургические вмешательства на открытом сердце, а ООО не являлось показанием для проведения операции. Причиной были отсутствие достаточного количества достоверных данных об участии незаращенного овального окна в патогенезе заболеваний, а также широкий спектр осложнений в связи с несовершенством хирургических методов [180]. Поэтому ушивание МПП выполнялось как сопутствующая манипуляция при коррекции других патологий сердца.

Транскатетерное закрытие дефекта МПП у человека было впервые проведено в 1975 году в США. Успешное внедрение методики вызвало повышение интереса к вопросу и усовершенствованию подхода. Чрескожное проведение манипуляций на сердце было менее травматичным для пациента и не требовало длительной реабилитации [181]. Однако оставались проблемы визуализации при введении проводника, установки окклюдера, а также разработки оптимальной конструкции.

Специальный окклюдер для закрытия овального окна был внедрен в 1997 году, а техника эндоваскулярного доступа стала одной из самых безопасных [182]. Тем не менее многие исследования, направленные на сравнение эффективности закрытия ООО и медикаментозной терапии, не показали статистической разницы между подходами. Во многом данные результаты были обусловлены дизайном самих исследований, спецификой выбранных конечных точки относительно непродолжительным периодом наблюдения. Вследствие этого эндоваскулярное закрытие ООО стало восприниматься скептически.



Новые исследования учитывали выявленные ранее нюансы и продемонстрировали значительное улучшение состояние пациентов после закрытия овального окна. К тому же альтернативой манипуляции в большинстве случаев являлась пожизненная медикаментозная терапия с сохранением высокого риска повторного развития сосудистых катастроф. В настоящее время эндоваскулярное закрытие ООО рассматривается как быстрый и простой метод, позволяющий добиться хороших результатов в лечении.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Типы окклюдеров для эндоваскулярного закрытия открытого овального окна

Принцип конструкции окклюдеров для эндоваскулярного закрытия овального окна схож у всех модификаций. Они состоят из металлического каркаса в виде двух дисков, соединенных центральным перешейком, что позволяет фиксировать МПП с обеих сторон. Это обеспечивает надежную фиксацию устройства, плотное смыкание первичной и вторичной перегородок, а также стабилизацию при подвижности МПП, что предотвращает шунтирование крови и обеспечивает полную изоляцию предсердий.

Каркас в большинстве случаев изготавливается из нитинола – сплава никеля и титана. В целях предотвращения аллергической и токсической реакции на металл может применяться напыление из инертных соединений, например, оксида титана. Также диски могут содержать тканевый материал, что ускоряет процесс эндотелизации.

Несмотря на наличие большого количества модификаций окклюдеров для эндоваскулярного закрытия ООО, в настоящее время в Российской Федерации используется два наиболее популярных типа устройств: Amplatzer Talisman PFO Occluder (компания Abbott Medical, США) и Figulla Flex II PFO (компания Occlutech Holding AG, Швейцария).

Устройство Amplatzer Talisman PFO Occluder (рис.14) представляет собой два нитиноловых диска разных размеров, соединенных перемычкой. Изнутри проволочный каркас покрыт дакроновым волокном (полиэтилентерефталат), под которым находится ткань из полиэстера. Вариации дисков от 18 до 35 мм (таб. 7) позволяют подобрать оптимальный размер в зависимости от диаметра ООО и морфологических особенностей МПП. Размеры системы доставки также отличаются и представлены двумя типами.

Окклюдер Figulla Flex II PFO (рис. 15) также состоит из двух разноразмерных дисков, соединенных перемычкой. Для каркаса

используется нитиноловая проволока диаметром 40-200 микрон. Ее поверхность покрывается оксидом титана, что придает окклюдеру характерный золотистый цвет. Внутри диска располагается вкладка из дакронового волокна.

Окклюдер Figulla Flex II PFO имеет четыре варианта размера дисков (таб. 8), которые выбираются в зависимости от анатомических особенностей МПП и ООС. При этом системы доставки представлены тремя размерами.

Рис. 14. Окклюдер Amplatzer Talisman PFO Occluder компании Abbott Medical, США (<http://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/structural-interventions/amplatzer-septal.html>)



Рис. 15. Окклюдер Figulla Flex II PFO компании Occlutech Holding AG, Швейцария (<http://www.occlutech.com/pfo/>)



ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Таблица 7. Линейка размеров окклюдера Amplatzer Talisman PFO Occluder (компания Abbott Medical, США)

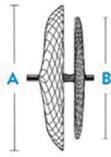
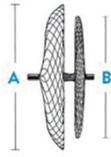
Схематическое изображение окклюдера	Диск окклюдера со стороны правого предсердия (диск А)	Диск окклюдера со стороны левого предсердия (диск В)	Рекомендуемый размер системы доставки
	18 мм	16 мм	7 French
	25 мм	23 мм	9 French
	30 мм	27 мм	9 French
	35 мм	31 мм	11 French

Таблица 7. Линейка размеров окклюдера Amplatzer Talisman PFO Occluder (компания Abbott Medical, США)

Схематическое изображение окклюдера	Диск окклюдера со стороны правого предсердия (диск А)	Диск окклюдера со стороны левого предсердия (диск В)	Рекомендуемый размер системы доставки
	18 мм	18 мм	8 French
	25 мм	18 мм	8 French
	30 мм	25 мм	9 French
	35 мм	25 мм	9 French



Выбор окклюдера и ход процедуры в зависимости от анатомических особенностей открытого овального окна и межпредсердной перегородки

Подбор устройства для закрытия овального окна должен осуществляться на основании выявленных параметров шунта, МПП и других структур сердца. Это повышает эффективность манипуляции, способствует быстрой эндотелизации и позволяет избежать осложнений. Компанией Abbott Medical были сформулированы рекомендации по выбору типа окклюдера Amplatzer Talisman PFO Occluder в зависимости от индивидуальных особенностей МПП и ООО. Для первичной перегородки длиной до 20 мм предлагается использовать устройства размером 18 мм. У пациентов без аневризмы МПП с ее общей экскурсией менее 20 мм, протяженностью тоннеля не более 10 мм и без утолщения вторичной перегородки с размером 10 мм рекомендуется использовать окклюдер с диаметром диска А 25 мм.

У пациентов со сложной анатомией ООО и особенностями строения, такими как: аневризма МПП с отклонением более 10 мм, длина туннеля более 10 мм, утолщение вторичной перегородки более 10 мм или липоматозная гипертрофия вторичной перегородки с толщиной более 15 мм рекомендовано использовать окклюдер с диском А 30 мм или 35 мм, в зависимости от общей длины перегородки.

Крупные клинические исследования продемонстрировали схожие результаты вне зависимости от типа установленных окклюдеров. Однако это может быть обусловлено не столько действительным отсутствием различий, сколько однородностью выборки, включенной в испытания. В других исследованиях, в которых участвовали пациенты с большой вариабельностью параметров ООО и МПП, применялось до 11 модификаций устройств. Это позволило подобрать оптимальный тип окклюдера.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Открытое овальное окно без сочетанных аномалий сердца

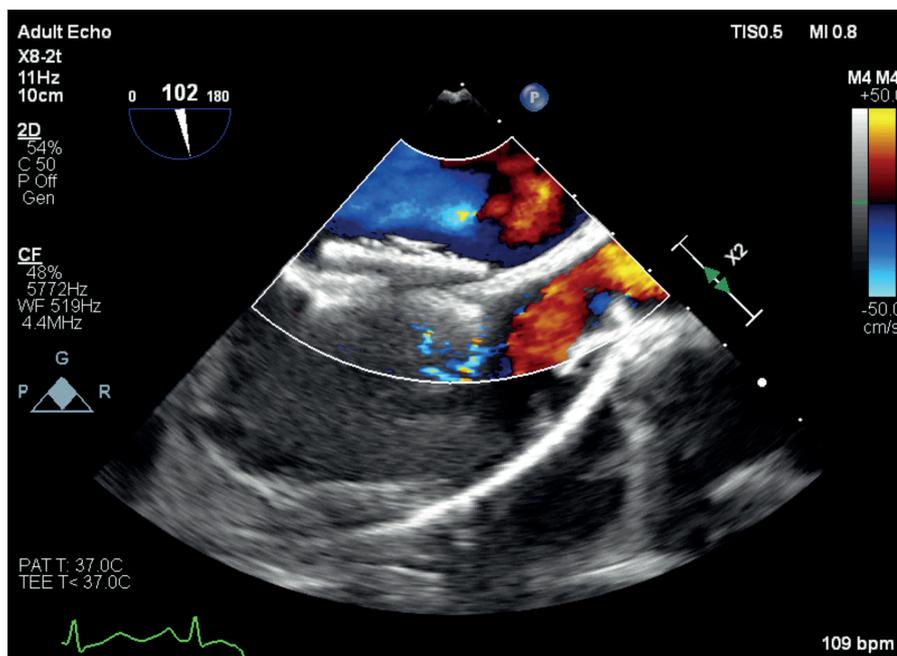
Эндоваскулярное закрытие простого овального окна может быть выполнено с помощью всех типов окклюдеров. Они имеют вариации размеров дисков, устанавливаемых в правое и левое предсердие, что позволяет подобрать оптимальный вариант. Это обусловлено необходимостью прижатия первичной и вторичной перегородок друг к другу для быстрой последующей эндотелизации. Диаметр перешейка одинаков практически у всех окклюдеров данного типа, так как плотное заполнение туннеля не оказывает влияния на скорость прорастания устройства соединительной тканью.

