

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ591372>
УДК 616.125.6-007.253



Неврологические нарушения, ассоциированные с открытым овальным окном

П.Д. Перевезенцева, Д.Д. Гайнетдинова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Овальное окно между правым и левым предсердиями остаётся открытым у 15–25% людей старше 18 лет и у большинства не проявляется клинически. В то же время, дефект ассоциируют с рядом заболеваний и состояний: развитием фибрилляции предсердий, ухудшением степени гипоксемии у пациентов с лёгочными заболеваниями и др. Существуют исследования, посвящённые влиянию открытого овального окна на возникновение и течение криптогенного инсульта, мигрени, синкопальных состояний, головокружения, транзиторной глобальной амнезии, нарушений зрения и глазодвижения. Тем не менее, реальный вклад открытого овального окна в развитие неврологических нарушений остаётся предметом споров. Целью данной работы была оценка значимости открытого овального окна в развитии неврологических нарушений у взрослых и детей посредством анализа литературных данных за период с 2012 по 2022 г. В процессе изучения литературы была выявлена высокая распространённость дефекта среди пациентов с инсультом и мигренью (особенно мигренью с аурой). В то же время, данные рандомизированных клинических испытаний у пациентов с инсультом и мигренью показали избирательно высокую эффективность закрытия открытого овального окна у отдельных групп пациентов. Связь открытого овального окна с транзиторной глобальной амнезией, синкопе, головокружением подтверждалась в ограниченном числе исследований. Описаны случаи нарушений зрения и глазодвижения, связанных с наличием открытого овального окна. Таким образом, был сделан вывод о том, что открытое овальное окно — фактор риска развития неврологических нарушений лишь у определённых групп пациентов с инсультом и мигренью. Связь дефекта с развитием транзиторной глобальной амнезии, синкопе, головокружения, нарушений зрения, а также с развитием неврологической патологии у детей требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: открытое овальное окно; инсульт; мигрень; транзиторная глобальная амнезия.

Как цитировать:

Перевезенцева П.Д., Гайнетдинова Д.Д. Неврологические нарушения, ассоциированные с открытым овальным окном. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(2):299–310. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ591372>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ591372>

Neurological disorders associated with patent foramen ovale

Polina D. Perevezentseva, Dina D. Gaynetdinova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

The foramen ovale between the right and left atria remains open in 15–25% of people over 18 years of age and in most of them it does not manifest itself clinically. At the same time, the defect is associated with a number of diseases and conditions: the development of atrial fibrillation, worsening the degree of hypoxemia in patients with pulmonary diseases, etc. There are studies devoted to the influence of a patent foramen ovale on the occurrence and course of cryptogenic stroke, migraine, syncope, dizziness, transient global amnesia, visual impairment and ocular movement disorders. However, the actual contribution of patent foramen ovale to the development of neurological disorders remains a matter of debate. The purpose of this work was to assess the significance of a patent foramen ovale in the development of neurological disorders in adults and children by analyzing literature data for the period from 2012 to 2022. In the process of studying the literature, a high prevalence of the defect was identified among patients with stroke and migraine (especially migraine with aura). At the same time, data from randomized clinical trials in patients with stroke and migraine showed selectively high effectiveness of closure of the patent foramen ovale in certain groups of patients. The association of patent foramen ovale with transient global amnesia, syncope, and dizziness has been confirmed in a limited number of studies. Cases of visual impairment and ocular movement disorders associated with the presence of a patent foramen ovale have been described. Thus, it was concluded that a patent foramen ovale is a risk factor for the development of neurological disorders only in certain groups of patients with stroke and migraine. The connection between the defect and the development of transient global amnesia, syncope, dizziness, visual impairment, as well as the development of neurological pathology in children requires further research.

Keywords: patent foramen ovale; stroke; migraine; transient global amnesia.

To cite this article:

Perevezentseva PD, Gaynetdinova DD. Neurological disorders associated with patent foramen ovale. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(2):299–310. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ591372>

Received: 21.09.2023

Accepted: 10.11.2023

Published: 19.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Овальное окно — это в норме функционирующее в период внутриутробного развития сообщение между правым и левым предсердиями, обеспечивающее поступление оксигенированной крови от матери к плоду, минуя нефункционирующий лёгочный круг кровообращения. После рождения ребёнка овальное окно полностью закрывается в течение первых 2 лет жизни в 70–75% случаев [1]. В то же время, открытое овальное окно (ООО) остаётся у 15–35% людей по данным вскрытий и у 15–25% взрослых по данным эхокардиографических исследований (ЭхоКГ) [2].

У большинства людей наличие ООО не проявляется клинически. В то же время, дефект связывают с развитием фибрилляции предсердий [1, 3], ухудшением степени гипоксемии у пациентов с лёгочными заболеваниями [4], а также рядом неврологических состояний и симптомов. Особенно многочисленны исследования, посвящённые влиянию ООО на возникновение и течение криптогенного инсульта и мигрени.

У пациентов с ООО также описаны случаи синкопе [5, 6], головокружения [7], транзиторной глобальной амнезии (ТГА) [8], нарушений зрения [9–13] и глазодвижения [14, 15]. Их возникновение, как правило, связывают с эмболией артерий мозга [3, 16–18], а также влиянием вазоактивных веществ, таких как серотонин, оксид азота, простагландин PGI₂, вследствие неполной фильтрации этих веществ из крови в лёгких [16–17, 19, 20]. В рамках патогенеза развития мигрени также рассматривают гипотезы о нарушении мозговой ауторегуляции [16] и общей генетической основе развития мигрени на фоне ООО [16, 17].

Таким образом, потенциальная клиническая значимость ООО достаточно велика. Тем не менее, реальный вклад ООО в развитие неврологических нарушений остаётся предметом споров среди исследователей.

Целью нашей работы была оценка значимости ООО в возникновении и течении неврологических нарушений у пациентов взрослого и педиатрического возраста посредством обзора медицинской литературы за период с 2012 по 2022 г. с использованием электронных баз PubMed и Google Scholar. Поисковые термины включали: «открытое овальное окно», «криптогенный инсульт», «мигрень», «платипноэ-ортодеоксия», «синкопе», «головокружение», «нарушения зрения», «расстройства чувствительности», «атаксия», «временная глобальная амнезия».

КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ

На долю криптогенного инсульта — инсульта, этиология которого не была установлена при всестороннем обследовании пациента, — приходится 15–45% всех инсультов [21]. Распространённость ООО у пациентов с инсультом доходит до 46% и более высока у людей моложе 55 лет. Тем не менее, исследователи отмечают, что от трети до половины диагностированных ООО случайны и не связаны

с событием [3, 22, 23], а риск первого криптогенного инсульта у людей с ООО достаточно низок (0,1%) [21].

Для оценки степени патогенности ООО у пациентов с инсультом используют шкалу RoPe (от англ. Risk of Paradoxical Embolism) (табл. 1). Критерии этой шкалы оценивают вероятность влияния ООО на развитие инсульта и включают: молодой возраст, корковую локализацию инфаркта мозга при нейровизуализации и отсутствие у пациента традиционных факторов риска развития инсульта — артериальной гипертензии, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, курения [22, 24]. Чем большему числу критериев соответствует пациент, тем выше балл по шкале RoPe и тем больше потенциальная значимость ООО в развитии инсульта у данного пациента.

