

ТЮМЕНСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР – ФИЛИАЛ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Белокурова Альфира Вагисовна

**ПРЕДИКТОРЫ НАЛИЧИЯ ТРОМБОЗА
УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Татьяна Прокопьевна Гизатулина

Тюмень – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Эпидемиология ФП, частота тромбоза УЛП.....	10
1.2. Механизм образования тромба в УЛП у пациентов с неклапанной ФП.....	12
1.3. Методы диагностики тромбоза УЛП.....	22
1.4. Способы прогнозирования тромбоза УЛП.....	26
1.5. Предикторы тромбоза УЛП.....	30
1.6. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ и их возможная связь с тромбозом УЛП.....	34
1.7. Профилактика ТЭО и тромболизис: оральная антикоагулянтная терапия.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Дизайн исследования, группа исследуемых пациентов.....	41
2.2. Лабораторные методы исследования.....	43
2.3. Инструментальные методы исследования.....	44
2.4. Методы статистического анализа материала.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1. Клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели, ассоциированные с тромбозом УЛП.....	49
3.1.1. Сравнительный анализ клинических данных в зависимости от наличия тромба в УЛП	49
3.1.2. Анализ медикаментозной терапии на догоспитальном этапе у пациентов с тромбозом УЛП и без него.....	53
3.1.3. Сравнительный анализ данных лабораторных методов исследования в зависимости от наличия тромбоза УЛП.....	54

3.1.4. Сравнительный анализ результатов эхокардиографии в зависимости от наличия тромба в УЛП	55
3.2. Анализ антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе у пациентов с тромбозом УЛП и без него	57
3.3. Клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели, ассоциированные с феноменом СПЭК в УЛП.....	61
3.3.1. Сравнительный анализ клинических данных в зависимости от наличия феномена СПЭК в УЛП.....	61
3.3.2. Анализ назначения сердечно-сосудистой терапии на догоспитальном этапе у пациентов с феноменом СПЭК и без него.....	63
3.3.3. Сравнительный анализ данных лабораторных методов исследования в зависимости от наличия феномена СПЭК.....	65
3.3.4. Сравнительный анализ результатов эхокардиографии в зависимости от наличия феномена СПЭК.....	66
3.4. Математическая модель прогнозирования наличия СПЭК и/или тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП.....	68
3.5. Математическая модель прогнозирования развития тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП.....	72
3.6. Клинические наблюдения.....	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее распространенное и устойчивое нарушение ритма сердца. Частота встречаемости ФП составляет около 3% у людей в возрасте 20 лет и старше [52]. Данное нарушение ритма сердца ассоциируется с повышением риска смерти от всех причин у женщин в 2 раза, а у мужчин – в 1,5 раза. Кроме того, по данным современной литературы, у 20-30% пациентов с ишемическим инсультом определяется ФП в анамнезе [122]. При этом частота развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и летальность могут быть значительно снижены с помощью адекватной антикоагулянтной терапии [120].

Тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) является независимым предиктором развития ТЭО при ФП [29]. Анализ литературы показал, что тромбоз УЛП выявляется у 1–43,5% пациентов, что может быть связано с различиями в дизайнах исследований и изучаемых популяций. В качестве "золотого стандарта" для выявления тромбов в полостях предсердий признан метод чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ) [186]. Данный вид исследования стоит выполнять всем больным перед проведением плановой электроимпульсной терапии (ЭИТ) или радиочастотной абляции (РЧА) ФП с целью исключения тромбоза УЛП [24; 120; 137]. Однако к проведению ЧпЭхоКГ существует ряд противопоказаний, кроме того, этот метод исследования доступен не в каждом медицинском учреждении.

Большая часть пациентов, направляемых на радиочастотную абляцию ФП, имеет невысокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc [42; 90]. Но даже у таких больных встречается тромбоз УЛП, а по данным Schaeffer В. и соавт. (2018) тромбы были выявлены и у пациентов, получавших оральные антикоагулянты [153].

В настоящее время разработаны шкалы для определения риска ТЭО (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, ATRIA, ABC-stroke), которые классифицируют пациентов по степени риска ТЭО. Но в ходе детального обследования

пациентов с низким риском ТЭО у части из них диагностируют тромбоз УЛП. А это, в свою очередь, требует усовершенствования способа определения риска ТЭО.

В современной литературе недостаточно данных о возможных предикторах тромбоза УЛП, особенно у пациентов невысокого риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. В качестве основных предикторов в настоящее время рассматриваются скорость кровотока в УЛП, феномен спонтанного эхоконтрастирования, III морфологический тип УЛП [9; 99; 110], но выявление этих показателей требует проведения дорогостоящих инструментальных методов обследования.

Помимо клинических факторов в качестве возможных предикторов тромбоза УЛП рассматриваются различные биомаркеры, генетические и морфологические показатели. В последнее время в литературе появляются данные о связи ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) с тромбозом УЛП при ФП. Ряд исследователей, в свою очередь, определили гипертрофию ЛЖ как фактор риска тромбоза УЛП [54; 121]. Тем не менее, этот вопрос требует дальнейшего подробного изучения.

Следует помнить, что при изучении предикторов тромбоза УЛП не стоит отождествлять их с предикторами ТЭО, т. к. не каждый случай тромбоза УЛП приводит к тромбоемболии.

Таким образом, существует необходимость совокупной оценки возможных предикторов тромбоза УЛП по данным клинического и инструментального обследования пациентов с неклапанной ФП.

Цель работы: в ходе ретроспективного анализа клинических данных и структурно-функциональных особенностей сердца выявить предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной ФП.

Задачи исследования

1. Определить частоту тромбоза УЛП и/или СПЭК у пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных для проведения катетерной аблации или плановой кардиоверсии, в условиях реальной клинической практики; провести сравнительный анализ клинико-демографических показателей в зависимости от наличия тромбоза УЛП.

2. Изучить особенности лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих структурно-функциональные особенности сердца, у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от наличия СПЭК и/или тромбоза УЛП.

3. Провести анализ терапии пероральными антикоагулянтами на догоспитальном этапе у пациентов с неклапанной ФП, направленных на катетерную аблацию или плановую кардиоверсию.

4. На основании изучения основных факторов, ассоциированных с наличием тромбоза УЛП и/или СПЭК у пациентов с неклапанной ФП, провести поиск независимых предикторов тромбоза УЛП.

5. Создать модель прогнозирования тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, и разработать медицинскую технологию в виде калькулятора для расчета вероятности наличия тромбоза УЛП.

Объект исследования

В ретроспективное исследование включены 638 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), вошедших в «Регистр результатов чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621476), последовательно госпитализированных для проведения плановой ЭИТ или РЧА по поводу ФП.

Научная новизна

Впервые при оценке риска тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП продемонстрировано значение структурного ремоделирования ЛЖ с определением типа геометрии ЛЖ.

Впервые установлено, что тип геометрии ЛЖ в виде эксцентрической гипертрофии является независимым предиктором тромбоза УЛП.

Впервые создана модель прогнозирования тромбоза УЛП с включением таких факторов, не входящих в шкалу CHA₂DS₂VASc, как: персистирующая форма ФП, диаметр ЛП и наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях реальной клинической практики у 6,7% пациентов с неклапанной ФП, направляемых на катетерную абляцию или плановую кардиоверсию, выявляется тромбоз УЛП, несмотря на проводимую им на догоспитальном этапе антикоагулянтную терапию и отсутствие высокого риска ТЭО, оцениваемого по шкале CHA₂DS₂-VASc.

2. У пациентов с неклапанной ФП при оценке риска ТЭО, кроме клинических показателей, входящих в шкалу CHA₂DS₂-VASc, должны быть учтены факторы, характеризующие клинический вариант течения ФП и особенности структурного ремоделирования левых отделов сердца, в том числе размер ЛП и тип геометрии ЛЖ.

3. При выборе инвазивного вмешательства в рамках стратегии «контроль ритма» у пациентов с неклапанной ФП необходимо учитывать, что, несмотря на низкий риск ТЭО, оцениваемый с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc, и проводимую антикоагулянтную терапию, у части пациентов имеется вероятность наличия тромбоза УЛП.

4. В качестве прогностических независимых факторов риска тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, в отношении которых выбрана стратегия контроля ритма, могут быть рассмотрены: устойчивая форма ФП, дилатация ЛП и наличие ремоделирования ЛЖ в виде эксцентрической гипертрофии.

Практическая значимость работы

Применение в клинической практике выявленных предикторов тромбоза УЛП позволяет оптимизировать алгоритм обследования пациентов с ФП перед планируемыми кардиоверсией или катетерной аблацией.

Разработана модель прогнозирования тромбоза УЛП, позволяющая рассчитать вероятность наличия тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, в отношении которым выбрана стратегия лечения «контроль ритма». Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668758 «Калькулятор расчета риска развития тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий». Дата регистрации: 19.11.2021г.

Внедрение

Основные результаты и положения диссертационной работы используются в диагностическом процессе отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Тюменского кардиологического научного центра (ТКНЦ) – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук (РАН).

Степень достоверности

Достоверность исследования определяется достаточным числом включенных пациентов и применением адекватных методов статистического анализа.

