

**А.А. Кулеш, Л.И. Сыромятникова, В.Е. Дробаха,  
С.А. Мехряков, В.В. Шестаков**

# **КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ**



**Москва**  
**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА**  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений .....	5
Введение .....	9
<b>Глава 1. Эпидемиология, общая этиологическая характеристика и прогноз криптогенного инсульта .....</b>	<b>11</b>
1.1. Эпидемиология криптогенного инсульта .....	11
1.2. Общая этиологическая характеристика криптогенного инсульта .....	11
1.3. Прогноз при криптогенном инсульте .....	12
<b>Глава 2. Криптогенный эмболический инсульт .....</b>	<b>14</b>
2.1. Концепция эмболического криптогенного инсульта .....	14
2.2. Эпидемиология и предполагаемая этиология эмболического криптогенного инсульта .....	15
2.3. Криптогенный эмболический инсульт как терапевтический конструкт .....	16
<b>Глава 3. Кардиальные причины криптогенного инсульта .....</b>	<b>20</b>
3.1. Пароксизмальная фибрилляция предсердий и предсердная кардиопатия .....	20
3.2. Редкие кардиальные причины инсульта .....	32
3.3. Открытое овальное окно .....	43
<b>Глава 4. Атероматоз аорты .....</b>	<b>64</b>
4.1. Роль атероматоза дуги аорты в развитии инсульта .....	64
4.2. Магнитно-резонансная томография и методы диагностики атероматоза дуги аорты .....	66
4.3. Вторичная профилактика .....	67
<b>Глава 5. Нестенозирующий атеросклероз .....</b>	<b>71</b>
5.1. Маркеры уязвимости атеросклеротической бляшки .....	71
5.2. Вторичная профилактика у пациентов с нестенозирующим атеросклерозом .....	74
<b>Глава 6. Канцер-ассоциированный инсульт .....</b>	<b>81</b>
6.1. Взаимосвязь злокачественных новообразований с инсультом .....	81
6.2. Особенности диагностики канцер-ассоциированного инсульта .....	82
6.3. Вторичная профилактика .....	84
<b>Глава 7. Возможности современных методов диагностики причин криптогенного инсульта .....</b>	<b>86</b>
7.1. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике причин криптогенного инсульта .....	86

---

7.2. Возможности ультразвуковой диагностики в определении причины криптогенного инсульта . . . . .	97
<b>Глава 8. Диагностические алгоритмы при криптогенном инсульте . . . . .</b>	<b>110</b>
Заключение . . . . .	114
Приложение . . . . .	115
Перечень исследований . . . . .	120
Терминологический словарь . . . . .	121

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА**

---

### **1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА**

Доля пациентов с КИ в том или ином исследовании напрямую зависит от используемой патогенетической классификации и уменьшается при применении более новых и детализированных систем, таких как CCS (*Causative Classification System*) и ASCOD [1, 2], по сравнению с TOAST, согласно которой КИ диагностируется у 16–39% пациентов [3, 4]. При стандартном обследовании КИ выявляется у 20–30% больных, тогда как при расширенном исследовании в специализированных центрах — у 10–15% пациентов [4, 5]. КИ чаще наблюдается у пациентов в возрасте 50 лет и старше по сравнению с более молодыми больными [6]. По результатам крупнейшего популяционного исследования, проведенного на основе когорты OXford VAScular study (OXVASC) ( $n=2555$ ), КИ установлен с использованием классификации TOAST у 32% пациентов [7].

### **1.2. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА**

По данным ряда авторов [8, 9], у пациентов с КИ выявлена меньшая частота атеросклеротических факторов риска по сравнению с больными атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим инсультом. В целом выявляемость сердечно-сосудистых факторов риска оказалась значительно ниже в группе КИ. Примечательно, что в сравнении с больными некардиоэмболическим инсультом у пациентов с КИ не чаще встречались эхокардиографические аномалии низкого риска, а также пароксизмальная ФП и кардиоэмболические события в течение периода

наблюдения. Таким образом, исследования не позволили определить в КИ черты основных трех вариантов инсульта, что может указывать на его гетерогенность или неполное обследование части пациентов.