В диапазоне 0–3 баллов значимость ООО для криптогенного инсульта равна 0, для 6 баллов — 62%, в диапазоне 9–10 баллов — 88% [22]. Пациент, имеющий максимальную оценку (10 баллов), — это человек в возрасте от 18 до 29 лет, не страдающий артериальной гипертензией, сахарным диабетом, некурящий и не имеющий в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, с корковой локализацией инфаркта мозга, подтверждённой при нейровизуализации [23].

Исследования, направленные на проверку применения шкалы в практике, выявили достоверно более высокую связь инсульта с ООО у пациентов с баллом по шкале RoPe >7 [25] и независимую роль оценки по шкале RoPe, как предиктора рецидивирующих ишемических цереброваскулярных событий [26]. Польза применения шкалы для оценки связи ООО с инсультом также подтверждена в многоцентровом исследовании [27].

Таблица 1. Шкала RoPe (от англ. Risk of Paradoxical Embolism) [23]

Table 1. RoPe Scale (Risk of Paradoxical Embolism) [23]

Предиктор	Баллы
Артериальная гипертензия (отсутствие)	1
Сахарный диабет (отсутствие)	1
Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе (отсутствие)	1
Некурящий пациент	1
Корковый инфаркт	1
Возраст, годы	
18–29	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
≥70	0

В обзоре С.С. Favilla и соавт. приведены данные мета-анализа случайных эффектов шести рандомизированных клинических испытаний по эффективности закрытия ООО у пациентов с инсультом и ООО по сравнению с медикаментозной терапией. Эти данные свидетельствуют, что закрытие приводит к снижению абсолютного риска рецидивов на 0,6% в год только у тщательно отобранных молодых пациентов [28].

Факторами, влияющими на эффективность закрытия, были возраст, сопутствующая аневризма межпредсердной перегородки, размер шунта, глубина и обширность инфаркта мозга. В частности, во все исследования по закрытию, кроме DEFENSE-PFO, не включены пациенты старше 60 лет, поэтому результаты этих исследований нельзя рутинно применять к пациентам данной возрастной группы. Закрытие допустимо у тщательно отобранных пациентов старше 60 лет, не имеющих обширных сосудистых факторов риска и скрытой мерцательной аритмии.

В исследовании RESPECT выгода от закрытия ООО, в первую очередь, была видна у пациентов, имеющих аневризму межпредсердной перегородки [отношение шансов (ОШ) 0,20; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,06–0,70; $p=0,005$] по сравнению с пациентами без аневризмы (ОШ=0,86; 95% ДИ=0,42–1,76; $p=0,68$).

В исследовании CLOSE польза от закрытия не имела значительного преимущества у пациентов, имеющих аневризму (ОШ=0,05; 95% ДИ=0,00–0,36), по сравнению с теми, кто не имел аневризмы межпредсердной перегородки (ОШ=0,10; ДИ=0,00–0,91; $p=0,73$). Однако пациенты, не имевшие аневризмы межпредсердной перегородки, должны были иметь большой шунт через ООО, поэтому оценить влияние сопутствующей аневризмы межпредсердной перегородки по результатам исследования CLOSE было невозможно.

В большинстве испытаний сообщают, что большой шунт справа налево был связан с большей пользой от закрытия. В исследовании RESPECT преимущество закрытия было ясно у пациентов с большим шунтом (ОШ=0,26; 95% ДИ=0,10–0,71; $p=0,005$) в отличие от пациентов, у которых не было большого шунта (ОШ=0,96; 95% ДИ=0,44–2,11; $p=0,93$). Около двух третей пациентов в CLOSE имели большой шунт, и преимущества закрытия были аналогичны таковым без большого шунта, хотя все эти пациенты имели аневризму межпредсердной перегородки.

В испытаниях REDUCE, CLOSE и DEFENSE-PFO включали пациентов с небольшими глубокими инфарктами мозга для увеличения вероятности того, что первоначальное событие было связано с ООО. В RESPECT закрытие уменьшило риск рецидива инсульта после поверхностного инфаркта (ОШ=0,43; 95% ДИ=0,19–0,96; $p=0,03$), но было неэффективным после небольшого глубокого инфаркта (ОШ=2,25; 95% ДИ=0,41–12,32; $p=0,34$) [28].

Распространённость ООО у педиатрических пациентов рассмотрена в небольших исследованиях с маленькими выборками [29, 30]. По данным когортного исследования,

оценивавшего распространённость ООО среди здоровых детей и детей с инсультом в анамнезе, была выявлена большая распространённость ООО у пациентов, имевших инсульт неустановленной этиологии (28%), по сравнению со здоровыми (11,5%; $p=0,03$) и детьми с известной причиной инсульта (5,6%; $p=0,009$). В то же время, было отмечено, что частота рецидивов за 2 года не различалась между детьми с ООО и без него (степень риска 2,0; 95% ДИ=0,4–9,3; $p=0,39$) [29].

Shaji С. Menon и соавт. провели исследование 153 пациентов в возрасте до 20 лет, подвергшихся закрытию ООО. Показания к закрытию включали головную боль от мигрени (104; 68%), головную боль без мигрени (24; 16%), визуальные симптомы (110; 72%), симптомы временного ишемического приступа (42; 28%) и симптом, похожий на инсульт (24; 16%). Средняя продолжительность наблюдения составляла 12 мес.

В результате симптомы улучшились у 143 (92%) пациентов. Несмотря на эти данные, авторы оценили закрытие ООО как дорогостоящую процедуру с неизвестными долгосрочными эффектами и отметили, что значительная часть улучшений могла быть вызвана действием психосоциальных факторов и эффектом плацебо. Кроме того, Shaji С. Menon и соавт. обратили внимание на отсутствие строгих стандартов в оценке и лечении ООО у детей.

Исследование ограничивалось ретроспективным дизайном и тем, что невролог консультировал только половину пациентов. Отсюда возникала вероятность того, что первоначальный неврологический диагноз был неточным, а это могло повлиять на основную физиологию и реакцию на лечение. Таким образом, Shaji С. Menon и соавт. пришли к выводу, что лечение с помощью закрытия ООО нельзя считать доказанным, этот аспект следует оценивать с помощью строгого проспективного анализа [31].

МИГРЕНЬ

Результаты метаанализа 2022 г., изучавшего эффективность закрытия ООО в терапии мигрени, демонстрируют высокую распространённость ООО у пациентов с мигренью до 30–40%, причём частота достигает 48–70% при мигрени с аурой, что в 2 раза выше, чем в нормальной популяции [32].

В 2020 г. Kaiming Liu и соавт. опубликовали обзор исследований связи ООО с мигренью. Согласно данным этого обзора, доля постоянного шунта — шунта, возникающего при нормальном дыхании, — у пациентов с мигренью составляет 67–72%, доля скрытого шунта — шунта, возникающего только при увеличении давления в правом предсердии (при выполнении пробы Вальсальвы), — 28–33% [33]. При этом авторы отмечают, что среди пациентов с мигренью соотношение большого и малого шунта составляет 75 и 25% соответственно, в то время как постоянный и большой шунт чаще встречается у пациентов с аурой [33].