Апробация работы

Результаты работы были представлены на научно-практической конференции с международным участием «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане» (Ташкент, 2017); XIII Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018» (Санкт-Петербург, 2018); IX Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень,

2018), лауреат I степени; VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019); X Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2019), лауреат III степени; XIV Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2020» (Санкт-Петербург, 2020); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2020); ESC Congress 2021 – The Digital Experience (2021).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работы, из них 8 статей в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

Личный вклад автора в проведении исследования

Автор совместно с научным руководителем выбрала тему исследовательской работы, разработала дизайн исследования. Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы. Выполнено формирование «Регистра результатов чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий», внесение данных в этот регистр, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов исследования, опубликована одна самостоятельная статья. Автор принимала участие в опубликовании результатов исследования и представила результаты исследования в виде устных и постерных докладов.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками, включает 14 таблиц; состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов клинического примера и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 187 источников, 36 из которых – отечественные работы и 151 – работы зарубежных авторов.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология фибрилляции предсердий и частота тромбоза ушка левого предсердия

Самым распространенным и устойчивым нарушением ритма сердца в настоящее время является фибрилляция предсердий (ФП). Согласно данным европейских и североамериканских регистров, ФП встречается в 3% случаев среди взрослого населения в возрасте 20 лет и старше [52; 93]. По данным российской статистики частота встречаемости ФП среди пациентов 35-74 лет составляет 0,75 %, и достоверно увеличивается с возрастом [155].

ФП вследствие снижения скорости кровотока в УЛП, дисфункции эндотелия и нарушения в системе гемостаза может быть причиной развития внутрисердечного тромбоза [3; 9]. При наличии данной аритмии риск ишемического инсульта (ИИ) повышается в 5 раз [46; 50; 175]. Обобщенный анализ показывает, что ИИ в 20-30% случаев является следствием этого нарушения ритма сердца [89; 121; 151]. Риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) на фоне неклапанной ФП повышается при наличии тромба в ушке левого предсердия (УЛП) [21; 53; 162]. Согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ 2012 г. одним из независимых предикторов развития ТЭО является наличие тромба в ЛП (ОР 2,5; $p=0,04$) [29]. Среди пациентов с ИИ, причиной которого являлась ФП, у 75% удается выявить тромбоз левого предсердия [2; 13].

В подавляющем большинстве случаев, в силу особенностей анатомического строения основным источником тромбоэмболии при неклапанной ФП (около 90%) является УЛП [27; 30; 41]. По данным разных авторов за последние 10 лет, частота выявления тромбоза УЛП при неклапанной ФП варьирует от 1 до 43,5% [2; 9; 100; 101; 176; 182], что, вероятно, связано с различными дизайнами исследований и разнородностью изучаемых популяций. Так, по данным Wugembaк и соавт. (США), частота выявления тромбов УЛП у пациентов с ФП перед выполнением РЧА составила

1% (у 9 пациентов из 937): в ходе ретроспективного анализа, целью которого было сравнить распространенность тромбоза среди пациентов, принимавших варфарин и ПОАК, было выявлено преимущество ПОАК перед варфарином, т.к на фоне приема данных препаратов частота тромбоза УЛП была ниже (0,24% против 1,55%, $p = 0.0473$) [176]. Kawabata и соавт. в результате исследования с подобным дизайном получили также низкую частоту тромбоза УЛП: у 15 пациентов из 559 был выявлен тромб УЛП (2,7%), но, в свою очередь, статистически значимых различий в распространенности тромбоза УЛП между пациентами, принимавшими варфарин и ПОАК, выявлено не было [117]. В рамках изучения предикторов тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП был выполнен ряд исследований на территории Республики Беларусь, в ходе которых ученые получили высокую частоту тромбоза УЛП у пациентов с персистирующей формой неклапанной ФП. В исследовании, проведенном в Республиканском научно-исследовательском центре «Кардиология» (Минск, Беларусь) [2] участвовали 62 пациента, которым планировалось проведение электроимпульсной терапии, из них у 28 (43,5%) был выявлен тромбоз УЛП. Корнелюк и соавт. исследовали влияние изменений внутрисердечной гемодинамики на формирование тромба УЛП: при проведении ЧпЭхоКГ тромбоз УЛП был обнаружен у 24 (35,8%) из 67 пациентов [21]. Результаты исследований отечественных ученых также существенно отличаются. В ходе ретроспективного анализа данных 112 пациентов с разными формами неклапанной ФП Голухова Е.З. и соавт выявили внутрисердечный тромбоз у 15 (13%) пациентов [9]. В свою очередь, Затейщиков Д.А. и соавт исследовали пациентов только с персистирующей формой ФП, планируемых на проведение электроимпульсной терапии, в результате тромбоз УЛП был обнаружен у 29 (25%) из 114 пациентов [13].

1.2. Механизм образования тромба в ушке левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Механизм образования тромба в УЛП при неклапанной ФП представляет собой процесс, состоящий из нескольких звеньев, и включает в себя эндотелиальную дисфункцию, патологический кровоток в пределах УЛП, прокоагулянтные свойства крови, воспаление, нейрогуморальные факторы и структурную патологию миокарда предсердий [107].

Прежде всего у пациентов с ФП выполняются условия триады Вирхова:

1. Низкая пиковая скорость кровотока в УЛП

Благодаря анатомической структуре УЛП [16; 49; 173] и нарушению сократительной функции предсердий из-за высокой ЧСС (более 300 уд/мин) [16; 68; 108], в УЛП снижается скорость кровотока. Как следствие, УЛП является наиболее распространенным местом образования внутрипредсердного тромба [33; 53; 110; 146; 151].

В 2010 г. техасскими учеными была составлена классификация УЛП, основанная на его морфологической форме [172]. Авторы выделили следующие типы:

1. «куриное крыло» (рисунок 1а) - представляет собой хорошо заметный изгиб в проксимальной или средней части главной доли или загиб задней части УЛП на некотором расстоянии от устья УЛП,

2. «цветная капуста» (рисунок 1б) - имеет укороченную форму с различным количеством ветвлений при отсутствии явной главной доли,

3. «кактус» (рисунок 1в) - представляет собой главную центральную долю с отходящими от нее вторичными долями, простирающимися как вверх, так и вниз.

4. «флажок» (рисунок 1г) - представляет собой длинную главную долю с различными вариациями расположения и количества отходящих от нее вторичных и даже третичных долей.

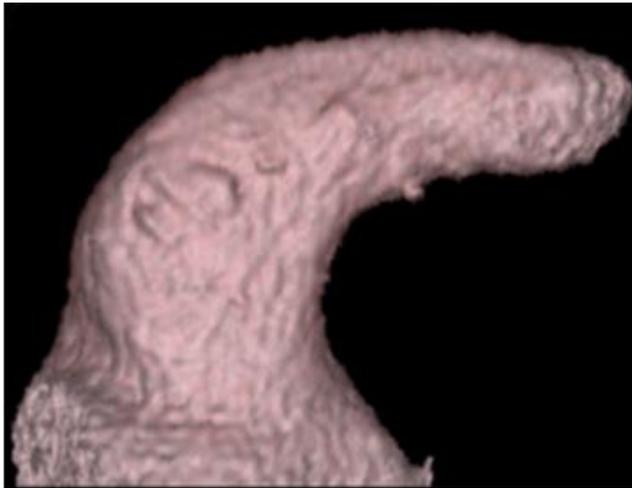


Рис. 1 а

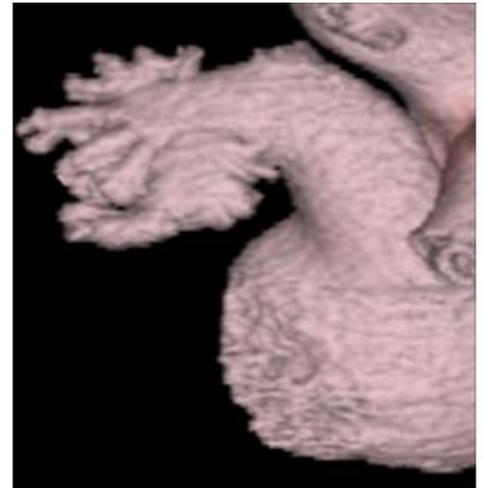


Рис. 1 б

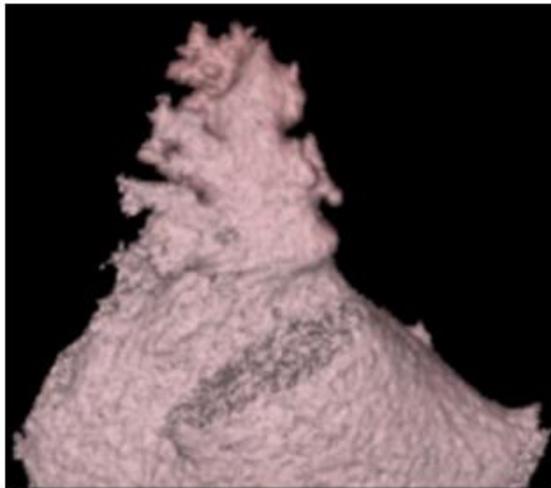


Рис. 1 в



Рис. 1 г

Рисунок. 1. Классификация морфологических типов УЛП [71].

Di Biase и соавт. была исследована взаимосвязь между формой УЛП и развитием ТЭО. По их данным, благодаря наименьшей трабекулярности, небольшой площади и более высокой ПСК, ТЭО реже встречаются у пациентов с УЛП в форме «куриное крыло» [71]. В свою очередь, Голухова и соавт не выявили статистически значимую взаимосвязь между тромбозом УЛП и его формой [9].