При ООО большого диаметра требуется установка устройства для закрытия туннелей или окклюдер для закрытия дефекта МПП. Это связано с тем, что окклюдер с тонким перешейком может смещаться за счет уменьшения площади контакта с МПП и недостаточно плотной фиксации. В результате возможна неполная гемодинамическая изоляция предсердий или тромбообразование на устройстве. Увеличение размера дисков в таких случаях нерационально, так как возникает риск их контакта с другими внутрисердечными структурами, что повышает вероятность осложнений.

Открытое овальное окно в сочетании с аневризмой межпредсердной перегородки

Наличие аневризмы МПП затрудняет выбор подходящего окклюдера и его установку. В данном случае необходимо не только закрыть ООО, но и стабилизировать перегородку (рис. 16). Этого можно добиться путем полного покрытия аневризмы дисками устройства или его установкой в центральную часть перегородки.

Рис. 16. Стабилизации МПП после установки окклюдера



Полное покрытие всей площади аневризмы МПП окклюдером требует использования дисков с большим диаметром. В некоторых случаях они могут приближаться к максимально допустимому размеру в 80% от длины МПП, но это повышает риск развития осложнений.

Добиться полного перекрытия аневризмы МПП не всегда представляется возможным. Из-за анатомических особенностей структур сердца овальное окно может быть значительно смещено от центра перегородки. Тогда использование круглого диска большого диаметра вызовет повреждение одних участков и недостаточную фиксацию других. Также частичное покрытие аневризмы МПП может стать причиной сохранения шунтирующего кровотока за счет неполной эндотелизации устройства или его смещения. Решением может быть выполнение пункции МПП в центральной части с установкой окклюдера посередине перегородки. В таком случае возможно использование устройства меньшего по сравнению с аневризмой размера, с достижением хорошей ее стабилизации. Однако такая манипуляция является более сложной технически и может привести к развитию осложнений по причине экскурсии перегородки во время пунктирования.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Открытое овальное окно с длинным туннелем

Эндоваскулярное закрытие овального окна с большой протяженностью в МПП оптимально выполнять при помощи окклюдеров с растяжимым или удлинённым перешейком. При длине туннеля до 15 мм может использоваться Amplatzer PFO, так как расстояние между его дисками способно меняться за счет пластичности каркаса. Большая протяженность обуславливает необходимость использования устройств с удлинённым перешейком или ассиметричной конструкцией для максимального соответствия ходу канала.

Еще одним способом окклюзии ООО с данной особенностью является применение устройств для закрытия туннелей. Такие окклюдеры как SeptRx Intrapocket PFO способны фиксироваться внутри канала, предотвращая смещение в дальнейшем и не вызывая травмирования окружающих структур.

Аналогично с аневризмой, возможно выполнение пункции МПП с целью установки окклюдера в центральной части. Это может быть обосновано при косом ходе туннеля в перегородке при ее относительно небольшой толщине, как при клапанном типе ООО. Ограничением указанного метода считается более частое возникновение осложнений и вероятность остаточного шунтирования.

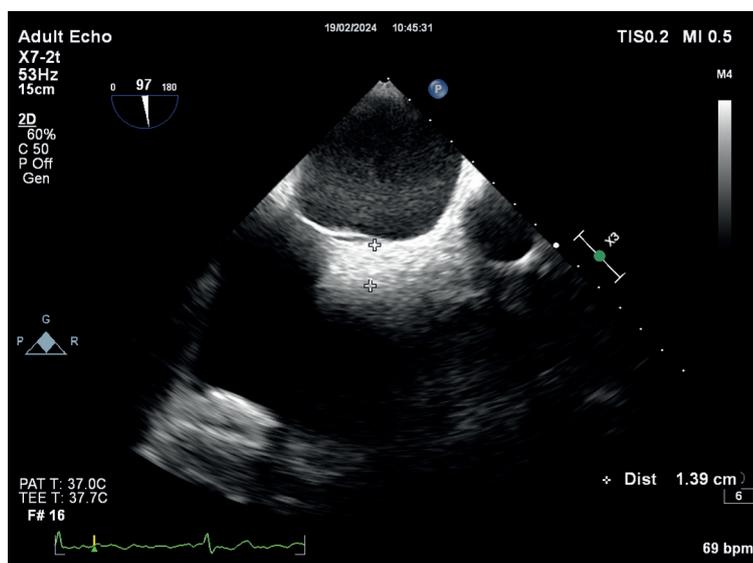
Детуннелизация проводится посредством баллона, введенного в ООО. Последующее раздувание его дистальной и проксимальной частей вызывает сжатие МПП и обеспечивает сближение концов туннеля друг с другом. Уменьшение протяженности канала может быть выполнено до такой степени, что становится возможным установить окклюдер со стандартной модификацией перешейка.

Перечисленные типы устройств и способы их имплантации позволяют избежать смещения дисков внутрь тоннеля и их деформации. Соответствие анатомическим особенностям ООО обеспечивает быструю эндотелизацию окклюдера и полную гемодинамическую изоляцию предсердий в дальнейшем.

Открытое овальное окно в сочетании с липоматозной гипертрофией межпредсердной перегородки

Липоматозная гипертрофия МПП (рис. 17) представляет собой значительное утолщение стенки предсердий за счет скопления жировых клеток, а также гипертрофии кардиомиоцитов с признаками фиброзирования [183]. В связи с этим установка окклюдера для закрытия ООО может вызывать технические трудности.

Рис. 17. Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки



ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Так как увеличение толщины МПП фактически приводит к увеличению длины туннеля овального окна, то подходы к имплантации устройства схожи в обеих клинических ситуациях. В первую очередь может использоваться окклюдер с растяжимым или удлиненным перешейком, а также окклюдер для межжелудочковой перегородки. Это позволяет предотвратить смещение дисков устройства внутрь канала и обеспечивает достаточное перекрытие перегородки для быстрой эндотелизации.

В некоторых ситуациях из-за липоматозной гипертрофии МПП выполнить эндоваскулярное закрытие ООО не представляется возможным. Тогда может быть рассмотрено чрескожное ушивание дефекта. Данная манипуляция по сравнению с операцией на открытом сердце является менее травматичной, но по сравнению с установкой окклюдера более сложная с технической стороны и сопряжена с повышенным риском осложнений. В связи с этим может быть принято решение о консервативном ведении пациента. Это особенно актуально при отсутствии противопоказаний к лекарственным препаратам и невысокой вероятностью развития проявлений парадоксальной эмболии.

Открытое овальное окно в сочетании с сетью Хиари и удлиненным Евстахиевым клапаном

Сеть Хиари и удлиненный Евстахийев клапан достаточно часто выявляются вместе с ООО и связаны с повышенным риском развития парадоксальной эмболии. Это делает их обнаружение дополнительным показанием для выполнения эндоваскулярного закрытия овального окна, но вместе с тем приводит к усложнению процедуры. Из-за того, что данные анатомические образования выступают в полость предсердия, может возникать механическое препятствие при введении катетера для установки окклюдера.



Хорошая визуализация внутрисердечных структур является важным условием проведения процедуры, так как позволяет управлять катетером с большей точностью. В случае, когда обойти сеть Хиари или удлиненный Евстахиев клапан затруднительно, может быть проведена их предварительная катетерная абляция. Несмотря на повышение риска перипроцедурных осложнений, данная манипуляция может быть обоснована вероятностью механического раздражения указанных образований и трудностями при доставке окклюдера.

Оптимальный тип устройства для эндоваскулярного закрытия ООО определяется на основании анатомических особенностей самого овального окна. Наличие сети Хиари или удлиненного Евстахиева клапана в большинстве случаев не изменяют конфигурацию шунтирующего отверстия и не препятствуют раскрытию окклюдера внутри туннеля. В связи с этим может использоваться любая из подходящих модификаций устройства.

Открытое овальное окно в сочетании с деформацией структур сердца

Изменения пространственного соотношения структур сердца при эндоваскулярном закрытии ООО особенно важно учитывать, когда оказывается задействована МПП. В таком случае может возникать ее деформация вследствие механического воздействия соседних образований. В первую очередь это способствует открытию ранее зарощенного овального окна, увеличению его диаметра или формированию аневризмы МПП. Также деформация перегородки может приводить к смещению устройства, неплотному прилеганию дисков или их чрезмерному давлению на окружающие ткани.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Еще одним патологическим состоянием, связанным с изменением конфигурации внутрисердечных структур, является недостаточное развитие края МПП со стороны аорты. Близкое расположение ООО к аорте из-за уменьшения площади перегородки препятствует правильной установке окклюдера. Вследствие этого могут возникать области повышенного давления на стенку предсердия, смещение устройства и наличие остаточного кровотока.

