

Шамалов Н.А., Кустова М.А.

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Криптогенный инсульт

В настоящем обзоре проанализированы патогенетические факторы криптогенного инсульта, результаты исследований, посвященных вторичной профилактике, а также современные подходы к диагностическим критериям данного состояния. Частота криптогенного инсульта (инсульта неуточненной, или неустановленной, этиологии) составляет от 20 до 40%. Значительное количество возможных причин инсульта, обуславливает чрезвычайную гетерогенность данной когорты пациентов, при этом отсутствует общепринятая точка зрения в отношении определения криптогенного инсульта, факторов риска его развития и медикаментозной терапии. Концепция ишемического инсульта с неустановленным источником эмболии и более четкими диагностическими критериями позволит проводить специальные исследования у больных данной группы, что будет способствовать более дифференцированной и эффективной терапии и вторичной профилактике.

Ключевые слова: криптогенный инсульт; инсульт с неустановленным источником эмболии.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Шамалов НА, Кустова МА. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (спецвыпуск 2):42–49.

Cryptogenic stroke

Shamalov N.A., Kustova M.A.

Research Institute of Cerebrovascular Disease and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

This review analyzes the pathogenetic factors of cryptogenic stroke, the results of investigations into secondary prevention, and current approaches to diagnostic criteria for this condition. The rate of cryptogenic stroke (stroke with no unspecified or identifiable cause) is 20 to 40%. A great deal of etiological factors leading to the development of cryptogenic stroke determine the extraordinary heterogeneity of this patient cohort; at the same time there is no universally accepted opinion as to the identification of cryptogenic stroke, its risk factors, and medical treatment. The conception of ischemic stroke with no identifiable cause of embolism and with clearer diagnostic criteria will be able to perform special studies in this group of patients, which will contribute to more differentiated and effective therapy and secondary prevention.

Key words: cryptogenic stroke; stroke with no identifiable cause of embolism.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalovn@gmail.com

For reference: Shamalov NA, Kustova MA. Cryptogenic stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2S):42–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49>

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой клинический синдром с чрезвычайно гетерогенной этиологией. В начале 1990-х годов были предложены различные классификации патогенетических вариантов ИИ, позволяющие более унифицировано подходить как к практическим вопросам диагностики, лечения и вторичной профилактики инсульта, так и к методологии проведения клинических, эпидемиологических, генетических и других исследований [1–6]. В настоящее время в различных исследованиях, а также в клинической практике наибольшее распространение получила классификация (критерии) TOAST [1].

В разработанных классификациях в целом сходно описываются критерии наиболее частых патогенетических вариантов ИИ — атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного (сравнительная характеристика подтипов ИИ представлена в табл. 1). Однако имеются и определенные различия, в частности, в зарубежных классификациях отсутствуют в качестве самостоятельных групп такие подтипы, как

гемодинамический инсульт и инсульт по типу гемореологической микроокклюзии, выделенный в классификации НИИ неврологии РАМН [6]. Также в данных классификациях наблюдаются расхождения в отношении определения и возможных причин так называемого инсульта неуточненной (неустановленной) этиологии (криптогенного инсульта).

Несмотря на высокую частоту криптогенного инсульта (от 20 до 40% всех ИИ [7–9]), в лечении и вторичной профилактике подобных нарушений мозгового кровообращения за последние два десятилетия не намечилось большого прогресса. В настоящем обзоре проанализированы патогенетические факторы криптогенного инсульта, результаты исследований, посвященных вторичной профилактике, а также современные подходы к диагностическим критериям данного состояния.

Большинство нелакунарных инсультов являются эмболическими по патогенезу, гемодинамические механизмы, вазоспазм или тромботическая окклюзия *in situ* в совокупно-