Стаз крови в УЛП проявляется феноменом спонтанного эхоконтрастирования (СПЭК) [173]. СПЭК представляет собой результат взаимодействия агрегированных эритроцитов с фибриногеном и другими

белками плазмы [10; 75; 126]. Согласно российским рекомендациям 2012 г. риск развития инсульта и системных тромбоэмболий повышается в 3,7 раза при наличии СПЭК ($p < 0,001$) [29].

Исследование SPAF III показало, что ПСК ≤ 20 см/с является независимым предиктором ТЭО (ОР 1,7, $p=0,008$) [183]. По данным Голуховой Е.З. и соавт. снижение ПСК менее 30 см/с ассоциируется с высоким риском тромбоза УЛП (ОР 2,72; 95% ДИ 1,03 – 7,21) [9]. Похожие результаты получили Алексеевская И. Н. и Корнелюк И.В при исследовании пациентов с персистирующей формой ФП (31 см/с и 34 см/с, соответственно) [2; 21]. Handke M, в отличие от предыдущих авторов, отмечает, что при ПСК менее 55 см/с значительно увеличивается риск тромбообразования в УЛП [97].

Стаз крови приводит к повреждению эндокарда.

II. Повреждение эндокарда

В результате застоя крови, возникающего на фоне недостаточности систолы предсердий, у пациентов с ФП происходит структурное ремоделирование предсердий и прогрессирует их дилатация [150; 173]. В частности, в УЛП снижается количество гребешковых мышц, толщина эндокарда уменьшается и образуются очаги фиброза [3]. Согласно данным Голдсмит и его коллег, в УЛП происходят более выраженные изменения эндокарда, чем в ушке правого предсердия, особенно при наличии фибрилляции предсердий, по сравнению с синусовым ритмом [87]. На уровне ткани предсердная кардиомиопатия, связанная с ФП, включает в себя как дегенерацию миоцитов, так и фиброзные изменения соединительного внеклеточного матрикса [67]. Hirsh В.Ј. и соавт. утверждают, что у пациентов с ФП основной структурной патологией миокарда является фиброз [107]. Данное высказывание подтверждается рядом исследований, результатом которых было повышение уровня TGF- $\beta 1$ и антител против мускаринового рецептора 2 и проколлагена I в сыворотке крови у пациентов с ФП [91; 163].

Daccarett M и соавт. провели МРТ сердца с контрастированием 387 пациентам и выявили корреляцию между фиброзом ЛП и инсультом в анамнезе [69]. По результатам исследования, выполненного в 2013 г., авторы установили, что фиброз предсердий независимо связан с тромбозом УЛП и СПЭК [38].

III. Гиперкоагуляция

Вследствие стаза крови и повреждения эндотелия (дисфункции эндотелия) на фоне ФП развивается гиперкоагуляционное состояние, и активация каскада коагуляции является ключом к повышенному риску тромбоэмболии при фибрилляции предсердий [112; 129].

Схема внешнего и внутреннего путей гемостаза представлена на рисунке 2.

В ряде работ изучалась взаимосвязь между уровнем факторов свертывания крови и тромбозом УЛП при ФП.

Неррелл и соавт. установили, что одним из независимых предикторов тромбоза УЛП является фактор Виллебранда – глипротеин, продуцируемый эндотелием и мегакариоцитами [103]. Британские ученые, в свою очередь, при изучении пациентов с неклапанной ФП установили положительную корреляцию между повышением концентрации фактора Виллебранда в плазме крови и такими независимыми факторами риска инсульта, как недавний манифест сердечной недостаточности, тромбоэмболия в анамнезе, возраст старше 75 лет и сахарный диабет [66; 128]. Результаты Роттердамского исследования продемонстрировали положительную взаимосвязь между ФП и уровнем фактора Виллебранда [65]. Тем не менее, повышение концентрации данного показателя может быть неспецифичным, так как он повышается при многих патологических состояниях [173].

В исследовании SPAF III [76] повышение концентрации комплексов плазмин-антиплазмин было независимо связано с тромбоэмболическими факторами риска, такими как пожилой возраст (> 75 лет), застойная сердечная

недостаточность, снижение фракции выброса ЛЖ и недавнее начало фибрилляции предсердий. Значительная корреляция также была выявлена между количеством тканевого активатора плазминогена и диаметром левого предсердия [148]. Увеличение количества тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена I типа может, с одной стороны, оцениваться как ответ на протромботическое состояние, а с другой - указывать на сосуществование таких факторов, как гипертония, сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца, которые могут вызывать эндотелиальную дисфункцию и воспаление [83; 111; 173]. В то же время в данном исследовании не было обнаружено связи между количеством β -тромбоглобулина в плазме – белка, высвобождаемого при агрегации тромбоцитов – и последующими тромбоэмболическими явлениями [77]. Хотя обзор ряда исследований показывает, что у пациентов с ФП уровень β -тромбоглобулина выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [113; 114; 123; 129; 137; 156; 179]

В свою очередь, Sohara H. и соавт. отмечают, что в течение 12 часов после начала фибрилляции предсердий происходит повышение активности и свертываемости тромбоцитов [159]. Некоторые исследователи продемонстрировали повышение уровня растворимого Р-селектина у пациентов с ФП [62; 80; 102].

Широко изучается взаимосвязь между ФП и продуктом деградации фибрина - Д-димером, уровень которого повышается при лизисе тромба. В практическом плане несомненное значение имеет возможность прогнозировать отсутствие тромбоза УЛП с помощью определения уровня Д-димера. Somloi и соавт. предположили, что оценка концентрации Д-димера сопоставима с используемой в настоящее время стратегией, основанной на проведении ЧПЭХОКГ, с очень хорошим отрицательным прогностическим значением 98% [160]. В 2007 г. Nabara S и соавт. установили Д-димер как независимый предиктор тромбоза УЛП [92].

Lip G.Y.H. и соавт. выявили корреляционную связь между повышением уровня фибриногена и длительностью ФП. Обращает на себя внимание факт, что после успешной кардиоверсии уровень фибриногена снижался до нормальных значений [129; 131].

В рамках изучения факторов свертывания у пациентов с ФП и без нее, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, Turgut N. и соавт. обнаружили, что концентрации протромботических индексов (например, протромбиновые фрагменты 1 и 2 и комплексы тромбин-антитромбин) были выше у пациентов с инсультом и ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом [170].

Процесс превращения фибриногена в фибрин катализирует фермент тромбин. К сожалению, существующие в настоящее время методы оценки данного показателя в клинических лабораториях имеют свои ограничения, и стандартизация этих методов будет иметь большое клиническое значение, в частности, для определения эффективности антикоагулянтной терапии [118].

Различные патологические состояния, связанные как с фибрилляцией предсердий, так и с сопутствующими заболеваниями, дают синергетический эффект в поддержании гиперкоагуляционного состояния [173].

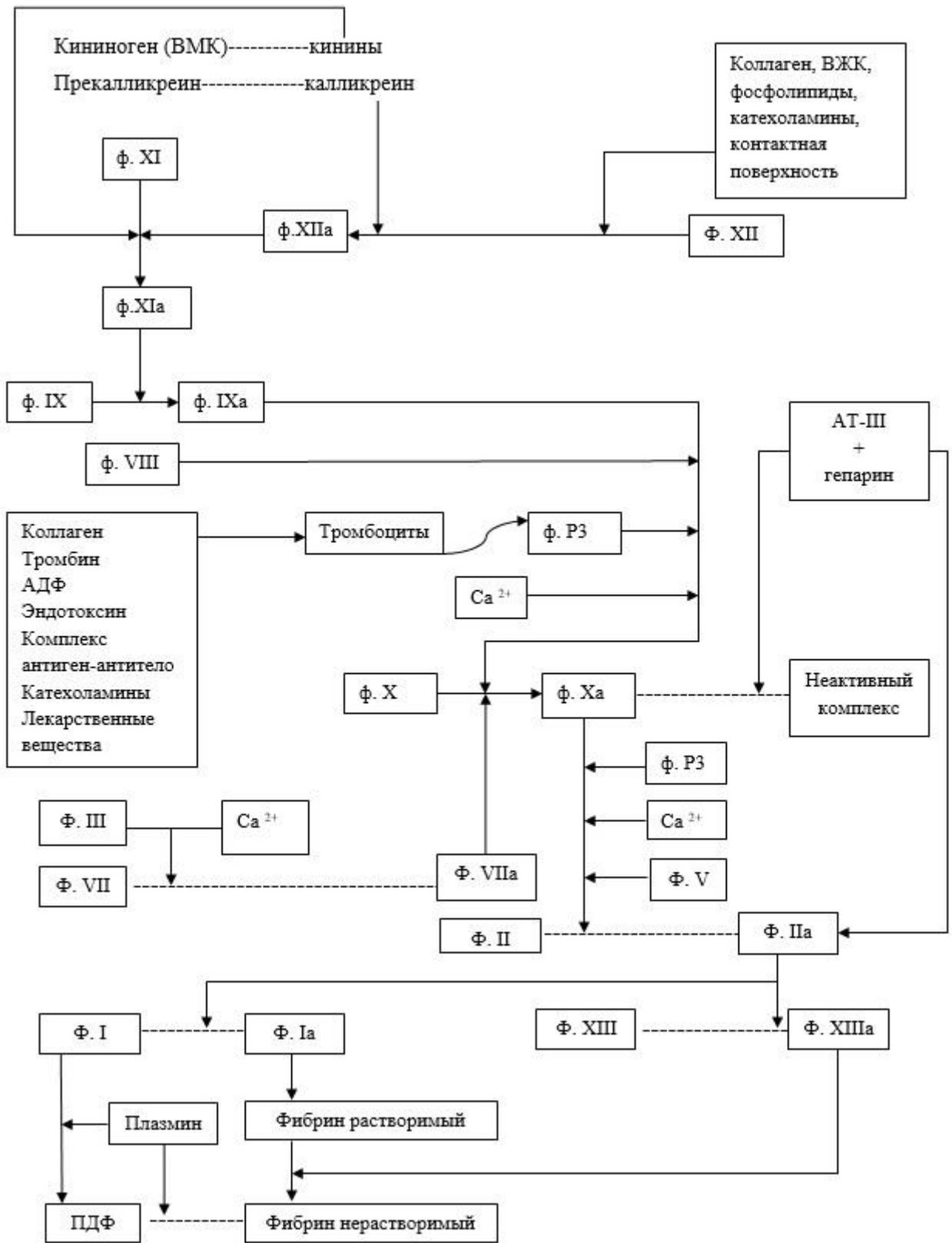


Рисунок. 2. Схема внешнего и внутреннего путей гемостаза

Адаптировано из: Бышевский А.Ш. «Биохимия для врача», 1994 [7].