Таблица 2. Характеристики рандомизированных клинических испытаний по закрытию открытого овального окна (ООО) у пациентов с мигренью [35–38]**Table 2.** Characteristics of randomized clinical trials of patent foramen ovale (PFO) closure in patients with migraine [35–38]

Исследование	Группы сравнения	Критерии включения	Первичная конечная точка
Рандомизированное проспективное двойное слепое с имитацией контроля клиническое исследование MIST (n=147) в течение 6 мес	Закрытие ООО с ложной процедурой	Пациенты с аурой. 5 и более дней мигрени в месяц не менее 1 года. 2 или более неудачных попыток профилактики. Умеренный или крупный шунт справа налево	Полное прекращение мигренозной головной боли от 91 до 180 дней после процедуры. Результат: – группа закрытия ООО: 3/74; – контроль: 3/73; – p=5,51
Рандомизированное проспективное двойное слепое клиническое исследование PREMIUM (n=230) в течение 10–12 мес	Закрытие ООО по сравнению с медикаментозной терапией и ложной процедурой	Пациенты с аурой и без ауры. От 6 до 14 дней мигрени в месяц. Отсутствие эффекта минимум от 3 препаратов для профилактики мигрени. Шунт справа налево 4–5-го класса по результатам транскраниальной доплерографии	Снижение частоты приступов мигрени на 50%. Результат: – группа закрытия: 45/117 (38,5%); – контроль: 33/103 (32%); – p=5,32
Многоцентровое проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование PRIMA (n=107) в течение 1 года	Закрытие ООО по сравнению с медикаментозным лечением	Пациенты с аурой моложе 50 лет. 3 или более приступов мигрени в месяц ИЛИ 5 либо более дней мигрени в месяц (но не более 15 дней) в течение 3 мес перед регистрацией. Резистентность к 2 наиболее назначаемым препаратам	Снижение количества дней мигрени в месяц в течение 9–12-го месяцев после рандомизации по сравнению с 1–3-ми месяцами до рандомизации. Результат: – группа закрытия ООО: 2,9 дня мигрени в месяц; – контроль: 1,7 дня мигрени в месяц; – p=5,097

Здесь нужно отметить следующее, степень право-левого сброса крови между предсердиями не всегда коррелирует с анатомическими размерами ООО и в клинической практике оценивается по количеству пузырьков, выявленных при проведении трансторакального или транспищеводного ЭхоКГ с контрастным веществом [34]. Kaïming Liu и соавт. в своём обзоре уточняют, что сброс крови через ООО диагностируют при обнаружении микропузырьков в течение 3–5 сердечных циклов во время трансторакального исследования [33].

Д.А. Кужель и соавт. конкретизируют: степень сброса крови через ООО определяют как маленькую, если в левом предсердии появляется 3–9 пузырьков контраста, как среднюю, если отмечено 10–30 пузырьков контраста, и как большую, если в левое предсердие попадает более 30 пузырьков контраста [34].

Результаты рандомизированных контролируемых испытаний, посвящённых изучению эффективности закрытия ООО по сравнению с медикаментозной терапией, оказались неоднозначными. Ни одно из трёх исследований (MIST, PREMIUM, PRIMA) не достигло своих первичных конечных точек — результаты не имели статистической значимости (табл. 2).

В то же время, проведение дополнительного анализа результатов исследований PREMIUM и PRIMA позволяет

предполагать эффективность закрытия для некоторых пациентов. В частности, дополнительный анализ пациентов, у которых аура была постоянным компонентом приступов мигрени (присутствовала >50% приступов мигрени), в рамках исследования PREMIUM показал значительную разницу в частоте приступов — 49% (19 из 39) против 23% (9 из 40) для группы закрытия ООО по сравнению с контрольной группой соответственно (p=0,015) [35]. Из этого следует, что закрытие ООО может быть целесообразным для этой группы пациентов при отсутствии эффекта от стандартной медикаментозной терапии.

В рамках исследования PRIMA анализ, проведённый по завершении исследования, показал значимое снижение количества дней и частоты приступов мигрени с аурой в группе закрытия ООО — –2,4 против –0,6 дня соответственно (p=0,141) и –2,0 против –0,5 приступа соответственно (p=0,003) [35]. Таким образом, закрытие ООО может способствовать значительному облегчению течения мигрени у пациентов с аурой в возрасте моложе 50 лет, резистентных к медикаментозной терапии.

Данные о влиянии ООО на мигрень у детей ограничены. Так, результаты одного наблюдательного исследования 63 детей (основная группа — пациенты с мигренью с аурой и без неё, 32 человека; группа контроля — здоровые дети, 31 человек) свидетельствуют о том,

что распространённость ООО у детей с мигренью выше, чем у детей из группы контроля, но статистической значимости нет (46,9 против 25,8%; $p=0,084$). В то же время, распространённость ООО у детей с аурой значимо выше, чем у детей без ауры (71,4 против 27,8%; $p=0,031$) и у здоровых детей ($p=0,0074$) [39].

Другое исследование, оценивавшее распространённость ООО среди детей с мигренью (109 пациентов с мигренью, 38 с аурой и 71 без ауры), представило данные о распространённости ООО у детей с мигренью, сопоставимой с таковой среди населения в целом (35 против 25%; $p=0,13$). Однако по сравнению с общей популяцией (25%) распространённость ООО была значительно выше у детей с аурой (50%; $p=0,004$) и аналогична таковой у детей без ауры (27%; $p=0,73$) [40].

В каждом из двух исследований проводили также оценку влияния на мигрень размера шунта крови через межпредсердную перегородку. В первом исследовании величину сброса крови оценивали с помощью трансторакальной ЭхоКГ с введением вспененного раствора натрия хлорида в качестве контраста. Размер шунта определяли в соответствии с количеством микропузырьков, проникавших в левое предсердие: 3–9 — маленький, 10–30 — умеренный, >30 — большой [39]. Во втором исследовании оценку наличия шунта и его размера проводили с помощью ЭхоКГ и транскраниальной доплерографии (ТКДГ) с контрастированием вспененным раствором натрия хлорида. Контрастную ТКДГ выполняли путём размещения датчика с частотой 4 или 5 МГц над височной костью и регистрации скорости потока в средней мозговой артерии во время инъекции вспененного раствора натрия хлорида в кубитальную вену [40].

При наличии у пациента ООО увеличение скорости кровотока в мозговых артериях связано с проникновением пузырьков контраста из венозного русла в артериальное из-за парадоксальной эмболии. В этом случае на доплеровской спектрограмме кровотока мозговых артерий появляются короткие и высокоамплитудные сигналы (паттерны, или шипы), имеющие специфические характеристики [41]. Сброс крови диагностировали при появлении шипов, наложенных на кривую скорости в течение 10 с. Вывод о размере шунта делали в соответствии со стандартами ТКДГ в зависимости от количества шипов:

- 1) отсутствие шипов (без шунта справа налево);
- 2) 1–10 шипов (малый шунт);
- 3) >10 отдельных шипов (средний шунт);

4) отдельные шипы не могут быть идентифицированы друг от друга (большой шунт).

Если результаты ТКДГ и ЭхоКГ не соответствовали друг другу (то есть контрастная ЭхоКГ отрицательная, но контрастная ТКДГ положительная), ЭхоКГ признавали более надёжной методикой (прямая визуализация микропузырьков, пересекающих межпредсердную перегородку) [40]. Ни в одном из исследований размер шунта не оказывал влияния на мигрень [39, 40].

ТРАНЗИТОРНАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ АМНЕЗИЯ

ТГА — клинический синдром, характеризующийся внезапным началом антероградной амнезии продолжительностью до 24 ч [42]. Внезапное начало ТГА обычно характерно для людей в возрасте около 60 лет, у которых есть выраженная антероградная амнезия и более или менее выраженная степень ретроградной амнезии, но без нарушения личности [18]. Клиническая картина включает временную, а иногда и пространственную дезориентацию, почти всегда повторяющиеся стереотипные вопросы со стороны пациента. За исключением преходящих нарушений памяти, неврологические расстройства отсутствуют. В среднем через 4–6 ч эпизод постепенно прекращается, оставляя после себя лакунарную амнезию на эпизод и период, непосредственно предшествующий возникновению приступа. ТГА, как правило, бывает изолированным синдромом, повторные эпизоды встречаются редко [18].