Таблица 1. Классификации подтипов ИИ

TOAST	Лозаннский регистр инсульта	Классификация GENIC	Классификация НИИ неврологии
Атеросклероз крупных артерий: стеноз >50% или окклюзия крупных церебральных артерий либо кортикальных артерий, предположительно вследствие атеросклероза. Отсутствие лакунарных синдромов. Размер очага поражения в коре, подкорковом веществе, мозжечке, стволе головного мозга >1,5 см. Должны отсутствовать кардиальные причины для эмболии и очаги инфаркта <1,5 см в подкорковом веществе и стволе головного мозга	Стенозирующий атеросклероз: стеноз >50% соответствующих экстра- или интракраниальных артерий (СМА, ЗМА, ОА) при отсутствии других причин. Нестенозирующий атеросклероз: бляшки или стеноз <50% соответствующих экстра- или интракраниальных артерий (СМА, ЗМА, ОА) при отсутствии других причин; наличие ≥2 следующих факторов риска: возраст 50 лет и старше, АГ, СД, курение или гиперхолестеринемия	Атеротромботический инсульт: определяется как: 1) ипсилатеральный стеноз >30% ВСА; 2) ипсилатеральный стеноз >50% других интра- или экстракраниальных артерий или 3) бляшки >4 мм в дуге аорты с мобильным компонентом	Атеротромботический инсульт: наличие атеросклеротического поражения экстра- и/или интракраниальных артерий (выраженный стенозирующий, окклюзирующий процесс, атеросклеротическая бляшка с неровной поверхностью, с прилежащим тромбом) на стороне, соответствующей очаговому поражению головного мозга; размер очага поражения может варьировать от малого до обширного
Кардиоэмболия: высокого риска — механические клапанные протезы, митральный стеноз с ФП, ФП других типов, кроме изолированной, тромб в предсердии или ушке левого предсердия, синдром слабости синусового узла, недавний (до 4 нед) ИМ, тромб в левом желудочке, дилатационная кардиомиопатия, акинезия участка левого желудочка, миксома предсердия, инфекционный эндокардит; среднего риска — пролапс митрального клапана, кальциноз митрального кольца, митральный стеноз без ФП, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, трепетание предсердий, изолированная ФП, биопротезы клапанов, небактериальный тромботический эндокардит, застойная сердечная недостаточность, гипокинезия сегмента левого желудочка, ИМ в период от 4 до 6 мес	Эмбологенная патология сердца: внутрисердечный тромб или опухоль, ревматический митральный стеноз, протезированные аортальный или митральный клапан, эндокардит, ФП, синдром слабости синусового узла, аневризма левого желудочка или акинезия после ИМ, острый (в период первого месяца) ИМ или глобальная кардиальная гипокинезия или дискинезия при отсутствии других изменений	Кардиоэмболический инсульт: митральный стеноз, ИМ в предшествующие 3 мес, пристеночный тромб в левых полостях сердца, аневризма левого желудочка, ФП с или без спонтанного эхоконтрастирования или тромб в левом предсердии, внутрисердечные образования	Кардиоэмболический инсульт: локализация — преимущественно зона васкуляризации СМА. Инфаркт — чаще средний или большой, корково-подкорковый; характерно наличие геморрагического компонента; наличие кардиальной патологии — источника эмболии; отсутствие грубого атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке интракраниальной артерии; указания в анамнезе и при КТ на множественное очаговое поражение мозга (в том числе «немые» кортикальные инфаркты) в его различных бассейнах, вне зон смежного кровоснабжения
Окклюзия мелких сосудов (лакуны): один из классических лакунарных синдромов и отсутствие симптомов поражения коры головного мозга; СД или АГ в анамнезе свидетельствуют в пользу диагноза; очаги поражения в стволе или подкорковом веществе диаметром <1,5 см или отсутствие изменений при КТ/МРТ; должны отсутствовать критерии инсульта вследствие поражения крупных сосудов или кардиоэмболии	Гипертензивная артериопатия: инфаркты в бассейне глубоких перфорантных артерий у больных с АГ в анамнезе при отсутствии других причин	Лакунарный инсульт: определяется как глубокий инфаркт <15 мм при МРТ в бассейне, соответствующем симптомам; отсутствие признаков атеротромботического или кардиоэмболического инсульта	Лакунарный инсульт: предшествующая АГ; начало — чаще интермиттирующее; локализация — подкорковые ядра, прилежащее белое вещество семиовального центра, внутренняя капсула, основание моста мозга. Размер очага — малый, до 1–1,5 см, может не визуализироваться при КТ головы; наличие характерных неврологических синдромов, отсутствие общемозговых и менингеальных симптомов, а также нарушений высших корковых функций при локализации очага в доминантном полушарии
Инсульт другой определенной этиологии: неатеросклеротические васкулопатии, гиперкоагуляция, гематологические заболевания; должны быть исключены кар-	Другие причины: расслоение артерии, фибромускулярная дисплазия, мешотчатая аневризма, артериовенозная мальформация, церебральный венозный тромбоз по данным ан-	Расслоение артерии: типичные клинико-ангиографические паттерны диссекции в каротидном или вертебробазиллярном бассейне	