Роль полиморфизма генов в тромбообразовании при неклапанной ФП

В настоящее время недостаточно изучена роль полиморфизма генов факторов свертывания крови, хотя мутации также могут быть причиной тромбообразования при неклапанной ФП.

Наиболее частой причиной генетически обусловленной склонности к тромбозам является Лейденовская мутация, которая делает V фактор свертывания устойчивым к действию активированного протеина С. В 2004 г. Casas J. P. и соавт. выполнили мета-анализ 120 исследований, по результатам которого была выявлена статистически значимая корреляция данной мутации с ишемическим инсультом (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,12-1,58) [57]. В свою очередь, российские ученые не выявили взаимосвязь между носительством G1691A (лейденовской мутации) и тромбозом УЛП [14; 19]. Однако ими была установлена ассоциация полиморфного маркера С (-426)Т гена фактора V с тромбозом УЛП при ФП.

Гиляров и соавт. изучал частоту мутаций генов, связанных с тромбофилиями у 178 пациентов с ФП: по результатам проведенного им исследования была установлена взаимосвязь между полиморфизмом 675 4G/5G в гене PAI-1 и развитием тромбозов у пациентов с ФП. На основе статистического анализа авторы выдвинули предположение, что носительство мутаций усугубляет риск развития инсульта у пациентов с 3-я и более баллами по шкале CHADS₂ [8].

Существует мнение, что гипергомоцистеинемия может быть фактором риска тромбообразования. Marcucci R и соавт., изучив данные 310 пациентов с неклапанной ФП, подтвердили данное утверждение в своем исследовании [134]. Одной из причин повышения уровня гомоцистеина крови является мутация С677Т в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР) – фермента, катализирующего превращение гомоцистеина в метионин. Мета-анализ, выполненный Abhinand PA и соавт. в 2017 г., объединил данные 72

исследований, изучавших ассоциацию между риском развития ишемического инсульта и носительством мутации С677Т в гене МТГФР и установил, что риск ишемического инсульта на 30% выше у пациентов с данной мутацией [37].

Другая группа ученых из Италии выявила у пациентов с постоянной формой ФП повышенный риск тромбоэмболических осложнений при наличии гетерозиготного носительства G20210A (гена протромбина) [145].

Генотип СТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина I α форсирует адгезию тромбоцитов к коллагену I типа, что, в свою очередь, ускоряет агрегацию тромбоцитов и тромбообразование. По данным Аксютиной Н.В. и соавт. данная мутация связана с развитием инсульта у пациентов с ФП и их родственников в сравнении с пациентами без сердечно-сосудистой патологии [1].

Очевидно, что влияние генетического полиморфизма генов факторов свертывания требует дальнейшего изучения.

Дополнительные механизмы тромбообразования

Как было уже сказано выше, тромбообразование на фоне неклапанной ФП является многокомпонентным процессом, и кроме триады Вирхова, согласно данным литературы, свой вклад вносят воспаление, дегенерация внеклеточного матрикса, снижение синтеза оксида азота и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Ряд исследователей подтвердили взаимосвязь между такими маркерами воспаления, как интерлейкин-6 и высокочувствительный СРБ, и ФП [61; 64]. В ходе своего исследования Cermak J и соавт. показал, что СРБ стимулирует выработку тканевого фактора из моноцитов *in vitro* [58]. Этот же эффект был выявлен у интерлейкина-6 Neumann FJ и соавт [139]. В свою очередь, Conway DS и соавт. в ходе исследования, целью которого было выявить взаимосвязь между воспалением и протромботическим состоянием у пациентов с ФП, сравнили показатели плазмы крови (СРБ, ИЛ-6, растворимый Р-селектин,

фактор Виллебранда, тканевой фактор, фибриноген, вязкость плазмы и гематокрит) у 106 пациентов с постоянной формой ФП и 41 здорового пациента. Анализ подгрупп выявил независимую корреляцию между ИЛ-6 и уровнем тканевого фактора, а вместе с тем и повышенным риском инсульта. Кроме того, отмечалась взаимосвязь между высокочувствительным СРБ и фибриногеном, а также вязкостью плазмы [63]. Американские ученые выявили, что ИЛ-6 усиливает выработку тромбоцитов, повышает чувствительность к тромбину [55] и стимулирует транскрипцию фибриногена [40]. Таким образом, воспаление способствует формированию гиперкоагуляционного состояния в УЛП, что ведет к тромбообразованию.

Структурная целостность миоцитов поддерживается внеклеточным матриксом – компонентом соединительной ткани. Arndt M и соавт. исследовали образцы ткани предсердий у пациентов, которым проводились хирургические операции на открытом сердце. Выяснилось, что нарушение дегенерации внеклеточного матрикса при ФП способствует ремоделированию предсердий и, следовательно, косвенно приводит к тромбообразованию [45]. Кальцийзависимые цинксодержащие ферменты - матриксные металлопротеиназы (ММП) - ответственны за деградацию различных типов белков внеклеточного матрикса. В 2003 г. Marín F и соавт сравнили показатели плазмы крови у 48 пациентов с постоянной формой неклапанной ФП без антикоагулянтной терапии и 32 пациентов с синусовым ритмом. В результате мультивариантного анализа не было выявлено статистически значимой зависимости между сниженной деградацией матрикса и ФП, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов. Однако авторы показали независимую корреляцию между системой ММП/тканевым ингибитором ММП и фрагментами протромбина F1+2 [135]. Следовательно, можно допустить возможность влияния нарушенной деградации внеклеточного матрикса на поддержание протромботического состояния в УЛП.

В ответ на действие напряжения сдвига (воспринимаемые рецепторами эндотелия сосудов давление и объем движущейся крови [34] фермент NO-

синтаза вырабатывает оксид азота, который обладает антитромботическим эффектом путем сдерживания распространения тромбоцитов в формирующийся тромб, одновременно препятствуя активности ИАП-1 [164]. На фоне ФП в УЛП снижается скорость кровотока, что ведет к снижению напряжения сдвига и, следовательно, к снижению выработки синтазы NO, далее уменьшается концентрация NO и увеличивается уровень ИАП-1 [56]. Данная цепочка приводит к развитию внутрисердечной гиперкоагуляции.

РААС – гормональная система, оказывающая влияние на сердечно-сосудистую систему, и ее активация ведет к увеличению синтеза ИАП-1, что свидетельствует о выраженном эндотелиальном повреждении или недостаточном фибринолизе при ФП [72]. Ангиотензин II ускоряет деградацию оксида азота посредством генерации активных форм кислорода [88], а также активирует тромбоксан A2 [165]. Из чего можно заключить, что активация РААС вносит свой вклад в тромбообразование у пациентов с ФП.

1.3. Методы диагностики тромбоза ушка левого предсердия

1. ЧпЭхоКГ – ультразвуковое исследование сердца, которое проводится через пищевод с использованием специальных датчиков (моно-, би- и мультиплановых). Преимуществами данного метода являются возможность детальной оценки состояния внутрисердечных структур, клапанов сердца и ушек предсердий, которые недостаточно визуализируются или недоступны для трансторакальной ЭХОКГ, а также безопасность и низкая частота осложнений. ЧпЭхоКГ является методом выбора для изучения анатомии и функции предсердий, и особую ценность представляет в диагностике внутрисердечного тромбоза и оценке степени СПЭК. Чувствительность метода составляет 93% – 100%, а специфичность 99 – 100% [4; 26; 133; 185].

Данное исследование имеет ряд противопоказаний, которые разделяются на абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- органические стенозы и сужения пищевода;
- дивертикулы пищевода;
- опухолевые поражения пищевода и гортанно-глоточного отдела;
- варикозное расширение вен пищевода;
- кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта;
- геморрагический синдром;
- острые воспалительные и гнойные процессы носоглотки и гортани;
- бронхоспастический синдром;
- острая коронарная недостаточность;
- гипертонический криз;
- острая сердечная недостаточность;
- нарушения процесса глотания органического или функционального характера;
- паралич голосовых связок или иное поражение гортани;
- негативное отношение больного к проведению исследования.