Данные нейровизуализирующих методов исследования, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяют предположить, что развитие ТГА связано с дисфункцией гиппокампа [18]. Однако точный механизм развития ТГА до сих пор не установлен, его объясняют с помощью нескольких гипотез, включая эпилептогенный механизм, распространяющуюся кортикальную депрессию (нейрохимический) и сосудистый механизмы [18, 43].

Большинством исследований показано, что у людей, перенёсших ТГА, нет факторов риска и прогнозов пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, поэтому нет основания рассматривать ТГА как форму ишемического инсульта, связанного с атеросклерозом или кардиогенной эмболией. Среди альтернативных сосудистых механизмов развития ТГА была предложена парадоксальная эмболия через ООО. Это связано с особенно высокой частотой ООО у пациентов с эпизодом ТГА [18].

Так, в ретроспективном исследовании Sang-Mi Noh и соавт. оценивали возможное влияние парадоксальной эмболии на развитие ТГА у пациентов с ООО с применением ТКДГ для подтверждения наличия шунта справа налево, трансэзофагеальной ЭхоКГ. У 58,6% из 128 пациентов с ТГА с помощью ТКДГ выявлен шунт справа налево. У части этих пациентов были рецидивы ТГА (5% общего количества обследованных) в течение 4-летнего периода наблюдения, тогда как среди пациентов без ООО рецидивов не было.

В то же время при наличии ООО было меньше или вообще не было основных факторов сосудистого риска (например, артериальная гипертензия и сахарный диабет) по сравнению с людьми без ООО. У пациентов с ООО обнаружено меньше очагов хронической ишемии мозга на магнитно-резонансной томограмме, чем у ООО-отрицательной группы. Таким образом, авторы сделали вывод, что причиной ТГА может быть парадоксальная эмболия вне связи с традиционными факторами риска развития инсульта [42].

Выводом другого проспективного исследования цереброваскулярного кровообращения у неврологических пациентов с ТГА стало исключение эмбологенного механизма развития ТГА [44]. Сброс крови диагностировали также с помощью ТКДГ и подтверждали с помощью трансэзофагеальной ЭхоКГ. По результатам исследования выявлена низкая частота микроэмболических сигналов как у пациентов с ООС, так и у пациентов без него (различие статистически незначимое: $ОШ=2,34$; $95\% ДИ=0,63-8,63$; $p=0,201$) [44].

СИНКОПЕ

Нам встретилось единичное сообщение о случаях синкопе, ассоциированных с ООС. Dong Liu и соавт. провели исследование связи шунтирования крови справа налево с необъяснимыми случаями синкопе. Все пациенты с синкопе прошли стандартную первоначальную оценку, включая тщательное исследование истории болезни (в соответствии с руководящими принципами Европейского общества кардиологов), тщательный медицинский осмотр, активную ортостатическую пробу и стандартную электрокардиографию в двенадцати отведениях. На основе этой оценки пациенту выставляли предположительный диагноз (рефлекторные, ортостатические или кардиогенные синкопе).

Далее в соответствии с выставленным диагнозом проводили дополнительные исследования (кардиологические тесты и тесты на вегетативную функцию, в зависимости от обстоятельств). Пациенты, которым диагноз не был выставлен, далее проходили 24-часовое холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию головного мозга и ТКДГ в соответствии с руководящими принципами Европейского общества кардиологов для дальнейшей оценки или дифференциальной диагностики.

Диагноз необъяснимого синкопе ставили в процессе консилиума с участием невролога и кардиолога. Для определения шунтирования применяли ТКДГ-ультрасонографический пузырьковый тест, а степень шунтирования крови разделяли на классы от 0 до 4 в зависимости от количества микроэмболов, проникавших в левое предсердие (<10 , $11-25$, >25 микроэмболов, представленных единичными пузырьками, и микроэмболия в виде «душа», когда невозможно различить отдельные пузырьки контраста).

В исследование включены пациенты 15 лет и старше. В основную группу с необъяснимым синкопе в соответствии с приведёнными выше диагностическими критериями вошли 52 человека; в группу сравнения — 52 пациента с головокружением. Из всех участников исследования ($n=104$) 36 человек имели шунты 1-го класса ($n=13$), 2-го класса ($n=4$), 3-го класса ($n=7$) и 4-го класса ($n=12$). Распространённость шунтирования справа налево любой степени составила $48,1\%$ ($25/52$) в основной группе и $21,2\%$ ($11/52$) в группе сравнения ($p=0,004$). Частота шунтов 3-го и 4-го классов была значительно выше в основной группе, чем в сравнительной ($16/52$ против $3/52$; $p=0,001$). Не было никакой разницы

($p=0,323$) в распространённости шунтов 1-го и 2-го классов между основной группой ($n=9$) и группой сравнения ($n=8$).

Дальнейший анализ этих данных обнаружил связь между шунтированием крови и синкопе ($ОШ=1,988$; $95\% ДИ=1,233-3,25$; $p=0,005$), что позволило авторам прийти к выводу о возможной сильной ассоциации шунтирования крови справа налево с синкопе [19].

ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

В крупном одноцентровом проспективном контролируемом исследовании, проведённом Qian Cao и соавт., оценена связь ООС с необъяснимым головокружением [20]. В исследование включены 244 пациента моложе 75 лет с головокружением в качестве основного симптома: у 123 человек ($50,4\%$) причина найдена, у 121 ($49,6\%$) — нет.

Пациенты в «объяснимой» группе имели убедительную причину, основанную на международно признанных диагностических критериях, включая доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, вестибулярный неврит, вестибулярную мигрень, болезнь Меньера, двустороннюю вестибулярную дисфункцию, вестибулярный пароксизм, ортостатическую гипотензию, инсульт, мозжечковую атаксию, внезапную глухоту, шейный спондилёз и поражения мозга, вызывающие внутричерепную гипертензию. У пациентов из группы необъяснимого головокружения диагноз не удалось установить.

С целью диагностики ООС пациенты были обследованы с помощью ТКДГ с контрастом. У пациентов с положительным ТКДГ-тестом для подтверждения ООС использовали трансэзофагеальную ЭхоКГ или катетеризацию правых отделов сердца для подтверждения результатов ТКДГ. Кроме того, обследуемых разделяли на классы в зависимости от степени шунтирования крови. В «объяснимой» группе 7 человек имели уровень шунтирования крови, соответствовавший 4-му классу, 6 — 3-му классу, 7 — 2-му классу, 14 — 1-му классу. В «объяснимой» группе число пациентов с классами 4, 3, 2 и 1 составляло 27, 26, 12 и 14 соответственно.

Распространённость ООС в «объяснимой» группе составила 34 ($27,4\%$) по сравнению с 79 ($64,7\%$) в «объяснимой». В множественном регрессионном анализе возраст ($ОШ=0,97$; $95\% ДИ=0,95-0,99$) и распространённость ($ОШ=4,37$; $95\% ДИ=2,50-7,63$) были статистически значимыми факторами, из чего авторы сделали вывод, что ООС — независимый фактор риска головокружения [20].

Помимо этого исследования, внимание привлекли отчёты о серии пациентов, у которых исчез симптом головокружения после закрытия ООС [7, 45], но более крупных исследований найдено не было.