TOAST	Лозаннский регистр инсульта	Классификация GENIC	Классификация НИИ неврологии
диальные причины эмболии и атеросклероз крупных сосудов	гиографии, ангиит (множественное сегментарное сужение артерий на ангиограммах, плеоцитоз в ликворе), гематологические заболевания (полицитемия, тромбоцитоз и др.), мигрень и др.	<i>Редкие причины:</i> полицитемия, красная волчанка и др.	
<i>Инсульт неустановленной этиологии:</i> выявлены ≥ 2 возможные причины; отрицательные данные исследований; неполное обследование	<i>Смешанные причины:</i> комбинации вышеперечисленных 4 подтипов <i>Инсульт неустановленной этиологии:</i> не выявлена ни одна из перечисленных выше причин	<i>Сочетанные причины:</i> присутствуют ≥ 2 из перечисленных выше причин <i>Инсульт неизвестной этиологии:</i> отсутствуют перечисленные выше критерии. Могут быть такие сопутствующие факторы, как изолированное повышение уровня антифосфолипидных антител, открытое овальное окно, аневризма межпредсердной перегородки, пролапс митрального клапана, кальциноз митрального кольца, бляшки дуги аорты без мобильного компонента	<i>Гемодинамический инсульт.</i> Локализация очага — зона смежного кровоснабжения, в том числе корковые инфаркты, очаги в перивентрикулярном и белом веществе семиовальных центров. Размер инфаркта — от малого до большого; наличие патологии экстра- и/или интракраниальных артерий: а) атеросклеротическое поражение (множественное, комбинированное, эшелонированный стеноз); б) деформации артерий с сегментальными стенозами; в) аномалии сосудистой системы мозга (разобщение виллизиева круга, гипоплазия артерий). Гемодинамический фактор: а) снижение АД; б) падение минутного объема сердца
			<i>Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии:</i> отсутствие сосудистого заболевания установленной этиологии; отсутствие гематологической патологии установленной этиологии; наличие выраженных гемореологических изменений, нарушений в системе гемостаза и фибринолиза; выраженная диссоциация между клинической картиной и значительными гемореологическими нарушениями

Примечание. ВСА — внутренняя сонная артерия, СМА — средняя мозговая артерия, ЗМА — задняя мозговая артерия, ОА — основная артерия, АД — артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда, МРТ — магнитно-резонансная, КТ — компьютерная томография.

сти реже вызывают ИИ, чем эмболия [8, 10]. Источниками эмболов в артериях головного мозга могут являться митральный или аортальный клапаны, или ушко левого предсердия (кардиогенная эмболия), пре- либо церебральные артерии или дуга аорты (артериальная эмболия), или венозная система (парадоксальная эмболия). Несмотря на различия в составе эмболов (они могут включать в себя опухолевые клетки, кальцифицированные или инфекционные фрагменты), в большей или меньшей степени они содержат тромбы, являющиеся патологической основой тромбоземболического инсульта. Чаще всего эмболическая окклюзия подвержена спонтанной реканализации и приводит к открытию артерий, кровоснабжающих область инфаркта, что является характерным признаком эмболического инсульта [11]. Большинство ИИ патогенетически являются эмболическими [12, 13], даже если очаг ишемического поражения возникает дистальнее места атеросклеротической окклюзии [14].

Эмболизация лежит в основе большинства нелакунарных инфарктов головного мозга, при которых отсутствуют выраженные стеноокклюзирующие процессы в проксимальных очагу поражения артериях. Кроме того, у многих пациентов основную причину инсульта установить сложно, поскольку у них могут выявляться источники с низким риском эмболии, такие как дисфункция левого желудочка, кальциноз митрального клапана, открытое овальное окно, застой крови в левом предсердии, связанный с предсердной тахикардией, нестенозирующие атеросклеротические бляшки в сонных артериях или атероматоз дуги аорты [15]. Именно такие нелакунарные инсульты без ясно установленной кардиогенной причины или выявленной атеросклеротической окклюзии и выраженного стеноза и выделяют в отдельный подтип криптогенных инсультов.