Относительные противопоказания:

- лихорадочные состояния;
- нестабильная стенокардия у больных ИБС;
- пневмония, бронхит, бронхиальная астма в фазе обострения;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- сердечная или дыхательная недостаточность 3 ст.;
- повышенный рвотный рефлекс;
- возбужденное состояние больного;
- ОНМК.

В связи с тем, что при проведении ЧпЭхоКГ датчик вводится в пищевод без оптического контроля, есть риск возникновения осложнений:

1. Перфорация пищевода;
2. Надрывы и разрывы слизистой пищевода;
3. Кровотечение из вен пищевода, чаще при их варикозном расширении;

4. Развитие острой коронарной недостаточности, различных аритмий;
5. Аспирация дыхательных путей содержимым желудка;
6. Паралич голосовых связок (в основном у лиц с патологией нервной системы);
7. Повреждения и разрывы аорты без повреждения пищевода [3].

2. Альтернативой ЧпЭхоКГ является метод **мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)**, способный выявлять маленькие тромбы, которые могут быть расценены как дефекты накопления. Введение контрастного вещества способно уменьшить артефакты, обусловленные движущимися структурами и СЭК [16]. Ромега J и соавт. выполнил мета-анализ 19 исследований, сравнивающих КТ и ЧпЭхоКГ по обнаружению тромбоза ЛП/УЛП у пациентов перед планируемыми ЭИТ или РЧА. Чувствительность МСКТ составила 96%, а специфичность 92%. Введение контрастного вещества повышает чувствительность метода до 100%, а специфичность до 99% [149].

По данным отечественных ученых результаты МСКТ и ЧпЭхоКГ могут отличаться: при исследовании 43 пациентов некоторые тромбы, выявленные по ЧпЭхоКГ, не были подтверждены результатами МСКТ, и, напротив, у некоторых пациентов тромбоз УЛП по МСКТ не был подтвержден ЧпЭхоКГ [15].

То есть можно предположить, что предпочтительнее для выявления тромбоза УЛП проводить ЧпЭхоКГ, а МСКТ использовать лишь в тех случаях, когда проведение ЧпЭхоКГ невозможно.

3. Еще одним методом выявления тромбоза УЛП является **МРТ сердца** - неинвазивный метод исследования, позволяющий получать томографические изображения сердца и крупных сосудов [5]. В современной литературе немного данных о достоверности результатов МРТ по выявлению тромбоза УЛП.

Rathi V. и соавт. сравнили результаты МРТ и ЧпЭхоКГ по выявлению тромбоза УЛП, исследовав 97 пациентов с ФП и обнаружили полное соответствие: у 98% пациентов и по данным ЧпЭхоКГ, и по данным МРТ тромбоз УЛП отсутствовал и присутствовал у 2% по результатам обоих методов [147]. Kitkungvan и соавт., изучив данные 261 пациента, провели подобное исследование, по результатам которого также получили 100%-ное соответствие [122].

4. Во время проведения инвазивных процедур для визуализации УЛП может применяться **ВСУЗИ**. Хотя Di Biase и соавт. показал, что только у 71% из 970 пациентов было визуализировано УЛП при использовании данного метода из правого предсердия, но, в то же время, комбинированная визуализация из правого предсердия, выводного отдела правого желудочка и легочной артерии может улучшить визуализацию [70]. Bilchick и соавт. продемонстрировал снижение количества процедур ЧпЭхоКГ с 57,5% до 24,0% за 3-летний период без повышения риска инсульта при условии использования ВСУЗИ во время аблации ФП [51]. Похожие результаты получил Valouch и соавт.: использование ЧпЭхоКГ перед аблацией ФП снизилось с 86% до 42% за 2010-2015 гг [48].

Striram и соавт., в свою очередь, отмечают, что ВСУЗИ имеет дополнительную ценность при повторной визуализации УЛП после сомнительного результата ЧпЭхоКГ. Из 120 пациентов с отрицательным или сомнительным результатом по ЧпЭхоКГ у 7 был выявлен тромбоз УЛП по данным ВСУЗИ, что привело к отмене аблации ФП и в этой группе не было пациентов, у которых в последующем развился инсульт или ТИА в течение 3 месяцев после процедуры [161].

5. При наличии противопоказаний к ЧпЭхоКГ и невозможности проведения других методов обследования для оценки УЛП может использоваться **трехмерная ЭхоКГ**.

Karakus и соавт. выявил, что у 9 пациентов с ФП при подозрении тромбоза на двухмерной ЭхоКГ, на последующих трехмерных ЭхоКГ были визуализированы гребенчатые мышцы. Затем этим пациентам была успешно проведена кардиоверсия без каких-либо осложнений [116].

Современная медицина обладает достаточно широким спектром методов выявления тромбов УЛП, но у каждого метода есть свои ограничения: противопоказания, высокая стоимость или недоступность в некоторых лечебных учреждениях.

1.4. Способы прогнозирования тромбоза ушка левого предсердия

Профилактика инсульта у пациентов с неклапанной ФП требует количественного определения риска ТЭО. С этой целью были разработаны различные шкалы, которые определяют индивидуальный риск инсульта, улучшают эффективность терапии и помогают определить, превышает ли польза от антикоагуляции риск кровотечения [107]. Анализ данных проведенных ранее исследований в конце прошлого века привел к разработке шкалы CHADS₂, которая включала ХСН, АГ, возраст более 75 лет, СД, ИИ/ТИА в анамнезе [46]. ХСН, АГ, возрасту более 75 лет и СД присваивалось по 1 баллу, а ИИ/ТИА в анамнезе – 2 балла. Если сумма баллов равнялась 0, то риск ТЭО считался низким, а при 1 балле – умеренным. О высоком риске ТЭО свидетельствовала сумма баллов 2 и более. Недавние исследования подчеркивают тот факт, что не все пациенты с 0 баллами по шкале CHADS₂ имеют низкий риск, и неназначение ОАК при этом может привести к развитию инсульта у некоторых пациентов с ФП [125; 143]. При дополнительном изучении исследования ACUTE 14 из 138 пациентов с ФП с риском по шкале CHADS₂ 0 баллов, не получавших ОАК, имели тромб, идентифицированный по ЧпЭхоКГ [181].

В 2010 г. шкала CHADS₂ была преобразована в CHA₂DS₂-VAS_c (табл.1): к ней были добавлены такие факторы риска, как сосудистое заболевание,

возраст 65-74 года, женский пол, каждому из которых присваивался 1 балл, а возраст 75 лет и более был переоценен в 2 балла. В настоящее время отечественные, европейские и американские рекомендации по диагностике и лечению ФП предполагают использование именно этой шкалы в качестве скрининга выявления пациентов с высоким риском ТЭО.

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VAS_c [24].

Факторы риска	Баллы
ХСН; Клиника ХСН или объективное снижение ФВ ЛЖ.	1
АГ; Как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм.рт.ст. или прием гипотензивных препаратов	1
Возраст 75 лет или старше	2
СД; Гликемия натощак >125 мг/дл (>7 ммоль/л) или прием оральных гипогликемических препаратов и/или инсулина	1
ИИ, ТИА или ТЭО в анамнезе	2
Сосудистое заболевание; Перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Примечание к таблице 1. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; СД – сахарный диабет; ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТЭО – тромбоэмболические осложнения.

Из-за большей чувствительности шкала CHA₂DS₂-VAS_c в сравнении со шкалой CHADS₂ лучше исключает пациентов с низким риском и позволяет не назначать им ОАК, но по-прежнему не учитывает значительную долю таких пациентов [127]. J.-Y. Chen и соавт провели мета-анализ 8 исследований, сравнивающих диагностические показатели CHADS₂ и CHA₂DS₂-VAS_c при прогнозировании ИИ или системной эмболии при ФП: для шкалы CHADS₂ C-statistic 0.683, а для шкалы CHA₂DS₂-VAS_c – 0.673, и выявили, что у обеих

шкал примерно одинаковая прогностическая мощность, но шкала CHA₂DS₂-VAS_c лучше выявляет пациентов с низким риском ТЭО [59].

В 2013 г. Singer D. и соавт. разработали новую модель прогнозирования инсульта при ФП ATRIA (табл.2), которая включала в себя возраст в 4х градациях, предшествующий ИИ, женский пол, СД, ХСН, АГ, протеинурию и СКФ <45 мл/мин на 1,73 м² или терминальную почечную недостаточность (таблица 2). Количество баллов для пациентов без предшествующего ИИ/ТЭО варьирует от 0 до 12 баллов, а для пациентов с ИИ/ТЭО в анамнезе – от 7 до 15 баллов. Сумма баллов от 0 до 5 соответствует низкому риску ТЭО, 6 баллов – среднему риску, а от 7 до 15 баллов – высокому риску. По данным исследователей прогностическая мощность данной шкалы выше, чем у шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VAS_c [158].

Таблица 2. Шкала ATRIA [158].

Факторы риска	Баллы при отсутствии инсульта в анамнезе	Баллы при наличии инсульта в анамнезе
Возраст, лет:		
≥ 85	6	9
75 – 84	5	7
65 – 74	3	7
< 65	0	8
Женский пол	1	1
СД	1	1
ХСН	1	1
АГ	1	1
Протеинурия	1	1
СКФ <45 мл/мин/1,73м ² или терминальная стадия ХПН	1	1

Примечание к таблице 2. СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертония; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

В 2015 г. была разработана шкала ABC-stroke (рисунок 3), в которой помимо клинических данных (возраст и анамнез ТЭО) учитывался уровень таких биомаркеров, как высокочувствительный тропонин и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида. Oldgren J. и соавт. сравнили данную шкалу со шкалами CHA₂DS₂-VASc и ATRIA. Прогностическая мощность шкалы ABC-stroke была выше, чем у шкалы CHA₂DS₂-VASc (C-statistic 0,65 и 0,60, соответственно), а также выше, чем у шкалы ATRIA (C-statistic 0,61) [142].