НАРУШЕНИЯ ЗРЕНИЯ

Случаи нарушения зрения, связанного с эмболией через ООС, представлены разными авторами. Наиболее

часто встречаются описания окклюзии центральной артерии сетчатки и её ветвей [9–13]. Есть единичные публикации о нарушениях зрения, связанных с инсультом ствола мозга и вовлечением в процесс глазодвигательных нервов [14, 15]. Отдельный интерес представляет случай парамедианного таламического инфаркта, ассоциированного с ООС и проявлявшегося зрительной симптоматикой, о чём будет сказано ниже [46].

Во всех случаях пациентам проводили тщательное обследование с целью дифференциации, исключения других причин зрительных симптомов и диагностики сопутствующих состояний, свидетельствующих о повышенном риске тромбообразования (системные васкулиты, тромбоз сонных артерий, тромбоз крупных вен нижних конечностей, тромбофилии и др.).

При офтальмоскопии изменения глазного дна отсутствовали у пациентов, чьи симптомы не были связаны с окклюзией артерий сетчатки. В случаях поражения артерий сетчатки офтальмоскопия выявляла отёк сетчатки, побледнение диска зрительного нерва и дефекты наполнения артерий. Из зрительных симптомов у пациентов с ООС встречались снижение остроты зрения [9–13], потеря зрения [9, 11], диплопия [14, 42], выпадение полей зрения [9, 13] центральная скотома [9], транзиторная монокулярная слепота [10].

В тех случаях, когда причиной зрительных симптомов стал инсульт ствола мозга, были характерны симптомы поражения III пары черепных нервов — птоз [14, 15], офтальмоплегия, экзотропия, невозможность поднятия глаза вверх (супрадукции), опускания глаза книзу (инфрадукции), приведения глаза кнутри (аддукции) [14, 15], а также симптомы, связанные с поражением тройничного и лицевого нервов [14]. В сочетании со зрительными встречались и другие неврологические симптомы (нарушения чувствительности [46], дисметрия конечностей [14]).

Jelena Šekarić и соавт. у пациентки с ООС описали случай парамедианного таламического инфаркта, в клинической картине которого, помимо зрительных симптомов в виде диплопии, левосторонней гемианопсии, присутствовали центральная правосторонняя прозоплегия с девиацией языка вправо, левосторонняя гемигипестезия, туловищная атаксия и незначительный дефицит памяти с последующим развитием дискретного правостороннего гемипареза. В ходе медикаментозного лечения неврологические симптомы постепенно исчезли, за исключением лёгкой диплопии и дефицита памяти. При выписке пациентке было рекомендовано закрытие ООС, выполненное через 6 мес после инсульта [46].

Амблиопия, ассоциированная с ООС, встречается у детей и подростков. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska и соавт. описали ассоциированный с ООС случай инсульта ствола мозга, клинически проявлявшийся зрительными нарушениями (ограничением приведения левого глаза и диплопией, горизонтальным нистагмом правого глаза во время попытки посмотреть правым глазом) и головокружением

у 16-летнего подростка [47]. L.J. Lyons и соавт. сообщают об амблиопии вследствие окклюзии центральной артерии сетчатки у подростка с ООС [48]. В обоих случаях было выполнено чрескожное закрытие ООС с последующим разрешением симптомов [47, 48].

Изучение всех доступных статей о неврологических симптомах и состояниях, ассоциированных с ООС у взрослых и педиатрических пациентов, позволило объединить мнения исследователей о влиянии дефекта на развитие неврологической патологии в несколько общих механизмов.

Прежде всего, это парадоксальная эмболия, суть которой состоит в том, что эмбол в виде сгустка крови, пузырька воздуха, частицы жира проникает из глубоких вен напрямую в системное артериальное кровообращение, чего в норме не происходит, поскольку вся кровь проходит через систему лёгочных сосудов и фильтруются в них. ООС служит «проводником», поскольку создаёт условия для свободного тока части непрофильтрованной крови из правого предсердия в левое, откуда кровь поступит в левый желудочек и далее через аорту в сосуды головного мозга.

Эмболия сосудов разных отделов мозга и связанное с ней локальное ограничение мозгового кровотока способствуют развитию ишемии и, как следствие, — появлению неврологических симптомов. В свою очередь, с ишемией связывают возникновение распространяющейся кортикальной депрессии, провоцирующей поток ноцицептивной импульсации у пациентов с мигренью [16, 17].

Предполагают, что распространяющаяся кортикальная депрессия может открыть нейронный канал паннексин-1, что приводит к высвобождению провоспалительных факторов (простагландинов, оксида азота и др.), которые, действуя на нервно-сосудистую систему тройничного нерва, провоцируют возникновение боли при мигрени с аурой [16].

Следует отметить, что кортикальную депрессию также рассматривают как один из механизмов развития приступов ТГА [18] и синкопе [19]. В первом случае влияние кортикальной депрессии обусловлено преходящей дисфункцией гиппокампа [18], во втором — нарушением мозговой ауторегуляции и локальной гипоперфузией [19].

Ещё один механизм действия ООС связан с недостаточной фильтрацией вазоактивных веществ в лёгких, поскольку часть крови не проходит через них. Аномальное изменение тонуса сосудов мозга под действием избытка вазоактивных веществ связывают с нарушением мозговой ауторегуляции и развитием гипоперфузии мозга у пациентов с синкопе, особенно в конкретных областях мозга, ответственных за поддержание сознания [19]. В частности, с влиянием серотонина, NO, простагландина PGI₂ связывают активацию болевых рецепторов твёрдой мозговой оболочки при мигрени [16, 17]. Действием серотонина на рецепторы вестибулярных ядер объясняют развитие головокружения [20].

Тем не менее, исходя из результатов поиска, ООС целесообразно рассматривать как патогенетический фактор

только у избранных групп пациентов. Это связано с тем, что, помимо наличия ОО, в патогенезе развития неврологических симптомов играют роль и другие факторы, такие как возраст, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, наличие метаболических нарушений, состояние системы гемостаза, наследственность, анатомические характеристики самого отверстия.

Многие исследователи, оценивающие эффективность закрытия ОО у пациентов с инсультом и мигренью, настаивают на том, что процедура оправдана только у отдельных пациентов, после оценки влияния сопутствующих факторов [2, 3, 21, 22], и что необходимо проведение дополнительных исследований для определения тех пациентов, которым закрытие принесёт пользу [33, 35].

Существующие на сегодняшний день данные о педиатрических пациентах с ОО, а также о пациентах с ТГА, синкопе, нарушениями зрения ограничиваются небольшим количеством исследований и описаниями случаев отдельных пациентов, у которых ОО стало причиной возникновения симптомов. Это не позволяет утверждать,

что ОО бывает значимым фактором риска у всех пациентов с этой патологией, но способствует большей настроенности в отношении дефекта. Рассмотрение ОО в комплексе с другими факторами, действующими на пациента одновременно, будет способствовать более эффективной диагностике и лечению неврологических больных.

ВЫВОДЫ

1. Открытое овальное окно — фактор риска развития неврологических симптомов у пациентов с инсультом и мигренью с аурой.

2. Критерии, определяющие значимость открытого овального окна в патогенезе развития мигрени, не разработаны.