Наиболее частые причины криптогенного инсульта [16, 17] приведены в табл. 2, из которой видно, что значи-

Таблица 2. *Причины криптогенного инсульта*

Причины криптогенного инсульта по R.G. Hart и соавт. [16]	Причины криптогенного инсульта по J. Finsterer [17]
Источник с низкой степенью риска кардиоэмболии Митральный клапан: - миксоматозное поражение и пролапс - кальцификация митрального кольца Аортальный клапан: - стеноз аортального клапана - кальцификация аортального клапана Нарушение ритма и стаз крови, кроме ФП: - предсердная асистолия и синдром слабости синусового узла - эпизоды повышения частоты предсердного ритма - предсердный стаз со снижением скорости кровотока или спонтанными эхоплотностями Структурные нарушения предсердия: - септальная аневризма предсердия - сеть Киари Левый желудочек: - умеренная систолическая или диастолическая дисфункция (глобальная или региональная) - несократимость желудочка - фиброз эндомиокарда Скрытая пароксизмальная ФП Ассоциированная с онкологией: - скрытый небактериальный тромботический эндокардит - эмболы раковых клеток из неизвестного источника Артериогенные эмболы: - атеросклеротические бляшки на дуге аорты - нестенозирующие бляшки с изъязвлением на сонных артериях Парадоксальная эмболия: - открытое овальное окно - дефект межпредсердной перегородки - легочная артериовенозная фистула	Кардиальные причины Часто: - открытое овальное окно - дефект межпредсердной перегородки - аневризма межпредсердной перегородки - ФП - клапанная патология сердца - сегментарная дискинезия миокарда - расширение левого предсердия Редко: - сеть Киари правого предсердия - длинный евстахиев клапан - спонтанное эхоконтрастирование в правое предсердие - тромбы в желудочке - тромбы в ушке левого предсердия - дилатационная кардиомиопатия - рестриктивная кардиомиопатия - синдром такоцубо - гипертрабекуляция левого желудочка - эндомиокардиальный фиброз - папиллярная фиброэластома - миксома предсердия Легкие: - врожденная телеангиэктазия Рандю — Ослера Сосудистые: - атеросклероз крупных, мелких церебральных сосудов, дуги аорты - болезнь Фабри - расслоение аорты Коагулопатии: - антифосфолипидный синдром - повышение концентрации липопротеина (а) - гипегомоцистеинемия - дефицит антитромбина III - дефицит протеина С - дефицит протеина S - дефицит фактора II - дефицит кофактора гепарина II - мутации протромбина - активированный протеин С - нарушения системы фибринолиза - гипергомоцистеинемия - полиморфизмы фактора XIII - при опухолях

тельную часть данных состояний можно отнести к факторам кардиоэмболии среднего риска или к причинам инсульта другой установленной этиологии (например, коагулопатии) по критериям TOAST.

В разных исследованиях частота повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных криптогенным инсультом широко варьирует (в среднем — 3–6% в год) вследствие использования различных критериев диагностики, ряда прогностических факторов (в частности, возраста пациентов), отсутствия стандартизированной антитромботической терапии. У пациентов молодого возраста (до 40 лет) с криптогенным ИИ и открытым овальным окном частота повторного инсульта составляет 1–2% в год при приеме аспирина [18–20], однако частота повторных ОНМК значительно выше у больных более старших возрастных групп с диагностированным открытым овальным окном (в одном из исследований — около 14% в год [19]), что, возможно, свидетель-

ствует о роли других причин в дополнение к парадоксальной эмболии.