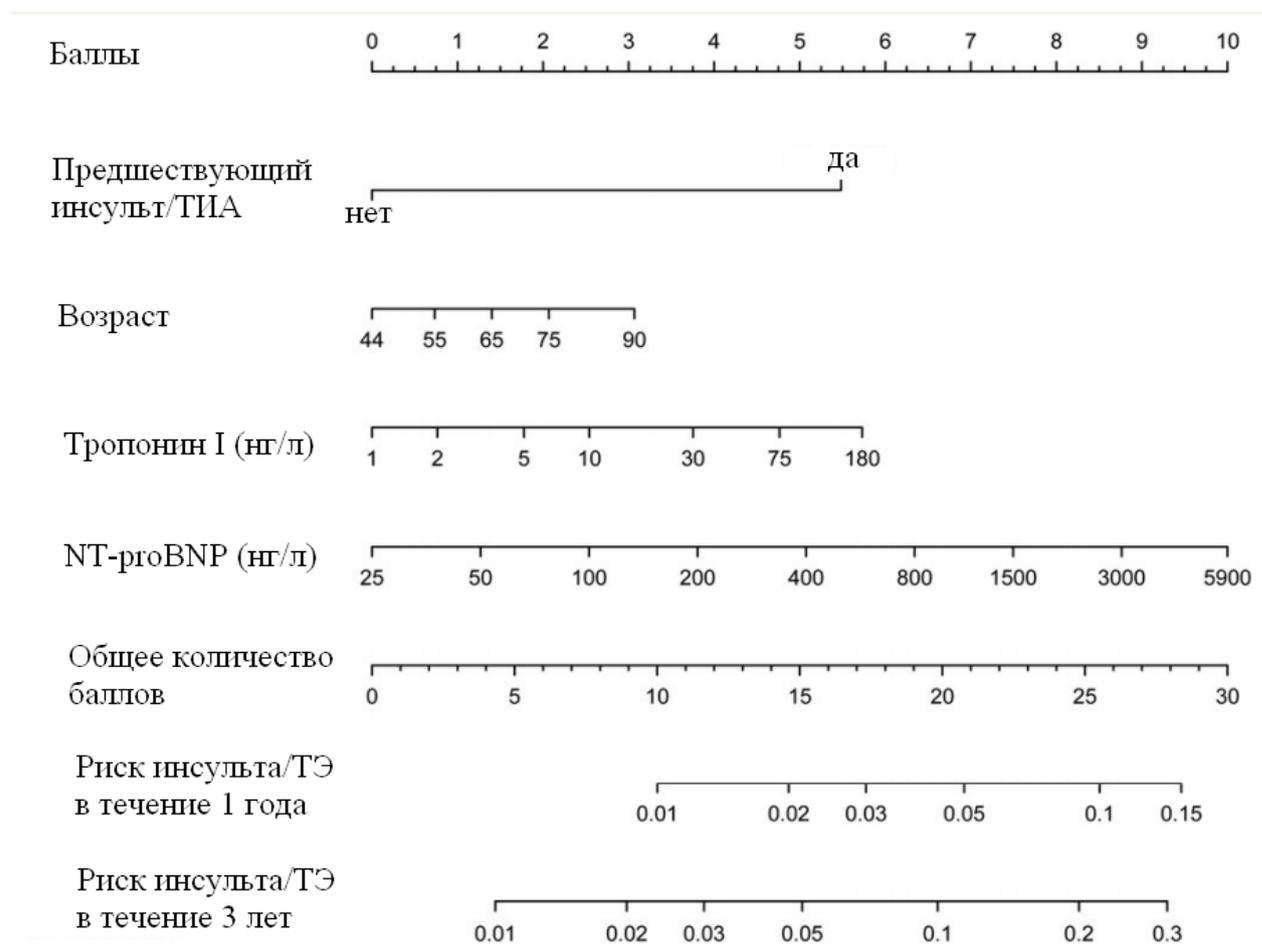


Рисунок. 3. Шкала ABC-stroke [104].

Определение уровня сывороточного тропонин-I, СРБ и NT-проBNP может дать дополнительную информацию для определения риска ТЭО. Но эти

показатели, даже в сочетании со шкалой CHA₂DS₂-VAS_c, не в полной мере учитывают риск инсульта, связанного с неклапанной ФП [104].

Доступность показателей гиперкоагуляционного состояния, в свою очередь, может иметь особую ценность для пациентов, отнесенных к категории умеренного риска, например, выявление высокого уровня фактора Виллебранда может отнести таких пациентов к высокому риску [128].

Таким образом, для снижения риска ТЭО, повышения эффективности антикоагулянтной терапии и снижения риска кровотечений требуется разработка принципиально новых моделей прогнозирования ТЭО у пациентов с неклапанной ФП.

1.5. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия

Более 20 лет назад по результатам исследования SPAF III Zabalgoitia M и соавт. выявил, что наличие тромбоза УЛП является независимым предиктором ТЭО и повышает риск этих осложнений в 2,5 раза ($p = 0.04$) [183]. В последнее время проводятся исследования с целью поиска предикторов тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП.

Следует учитывать тот факт, что не каждый случай тромбоза УЛП приводит к тромбоэмболии, т. е. нельзя отождествлять понятия тромбоза УЛП и ТЭО.

Среди предикторов тромбоза УЛП, представленных в современной литературе, можно выделить демографические, клинические, лабораторные, генетические и эхокардиографические.

К демографическим предикторам относится возраст пациентов: так, Затейщиков Д.А. и соавт. определили, что возраст старше 75 лет является независимым предиктором УЛП (ОШ = 1,64 на каждые 10 лет жизни; $p < 0.001$) [184]. А Голухова и соавт., в свою очередь, к факторам риска наличия тромбоза УЛП отнесли возраст старше 65 лет (ОР 2,1; 95% ДИ 4,5–7,8; $p=0,01$) [9].

Среди клинических факторов риска авторы научных работ выделяют форму ФП [2; 9; 115; 120; 177], ИБС [15], ХСН, ТЭО в анамнезе, СД [177], высокий риск ТЭО по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VAS_c [9; 47; 82; 187, 178]. В рамках изучения предикторов тромбоза УЛП у пациентов с ФП Karłon-Cieślicka A. и соавт. выявили прогностическую ценность персистирующей (ОШ 5,76; 95% ДИ 2,77 – 11,95; p<0.0001) и постоянной форм ФП (ОШ 13,02; 95%ДИ 5,30 - 32,00; p<0.0001) [115]. Голухова и соавт. изучали данные пациентов с неклапанной ФП без сопутствующей ИБС. К факторам риска наличия тромбоза УЛП ученые отнесли постоянную форму ФП (ОШ 6,13; 95% ДИ 1,48–25,47; p=0,03) и риск ТЭО по шкале по шкале CHA₂DS₂-VAS_c 5 баллов и более (ОШ 8,0; 95% ДИ 1,03–62,13; p=0,005) [9]. По данным Fukuda и соавт. у пациентов с неадекватной терапией ОАК дополнительным предиктором тромбоза УЛП является высокий риск по шкале CHADS₂ (ОШ 2.89; 95% ДИ 1.21–6.93; p=0,02) [82].

В научных публикациях имеются сведения о наличии статистически значимой связи таких лабораторных показателей, как уровень СРБ (r=0,45; p=0,029), повышение уровня NT-proBNP>75 пг/мл [2; 140; 144], а также снижение СКФ менее 56 мл/мин/1,73 м². Исследуя уровень коагуляционных и фибринолитических показателей крови у 204 пациентов с острым ишемическим инсультом, Окуяма Н и соавт. определили фибрин-мономер как независимый предиктор тромбоза УЛП (ОР 2,975; 95% ДИ 1,114 – 4,820; p=0,0214) [141]. В свою очередь, Choi SW и соавт. изучал влияние антитромбина III и среднего объема тромбоцитов на наличие тромбоза УЛП у пациентов с ФП. Согласно результатам проведенного исследования независимым предиктором тромбоза УЛП оказался лишь средний объем тромбоцитов (ОР 6,408; 95% ДИ 2,874-14,286) [60]. Wan H. И соавт. выполнили мета-анализ 21 исследования, оценивающих взаимосвязь между уровнем Д-димера и тромбозом УЛП. Результаты анализа продемонстрировали умеренную чувствительность (0,75 [95% ДИ: 0,65 – 0,83]) и специфичность (0,81 [95% ДИ: 0,59 – 0,93]) уровня Д-димера для

диагностики тромбоза УЛП [171]. Некоторые исследователи продемонстрировали повышение уровня растворимого Р-селектина у пациентов с ФП [62; 102].

Отечественные ученые, изучая генетические предикторы тромбоза УЛП, выявили, что наличие генотипа ТТ полиморфного маркера С(-224)Т гена фактора V в 2,42 раза повышает риск наличия тромба УЛП ($p = 0,041$) [184], а наличие генотипа ТТ полиморфного маркера С-426Тв 51,2 раза ($p = 0,02$) [15].