В работе S. Ryoo и соавт. (2016) криптогенный эмболический инсульт диагностирован после интенсивного исследования у 8% пациентов с ИИ всех возрастных групп, у 48% из них причиной ИИ служило ООО, у 40% больных — пароксизмальная форма ФП и у оставшихся 14% пациентов — АДА [10].

Этиология КИ зависит от возраста: так, у пациентов в возрасте 18–30 лет основным этиологическим фактором служит диссекция, а также имеют значение тромбофилии и врожденные аномалии сердца [11]. По данным Л.А. Добрыниной и Л.А. Калашниковой, у больных в возрасте 18–45 лет, обследованных в неврологическом отделении Научного центра неврологии в период 2003–2016 гг., наиболее частыми причинами КИ явились диссекция (28%), кардиогенная эмболия (12%), антифосфолипидный синдром (11%), коагулопатии неуточненного генеза (6%) и изолированный церебральный артериит (5%). После исключения данных факторов истинный КИ диагностирован у 25% больных, причем у половины из них клинические симптомы были типичны для диссекции, однако отсутствие ее инструментального подтверждения в остром периоде инсульта не позволило отнести данные случаи в разряд инсультов с установленной этиологией [12]. В возрастном интервале от 31 до 60 лет в этиологическом ландшафте КИ на первый план выступают ранний атеросклероз и приобретенные структурные заболевания сердца, а у лиц старше 60 лет — скрытая ФП [11].

### 1.3. ПРОГНОЗ ПРИ КРИПТОГЕННОМ ИНСУЛЬТЕ

В целом считается, что кратко- и среднесрочный риск рецидива при КИ имеет промежуточное значение между высоким риском при атеротромботическом и низким риском при лакунарном инсульте [13]. Так, частота повторного инсульта у пациентов с перенесенным КИ составляет через 3 мес 3,7–5,6%, через 2 года — 14,0–20,0%, а через 5 лет достигает 33,0% [14–16]. Смертность и инвалидизация в течение 6 мес при КИ не отличаются от соответствующих показателей больных некардиоэмболическим инсультом. Это справедливо и в отношении частоты повторного инсульта в течение 10 лет — 32 против 27% соответственно [8]. При этом в ранних работах отмечались меньшие тяжесть клинических проявлений, инвалидизация, смертность и частота повторных инсультов при КИ [9].

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Marnane M., Duggan C.A., Sheehan O.C. et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin Population Stroke Study // *Stroke*. 2010. Vol. 41. P. 1579–1586.
2. Chatzikonstantinou A., Wolf M.E., Hennerici M.G. Ischemic stroke in young adults: classification and risk factors // *J. Neurol.* 2012. Vol. 259. P. 653–659.
3. Nouh A., Hussain M., Mehta T., Yaghi S. Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: implications in clinical practice // *Front. Neurol.* 2016. Vol. 21, N 7. P. 37.
4. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13, N 4. P. 429–438.
5. Wolf M., Grittner U., Böttcher T. et al. Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study // *Cerebrovasc. Dis.* 2015. Vol. 40. P. 129–135.
6. Schulz U.G., Rothwell P.M. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2050–2059.
7. Li L., Yiin G.S., Geraghty O.C. et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study // *Lancet Neurol.* 2015. Vol. 14, N 9. P. 903–913.
8. Scullen T.A., Monlezun D.J., Siegler J.E. et al. Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogeneous ischemic subtype // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015. Vol. 24. P. 993–999.
9. Mas J.-L., Arquizan C., Lamy C. et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1740–1746.
10. Ryoo S., Chung J.W., Lee M.J. et al. An approach to working up cases of embolic stroke of undetermined source // *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5, N 3. Article ID e002975.
11. Saver J.L. Cryptogenic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 37, N 21. P. 2065–2074.
12. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте // *Журн. неврол. и психиатр. Спецвып.* 2017. Т. 117, № 8. С. 3–12.
13. Yaghi S., Bernstein R., Passman R., Okin Furie P. Cryptogenic stroke: research and practice // *Circ. Res.* 2017. Vol. 12, N 3. P. 527–540.
14. Lovett J.K., Coull A.J., Rothwell P.M. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies // *Neurology.* 2004. Vol. 62. P. 569–573.
15. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 2735–2740.
16. Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M. et al.; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1444–1451.