3. Связь открытого овального окна с развитием транзиторной глобальной амнезии, синкопе, головокружения, нарушений зрения, а также неврологической патологии у педиатрических пациентов изучена недостаточно, что требует проведения дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.Д.П. — сбор источников информации, написание основного текста статьи; Д.Д.Г. — руководство работой, разработка концепции и дизайна работы, научное редактирование, окончательное одобрение рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. P.D.P. — collection of information sources, writing the main text of the article; D.D.G. — work management, development of the concept and design of the work, scientific editing, final approval of the manuscript.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ning MM., Lo EH, Ning P-H, Xu S-Y, McMullin D, Demirjian Z, Inglessis I, Dec GW, Palacios I, Ferdinando S, Buonanno FS. The brain's heart — Therapeutic opportunities for patent foramen ovale (PFO) and neurovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2013;139(2):111–123. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.007.
2. Nakanishi K, Yoshiyama M, Homma S. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(8):575–581. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.06.016.
3. Abdelghani M, El-Shedoudy SAO, Nassif M, Bouma BJ, de Winter RJ. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: An update. *Cardiology.* 2019;143(1–2):62–72. DOI: 10.1159/000501028.
4. Mojadidi MK, Ruiz JC, Chertoff J, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, Al-Ani M, Elgendy AY, Patel NK, Shantha G, Tobis JM, Meier B. Patent foramen ovale and hypoxemia. *Cardiol Rev.* 2019;27(1):34–40. DOI: 10.1097/CRD.000000000000205.
5. Cheaito R, Benamer H, Tritar A, Hage F, Haziza F, Piechaud JF, El-Amine S, Medkour F, Morice MC. Platypnea-orthodeoxia revealed by recurrent syncope episodes. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2014;63(6):451–454. DOI: 10.1016/j.ancard.2014.09.040.
6. Klein MR, Kiefer TL, Velazquez EJ. Platypnea-orthodeoxia syndrome: To shunt or not to shunt, that is the question. *Tex Heart Inst J.* 2016;43(3):264–266. DOI: 10.14503/THIJ-15-5280.
7. Silalahi TDA, Suwita CS, Darmawan RO, Rosalie B. Diagnosing and treating Patent Foramen Ovale (PFO) from various manifestations in adults: Case series. *Bali Medical Journal.* 2022;11(1):405–409. DOI: 10.15562/bmj.v11i1.2779.
8. Kang M-K, Kim SY, Kang HG, Shin B-S, Lee C-H. Transient global amnesia caused by cryptogenic ischemic stroke. *Interdisciplinary Neurosurgery.* 2021;23(100911):2214–7519 DOI: 10.1016/j.inat.2020.100911.
9. Grudzińska E, Nowacka B, Bania B, Lubiński W, Zaborski D, Modrzejewska M. Patent foramen ovale as a cause of acute vision loss. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(7):1125–1126. DOI: 10.18240/ijo.2021.0725.
10. Zhu L, Xu N, Li Y. Monocular central retinal artery occlusion caused by bilateral internal carotid artery hypoplasia complicated with patent foramen ovale: A case report and review of literature. *Eur J Med Res.* 2021;26:55. DOI: 10.1186/s40001-021-00530-w.
11. De Pinho Tavares PR, de Oliveira MR, de Castro Miranda Diniz E, Agostini RM, de Aguiar DV. Central retinal artery occlusion associated with patent foramen ovale. *Revista Brasileira de Oftalmologia.* 2014;73(5):308–310. DOI: 10.5935/0034-7280.20140065.
12. Liu X, Calvert PA, Arif S, Keane PA, Denniston AK. Patent foramen ovale presenting as visual loss. *JRSM Open.* 2017;8(1). DOI: 10.1177/2054270416669302.

13. Shoeibi N, Poorzand H, Abrishami M. Branch retinal artery occlusion in a patient with patent foramen ovale. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(1):58–61. PMID: 23825714.
14. Khan AO. Pupil-sparing complete third nerve palsy from cryptogenic midbrain stroke in an otherwise-healthy young adult with patent foramen ovale. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(2):237–239. DOI: 10.4103/0974-9233.95260.
15. Xie Drs N, Sun Q. Bilateral ptosis caused by patent foramen ovale-associated stroke. *QJM.* 2022;115(12):853–854. DOI: 10.1093/qjmed/hcac196.
16. Wenfei C, Yinbo S, Jiaqi Z, Zhenhong C, Nizhuan W, Jiajun Y. The patent foramen ovale and migraine: Associated mechanisms and perspectives from MRI evidence. *Brain Sci.* 2022;12(7):941. DOI: 10.3390/brainsci12070941.
17. Hildick-Smith D, Williams TM. Patent foramen ovale and migraine headache. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(4):539–545. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.05.006.
18. Quinette P, Constans JM, Hainselin M, Desgranges B, Eustache F, Viader F. Hippocampal modifications in transient global amnesia. *Rev Neurol (Paris).* 2015;171(3):282–288. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.01.003.
19. Liu D, Chen K, Gong J, Huang L, Dong X, Wan Q, Qin X, Shi J, Zhang L, Wang Z. Right-to-left shunts in unexplained syncope: An age- and sex-matched case-control study. *Quant Imaging Med Surg.* 2022;12(7):3592–3602. DOI: 10.21037/qims-21-1060.
20. Cao Q, Shen Y, Hou Z, Li D, Tang B, Xu L, Li Y. The relationship between patent foramen ovale and unexplained dizziness: A prospective analysis in China. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;26(18):1495–1505. DOI: 10.2147/NDT.S367140.
21. Leong MC, Uebing A, Gatzoulis MA. Percutaneous patent foramen ovale occlusion: Current evidence and evolving clinical practice. *Int J Cardiol.* 2013;169(4):238–243. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.095.
22. Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM. Patent foramen ovale and stroke. *J Neurol.* 2018;265:1943–1949. DOI: 10.1007/s00415-018-8865-0.
23. Melkumova E, Thaler DE. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale risk assessment. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(4):487–493. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.05.005.
24. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedelchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619–625. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
25. Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Díez-Tejedor E. The utility of the RoPE score in cryptogenic stroke patients <50 years in predicting a stroke-related patent foramen ovale. *Int J Stroke.* 2016;11(1):7–8. DOI: 10.1177/1747493015607505.
26. Morais LA, Sousa L, Fiarresga A, Martins JD, Timóteo AT, Monteiro AV, Soares C, Agapito A, Pinto F, Ferreira RC. RoPE score as a predictor of recurrent ischemic events after percutaneous patent foramen ovale closure. *Int Heart J.* 2018;59(6):1327–1332. DOI: 10.1536/ihj.17-489.
27. Strambo D, Sirimarco G, Nannoni S, Perlepe K, Ntaios G, Vermos K, Michel P. Embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: Risk of paradoxical embolism score validation and atrial fibrillation prediction. *Stroke.* 2021;52(5):1643–1652. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032453.
28. Favilla CG, Messé SR. Patent foramen ovale and stroke: Current evidence and treatment options. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(1):10–16. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000782.
29. Shih EK, Beslow LA, Natarajan SS, Falkensammer CB, Messé SR, Ichord RN. Prevalence of patent foramen ovale in a cohort of children with cryptogenic ischemic stroke. *Neurology.* 2021;97(21):2096–2102. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012892.
30. Shih EK, Natarajan SS, Falkensammer CB, Beslow LA, Messé SR, Ichord RN. Abstract 170: Role of patent foramen ovale in first and recurrent childhood cryptogenic arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2017;48:A170. DOI: 10.1161/str.48.suppl_1.170.
31. Menon SC, Grove A, McFadden M, Korgenski KE, Cowley CG. Clinical practice, resource utilization, and outcomes of device closure of patent foramen ovale in pediatrics. *Pediatr Neurol.* 2013;50(3):213–217. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.007.
32. Zhang Y, Wang H, Liu L. Patent foramen ovale closure for treating migraine: A meta-analysis. *J Interv Cardiol.* 2022;2022:7. DOI: 10.1155/2022/6456272.
33. Liu K, Wang BZ, Hao Y, Song S, Pan M. The correlation between migraine and patent foramen ovale. *Front Neurol.* 2020;11:543485. DOI: 10.3389/fneur.2020.543485.
34. Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А. Вопросы диагностики открытого овального окна. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014;(1):70–75. EDN: SCFFSL.
35. Kumar P, Kijima Y, West BH, Tobis JM. The connection between patent foramen ovale and migraine. *Neuroimaging Clin N Am.* 2019;29(2):261–270. DOI: 10.1016/j.nic.2019.01.006.
36. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A. 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(11):1397–1404. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271.
37. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horowitz PA, Gurley JC. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: The PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2766–2774. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1105.
38. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, Gawel M, Göbel H, Heinze A, Horlick E, Malik I, Ray S, Zermansky A, Findling O, Windecker S, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2016;37(26):2029–2036. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw027.
39. Choi DY, Shin DH, Cho KH, Lee SP, Park S. Migraine with aura: A predictor of patent foramen ovale in children and adolescents. *Cephalalgia.* 2013;33(7):463–468. DOI: 10.1177/0333102413477740.
40. McCandless RT, Arrington CB, Nielsen DC, Bale JF, Minich LL. Patent foramen ovale in children with migraine headaches. *J Pediatr.* 2011;159(2):243–247. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.01.062.
41. Бова А.А., Рудой А.С., Нехайчик Т.А. Открытое овальное окно: вопросы диагностики и экспертизы. *Медицинские новости.* 2017;(4):4–9. EDN: YMHPT.
42. Noh SM, Kang HG. Clinical manifestation and imaging characteristics of transient global amnesia: Patent foramen ovale as an underlying factor. *J Integr Neurosci.* 2021;20(3):719–725. DOI: 10.31083/j.jin2003077.
43. Spiegel DR, Smith J, Wade RR, Cherukuru N, Ursani A, Dobruskina Y, Crist T, Busch RF, Dhanani RM, Dreyer N. Transient global amnesia: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2691–2703. DOI: 10.2147/NDT.S130710.