В современной литературе большое внимание уделяется изучению эхокардиографических факторов риска тромбоза УЛП. Наиболее часто авторы научных работ выделяют размеры ЛП, низкую ПСК, наличие СЭК, низкую ФВ и гипертрофию миокарда ЛЖ [2; 15; 132; 140]. В 2009 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного совместно белорусскими и российскими учеными: изучив данные 62 пациентов с персистирующей ФП, исследователи выявили, что риск тромбоза УЛП имеет прямую зависимость с размерами ЛП ($r=0,35$; $p=0,008$) и ЛЖ ($r=0,31$; $p=0,02$) и обратную зависимость с ПСК ($r=-0,66$; $p=0,028$) и ФВ ЛЖ ($r=-0,36$; $p=0,007$). Кроме того, риск тромбоза УЛП повышается при наличии СПЭК ($r=0,57$; $p=0,000003$) [2]. В ходе небольшого исследования, проведенного Зотовой И.В. и соавт., выявлено, что с тромбозом УЛП независимо связано снижение ПСК менее 20 см/с (ОШ 29,17; 95% ДИ 2,32 - 366,85; $p=0,009$) [15]. Японскими учеными при анализе большей группы пациентов (543 пациента с ФП перед планируемой РЧА) было обнаружено, что увеличение объема ЛП \geq 50 мл и снижение ФВ $<$ 56% достоверно связаны с увеличением частоты тромбоза УЛП [140]. По результатам исследования, выполненного в Италии, авторы отнесли к предикторам тромбоза УЛП увеличенный диаметр ЛП (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,04–1,26; $p = 0,006$) и увеличенный объем ЛП (ОШ 1,02; 95% ДИ 1,01–1,03; $p = 0,001$) [187]. Tang R и соавт. подтвердил влияние размера ЛП на тромбоз УЛП у пациентов с непароксизмальной ФП. Мультивариантный анализ

показал, что $ЛП \geq 42,5$ мм является независимым фактором риска тромбоза УЛП (ОШ 2,77; 95% ДИ 1,17 – 6,57; $p=0,021$) [166]. Wysokinski WE и соавт. утверждает, что СПЭК повышает риск тромбоза УЛП в 4,35 раза ($p=0,005$) [177]. В исследовании Fukuda и соавт. наличие СПЭК также было ассоциировано с тромбозом УЛП (ОШ 79,4; 95% ДИ 3,8-1679) [82]. Подобные результаты были получены Yamamoto M и соавт. в ходе проспективного исследования, включавшего данные 633 пациентов с ФП. Мультивариантный анализ показал, что с формированием тромба в УЛП независимо ассоциируются СПЭК ($p=0,02$) [178].

Американские исследователи у 52 (15,6%) из 334 пациентов с ФП обнаружили тромб в УЛП, и определили, что индекс объема ЛП ≥ 28 мл/м² (ОШ 1,02; $p = 0,018$) и ФВ ЛЖ $\leq 55\%$ (ОШ 1,02; $p = 0,05$) значительно повышают риск тромбоза УЛП. А при отношении ФВ ЛЖ к индексу объема ЛП $\leq 1,5$ в 100% случаев встречается тромбоз УЛП [47].

С появлением новых современных методов ультразвуковой диагностики появляются новые предикторы тромбоза УЛП. Так, Kurczynska K. и соавт. изучал взаимосвязь между тромбозом УЛП и эхокардиографическими показателями: в ретроспективное исследование было включено 87 пациентов с ФП, и мультивариантная модель показала, что ФВ ЛЖ (ОШ 0,94; 95%ДИ 0,91 – 0,98; $p=0.002$), продольная систолическая деформация ЛП (ОШ 0,89; 95%ДИ 0,82 – 0,98; $p=0.02$), ранняя диастолическая (ОШ 5,3; 95%ДИ 1,5 – 18,3; $p=0.008$) и систолическая скорости деформации ЛП (ОШ 0,14; 95%ДИ 0,02 – 0,96; $p=0.045$) были независимо связаны с наличием тромба в УЛП [124].

В меньшей степени изучена роль ремоделирования ЛЖ в тромбообразовании при неклапанной ФП. Kishima H и соавт. изучили 230 пациентов с ФП, принимавших варфарин и выявили, что гипертрофия ЛЖ (ОШ 5,591; 95 % ДИ 1,618–19,316; $p = 0,0065$) независимо связана с тромбозом УЛП [120]. Также Boyd AC и соавт. утверждает, что масса миокарда ЛЖ способна прогнозировать наличие тромбоза УЛП у пациентов с

персистирующей ФП: из 165 пациентов с персистирующей ФП у 36 (21,8%) был обнаружен тромб УЛП. В ходе множественного логистического регрессионного анализа единственным независимым предиктором тромба был индекс массы миокарда ЛЖ ($P < 0,001$) [54].

Некоторым пациентам, в силу особенностей техники проведения ЧпЭхоКГ или наличия противопоказаний, выполнение исследования не представляется возможным. В связи с этим целесообразным является определение пациентов, которые могут иметь тромбоз ЛП или СПЭК, основываясь на клинических данных и результатах трансторакальной ЭхоКГ [168].

1.6. Типы ремоделирования миокарда левого желудочка и их возможная связь с тромбозом ушка левого предсердия

Многие сердечно-сосудистые заболевания приводят к ремоделированию ЛЖ, классификация которого представлена на рисунке 4.



Рисунок. 4. Классификация Европейской ассоциации кардиологов в оценке степени ремоделирования ЛЖ по относительной толщине стенки ЛЖ и массе миокарда ЛЖ (RobertoM. Lang, 2006).

Формула расчета относительной толщины миокарда ЛЖ:

$$RWT=2*PWTd/LVDD,$$

где PWTd – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, LVDD – диастолический диаметр ЛЖ.

Формула расчета массы миокарда ЛЖ:

$$MM_{\text{ЛЖ}}=0,8*[1,04((КДР_{\text{ЛЖ}}+ТЗС_{\text{ЛЖ}}+ТМЖП)^3-КДР_{\text{ЛЖ}}^3)+0,6,$$

где КДР_{ЛЖ} – конечный диастолический размер ЛЖ, ТЗС_{ЛЖ} – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.

Формула расчета индекса массы миокарда ЛЖ:

$$ИММ_{\text{ЛЖ}}=MM_{\text{ЛЖ}}/ППТ$$

По данным литературы ремоделирование ЛЖ наиболее изучено у пациентов с артериальной гипертонией, ИБС, ХСН и клапанной патологией. В последнее время появляются данные о взаимосвязи типа ремоделирования ЛЖ с ФП и риском тромбоза УЛП [169].

Ряд исследований подтверждает, что у пациентов с ФП чаще встречается гипертрофия ЛЖ [23; 35; 86; 154]. Сердечная Е.В. и соавт. в ходе небольшого исследования выявили статистически значимую взаимосвязь между ишемическим инсультом, тромбозом УЛП и гипертрофией ЛЖ у пациентов с ФП ($p = 0,014$) [28]. Kishima Н и соавт. отнесли к дополнительным эхокардиографическим факторам риска тромбоза УЛП гипертрофию ЛЖ [120]. Подобный результат получил Boyd АС и соавт. в 2013 г., изучая предикторы тромбоза у 165 пациентов с персистирующей ФП: в результате множественной логистической регрессии увеличенный индекс массы ЛЖ был определен как наиболее существенный предиктор тромбоза УЛП [54]. Анализ данных пациентов, включенных в исследование AFFIRM, у которых были доступны эхокардиографические показатели, обнаружил, что гипертрофия ЛЖ представляет собой независимый предиктор ТЭ при ФП. Кроме того, концентрическая гипертрофия ЛЖ повышает риск смертности в 1,5 раза (ОР 1,53; 95% ДИ 1,11–2,12; $p 0,009$) [43].

Yuta Seko и соавт., в свою очередь, изучали взаимосвязь между ФП и разными типами ремоделирования ЛЖ. По их данным у пациентов с эксцентрической гипертрофией распространенность ФП выше (16,8%), чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (10,4%), концентрическим ремоделированием (10,5%) и концентрической гипертрофией (14,8%), $p < 0,0001$ [154]. Другая группа ученых из Японии выявила улучшение функции ЛЖ у 30 пациентов с персистирующей ФП через 6 месяцев после успешной РЧА: отмечалось увеличение средней ФВ ЛЖ с $56.8 \pm 9.8\%$ до 65.1 ± 9.1 ($p < 0.0001$) [138]. Tian H. и соавт. провели ретроспективное исследование, изучив данные 394 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ФП. Исследование продемонстрировало, что пациенты с ГКМП и ФП имели больший диаметр ЛП, возраст и индекс ремоделирования ЛЖ, чем пациенты с ГКМП без ФП [167].

В меньшей степени изучена взаимосвязь между конкретным типом ремоделирования ЛЖ и тромбозом УЛП у пациентов с ФП. Одно из исследований, проведенное в Японии, показало, что у пациентов с эксцентрической гипертрофией распространенность ФП выше (16,8%), чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (10,4%), концентрическим ремоделированием (10,5%) и концентрической гипертрофией (14,8%), $p < 0,0001$ [154].

Для пациентов с ФП, как правило, характерна дилатация полости ЛП. По данным исследования AFFIRM пациенты с ФП и с большим ЛП имели высокий ИММЛЖ и низкую ФВ ЛЖ [43]. Как упоминалось выше, низкая ФВ и гипертрофия ЛЖ зачастую являются предикторами тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП. При этом наличие двух этих факторов характеризует систолическую дисфункцию, которая, в свою очередь, чаще всего отмечается при эксцентрической гипертрофии. Следовательно, можно предположить наличие связи между эксцентрической ГЛЖ и тромбозом УЛП.