В руководствах Американской коллегии врачей по заболеваниям грудной клетки [21] и Американской ассоциации кардиологов (2008) рекомендуется назначение антиагрегантной терапии пациентам с криптогенным инсультом [22]. В рекомендациях Европейской инсультной организации [23], переизданных руководствах Американской ассоциации кардиологов (2011) [24] и Американской коллегии врачей по заболеваниям грудной клетки (2012) [25], Канадских практических рекомендациях по лечению инсульта (2010) [26] не комментируется ведение криптогенного инсульта, однако рекомендуется антиагрегантная терапия пациентам с некардиоэмболическим инсультом. В последних рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американской инсультной ассоциации по ведению больных с острым инсультом (2013) [27] и по профилактике ИИ и транзиторной ишемической атаки — ТИА (2014) [28] какая-либо

специфическая терапия пациентам с криптогенным инсультом не показана.

Оценке эффективности антикоагулянтной терапии при криптогенном инсульте при подгрупповом анализе было посвящено единственное многоцентровое рандомизированное исследование WARSS, проводившееся с 1993 по 2000 г. [29, 30]. Из 2206 больных в возрасте от 30 до 85 лет, которые перенесли ИИ и получали аспирин в дозе 325 мг/сут или варфарин (целевое значение МНО — 1,4–2,8, среднее МНО — 1,9), у 576 (26%) диагностирован криптогенный инсульт на основании критериев TOAST. В данной подгруппе повторный ИИ или смерть в течение 2 лет наблюдались в 15% в группе варфарина и в 16,5% в группе аспирина (ОР 0,92; 95% ДИ 0,6–1,4). У 338 пациентов с первичным криптогенным инсультом, у которых по данным КТ выявлена картина эмболических очагов (поверхностные, корковые или мозжечковые, обширные глубинные или комбинированные поверхностные и глубинные инфаркты, исключающие диагноз лакунарного инсульта), в течение 2 лет частота повторных ИИ или летального исхода составила 12% в группе варфарина и 18% в группе аспирина (ОР 0,66; 95% ДИ 0,4–1,2) [30].

В исследовании Открытого Овального Окна у больных с криптогенным инсультом (часть исследования WARSS) [31], 260 (45%) из 576 пациентов с криптогенным инсультом согласились на проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) в рамках протокола. В этой подгруппе частота первичных исходов (повторный ИИ или смерть в течение 2 лет) была почти в 2 раза меньше при приеме варфарина (9% в группе варфарина против 17% в группе аспирина). Таким образом, несмотря на более низкие значения МНО по сравнению с рекомендуемыми, выявлено, что у пациентов с криптогенным инсультом антикоагулянтная терапия более эффективна по сравнению с приемом аспирина при исключении больных с лакунарными очагами поражения. В исследовании WARSS, из которого исключали пациентов с факторами высокого риска кардиоэмболии, частота повторного инсульта у пациентов с повышенной концентрацией N-терминального натрийуретического пептида, маркера кардиоэмболического инсульта, снизилась на 70% ($p=0,02$) при приеме варфарина по сравнению с аспирином [32].

У пациентов с кардиогенными источниками эмболии высокого риска (например, ФП, тяжелой дисфункцией левого желудочка) результаты рандомизированных исследований показали, что антикоагулянты значительно снижают вероятность эмболического инсульта по сравнению с антиагрегантами [33, 34]. Подобранная доза варфарина в 2 раза уменьшает частоту развития инсульта у пациентов с дисфункцией левого желудочка без ФП [35]. Ингибиторы фактора Ха аписабан и ривароксабан и прямой ингибитор тромбина дабигатран эффективны так же, как варфарин, в качестве профилактики инсульта у пациентов с ФП и имеют значительно меньший уровень внутричерепных кровоизлияний [36]. В свете схожих механизмов тромбоэмболии представляется разумной гипотеза о том, что пероральные антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты снижают риск повторных ОНМК более эффективно по сравнению с антиагрегантами у пациентов с криптогенным инсультом, у которых имеются источники кардиоэмболии низкого риска.

В настоящее время отсутствуют данные о рандомизированных исследованиях антикоагулянтов у пациентов с криптогенным инсультом с открытым овальным окном. У этой подгруппы пациентов с парадоксальной венозной эмболией, вероятнее всего, антикоагулянты будут высоко эффективны, о чем свидетельствуют результаты лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений [37].