Возможные осложнения при данных патологиях сердца являются серьезными и способны приводить к летальному исходу. Решение о проведении эндоваскулярного закрытия ООО у таких пациентов должно приниматься с учетом всех рисков, а выбор устройства выполняться особенно тщательно.



Техника эндоваскулярного закрытия открытого овального окна

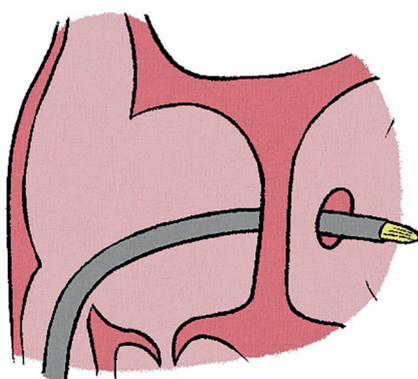
Эндоваскулярное закрытие ООО проводится с доступом через периферические вены и, как правило, выбирается бедренная. Проводник с катетером продвигается по венозной системе до верхней полой вены. Далее осуществляется обратная тракция, пока катетер не зайдет в полость ПП. После нахождения проводником открытого овального окна в полость ЛП и далее верхней левой легочной вены заводится катетер. Производится замена стандартного 0,35' проводника на сверхжесткий проводник. Далее система доставки окклюдера по сверхжесткому проводнику через овальное окно продвигается в полость ЛП, где раскрывается левый диск устройства. После его полного расправления, система отводится назад так, чтобы диск плотно прилегал к МПП. Убедившись в правильном положении окклюдера, раскрывают правопредсердный диск (рис. 18). Вновь выполняется контроль расположения устройства на перегородке и в случае, если он установлен верно выполняется проверка стабильности окклюдера путем подтягивания и толкания вперед. При стабильном положении окклюдера происходит отсоединение пушера от окклюдера и система доставки удаляется также через бедренную вену. Далее обрабатывается место чрескожного доступа и накладывается повязка.

Ход проводника в вене, прохождение овального окна и положение окклюдера на МПП осуществляется под флюороскопическим или ультразвуковым контролем. Причем последний считается более предпочтительным с точки зрения воздействия ионизирующего облучения на пациента и медицинских работников. В особенности отказ от контроля посредством флюороскопии имеет значение при проведении эндоваскулярного вмешательства у детей и беременных женщин.

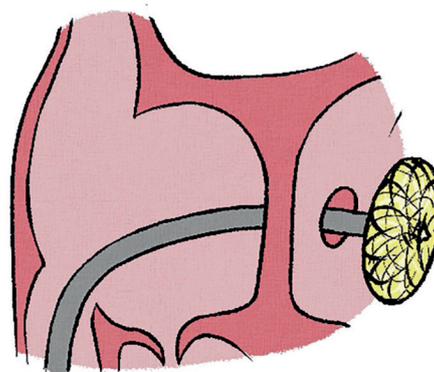
ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Рис. 18. Этапы эндоваскулярной окклюзии открытого овального окна

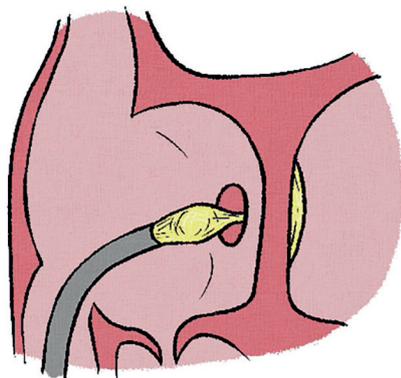
1. Введение системы доставки в ОО



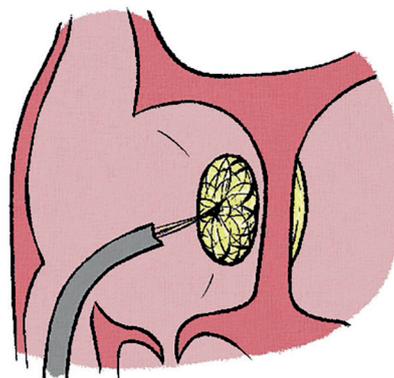
2. Раскрытие левопредсердного диска



3. Тракция системы доставки и начало раскрытия второго диска



4. Раскрытие правопредсердного диска и удаление системы доставки





Сравнительная характеристика ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и ВСЭхоКГ при выполнении эндоваскулярного закрытия открытого овального окна

ТТЭхоКГ в качестве методики визуализации при проведении эндоваскулярного закрытия ООО в настоящее время не используется из-за ее ограничений, описанных в разделе диагностики. ТТЭхоКГ имеет значение в историческом аспекте, так как была актуальной в период разработки техники чрескожного доступа. В дальнейшем стала применяться ЧПЭхоКГ, посредством которой изображение получается более высокого качества, что влияет на скорость и точность манипуляции по закрытию овального окна [184].

Введение ультразвукового датчика в пищевод позволяет визуализировать структуры сердца как вдоль его короткой оси, так и вдоль длинной (рис. 19). В первом случае датчик располагается в средней трети пищевода на уровне фиброзного кольца аортального клапана, а полученные изображения представляют собой поперечные срезы сердца. При смещении ниже по пищеводу достигается бикавальная позиция. В ней хорошо визуализируются полости обоих предсердий и МПП с овальным окном. Изображения носят характер продольных срезов сердца, что позволяет контролировать введение системы доставки, раскрытие окклюдера и его окончательное положение.

ЧПЭхоКГ при эндоваскулярном закрытии ООО так же, как и при диагностике, может вызывать выраженный дискомфорт у пациента, в результате чего требуется седация. Наличие противопоказаний и увеличение риска осложнений, связанных с введением датчика, не должно быть рассмотрено как повод для отказа от выполнения окклюзии.

В настоящее время оптимальным методом визуализации при чрескожном закрытии ООО считается ВСЭхоКГ [4]. Посредством нее возможно получать качественные изображения внутрисердечных структур и камер сердца изнутри. Это позволяет

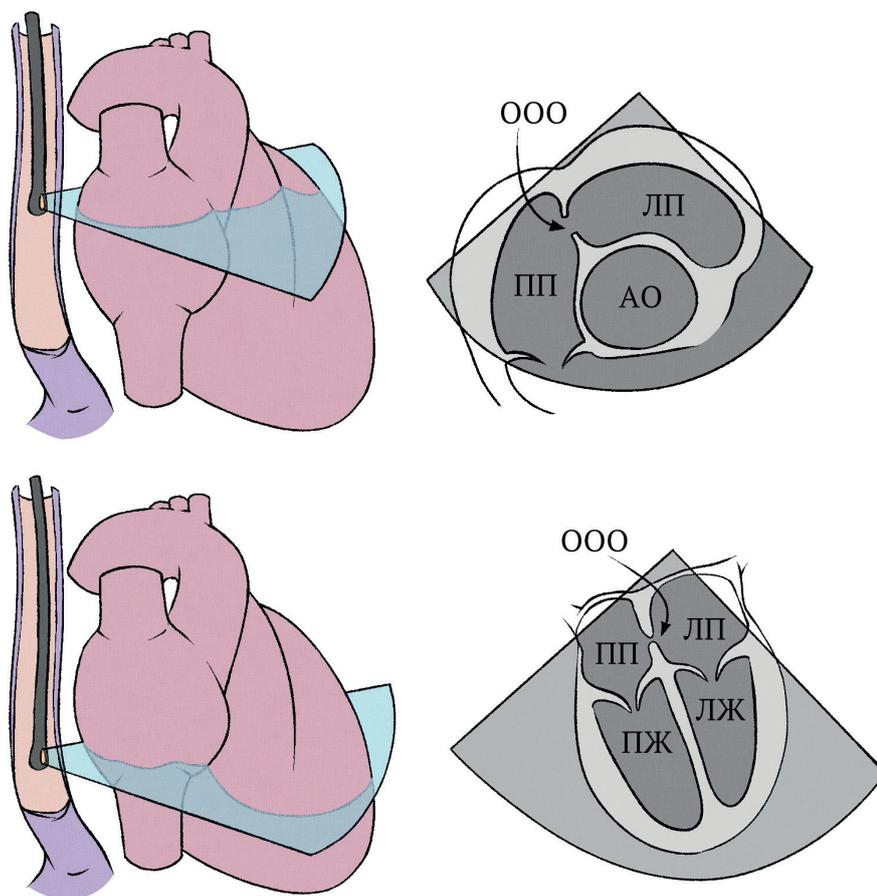
ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

с максимальной точностью контролировать весь процесс установки окклюдера, его положение на МПП и выявлять осложнения на начальных этапах их развития. Высокое разрешение снимков обеспечивается расположением датчика в непосредственной близости к внутрисердечным образованиям и за счет этого отсутствием препятствий на пути сигнала.