44. Jovanovic ZB, Pavlovic AM, Vujisic Tesic BP, Pekmezovic TP, Kostic Boricic MV, Cvitan EZ, Covickovic Stermic NM. Comprehensive ultrasound assessment of the craniocervical circulation in transient global amnesia. *J Ultrasound Med*. 2017;37(2):479–486. DOI: 10.1002/jum.14355.
45. McCabe AM, Platek NM, Palmieri JR, Foerst JR. Stroke-like symptoms during sexual intercourse in a 25-year-old female with a patent foramen ovale. *Cureus*. 2022;14(7):e27332. DOI: 10.7759/cureus.27332.
46. Sekarić J, Lučić-Prokin A, Zivanovc Z, Zekic-Kokai T, Lukić S, Gvozdenović S. Bilateral paramedian thalamic infarctions in a young

woman with patent foramen ovale. *Timočki medicinski glasnik*. 2016;41(1):33–35. DOI: 10.5937/tmg1601033S.

47. Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Zawadzka M. Internuclear ophthalmoplegia as a symptom of ischemic stroke in a girl with patent foramen ovale. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):466–467. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.12.007.

48. Lyons LJ, Yarrabolu T, Kuffel RR, Bishop JE. Juvenile central retinal artery occlusion associated with atrial septal defect. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;9(56):73–75. DOI: 10.3928/01913913-20191016-01.

REFERENCES

1. Ning MM., Lo EH, Ning P-H, Xu S-Y, McMullin D, Demirjian Z, Inglessis I, Dec GW, Palacios I, Ferdinando S, Buonanno FS. The brain's heart — Therapeutic opportunities for patent foramen ovale (PFO) and neurovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2013;139(2):111–123. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.007.
2. Nakanishi K, Yoshiyama M, Homma S. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(8):575–581. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.06.016.
3. Abdelghani M, El-Shedoudy SAO, Nassif M, Bouma BJ, de Winter RJ. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: An update. *Cardiology*. 2019;143(1–2):62–72. DOI: 10.1159/000501028.
4. Mojadidi MK, Ruiz JC, Chertoff J, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, Al-Ani M, Elgendy AY, Patel NK, Shantha G, Tobis JM, Meier B. Patent foramen ovale and hypoxemia. *Cardiol Rev*. 2019;27(1):34–40. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000205.
5. Cheaito R, Benamer H, Tritar A, Hage F, Haziza F, Piechaud JF, El-Amine S, Medkour F, Morice MC. Platypnea-orthodeoxia revealed by recurrent syncope episodes. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2014;63(6):451–454. DOI: 10.1016/j.ancard.2014.09.040.
6. Klein MR, Kiefer TL, Velazquez EJ. Platypnea-orthodeoxia syndrome: To shunt or not to shunt, that is the question. *Tex Heart Inst J*. 2016;43(3):264–266. DOI: 10.14503/THIJ-15-5280.
7. Silalahi TDA, Suwita CS, Darmawan RO, Rosalie B. Diagnosing and treating Patent Foramen Ovale (PFO) from various manifestations in adults: Case series. *Bali Medical Journal*. 2022;11(1):405–409. DOI: 10.15562/bmj.v11i1.2779.
8. Kang M-K, Kim SY, Kang HG, Shin B-S, Lee C-H. Transient global amnesia caused by cryptogenic ischemic stroke. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2021;23(100911):2214–7519 DOI: 10.1016/j.inat.2020.100911.
9. Grudzińska E, Nowacka B, Bania B, Lubiński W, Zaborski D, Mrdzejewska M. Patent foramen ovale as a cause of acute vision loss. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(7):1125–1126. DOI: 10.18240/ijo.2021.07.25.
10. Zhu L, Xu N, Li Y. Monocular central retinal artery occlusion caused by bilateral internal carotid artery hypoplasia complicated with patent foramen ovale: A case report and review of literature. *Eur J Med Res*. 2021;26:55. DOI: 10.1186/s40001-021-00530-w.
11. De Pinho Tavares PR, de Oliveira MR, de Castro Miranda Diniz E, Agostini RM, de Aguiar DV. Central retinal artery occlusion associated with patent foramen ovale. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2014;73(5):308–310. DOI: 10.5935/0034-7280.20140065.
12. Liu X, Calvert PA, Arif S, Keane PA, Denniston AK. Patent foramen ovale presenting as visual loss. *JRSM Open*. 2017;8(1). DOI: 10.1177/2054270416669302.
13. Shoeibi N, Poorzand H, Abrishami M. Branch retinal artery occlusion in a patient with patent foramen ovale. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013;8(1):58–61. PMID: 23825714.
14. Khan AO. Pupil-sparing complete third nerve palsy from cryptogenic midbrain stroke in an otherwise-healthy young adult with patent foramen ovale. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(2):237–239. DOI: 10.4103/0974-9233.95260.
15. Xie Drs N, Sun Q. Bilateral ptosis caused by patent foramen ovale-associated stroke. *QJM*. 2022;115(12):853–854. DOI: 10.1093/qjmed/hcac196.
16. Wenfei C, Yinbo S, Jiaqi Z, Zhenhong C, Nizhuan W, Jiajun Y. The patent foramen ovale and migraine: Associated mechanisms and perspectives from MRI evidence. *Brain Sci*. 2022;12(7):941. DOI: 10.3390/brainsci12070941.
17. Hildick-Smith D, Williams TM. Patent foramen ovale and migraine headache. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6(4):539–545. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.05.006.
18. Quinette P, Constans JM, Hainselin M, Desgranges B, Eustache F, Viader F. Hippocampal modifications in transient global amnesia. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(3):282–288. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.01.003.
19. Liu D, Chen K, Gong J, Huang L, Dong X, Wan Q, Qin X, Shi J, Zhang L, Wang Z. Right-to-left shunts in unexplained syncope: An age- and sex-matched case-control study. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(7):3592–3602. DOI: 10.21037/qims-21-1060.
20. Cao Q, Shen Y, Hou Z, Li D, Tang B, Xu L, Li Y. The relationship between patent foramen ovale and unexplained dizziness: A prospective analysis in China. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;26(18):1495–1505. DOI: 10.2147/NDT.S367140.
21. Leong MC, Uebing A, Gatzoulis MA. Percutaneous patent foramen ovale occlusion: Current evidence and evolving clinical practice. *Int J Cardiol*. 2013;169(4):238–243. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.095.
22. Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM. Patent foramen ovale and stroke. *J Neurol*. 2018;265:1943–1949. DOI: 10.1007/s00415-018-8865-0.
23. Melkumova E, Thaler DE. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale risk assessment. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6(4):487–493. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.05.005.
24. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619–625. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
25. Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Díez-Tejedor E. The utility of the RoPE score in cryptogenic stroke patients <50 years in predicting a stroke-related patent foramen ovale. *Int J Stroke*. 2016;11(1):7–8. DOI: 10.1177/1747493015607505.