Не так много известно об относительной эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии во вторичной профилактике артерио-артериальной эмболии, однако доступные данные свидетельствуют о высокой эффективности антикоагулянтов. Не абсолютна традиционная дихотомия между белыми тромбами, обогащенными тромбоцитами и отвечающими на лечение антиагрегантами (артериальной эмболией), и красными тромбами, обогащенными фибрином и отвечающими на лечение антикоагулянтами. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования показали [38], что прием аспирина снижает частоту венозных тромбоэмболий (красные тромбы) у 30% пациентов. В рандомизированном исследовании ESPRIT [39], включавшем 1068 пациентов с некардиоэмболическим ИИ, назначение оральных антагонистов витамина К (целевое МНО — 2,6) привело к статистически незначимому снижению частоты повторного инсульта на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,51–1,15) по сравнению с аспирином, что демонстрирует способность антикоагулянтов снижать частоту тромболических явлений артериального генеза.

В двух нерандомизированных сравнительных исследованиях [40, 41] выявлено снижение частоты повторного инсульта при приеме антикоагулянтов у пациентов с первичным ИИ, ассоциированным с атеросклеротическим поражением дуги аорты, однако эти данные не подтверждены подгрупповым анализом исследования WARSS, несмотря на относительно низкий уровень МНО в последнем [42].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях, посвященных вторичной профилактики ИИ, в которых сравнивались эффективность и безопасность варфарина и антиагрегантной терапии у пациентов с разными механизмами ИИ, отмечалась тенденция к снижению частоты повторных ИИ, что, однако, компенсировалось увеличением частоты интра- и экстракраниальных кровоизлияний [43, 44]. Новые пероральные антикоагулянты снижают риск внутричерепных кровоизлияний значительно, чем варфарин [36]. Более того, риск внечерепных кровоизлияний у некоторых новых пероральных антикоагулянтов оказывается меньше по сравнению с варфарином [45] и зависит от дозы препарата [46]. Вероятно, следует ожидать большей эффективности при назначении новых пероральных антикоагулянтов в отношении развития повторных ИИ и кровоизлияний у пациентов с криптогенным инсультом по сравнению с антагонистами витамина К. Таким образом, весьма актуально изучение более специфических подходов к вторичной профилактике у пациентов с криптогенным инсультом с позиций доказательной медицины.

Дальнейшим развитием проблемы криптогенных инсультов явилась предложенная в последнее время рядом авторов [17, 47] концепция ИИ с неустановленным источником эмболии (ESUS — Embolic Stroke of Undetermined Source).

Согласно мнению международной исследовательской группы ESUS [17], значительная часть пациентов с ИИ с неустановленным источником эмболии имеют кардиальную

Таблица 3. *Диагностический алгоритм для верификации ИИ с неустановленным источником эмболии [16]*

Критерии диагностики ИИ с неустановленным источником эмболии	Методы диагностики ИИ с неустановленным источником эмболии
Нелакунарный очаг поражения, выявленный при КТ или МРТ Отсутствие экстра- и интракраниального атеросклероза со стенозом симптомной артерии более 50% Отсутствие кардиоэмболического источника высокого риска Отсутствие другой установленной причины инсульта (например, артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм, применение наркотиков)	КТ или МРТ головного мозга ЭКГ в 12 отведениях Трансторакальная ЭхоКГ Мониторинг сердечного ритма ≥ 24 ч с автоматическим определением ритма Визуализация экстра- и интракраниальных артерий с двух сторон (рентгеноконтрастная, МР- или КТ-ангиография, дуплексное сканирование)

патологию, ассоциированную с эмбологенным инсультом, для которой, однако, характерен существенно меньший риск эмболизации по сравнению с факторами риска кардиоэмболического инсульта. Например, частота открытого овального окна составляет 25% и не является фактором риска инсульта в популяции в целом [48]; однако значение данного дефекта отмечено у некоторых пациентов при парадоксальной венозной эмболии [49, 50]. В то же время для пациентов с ИИ с неустановленным источником эмболии в ряде случаев может быть характерно наличие нестенозирующего атеросклеротического процесса в сонных артериях ($<50\%$ диаметра) с низким абсолютным риском инсульта [51] (тем не менее нестенозирующие бляшки в сонных и позвоночных артериях могут быть источником артериальной тромбоэмболии, особенно если они неправильной формы или изъязвлены [52, 53]).