Важным преимуществом ВСЭхоКГ является ее хорошая переносимость пациентом, в связи с чем не требуется выполнения дополнительного анестезиологического пособия. Также внутрисосудистое проведение датчика обеспечивает визуализацию процесса катетеризации от его начала до достижения предсердий. Благодаря этому стало возможным отказаться от флюороскопии.

Ограничения ВСЭхоКГ связаны в основном с высокой стоимостью аппаратуры и необходимостью дополнительного обучения медицинского персонала, так как получаемые изображения отличаются от привычных. Перипроцедурные осложнения в основном включают в себя механическое травмирование кровеносных сосудов и структур сердца. Однако при наличии достаточного опыта у специалиста их риск считается низким, что делает манипуляцию сравнительно безопасной [173].

Рис. 19. Положения датчиков



ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Осложнения эндоваскулярной окклюзии открытого овального окна

Эндоваскулярное закрытие ООО считается безопасной процедурой, однако в некоторых случаях могут возникать осложнения. Оценить частоту их развития затруднительно. В проведенных клинических исследованиях описаны единичные эпизоды, что не позволяет установить их истинную распространенность. Осложнения отличаются между собой по степени тяжести и подразделяются на легкие, средней тяжести и тяжелые. Вторым критерием является время развития, а осложнения, соответственно, интраоперационные, ранние и поздние.

К **интраоперационным осложнениям** относятся:

- механическое повреждение кровеносных сосудов системой доставки,
- механическое повреждение сердца системой доставки/окклюдером,
- кровотечение в месте доступа,
- гемоперикард,
- тромбоэмболия,
- воздушная эмболия,
- нарушения ритма и проводимости сердца,
- неправильное расположение окклюдера.

К **ранним осложнениям** относятся:

- тромбообразование на окклюдере,
- нарушения ритма и проводимости сердца,
- АВ-блокада,
- преходящее повышение сегмента ST,
- образование гематомы,
- дислокация окклюдера.

К **поздним осложнениям** относятся:

- тромбообразование на окклюдере,
- нарушения ритма,
- эрозия стенок предсердий и аорты,

- 
- перфорация стенок предсердий и аорты,
 - дислокация окклюдера,
 - нарушение эндотелизации окклюдера,
 - остаточное шунтирование.

Исследования, посвященные изучению безопасности эндоваскулярного закрытия ООС, показали, что самым частым осложнением вмешательства является **ФП** [52, 54, 185]. Она развивается в среднем у 0,5% пациентов, прошедших процедуру. При этом ФП носит преходящий характер и, как правило, купируется самостоятельно, только в некоторых случаях требуется медикаментозная коррекция. Аналогичные данные получены в отношении эпизодов наджелудочковой тахикардии.

Причины **нарушений ритма** связывают с механическим раздражением МПП в процессе установки окклюдера и в раннем послеоперационном периоде. Такой вывод можно сделать на основании регистрации ФП наиболее часто в первые дни после эндоваскулярного вмешательства. В течение первого месяца частота возникновения нарушений ритма постепенно снижается с полным прекращением в дальнейшем.

Риск развития **кровотечений** при эндоваскулярном закрытии ООС считается низким и преимущественно развивается при травмировании стенки сосуда катетером. В редких случаях данное осложнение является серьезным и требует дополнительных вмешательств. При повреждении крупных сосудов или сердца, в частности при их перфорации, могут возникать внутреннее кровотечение и гемоперикард, что потенциально способно привести к летальному исходу.

Тромбоэмболия и воздушная эмболия артерий большого круга кровообращения в ходе закрытия ООС также встречаются редко. Спровоцировать эмболию может отрыв тромба, сформировавшегося в овальном окне или ЛП. Однако проведение

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

тщательной диагностики перед эндоваскулярной окклюзией позволяет предотвратить такого рода осложнения.

Тромбообразование на окклюдере может встречаться в первые полгода после закрытия ООО. К основным факторам, провоцирующим такое осложнение, относится неплотное прилегание дисков к МПП и наличие тромбофилий [186]. Предоперационная диагностика должна включать оценку параметров свертывания крови, а также выявление анатомических особенностей овального окна и МПП с последующим подбором окклюдера. В таком случае вероятность тромбообразования на устройстве значительно снижается, а в целях профилактики назначается антитромботическая терапия.

В связи с низкой вероятностью послеоперационных тромбососцированных осложнений представляется актуальным вопрос о сроках проведения профилактической антитромботической терапии. Этой теме было посвящено несколько крупных клинических исследований. В частности, при наблюдении 453 пациентов в среднем в течение 8 лет, было продемонстрировано, что частота повторного ИИ и ТИА составила 0,9% и 2,6% соответственно [187]. При этом кровотечения наблюдались в 6% случаев. Отмена у части пациентов антитромбоцитарной терапии через год после процедуры эндоваскулярного закрытия ООО не показала ухудшения их состояния. Не было зарегистрировано ни одного повторного эпизода ишемии головного мозга или тромбообразования на окклюдере.

В приведенном и ряде других аналогичных исследований был сделан вывод, что необходимость в длительной профилактической антитромбоцитарной терапии отсутствует. Авторы рассматривают в качестве оптимального варианта назначение двойной антиагрегантной схемы в период до полугода с последующим приемом антиагреганта на протяжении от 1 года до 5 лет [45].



Исключением является наличие у пациента других показаний, например, тромбофилии, когда лечение назначается пожизненно [188].

Дислокация окклюдера может наблюдаться как во время процедуры закрытия ОО, так и по прошествии некоторого времени. Чаще всего смещение устройства происходит в первые сутки после операции. Причинами данного осложнения могут выступать неправильная установка окклюдера, несоответствие его размера анатомическим особенностям, большой диаметр овального окна, его эксцентричное расположение, а также аневризма, гипермобильность и утолщение МПП. Скорректировать положение устройства эндоваскулярно крайне затруднительно и в отдельных ситуациях может потребоваться хирургическое вмешательство.

В редких случаях после установки окклюдера могут развиваться **эрозии** стенок предсердий. Как провоцирующие факторы рассматриваются большой размер жестких дисков, их смещение, недоразвитие аортального края МПП и ее деформация за счет давления со стороны аорты. Со временем в зависимости от места положения эрозии могут сформироваться свищи между левым и правым предсердиями или между ПП и аортой. Коррекция таких осложнений заключается в пластике дефекта и должна выполняться в кратчайшие сроки после выявления, так как может привести к развитию жизнеугрожающих состояний.

Остаточное шунтирование между предсердиями после окклюзии может возникать из-за несоответствия устройства анатомическим особенностям овального окна. Небольшой резидуальный сброс крови справа налево как правило не имеет клинических проявлений, но при умеренном гемодинамическом сообщении предсердий возможны повторные парадоксальные эмболии. Такие пациенты должны рассматриваться как кандидаты для хирургического ушивания овального окна.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о высокой клинической значимости проявлений ООО. Проведение новых исследований позволит увеличить доказательную базу с последующим внесением изменений в клинические рекомендации. Это необходимо для разработки единого диагностического алгоритма в случае подозрения на участие овального окна в развитии заболеваний, что особенно важно в случае сложной клинической картины и неясного диагноза.



Вопросы для самоконтроля

1. К каким порокам относится открытое овальное окно?
 1. Врожденный дефект межпредсердной перегородки
 2. Врожденный дефект межжелудочковой перегородки
 3. Приобретенный дефект межпредсердной перегородки
 4. Приобретенный дефект межжелудочковой перегородки
2. Какова распространенность открытого овального окна среди взрослого населения?
 1. 25-30%
 2. 40-50%
 3. 50-60%
 4. 60-70%
3. Что такое криптогенный инсульт?
 1. Инсульт с неизвестной причиной
 2. Инсульт, вызванный тромбозом артерий головного мозга
 3. Инсульт, вызванный атеросклерозом артерий головного мозга
 4. Инсульт, вызванный артериальной гипертонией
4. Какова роль открытого овального окна в развитии криптогенного инсульта?
 1. ООО является причиной криптогенного инсульта
 2. ООО может быть фактором риска криптогенного инсульта
 3. ООО не имеет связи с криптогенным инсультом
 4. ООО может быть причиной других заболеваний, но не криптогенного инсульта
5. Какие методы диагностики используются для установления связи открытого овального окна с криптогенным инсультом?
 1. Скрининг на тромбофилию
 2. ЭКГ-мониторирование по Холтеру
 3. Чреспищеводная эхокардиография с пузырьковой пробой
 4. КТ и/или МРТ головного мозга

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

6. Что такое шкала RoPe?
 1. Шкала для оценки риска парадоксальной эмболии
 2. Шкала для оценки риска тромбоза
 3. Шкала для оценки риска артериальной гипертензии
 4. Шкала для оценки риска сахарного диабета

7. Какие факторы НЕ учитываются в шкале RoPe?
 1. Наличие артериальной гипертензии
 2. Курение
 3. Протяженность тоннеля ОО
 4. Возраст пациента

8. Какой из методов вторичной профилактики криптогенного инсульта наиболее эффективен и безопасен?
 1. Медикаментозная терапия
 2. Эндоваскулярное закрытие овального окна
 3. Хирургическое закрытие овального окна
 4. Вторичная профилактика не эффективна

9. Наиболее чувствительный метод диагностики открытого овального окна?
 1. ТТЭхоКГ
 2. ЧПЭхоКГ
 3. ТКДг
 4. ЭхоКГ

10. Выбор места доступа для эндоваскулярного закрытия открытого овального окна?
 1. Бедренная артерия
 2. Бедренная вена
 3. Подключичная вена
 4. Яремная вена



11. Терапевтическими показаниями для эндоваскулярной окклюзии ООО являются:

1. Мигрень с аурой
2. Синдром ПОД
3. Синдром ночного обструктивного апноэ
4. Боль за грудиной при физической нагрузке

12. Какое количество эхо-сигналов во время маневра Вальсальвы является диагностическим критерием для определения право-левого шунта?