26. Morais LA, Sousa L, Fiarresga A, Martins JD, Timóteo AT, Monteiro AV, Soares C, Agapito A, Pinto F, Ferreira RC. RoPE score as a predictor of recurrent ischemic events after percutaneous patent foramen ovale closure. *Int Heart J*. 2018;59(6):1327–1332. DOI: 10.1536/ihj.17-489.
27. Strambo D, Sirimarco G, Nannoni S, Perlepe K, Ntaios G, Vemmos K, Michel P. Embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: Risk of paradoxical embolism score validation and atrial fibrillation prediction. *Stroke*. 2021;52(5):1643–1652. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032453.
28. Favilla CG, Messé SR. Patent foramen ovale and stroke: Current evidence and treatment options. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):10–16. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000782.
29. Shih EK, Beslow LA, Natarajan SS, Falkensammer CB, Messé SR, Ichord RN. Prevalence of patent foramen ovale in a cohort of children with cryptogenic ischemic stroke. *Neurology*. 2021;97(21):2096–2102. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012892.
30. Shih EK, Natarajan SS, Falkensammer CB, Beslow LA, Messé SR, Ichord RN. Abstract 170: Role of patent foramen ovale in first and recurrent childhood cryptogenic arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48:A170. DOI: 10.1161/str.48.suppl_1.170.
31. Menon SC, Grove A, McFadden M, Korgenski KE, Cowley CG. Clinical practice, resource utilization, and outcomes of device closure of patent foramen ovale in pediatrics. *Pediatr Neurol*. 2013;50(3):213–217. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.007.
32. Zhang Y, Wang H, Liu L. Patent foramen ovale closure for treating migraine: A meta-analysis. *J Interv Cardiol*. 2022;2022:7. DOI: 10.1155/2022/6456272.
33. Liu K, Wang BZ, Hao Y, Song S, Pan M. The correlation between migraine and patent foramen ovale. *Front Neurol*. 2020;11:543485. DOI: 10.3389/fneur.2020.543485.
34. Kuzhel DA, Matyushin GV, Savchenko EA. Problems of diagnosis PFO. *Siberian medical review*. 2014;(1):70–75. (In Russ.) EDN: SCFFSL.
35. Kumar P, Kijima Y, West BH, Tobis JM. The connection between patent foramen ovale and migraine. *Neuroimaging Clin N Am*. 2019;29(2):261–270. DOI: 10.1016/j.nic.2019.01.006.
36. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Ellington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A. 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(11):1397–1404. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271.
37. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horwitz PA, Gurley JC. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: The PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2766–2774. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1105.
38. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, Gawel M, Göbel H, Heinze A, Horlick E, Malik I, Ray S, Zermansky A, Findling O, Windecker S, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37(26):2029–2036. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw027.
39. Choi DY, Shin DH, Cho KH, Lee SP, Park S. Migraine with aura: A predictor of patent foramen ovale in children and adolescents. *Cephalalgia*. 2013;33(7):463–468. DOI: 10.1177/0333102413477740.
40. McCandless RT, Arrington CB, Nielsen DC, Bale JF, Minich LL. Patent foramen ovale in children with migraine headaches. *J Pediatr*. 2011;159(2):243–247. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.01.062.
41. Bova AA, Rudoy AS, Nekhaychik TA. Patent foramen ovale: problems of diagnosis and expertise. *Meditsinskie novosti*. 2017;(4):4–9. (In Russ.) EDN: YMHPHT.
42. Noh SM, Kang HG. Clinical manifestation and imaging characteristics of transient global amnesia: Patent foramen ovale as an underlying factor. *J Integr Neurosci*. 2021;20(3):719–725. DOI: 10.31083/j.jin2003077.
43. Spiegel DR, Smith J, Wade RR, Cherukuru N, Ursani A, Dobruskina Y, Crist T, Busch RF, Dhanani RM, Dreyer N. Transient global amnesia: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2691–2703. DOI: 10.2147/NDT.S130710.
44. Jovanovic ZB, Pavlovic AM, Vujisic Tesic BP, Pekmezovic TP, Kostic Boricic MV, Cvitan EZ, Covickovic Stermic NM. Comprehensive ultrasound assessment of the craniocervical circulation in transient global amnesia. *J Ultrasound Med*. 2017;37(2):479–486. DOI: 10.1002/jum.14355.
45. McCabe AM, Platek NM, Palmieri JR, Foerst JR. Stroke-like symptoms during sexual intercourse in a 25-year-old female with a patent foramen ovale. *Cureus*. 2022;14(7):e27332. DOI: 10.7759/cureus.27332.
46. Sekarić J, Lučić-Prokin A, Zivanovc Z, Zekic-Kokai T, Lukić S, Gvozdenović S. Bilateral paramedian thalamic infarctions in a young woman with patent foramen ovale. *Timočki medicinski glasnik*. 2016;41(1):33–35. DOI: 10.5937/tmg1601033S.
47. Mazurkiewicz-Betdzińska M, Szmuda M, Zawadzka M. Internuclear ophthalmoplegia as a symptom of ischemic stroke in a girl with patent foramen ovale. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):466–467. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.12.007.
48. Lyons LJ, Yarrabolu T, Kuffel RR, Bishop JE. Juvenile central retinal artery occlusion associated with atrial septal defect. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;9(56):73–75. DOI: 10.3928/01913913-20191016-01.

ОБ АВТОРАХ

Перевезенцева Полина Дмитриевна, студ., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; e-mail: pperevezentseva@list.ru; ORCID: 0009-0002-9210-8192

***Гайнетдинова Дина Дамировна**, докт. мед. наук, проф., каф. неврологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; e-mail: anetdina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4255-9107

AUTHORS INFO

Polina D. Perevezentseva, Stud., Kazan State Medical University, Kazan, Russia; e-mail: pperevezentseva@list.ru; ORCID: 0009-0002-9210-8192

***Dina D. Gaynetdinova**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Neurology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; e-mail: anetdina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4255-9107

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author