Для верификации ИИ с неустановленным источником эмболии предложен диагностический алгоритм (табл. 3), позволяющий исключить кардиоэмболические источники высокой степени риска, проксимальный окклюзирующий атеросклероз, лакунарные очаги при патологии мелких церебральных артерий. При нейровизуализации должен быть верифицирован инфаркт головного мозга и исключены лакунарные очаги. Вторым шагом является исключение кардиоэмболических источников высокого риска путем проведения ЭКГ и мониторингирования по Холтеру для выявления ФП, а также ЭхоКГ для обнаружения внутрижелудочкового тромбоза. Необходимо также проведение КТ- или магнитно-резонансной (МР) ангиографии или УЗИ для исключения проксимального по отношению к очагу поражения стеноокклюзирующего атеросклероза. В итоге должны быть исключены иные редкие причины ИИ (миг-

рень, артериит, расслоение артерии и др.). Поэтому пациенты с ИИ с неустановленным источником эмболии представляют собой подгруппу пациентов с криптогенным инсультом эмболического характера, у которых на основе тщательного обследования исключены факторы высокого риска кардиоэмболии, окклюзирующего атеросклероза или лакунарного инсульта. Потенциальными преимуществами предлагаемого понятия «ИИ с неустановленным источником эмболии» по сравнению с криптогенным инсультом являются более четкие диагностические критерии, что позволяет у больных данной группы стандартизировать проведение исследований, в том числе связанных с терапией и вторичной профилактикой. В частности, предполагается проведение крупного многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования (RE-SPECT-ESUS) перорального антикоагулянта дабигатрана с ацетилсалициловой кислотой у больных ИИ с неустановленным источником эмболии [47].

Таким образом, существует множество этиологических факторов, приводящих к развитию криптогенного инсульта, что обуславливает чрезвычайную гетерогенность данной когорты пациентов, при этом отсутствует общепринятая точка зрения на определение криптогенного инсульта и факторов риска развития подобных нарушений мозгового кровообращения. Верификация криптогенного инсульта требует тщательного и полного обследования пациента для исключения других патогенетических вариантов. Новая концепция ИИ с неустановленным источником эмболии с более четкими диагностическими критериями позволит проводить специальные исследования у таких пациентов, что будет способствовать более дифференцированной и эффективной терапии и вторичной профилактике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
2. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(1):1083–92.
3. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, et al. Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GENIC case-control study. *The GENIC Investigators. Circulation*. 2000;102(3):313–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.3.313>.
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular Dis*. 2009;27(5):493–501. DOI: 10.1159/000210432. Epub 2009 Apr 3.
5. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovascular Dis*. 2009;27(5):502–8. DOI: 10.1159/000210433. Epub 2009 Apr 3.
6. Суслина ЗА, Верещагин HB, Пирадов МА. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. *Consilium Medicum*. 2001;3(5):218–21. [Suslina ZA, Vereshchagin NV, Piradov MA. Subtypes of ischemic violations of brain blood circulation: diagnostics and treatment. *Consilium Medicum*. 2001;3(5):218–21. (In Russ.)].
7. Guercini F, Acciarresi M, Agnelli G, Paciaroni M. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):549–54. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x. Epub 2008 Jan 15.
8. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25(4):382–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410250410>.
9. Palomeras SE, Fossas FP, Cano OAT, Sanz CP. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. *Neurologia*. 2009;24(5):304–8.
10. Kistler JP. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle. *N Engl J Med*.