1. До 10 пузырьков
2. Больше 20 пузырьков
3. Количество пузырьков не определяет шунт
4. Любое количество пузырьков

13. Что является дополнительным фактором риска развития криптогенного инсульта у пациентов с открытым овальным окном?

1. Наличие открытого артериального протока
2. Аневризма межпредсердной перегородки
3. Гипертрофия межжелудочковой перегородки
4. Коарктация аорты

14. К ранним осложнениям эндоваскулярного закрытия открытого овального окна относятся:

1. АВ-блокада
2. Тромбоэмболия
3. Инфаркт миокарда
4. Эрозия стенок предсердий и аорты

15. К поздним осложнениям эндоваскулярного закрытия ООО относятся:

1. Тромбообразования на окклюдере
2. Остаточное шунтирование
3. Гемоперикард
4. ТИА

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Ситуационная задача

Пациент 38 лет поступил в клинику с жалобами на головные боли, выпадение полей зрения, нарушение речи. В ходе обследования выполнено МРТ, по результатам которого выявлен нелакунарный очаг. Пациент выписан с рекомендациями продолжить назначенную медикаментозную терапию. Через 3 месяца пациент поступает на прием с жалобами на сохраняющиеся головные боли. В рамках инструментального обследования и сбора анамнеза исключены фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь и атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Вопросы к ситуационной задаче:

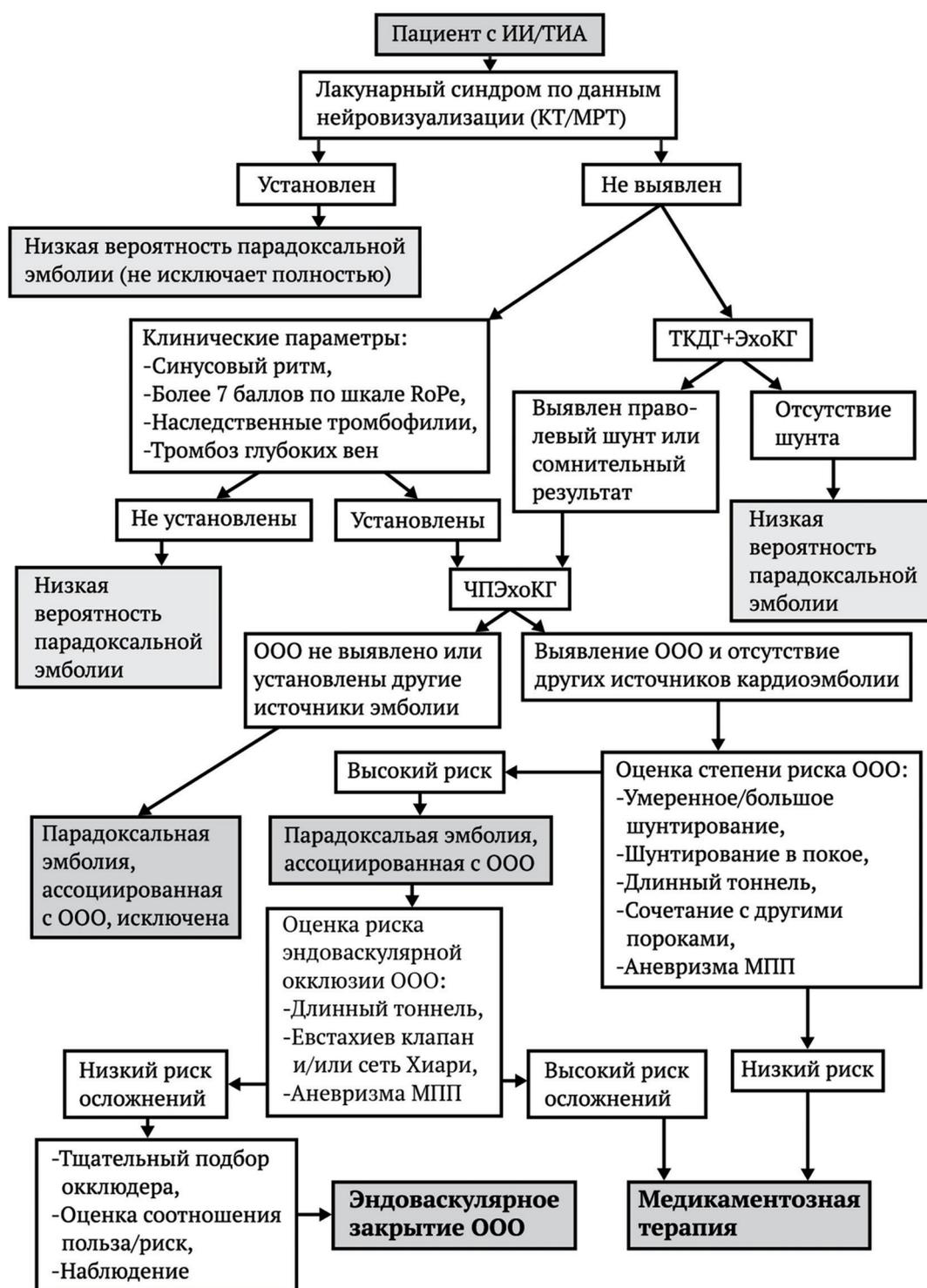
1. Предположите наиболее вероятный диагноз.
2. Обоснуйте поставленный Вами диагноз.
3. Составьте и обоснуйте план дополнительного обследования пациента.
4. Какое лечение вы порекомендовали бы пациенту? Обоснуйте свой выбор.

Правильные ответы

№ вопроса	Ответ
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2, 3, 4
6	1
7	3
8	2
9	3
10	2
11	1, 2, 3
12	2
13	2
14	1,2
15	1,2

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО: БЕЗОПАСНАЯ НАХОДКА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Приложение



Литература

1. Барабанова Е.А., Аракелянц А.А., Заугольникова Т.В., Морозова Т.Е. Алгоритмы ведения пациентов со структурными аномалиями сердца в терапевтической практике. *Лечащий врач*. 2020;2:10-14. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.21.50.002>
2. Madhkour R., Wahl A., Praz F., Meier B. Amplatzer patent foramen ovale occluder: safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(3):173-182. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1581060>
3. Дворецкий Л.И., Резван В.В. Платипноэ: еще один вид позиционной одышки. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):92-7. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000436>
4. Han K.N., Ma X.T., Yang S.W., Zhou Y.J. Intracardiac echocardiography in the diagnosis and closure of patent foramen ovale. *J Geriatr Cardiol*. 2021;18(9):697-701. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.09.009>
5. Пивцова А.М., Щекочихин Д.Ю., Огнерубов Д.В. и др. Эмболический инфаркт миокарда, ассоциированный с открытым овальным окном: два клинических случая. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3352. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3352>
6. Hara N., Virmani R., Ladich E. et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1768-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.038>
7. Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Ахматханова Л.Х., Петриков С.С. Открытое овальное окно как причина криптогенного ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):53-59 <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-2-53-59>
8. Faller M., Kessler R., Chaouat A. et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome related to an aortic aneurysm combined with an aneurysm of the atrial septum. *Chest*. 2000;118(2):553-7. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.553>. PMID: 10936158
9. Townsend Rda S., Costa A.L., Gib M.C., Dexheimer Neto F.L. Platypnea-orthodeoxia syndrome in patients presenting enlarged aortic root: case report and literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):313-6. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20140044>
10. Ali O.M., Agarwal A., Akram S. Platypnea-orthodeoxia: a «laid-back» case of dyspnoea. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012007810. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007810>
11. Mojadidi M.K., Gevorgyan R., Nouredin N., Tobis J.M. The effect of patent foramen ovale closure in patients with platypnea-orthodeoxia syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(4):701-7. <https://doi.org/10.1002/ccd.25953>
12. Layoun M.E., Aboulhosn J.A., Tobis J.M. Potential role of patent foramen ovale in exacerbating hypoxemia in chronic pulmonary disease. *Tex Heart Inst J*. 2017;44:189-97. <https://doi.org/10.14503/THIJ-16-6027>
13. Maraj R., Ahmed O., Fraifeld M. et al. Hypoxia due to patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. *Tex Heart Inst J*. 1999;26(4):306-8.
14. Agdamag A.C., Gomez J.M., Collado F.M. et al. Patent foramen ovale and ascending aortic aneurysm causing the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*.