## **КРИПТОГЕННЫЙ ЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ**

---

### **2.1. КОНЦЕПЦИЯ ЭМБОЛИЧЕСКОГО КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА**

В рамках клинических исследований и в меньшей степени рутинной практики используется концепция эмболического криптогенного инсульта (ЭКИ). Первоначально термин «эмболический инсульт с неопределенным источником эмболии» (*Embolic Stroke of Undetermined Source — ESUS*) был предложен в 2014 г. R.G. Hart и соавт. [1]. Предпосылкой для внедрения данного понятия послужило представление о том, что большинство нелакунарных инсультов являются эмболическими, и основными источниками эмболии служат левые камеры сердца, митральный и аортальный клапаны (кардиогенная эмболия), проксимальные мозговые артерии или дуга аорты (артериогенная и аортогенная эмболия) и вены (парадоксальная эмболия).

Таким образом, помимо «больших» причин эмболического (или тромбоэмболического) инсульта, к которым относятся в первую очередь ФП и гемодинамически значимые стенозы прецеребральных и церебральных артерий, а также тромбоз левых камер сердца, существует множество «малых», или эмболических, источников низкого риска. В результате формируется широкий спектр потенциальных механизмов ЭКИ, включающий:

- 1) **кардиоэмболию** на фоне источников низкого риска [таких как миксоматозная дегенерация с пролапсом митрального клапана, кальцификация митрального кольца, стеноз аортального клапана, кальцификация аортального кольца, предсердная асистолия и синдром слабости синусового узла, неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии (пробежки), стаз крови в ушке левого предсердия (ЛП), аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), сеть Хиари, умеренная систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), некомпактный миокард и эндомиокардиальный фиброз левого желудочка] и пароксизмальной ФП;

- 2) **артериогенную эмболию** на фоне нестабильных, нестенозирующих бляшек прецеребральных артерий или диссекции;
- 3) **аортогенную эмболию** на фоне уязвимой атеромы дуги или нисходящего отдела аорты;
- 4) **парадоксальную эмболию** на фоне ООС, дефекта межпредсердной перегородки (МПП) или легочной артериовенозной фистулы;
- 5) **канцер-ассоциированную эмболию** вследствие гиперкоагуляции, небактериального тромботического эндокардита и формирования опухолевых эмболов [2, 3].

Источники кардиоэмболии низкого риска важны как потенциальная причина инсульта на популяционном уровне, однако оценка их этиологической роли у конкретного больного затруднительна.

Диагноз ЭКИ ставится при наличии нелакунарного инфаркта в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями (стеноз <50%), отсутствием больших источников кардиальной эмболии и иных специфических причин инсульта [1]. Минимальный объем исследований, необходимый для постановки диагноза ЭКИ, включает: компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ не менее 24 ч, исследование экстра- и интракраниальных артерий, кровоснабжающих зону инфаркта, с помощью селективной, МРТ или КТ-ангиографии или дуплексного сканирования в сочетании с транскраниальной доплерографией (ТКДГ) (рис. 1, см. цв. вклейку).

## 2.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЭМБОЛИЧЕСКОГО КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА

ЭКИ устанавливается у 80–90% пациентов с КИ, занимает 9–25% в структуре инсульта в целом (в среднем у каждого шестого пациента), встречается у 24% пациентов моложе 50 лет и у 15% больных в возрасте 50 лет и старше. Средний возраст пациентов с ЭКИ — 65 лет, 42% из них — женщины. Потенциальные малые источники эмболии обнаруживаются у 63% пациентов молодого возраста в сравнении с 77% больных старших возрастных групп. Для пациентов с ЭКИ характерен малый неврологический дефицит. Около 86% пациентов с ЭКИ принимают для вторичной профилактики антиагреганты, и частота повторного инсульта составляет 4,5% в год [4–7].