- 1994;331(22):1517–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199412013312211>.
11. Liebeskind A, Chinichian A, Schechter MM. The moving embolus seed during serial cerebral angiography. *Stroke*. 1971;2(5):440–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.2.5.440>.
12. Santamarina E, Penalba A, Garcia-Berrocso T, et al. Biomarker level improves the diagnosis of embolic source in ischemic stroke of unknown origin. *J Neurol*. 2012;259(12):2538–45. DOI: [10.1007/s00415-012-6532-4](http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6532-4). Epub 2012 May 17.
13. Sharifkazemi MB, Aslani A, Zamirian M, Moaref AR. Significance of aortic atheroma in elderly patients with ischemic stroke. A hospital-based study and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(4):311–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.12.003>.
14. Grotta JC. Clinical practice. Carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2013;(369):1143–50.
15. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet*. 1992;339(8797):589–94. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90873-2](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)90873-2).
16. Hart RG, Diener HC, Coutts SB. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–38. DOI: [10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
17. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. *Acta Neurol Belg*. 2010;110(2):135–47.
18. Mas J-L, Arquiza C, Lamy C, et al.; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;(345):1740–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011503>.
19. Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, et al.; PICSS Investigators. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke*. 2004;35(9):2145–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000135773.24116.18>. Epub 2004 Jul 1.
20. Arauz A, Murillo L, Marquez JM, et al. Long-term risk of recurrent stroke in young cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Int J Stroke*. 2012;7(8):631–4. DOI: [10.1111/j.1747-4949.2011.00641.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00641.x). Epub 2011 Oct 6.
21. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):630S–669S. DOI: [10.1378/chest.08-0720](http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0720).
22. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al.; American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008;39(5):1647–52. DOI: [10.1161/STROKEAHA.107.189063](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.189063). Epub 2008 Mar 5.
23. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. DOI: [10.1159/000131083](http://dx.doi.org/10.1159/000131083). Epub 2008 May 6.
24. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227–76. DOI: [10.1161/STR.0b013e3181f7d043](http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043). Epub 2010 Oct 21.
25. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e601S–36S. DOI: [10.1378/chest.11-2302](http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2302).
26. Lindsay P, Bayley M, Hellings C, et al.; Canadian Stroke Strategy Best Practices; Standards Writing Group on behalf of the Canadian Stroke Strategy. Canadian Best Practice Recommendations for stroke care (update 2008). *Can Med Assoc J*. 2008;179(suppl):1–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081148>. R2.
27. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>.
28. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–236. DOI: [10.1161/STR.0000000000000024](http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000024). Epub 2014 May 1.
29. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al.; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1444–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011258>.
30. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JLP, et al.; WARSS Investigators. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(1):4–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000092331>. Epub 2006 Mar 27.
31. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al.; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000017498.88393.44>.
32. Longstreth WT Jr, Kronmal RA, Thompson JLP, et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013;44(3):714–9. DOI: [10.1161/STROKEAHA.112.675942](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.675942). Epub 2013 Jan 22.
33. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903–12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4).
34. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17. DOI: [10.1056/NEJMoa1007432](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007432). Epub 2011 Feb 10.
35. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, et al.; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859–69. DOI: [10.1056/NEJMoa1202299](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1202299). Epub 2012 May 2.
36. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage. Traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1486–90. DOI: [10.1001/jamaneurol.2013.4021](http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4021).
37. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edn). *Chest*. 2008;133(suppl 6):454S–545S. DOI: [10.1378/chest.08-0658](http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0658).
38. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al.; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979–87. DOI: [10.1056/NEJMoa1210384](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1210384). Epub 2012 Nov 4.
39. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al.; ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):115–24. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).

- 4422(06)70685-8.
40. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(5):1317–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00003-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00003-0).
41. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):134–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00449-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00449-X).
42. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, et al.; Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study Investigators. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation.* 2009;119(7):2376–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811935. Epub 2009 Apr 20.
43. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al.; ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):115–24. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70685-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70685-8).
44. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410420606>.
45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al, and the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–5. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
47. Diener H-C. Rationale, objectives and design of a secondary stroke prevention study of dabigatran etexilate versus acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT-ESUS). Abstracts of the European Stroke Conference. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(suppl 1):1–2.
48. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):440–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.044>. Epub 2005 Dec 6.
49. Srivastava TN, Payment MF. Images in clinical medicine. Paradoxical embolism-thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 1997;337(10):681. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199709043371005>.
50. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55(8):1172–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.8.1172>.
51. Olsen TS, Skriver EB, Herning M. Cause of cerebral infarction in the carotid territory. Its relation to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion. *Stroke.* 1985;16(3):459–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.16.3.459>.
52. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(4):397–405. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.012.
53. Schwarz F, Bayer-Karpinska A, Poppert H, et al. Serial carotid MRI identifies rupture of a vulnerable plaque resulting in amaurosis fugax. *Neurology.* 2013;80(12):1171–2. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828869ad.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.