2019;32(2):242–4. <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1559387>

15. Lip P.Z., Lip G.Y. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review. *Am J Med.* 2014;127:411-20. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.006>

16. Liu K., Wang B.Z., Hao Y., Song S., Pan M. The correlation between migraine and patent foramen ovale. *Front Neurol.* 2020;1:5434-85. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.543485>

17. West B.H., Noureddin N., Mamzhi Y. 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>

18. Рудой А.С., Бова А.А., Нехайчик Т.А. Аневризма межпредсердной перегородки: Эволюция диагностических и клинических представлений. *Терапевтический архив.* 2017;89(9),104-108. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017899104-108>

19. Наднациональные (международные) рекомендации по структурным аномалиям сердца. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(1.2),272-324.

20. Agrawal A., Palkar A., Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: a review. *Resp Med* 2017;129:31-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.016>

21. Giblett J.P., Williams L.K., Kyranis S., Shapiro L.M., Calvert P.A. Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. *Interv Cardiol.* 2020;15:e15. <https://doi.org/10.15420/icr.2019.27>

22. Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Макеев М.И. и др. Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2022;94(9):1109-1114. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.09.201842>

23. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(1):17-20. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60336-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60336-X)

24. Tanzi A., Onorato E., Casilli F., Anzola G.P. Is the search for right-to-left shunt still worthwhile? *Acta Neurol Scand.* 2016;133(4):281-288. <https://doi.org/10.1111/ane.2016.133.issue-4>

25. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart.* 2005;91(4):444-448. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.052258>

26. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии. 2005;2(1):10-12. <https://doi.org/10.26442/SG28725>

27. Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А. Вопросы диагностики открытого овального окна. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014; 1(85):70-75. EDN SCFFSL

28. Giblett J.P., Abdul-Samad O., Shapiro L.M., et al. Patent foramen ovale closure in 2019. *Interv Cardiol.* 2019;14(1):34-41. <https://doi.org/10.15420/icr.2018.33.2>

29. 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>

30. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов инейрореаниматологов, Союз реабилитологов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2022. 215с.

31. Клочихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(8.2):5-12. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190825>

32. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009-2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016;8(9):8-11.
33. Thijs V.N., Brachmann J., Morillo C.A. et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016;86:261-269.
34. Hart R., Diener H., Coutts S. 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):429-38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7)
35. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):3-12.
36. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд., доп. и перераб. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. ISBN 5-98322-566-9. <https://doi.org/10.24421/MP.2018.18.15909>
37. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Четкин А.О. и др. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2016;(2):10-5.
38. Mas J.L. Heart and brain – 23 specifics of patent foramen ovale. *Adv Neurol*. 2003;8:197-202. PMID: 12760183.
39. Ozdemir A.O., Tamayo A., Munoz C., et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci*. 2008;275(1-2):121-7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.018>
40. Калашникова Л.А. Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий: клиника, диагностика лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2S):40-5. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2357>
41. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B. et al. Epidemiology, aetiology and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):790-801. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30233-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30233-3)
42. Sun Y.P., Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016;80(8):1665-73. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0534>
43. Alsheikh-Ali A.A., Thaler D.E., Kent D.M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009;40(7):2349-55. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>
44. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
45. Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019;14(13):1389-1402. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00622>
46. Kent D.M., Saver J.L., Ruthazer R. 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>
47. Kent D.M., Ruthazer R., Weimar C. et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-25. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08d59>
48. 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>
49. Olivares-Reyes A., Chan S., Lazar E.J. et al. Atrial septal aneurysm: a new

classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(6):644-56. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(97\)70027-0](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(97)70027-0)

50. Kavinsky C.J., Szerlip M., Goldsweig A.M. et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;1(4):100039. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100039>

51. Nakayama R., Takaya Y., Akagi T. 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>

52. Sondergaard L., Kasner S.E., Rhodes J.F. et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1033-1042. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707404>. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020;382(10):978.

53. Saver J.L., Carroll J.D., Thaler D.E. et al. RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>

54. Mas J.L., Derumeaux G., Guillon B. et al. CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-1021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705915>

55. Lee P.H., Song J.K., Kim J.S. et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2335-2342. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.046>

56. Огнерубов Д.В., Терещенко А.С., Самко А.Н. и др. Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: первые результаты российского многоцентрового исследования. 2020;12(6):26-32. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-26-32>

57. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. 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>

58. Широков Е.А., Глатко В.Л., Сапроненкова О.А. Современные алгоритмы диагностики и лечения транзиторных ишемических атак. *Клиническая медицина.* 2021;99(2):85-90. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-2-85-90>

59. Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И. и др. Отдаленная выживаемость больных при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения по данным амбулаторной части регистра РЕГИОН-М. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(12):3447. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3447>

60. Клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020. 112с.

61. Шилова А.С., Гилярова Е.М., Андреев Д.А. и др. Эмболический инфаркт миокарда. Опыт ведения и диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(3):361-369. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-361-369>

62. Pilgrim T., Meier B., Khattab A.A. Death by patent foramen ovale in a soccer player. *J Invasive Cardiol.* 2013;25(3):162-164.

63. Abecasis J., Ribeiros R., Gabriel H.M., Andrade M.J. Thrombus entrapment: the clue for coronary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(42):2971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu232>

64. Pavoni D., Zanuttini D., Spedicato L., Mazzaro E., Ugolino L. Large interatrial thrombus-in-transit resulting in acute myocardial infarction complicated by atrioventricular block and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(14):1329. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.084>

65. Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J.F. Myocardial Infarction With Nonobstructive

Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation*. 2017;135(16):1490-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666>

66. Shibata T., Kawakami S., Noguchi T., et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Embolism. *Circulation*. 2015;132(4):241-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134>

67. Kleber F., Hauschild T., Schulz A. et al. Epidemiology of myocardial infarction caused by presumed paradoxical embolism via a patent foramen ovale. *Circulation*. 2017;81(10):1484-9. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0995>

68. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126-134. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.007>

69. Ezekowitz M.D., Pollack C.V.Jr., Halperin J.L. et al. Apixaban compared to heparin/ vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2959-2971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy148>

70. Niku A., Shiota T., Siegel R.J., Rader F. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):63-68. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.027>

71. Ларчикова Ю.В., Эрлих А.Д., Сметанина И.Н., Желтов Н.Ю. Клинический случай парадоксальной эмболии, вызвавшей острый инфаркт миокарда после тромбоза глубоких вен. *Атеротромбоз*. 2020;(2):161-168. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-161-168>

72. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36(8):475-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu469>

73. Nielsen J.C., Lin Y.J., de Oliveira Figueiredo M.J. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *EP Eur*. 2020;22:1147-8. <https://doi.org/10.1093/EUROPACE/EUAA065>

74. Aquino G.J., Chamberlin J., Yacoub B. et al. Diagnostic accuracy and performance of artificial intelligence in measuring left atrial volumes and function on multiphasic CT in patients with atrial fibrillation. *Eur Radiol*. 2022;32:5256-64. <https://doi.org/10.1007/S00330-022-08657-Y/METRICS>

75. Stojanovska J., Cronin P., Gross B.H. et al. Left Atrial Function and Maximum Volume as Determined by MDCT Are Independently Associated with Atrial Fibrillation. *Acad Radiol*. 2014;21:1162-71. <https://doi.org/10.1016/J.ACRA.2014.02.018>

76. Kielbasa G., Bednarek A., Bednarski A. et al. Patent foramen ovale and left atrial appendage flow velocity predict atrial fibrillation recurrence post cryoballoon ablation. *Kardiol Pol (Polish Heart Journal)*. 2021;79:756-64. <https://doi.org/10.33963/KP.A2021.0004>

77. Kheiwa A., Hari P., Madabhushi P. et al. Patent foramen ovale and atrial septal defect. *Echocardiography*. 2020;37:2172-84. <https://doi.org/10.1111/ECHO.14646>

78. Hildick-Smith D., Williams T.M. Patent Foramen Ovale and Migraine Headache. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6:539-45. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.05.006>

79. Njoku A., Kannabhiran M., Arora R. et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *EP Eur*. 2018;20:33-42. <https://doi.org/10.1093/EUROPACE/EUX013>

80. Bajraktari G., Bytyçi I., Henein M.Y. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2020;40:1-13. <https://doi.org/10.1111/CPF.12595>

81. Berthet K., Lavergne T., Cohen A. et al. Significant Association of Atrial Vulnerability With Atrial Septal Abnormalities in Young Patients With Ischemic Stroke of Unknown Cause. *Stroke*. 2000;31:398-403. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.2.398>