G. Ntaios и соавт. (2019) предприняли попытку описать частоту встречаемости потенциальных источников эмболии у пациен-

тов с ЭКИ ( $n=800$ ). В качестве критериев потенциальных источников эмболии авторы рассматривали атриомегалию [расширение ЛП по ЭхоКГ или увеличение диаметра ЛП ( $>38$  мм для женщин и  $>40$  мм для мужчин)], наличие суправентрикулярной экстрасистолии на ЭКГ, выполненной в течение госпитализации, поражение артерий (любая ипсилатеральная АВ со стенозом  $<50\%$  или АДА). Патология ЛЖ диагностировалась на основании снижения фракции выброса менее  $35\%$ , гипертрофии ЛЖ или сердечной недостаточности, обусловленной патологией левых камер, по данным ЭхоКГ или наличием гипертрофии ЛЖ по ЭКГ (индекс Соколова  $\geq 35$  мм). Клапанная патология сердца включала умеренные и тяжелые стенозы или недостаточность митрального или аортального клапана по эхокардиографическим данным. В процессе исследования авторы обнаружили, что наиболее частыми потенциальными источниками эмболии служат поражение ЛЖ, поражение артерий и проаритмогенная активность в виде наличия суправентрикулярных экстрасистол на ЭКГ, которые наблюдались у  $54,4$ ;  $48,5$  и  $45,0\%$  пациентов соответственно. Большинство пациентов ( $65,5\%$ ) имели более одного потенциального источника, тогда как лишь у  $29,7\%$  больных обнаружен один, а у  $4,8\%$  пациентов — ни одного источника эмболии. У  $31,1\%$  обследованных выявлены три потенциальных источника эмболии и более, и в среднем каждый пациент имел по два источника. Примечательно, что риск рецидива ЭКИ не зависел от количества потенциальных источников эмболии, но был выше у пациентов с ФП [8].

### **2.3. КRYPTOГЕННЫЙ ЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ КОНСТРУКТ**

Преимуществами понятия ЭКИ по сравнению с КИ являются более четкие диагностические критерии, позволяющие у больных этой группы стандартизировать проведение исследований, в том числе связанных с терапией и вторичной профилактикой [3]. Идеология ЭКИ разрабатывалась как прагматическая концепция, призванная решить сложный вопрос вторичной профилактики в условиях отсутствия окончательно установленной причины инсульта, что позволило бы избежать длительного, дорогостоящего и зачастую невозможного в рутинной практике обследования.

Ключевая идея ЭКИ заключается в единстве патогенеза тромбоемболии и презумпции эффективности антикоагулянтов при любом эмболическом инсульте. Однако в настоящее время эффективность

антикоагулянтной терапии неопровержимо доказана только при выявлении больших источников церебральной эмболии [9]. Назначение антикоагулянта при верификации малых или скрытых эмболических источников у пациентов с ЭКИ явилось смелым шагом во вторичной профилактике инсульта. Помимо патогенетических предпосылок к данному шагу, идеологов концепции ЭКИ подтолкнули результаты подгруппового анализа пациентов с КИ по критериям TOAST в рамках исследования WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) ( $n=576$ ), которые указали на незначительное преимущество (15,0 против 16,5%) варфарина перед ацетилсалициловой кислотой в отношении двухлетнего риска повторного ИИ или смерти с более существенным снижением риска (11,9 против 17,8%) у пациентов с эмболической локализацией очага по КТ ( $n=338$ ), а также у больных ООС (9 против 17%) [10, 11].

В настоящее время завершены два исследования по вторичной профилактике, основанные на концепции ЭКИ. Исследование NAVIGATE ESUS ( $n=7213$ ) посвящено сравнению эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 15 мг/сут и ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг. Средний период наблюдения составил всего 11 мес, так как исследование завершено досрочно из-за отсутствия пользы в отношении риска инсульта. Частота повторного ИИ равнялась 5,1% в группе ривароксабана и 4,8% в группе ацетилсалициловой кислоты ( $p=0,52$ ) при достоверном увеличении числа кровотечений на фоне приема антикоагулянта (частота больших кровотечений — 1,8 против 0,7% в год) [12].

В исследовании RE-SPECT ESUS ( $n=5390$ ) со средним периодом наблюдения пациентов 19 мес оценивались эффективность и безопасность дабигатрана этексилата, назначенного в первые 3 мес после инсульта, в сравнении с ацетилсалициловой кислотой в отношении частоты повторных инсультов в течение 3 лет. Большинство пациентов в группе дабигатрана этексилата получали препарат в дозе 150 мг 2 раза в сутки, лицам старше 75 лет или при поврежденной почечной функции назначалась доза 110 мг 2 раза в сутки. Анализ результатов RE-SPECT ESUS установил, что риск повторного инсульта значимо не отличался при приеме дабигатрана этексилата и ацетилсалициловой кислоты [4,1 против 4,8% в год ( $p=0,10$ )]. При этом риск кровотечений оказался сопоставим (1,7 против 1,4%) [13].

Отрицательные результаты рассмотренных исследований ставят под сомнение применимость концепции ЭКИ в ее первоначальном варианте в клинической практике и не позволяют говорить о том, что пациенты, отобранные с помощью данного алгоритма, требуют

отличного от традиционного подхода ко вторичной профилактике. Причина может крыться в избыточной широте дефиниции ЭКИ, приводящей к включению пациентов, не имеющих потенциальной пользы от назначения антикоагулянтов, в первую очередь больных нестенозирующими эмбологенными АБ.

Задачей дальнейших исследований является идентификация подгруппы пациентов с ЭКИ, у которых имеются биомаркеры кардиальной эмболии, в частности, признаки предсердной кардиопатии. Так, в исследовании ARCADIA проводится оценка гипотезы, согласно которой апиксабан превосходит ацетилсалициловую кислоту в профилактике повторного инсульта у пациентов с ЭКИ и предсердной кардиопатией [14]. Ожидаются также результаты исследования ATTICUS, в котором с ацетилсалициловой кислотой сравнивается эффективность апиксабана, назначенного в первые 7 дней после ЭКИ, в отношении формирования новых ишемических очагов на МРТ в течение 12 мес. Примечательно, что основным критерием включения в исследование служит наличие или планируемая имплантация кардиомонитора [15].

Таким образом, ЭКИ рассматривается как ключевой вариант КИ. Рациональность концепции ЭКИ обусловлена идеей единства подходов вторичной профилактики, а именно эффективности антикоагулянтной терапии, при любом эмболическом инсульте. Результаты двух современных исследований с прямыми пероральными антикоагулянтами (ривароксабаном и дабигатрана этексилатом) не выявили их преимуществ перед ацетилсалициловой кислотой. Однако представляется вероятным, что необходимость назначения антикоагулянта будет доказана в подгруппах пациентов с ЭКИ с учетом предполагаемого механизма эмболии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13, N 4. P. 429–438.
2. Hart R.G. Cardiogenic embolism to the brain // *Lancet.* 1992. Vol. 339. P. 589–594.
3. Шамалов Н.А., Кустова М.А. Криптогенный инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014. № S2. С. 42–49.
4. Saver J.L. Cryptogenic Stroke // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374, N 21. P. 2065–2074.
5. Ryoo S., Chung J.W., Lee M.J. et al. An approach to working up cases of embolic stroke of undetermined source // *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5, N 3. Article ID e002975.

6. Perera K., Swaminathan B., Veltkamp R. et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults // *Eur. Stroke J.* 2018. Vol. 3, N 2. P. 110–116.
7. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S. et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 37, N 21. P. 2065–2074.
8. Ntaios G., Perlepe K., Lambrou D. et al. Prevalence and overlap of potential embolic sources in patients with embolic stroke of undetermined source // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8, N 15. Article ID e012858.
9. Chatterjee S., Sardar P., Biondi-Zoccai G., Kumbhani D. 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. Vol. 70. P. 1486–1490.
10. Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M. et al.; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1444–1451.
11. Sacco R.L., Prabhakaran S., Thompson J.L.P et al.; and the WARSS Investigators. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study // *Cerebrovasc. Dis.* 2006. Vol. 22. P. 4–12.
12. Hart R.G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, N 23. P. 2191–2201.
13. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D. et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380, N 20. P. 1906–1917.
14. Kamel H., Longstreth W.T. Jr, Tirschwell D.L. et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods // *Int. J. Stroke.* 2019. Vol. 14, N 2. P. 207–214.
15. Geisler T., Poli S., Meisner C. et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design // *Int. J. Stroke.* 2017. Vol. 1, N. 9. P. 985–990.