82. Mahfouz R.A., Alawady W.S., Salem A., Abdelghafar A.S. Atrial dyssynchrony and left atrial stiffness are risk markers for cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale. *Echocardiography*. 2017;34(12):1888-1894. <https://doi.org/10.1111/echo.13721>
83. Rigatelli G, Zuin M, Fong A. Computational Flow Dynamic Analysis of Right and Left Atria in Patent Foramen Ovale: Potential Links with Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(5):1852. <https://doi.org/10.4022/jafib.1852>
84. Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A. et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:1261-74. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.0693>
85. Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M. et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159-69. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2015.03.002>
86. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-32. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2019.01.011>
87. Furlan A.J., Reisman M., Massaro J. et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991-9. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1009639/SUPPL_FILE/NEJMOA1009639_DISCLOSURES.PDF
88. Rigatelli G., Aggio S., Cardaioli P. et al. Left Atrial Dysfunction in Patients With Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm: An Alternative Concurrent Mechanism for Arterial Embolism? *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;6:195-8. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2009.05.010>
89. Rigatelli G., Dell'Avvocata F., Cardaioli P. et al. Long-term results of the amplatzer cribriform occluder for patent foramen ovale with associated atrial septal aneurysm: impact on occlusion rate and left atrial functional remodelling. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2:68-74. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22254216; PMCID: PMC3257157.
90. Rigatelli G., Zuin M., Adami A. et al. Left atrial enlargement as a maker of significant high-risk patent foramen ovale. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:2049-56. <https://doi.org/10.1007/S10554-019-01666-X/METRICS>
91. Aslan M., Erturk M., Turen S. et al. Effects of percutaneous closure of atrial septal defect on left atrial mechanical and conduction functions. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1117-24. <https://doi.org/10.1093/EHJCI/JEU089>
92. Jarral O.A., Saso S., Vecht J.A. et al. Does patent foramen ovale closure have an anti-arrhythmic effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2011;153:4-9. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2011.02.027>
93. Carpenter A., Crowther O., Gall A. et al. Natural history of atrial fibrillation and atrial fibrillation ablation in patients undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart*. 2019;105:A114-A114. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2019-BCS.135>
94. Vecht J.A., Saso S., Rao C. et al. Atrial septal defect closure is associated with a reduced prevalence of atrial tachyarrhythmia in the short to medium term: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2010;96:1789-97. <https://doi.org/10.1136/HRT.2010.204933>
95. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
96. Joseph S. Alpert Strange Bedfellows: Migraine Headache and Patent Foramen Ovale. *Published*. 2021;134(11):1307-1308. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.04.002>
97. Safiri S., Pourfathi H., Eagan A. et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. 2022;163(2):293-309. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002275>

98. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373-81. <https://doi.org/10.1177/0333102412438977>
99. Табеева Г. Р., Амелин А. В., Ахмадеева Л. Р. и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-133. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>
100. Dalkara T., Michael A. Moskowitz *Neurobiological Basis of Migraine*: John Wiley & Sons, Inc. 2017: 397. ISBN: 9781118967195.
101. Takano T., Deciphering migraine. *J Clin Invest*. 2009;119(1):16-19. <https://doi.org/10.1172/JCI38051>
102. The International Classification of Headache. 3-rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
103. Никифоров А.С. Гусев Е.И. *Частная неврология 2-е изд., испр. и доп.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 768 с. ISBN 978-5-9704-2660-9.
104. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174-182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
105. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. *Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив*. 2021;93(12):1528-1532. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201247>
106. Dreier J. P., Reiffurth C., Woitzik J. et al. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. *Acta Neurochir*. 2015;120:137-140. <https://doi.org/10.1159/000481281>
107. Ayata C., Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol. Rev*. 2015;95:953-993. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2014>
108. Клинические рекомендации «Мигрень». Всероссийское общество неврологов, Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2021. 61с.
109. Diener H.C., Tassorelli C., Dodick D.W. et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019;39(6):687-710. <https://doi.org/10.1177/0333102419828967>
110. Lipton R.B., Buse D.C., Adams A.M. et al. Treatment Patterns and Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *J Fam Pract*. 2020; 69(1):1-7. PMID: 32053713.
111. Migraine: developing drugs for acute treatment. Guidance for industry. *Food and Drug Administration*. 2018:12. HHS-0910-2018-F-2254.
112. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.М. Корсакова*. 2017;1(2):28-42. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
113. Del Sette M., Angeli S., Leandri M. et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc. Dis*. 1998;8:327-30. <https://doi.org/10.1159/000015875>
114. Snijder R.J., Luermans J.G., de Heij A.H. 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):3771. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003771>
115. Tariq N., Tepper S.J., Kriegler J.S. Patent Foramen Ovale and Migraine: Closing the Debate – A Review. *Headache*. 2016;56:462-478. <https://doi.org/10.1111/head.12779>
116. Tobias J. M., Azarbal B. Does Patent Foramen Ovale Promote Cryptogenic Stroke and Migraine Headache? *Texas Heart Institute Journal, Current Issues in Cardiology*. 2005;32(3):362-5. PMID: 16392219.
117. Zhang Q.Q., Lu J.J., Yan M.Y. et al. The efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Bio Med Res Int*. 2021;66:432-66. <https://doi.org/10.1155/2021/6643266>
118. Табеева Г.Р. Яхно Н.Н. *Мигрень*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 624 с. ISBN: 978-5-9704-1972-4

119. Березина Н.Н., Онищенко Е.Ф. Мигрень, ассоциированная с открытым овальным окном. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2008;3:45-48.
120. Dowson A., Mullen M. J., Peatfield R. et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial – a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117:1397-404. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271>
121. Mattle H.P., Evers S., Hildick-Smith D. et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2029-36. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw027>
122. Tobis J.M., Charles A., Silberstein S.D. et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2766-2774. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1105>
123. Wahl A., Praz F., Tai T. et al. Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart*. 2010;96(12):967-973. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.181156>
124. Smart D., Mitchell S., Wilmshurst P.T., Turner M., Banham N. Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC). *Diving and Hyperbaric Medicine* 2015;45(2):129-31.
125. Billinger M., Zbinden R., Mordasini R. et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart*. 2011;97(23):1932-7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300436>
126. Lynch J.H., Bove A.A. Diving medicine: a review of current evidence. *Journal of Special Operations Medicine* 2009;9(4):72-9.
127. Germonpre P., Balestra C., Obeid G., Caers D. Cutis marmorata skin decompression sickness is a manifestation of brainstem bubble embolization, not of local skin bubbles. *Medical Hypotheses* 2015;85(6):863-9.
128. Kemper T.C., Rienks R., van Ooij P.J., van Hulst R.A. Cutis marmorata in decompression illness may be cerebrally mediated: a novel hypothesis on the aetiology of cutis marmorata. *Diving and Hyperbaric Medicine* 2015;45(2):84-8.
129. Wilmshurst P.T., Morrison W.L., Walsh K.P. Comparison of the size of persistent foramen ovale and atrial septal defects in divers with shunt-related decompression illness and in the general population. *Diving and Hyperbaric Medicine* 2015;45(2):89-93
130. Алпатов В.Н., Ганапольский В.П., Родичкин П.В., Ганапольская М.В. Математическая модель прогноза безболевого течения декомпрессионной болезни у спортивных дайверов. *Теория и практика физической культуры*. 2020;11:32-34.
131. Koopsen R., Stella P.R., Thijs K.M., Rienks R. Persistent foramen ovale closure in divers with a history of decompression sickness. *Netherlands Heart Journal* 2018;26(11):535-9.
132. Henzel J., Rudzinski P.N., Klopotoski M. et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale for the secondary prevention of decompression illness in professional divers: a single-centre experience with long-term follow-up. *Kardiologia Polska*. 2018;76(1):153-7.
133. Daniels C., Weytjens C., Cosyns B. et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5(6):449-452. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2004.04.004>
134. Torti S.R., Billinger M., Schwerzmann M. et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *European Heart Journal* 2004;25(12):1014-20.
135. Gemppe E., Louge P., Blatteau J.E., Hugon M. Risks factors for recurrent neurological decompression sickness in recreational divers: a case-control study. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2012;52(5):530-6
136. Schwerzmann M., Seiler C., Lipp E. et al. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Annals of Internal*

Medicine 2001;134(1):21-4.

137. Klingmann C., Rathmann N., Hausmann D., Bruckner T., Kern R. Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt. *Diving and Hyperbaric Medicine* 2012;42(3):146-50.

138. Honek J., Sramek M., Sefc L. et al. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *JACC. Cardiovascular Intervention* 2014;7(4):403-8.

139. Mojadidi M.K., Winoker J.S., Roberts S.C. et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography*. 2014;31(9):1036-1048. <https://doi.org/10.1111/echo.12583>

140. Ahmed A., Rupal A., Walker A. et al. Patent Foramen Ovale and Ascending Aortic Dilatation Causing Platypnea-Orthodeoxia Syndrome. *Cureus*. 2022;14(7):e26953. <https://doi.org/10.7759/cureus.26953>

141. Salas-Pacheco J.L. Mecanismos del síndrome de platipnea-ortodesoxia. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia syndrome. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(2):274-82. <https://doi.org/10.24875/ACM.21000171>

142. De Vecchish R., Baldi C., Ariano C. Platypnea-orthodeoxia syndrome: multiple pathophysiological interpretations of a clinical picture primarily consisting of orthostatic dyspnea. *J Clin Med*. 2016;5:85. <https://doi.org/10.3390/jcm5100085>

143. Takhar R., Biswas R., Arora A. et al. Platypnoea-orthodeoxia syndrome: novel cause for a known condition. *BMJ Case Rep*. 2014;bcr2013201284. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201284>

144. Eicher J.C., Bonniaud P., Baudouin N. et al. Hypoxaemia associated with an enlarged aortic root: a new syndrome? *Heart*. 2005;91(8):1030-5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.027839>

145. Shakur R., Ryding A., Timperley J. et al. Late emergence of platypnoea-orthodeoxia: Chiari network and atrial septal hypertrophy demonstrated with transoesophageal echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr*. 2008;9(5):694-6. <https://doi.org/10.1093/ejechoard/jen015>

146. Akin E., Kruger U., Braun P. et al. The platypnea-orthodeoxia syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci*. 2014;18(18):2599-604.

147. Waight D.J., Cao Q.L., Hijazi Z.M. Closure of patent foramen ovale in patients with orthodeoxia-platypnea using the Amplatzer devices. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2000;50(2):195-8. PMID: 10842389.

148. Chen G.P.W., Goldberg S.L., Gill E.A. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin* 2005;23:85-9. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.10.003>

149. Varkul M., Robinson T., Ng E. et al. Orthodeoxia and platypnea secondary to a patent foramen ovale despite normal right-sided cardiac pressures. *Can Respir J*. 2001;8(2):105-7. <https://doi.org/10.1155/2001/319027>

150. Toffart A.C., Bouvaist H., Feral V. et al. Hypoxemia-orthodeoxia related to patent foramen ovale without pulmonary hypertension. *Heart Lung*. 2008;37(5):385-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2007.09.006>

151. Evola S., Camarda E.A., Triolo, O.F. et al. Clinical Outcomes and Quality of Life after Patent Foramen Ovale (PFO) Closure in Patients with Stroke/Transient Ischemic Attack of Undetermined Cause and Other PFO-Associated Clinical Conditions: A Single-Center Experience. *J. Clin. Med*. 2023;12(18):5788. <https://doi.org/10.3390/jcm12185788>

152. Snijder R.J., Suttorp M.J., Berg J.M. et al. Percutaneous closure of secundum type atrial septal defects: more than 5-year follow-up. *World J. Cardiol*. 2015;7(3):150-6. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i3.150>

153. Blanche C., Noble S., Roffi M. et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome in the elderly treated by percutaneous patent foramen ovale closure: a case series and literature review. *Eur J Intern Med*. 2013;24(8):813-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.698>

154. Hayek A., Rioufol G., Bochaton T. et al. Prognosis After Percutaneous Foramen Ovale Closure Among Patients With Platypnea-Orthodeoxia Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(18):1844-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.050>
155. Othman F., Bailey B., Collins N. et al. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome in the Setting of Patent Foramen Ovale Without Pulmonary Hypertension or Major Lung Disease. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(15):e024609. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024609>.
156. Swenson E.R., Bartsch P. High-altitude pulmonary edema. *Compr Physiol.* 2012 Oct;2(4):2753-73. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100029>
157. Матвиенко В.В., Абдумаликова И.А., Шидаков Ю.Х.-М. и др. Ремоделирование компонентов аэрогематического барьера легких в условиях высокогорья. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 1: 114-124. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-114-124>
158. Lovering A.T., Elliott J.E., Davis J.T. Physiological impact of patent foramen ovale on pulmonary gas exchange, ventilatory acclimatization, and thermoregulation. *J Appl Physiol.* 2016;121(2):512-517. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00192.2015>
159. Elliott J.E., Laurie S.S., Kern J.P. et al. AltitudeOmics: impaired pulmonary gas exchange efficiency and blunted ventilatory acclimatization in humans with patent foramen ovale after 16 days at 5,260 m. *J Appl Physiol.* 2015;118(9):1100-1112. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00879.2014>
160. Allemann Y., Hutter D., Lipp E. et al. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA.* 2006;296(24):2954-2958. <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2954>
161. Пунин А. А., Кравцова А. В., Прошина Д. А. Диагностика и лечение синдрома обструктивного сонного апноэ. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2020;19(3):107-111. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.3.14>
162. Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Хачатрян Н.Т. и др. Клинический профиль пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в кардиологическом стационаре. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):9-16. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000553>
163. Shanoudy H., Soliman A., Raggi P. et al. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1998;113(1):91-96. <https://doi.org/10.1378/chest.113.1.91>
164. Рябченко А.Ю., Долгов А.М. Ретроспективный анализ случаев транзиторной глобальной амнезии поступивших в стационар. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(4):5-10. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-5-10>
165. Яковлева Е.В., Мысовская О.В., Лобанова О.С. Транзиторная глобальная амнезия у больной с гипертоническим кризом. *Архивъ внутренней медицины.* 2018;8(1):77-80. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80>
166. Mojadidi M.K., Bogush N., Caceres J.D., Msaouel P., Tobis J.M. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiography.* 2014;31(6):752-758. <https://doi.org/10.1111/echo.2014.31.issue-6>
167. Mojadidi M.K., Roberts S.C., Winoker J.S. et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(3):236-250. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.12.011>
168. Жаркинбекова Н.А., Бапаев Ж.Б., Разумовский А. и др. Роль транскраниальной доплерографии в диагностике открытого овального окна при пароксизмальном состоянии в неврологии. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2019;S2:113-120.
169. Meissner I., Khandheria B.K., Heit J.A. et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):440-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.044>
170. Schuchlenz H.W., Saurer G., Weihs W., Persisting R.P. Eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(3):231-233. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2003.12.003>

171. Roxas-Timonera M., Larracas C., Gersony D. et al. Patent foramen ovale presenting as platypnea-orthodeoxia: diagnosis by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14(10):1039-41. <https://doi.org/10.1067/mje.2001.112968>
172. Костин В.С., Сапельников О.В., Ускач Т.М. и др. Нефлюороскопический подход к криобаллонной абляции фибрилляции предсердий. (Результаты годового наблюдения). *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):49-57. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604149>
173. Gianni C., Della Rocca D.G., Horton R.P. et al. Real-Time 3D Intracardiac Echocardiography. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(2):419-426. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.03.006>
174. 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>
175. Enriquez A., Saenz L.C., Rosso R. et al. Use of Intracardiac Echocardiography in Interventional Cardiology: Working With the Anatomy Rather Than Fighting It. *Circulation*. 2018;137(21):2278-2294. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031343>
176. Сапельников О.В., Партигулова А.С., Саидова М.А., Акчурин Р.С. Роль внутрисердечной эхокардиографии в клинической электрофизиологии. *Кардиология*. 2015;1:64-9. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.1.64-69>
177. Wein T., Lindsay M.P., Cote R. et al. Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Committees. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke*. 2018;13(4):420-443. <https://doi.org/10.1177/1747493017743062>
178. Taramasso M., Nietlispach F., Maisano F., Meier B. Patent foramen ovale: indications for closure and techniques. *EuroIntervention*. 2016;12:X7-12. <https://doi.org/10.4244/EIJV12SXA2>
179. King T., Mills N. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery*. 1974;75:383-388.
180. Rudy C.C., Ballard C., Broberg C. et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome: a case of chronic paroxysmal hypoxemia. *J Gen Intern Med*. 2017;32(1):127-30. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3901-1>
181. Bridges N.D., Hellenbrand W., Latson L. et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation*. 1992;86(6):1902-1908. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.6.1902>
182. Meier B. Patent foramen ovale and closure technique with the Amplatzer occluder. *Scientifica*. 2014;(2014):129196.
183. Соловьева А.В., Черданцева Т.М., Ческидов А.В., Шукис К.А. Клинико-морфологические особенности липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Наука молодых*. 2022;10(2):157-164. <https://doi.org/10.23888/НМЖ2022102157-164>
184. Сафронов С.Н., Коршунов Д.И., Носенко Н.С. Предоперационная и интраоперационная 2D чреспищеводная эхокардиография при эндоваскулярном закрытии дефекта межпредсердной перегородки. *Медицинский алфавит*. 2023;1(7):22-26 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-7-22-26>
185. Mir H., Siemieniuk R.A.C., Ge L.C. et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open*. 2018;8:e023761. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023761>. Erratum in: *BMJ Open*. 2018;8(8):e023761corr1
186. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C. et al. 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>
187. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C. et al. Impact of Discontinuation

of Antithrombotic Therapy Following Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *Am J Cardiol.* 2019 1;123(9):1538-1545. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.043>

188. Hviid C.V.B., Simonsen C.Z., Hvas A.M. Recurrence Risk in Patients with Cryptogenic Stroke, Patent Foramen Ovale, and Thrombophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019; 119(11):1839-1848. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693739>