Мы не встретили в доступной литературе работ, посвященных оценке типов геометрии ЛЖ в качестве предикторов тромбоза УЛП. Таким образом, с целью оптимизации профилактических мер ТЭО и лечения пациентов с ФП требуется более детальное изучение связи типов ремоделирования ЛЖ с развитием ФП и тромбозом УЛП.

1.7. Профилактика тромбоэмболических осложнений и тромболизис: оральная антикоагулянтная терапия

Главным аспектом лечения пациентов с неклапанной ФП является профилактика ТЭО, что обеспечивается назначением ОАК. Согласно клиническим рекомендациям ВНОА для профилактики ТЭО ОАК должны быть назначены всем мужчинам, у которых риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VAS_c 2 и более баллов, и всем женщинам, у которых риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VAS_c 3 и более баллов. При этом у мужчин с риском ТЭО 1 балл, а у женщин с риском ТЭО 2 балла вопрос назначения ОАК должен быть обязательно рассмотрен [24]. Необходимо помнить о том, что низкий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VAS не может достоверно исключить тромбоз УЛП, что отражено в исследовании Huang J. И соавт: у 14 (1,9%) из 728 пациентов с 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VAS был выявлен тромбоз УЛП [109]. При этом данный факт не ставит под сомнение важность назначения ОАК. Анализ материалов регистра GARFIELD-AF показал, что у пациентов с впервые выявленной неклапанной ФП ОАК снижают риск смерти и ТЭО на 38% [79].

В настоящее время известно три группы ОАК: антагонисты витамина К, прямые ингибиторы фактора свертывания II (тромбина) и прямые ингибиторы фактора свертывания Ха.

1. Антагонисты витамина К являются антикоагулянтами непрямого действия. К этой группе препаратов относятся варфарин, фениндион и аценокумарол, но наиболее широко применяется варфарин. Механизм действия этих препаратов заключается в ингибировании витамин-К-

редуктазы, что, в свою очередь, предотвращает восстановление его активной формы и, как следствие, нарушает синтез факторов свертывания II, VII, IX, X.

2. К группе прямых ингибиторов тромбина относится дабигатрана этексилат. В ходе коагуляции тромбин превращает фибриноген в фибрин, а угнетение активности тромбина предотвращает образование тромба.

3. К группе прямых ингибиторов фактора свертывания Ха относятся ривароксабан, аписабан и эдоксабан (последний не зарегистрирован в Российской Федерации на момент написания диссертации). Препараты данной группы блокируют превращение протромбина в тромбин, предотвращая образование тромбина и тромбов.

К сожалению, прием адекватной терапии ОАК не исключает образование тромбов в УЛП у пациентов с неклапанной ФП, при этом частота тромбоза на фоне приема различных ОАК по данным разных авторов сильно различается. В метаанализе Zhang с соавт. продемонстрировал отличие по частоте тромбоза УЛП у пациентов, не принимавших ОАК/принимавших субтерапевтические дозы АВК и принимавших терапевтические дозы ОАК – 5-27% и 0,5-8,3%, соответственно. Несмотря на то, что у пациентов, принимавших прямые ОАК и терапевтические дозы АВК, частота выявления тромбоза УЛП ниже, чем у пациентов без адекватной антикоагулянтной терапии, риск тромбообразования все же имеется. В ряде исследований отмечается более низкая частота выявления тромбоза УЛП на фоне приема прямых ОАК, чем на фоне приема АВК. Так, в метаанализе 15 исследований, выполненном китайскими учеными, сравнивались разные стратегии антикоагулянтной терапии и была выявлена более низкая частота выявления тромбоза УЛП на фоне прямых ОАК по сравнению с АВК (ОШ: 0,59, 95% ДИ: 0,42–0,84). В то же время не обнаружено значительной разницы по частоте тромбоза УЛП на фоне приема дабигатрана, ривароксабана и аписабана [180].

В настоящее время не существует единого мнения по выбору тактики лечения тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП. Как правило, врачи опираются на собственный опыт растворения тромбов у таких пациентов и

опыт своих коллег. В случае обнаружения тромба в УЛП у пациентов, не получавших ОАК, назначается данная группа препаратов. В ретроспективное исследование Fleddermann и соавт. были включены 33 пациента с тромбозом УЛП без предшествующей антикоагулянтной терапии – у 15 из 16 пациентов, у которых был выполнен контроль ЧпЭхоКГ, отмечался лизис тромба [78]. Еще одним вариантом является смена одного ОАК на другой. В японском исследовании тромбоз УЛП был выявлен у 18 (4,4%) пациентов, у 16 была произведена смена ОАК, из них у 14 (87,5%) пациентов было зафиксировано растворение тромбов [99]. При отсутствии возможности перевода пациента с АВК на прямые ОАК допустимо повышение целевого уровня МНО до 3,0 – 3,5. Такая тактика была применена у трех пациентов в ретроспективном исследовании Frenkel и соавт.: у каждого из них отсутствовал тромб в УЛП по результатам контрольной ЧпЭхоКГ [81].

К настоящему времени проведено лишь одно проспективное исследование, целью которого было изучение способности прямого ОАК, а именно ривароксабана, растворять тромбы УЛП у пациентов с неклапанной ФП или трепетанием предсердий – X-TRA. В 2016 г. были опубликованы результаты этого исследования: анализ растворения тромбов УЛП на фоне приема ривароксабана в дозе 20 или 15 мг в течение 6-8 недель показал недостаточную эффективность этого препарата, т. к. лизис тромба отмечался у 22 (41,5%) из 53 пациентов. Данные регистра CLOT-AF продемонстрировали растворение тромбов УЛП у 60 (62,5%) из 96 пациентов на фоне терапии разными препаратами из группы АВК [130]. В исследовании EMANATE в группе пациентов, принимавших апиксабан лизис тромба отмечался у 12 (52,2%) из 23 пациентов, которым был проведен контроль ЧпЭхоКГ, а в группе пациентов, получавших гепарин/варфарин – у 10 (55,6%) из 18 пациентов [74].

Согласно отечественным и европейским рекомендациям, контроль ЧпЭхоКГ для оценки эффективности проводимой терапии следует не ранее, чем через 3 недели [24; 119]. А Зотова И.В. и соавт., в свою очередь, отмечают

необходимость более длительной терапии: у 14 пациентов лизис тромба отмечался лишь через 8 – 24 недели [15].

Следует отметить, что авторы отечественных рекомендаций делают акцент на нецелесообразности назначения препаратов ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики инсульта у пациентов с ФП в силу их неэффективности и риска кровотечений, сходного с ОАК. Кроме того, при наличии явных противопоказаний к назначению ОАК следует рассмотреть второй способ профилактики ТЭО – имплантацию окклюдера УЛП [24].

Таким образом, анализ литературы показал, что стратификация риска ТЭО требует доработки и поиска новых факторов риска, которые повысят чувствительность и специфичность модели прогнозирования. Прогностическое значение предикторов тромбоза УЛП у пациентов неклапанной ФП имеет большую практическую ценность и требует дальнейшего изучения, так как имеющиеся к настоящему времени данные недостаточны и зачастую противоречивы. Вместе с тем в литературе нет развернутого представления о взаимосвязи тромбоза УЛП с различными типами ремоделирования ЛЖ, что дает основание для детального изучения этого вопроса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, группа исследуемых пациентов

Ретроспективное исследование выполнено на клинической базе филиала Томского НИМЦ РАН Тюменского кардиологического научного центра. Данные пациентов были взяты из базы данных «Регистр результатов чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621476), которая ведется с 2014 г. по настоящее время. В исследование были включены пациенты, госпитализированные в ТКНЦ с 2014 по 2017 гг. с целью проведения плановой кардиоверсии или радиочастотной абляции по поводу ФП.

Всего за вышеуказанный период с использованием ЧпЭхоКГ обследовано 638 человек, получавших стационарное лечение, из них 44 – с тромбозом УЛП, и 594 – без тромбоза УЛП (рисунок 5).



Рисунок.5. Дизайн исследования.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины любого возраста

2. Фибрилляция предсердий (пароксизмальная и персистирующая) неклапанной этиологии, длительностью более 30 секунд, подтвержденная данными ЭКГ (или суточного ЭКГ-мониторирования).
3. Включение в «Регистр результатов чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621476), наличие протокола ЧПЭхоКГ в истории болезни.
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Клапанная патология сердца,
2. Хроническая ревматическая болезнь сердца,
3. Механические протезы клапанов сердца,
4. Онкологические заболевания и тяжелая сопутствующая экстракардиальная патология,
5. Противопоказания к плановой ЭИТ и РЧА (в т.ч. постоянная форма ФП, когда совместно пациентом и врачом принято согласованное решение не осуществлять попытки восстановления синусового ритма).

Всем пациентам проведены следующие методы обследования:

1. Объективный осмотр
2. Лабораторные анализы.
3. Инструментальные методы исследования (стандартная ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, ЧпЭхоКГ)

Диагнозы ФП, ИБС, АГ, ХСН, нарушения углеводного обмена, патологии щитовидной железы, ХБП, ТЭО устанавливались в соответствии с клиническими рекомендациями [11; 17; 18; 24; 25; 32].

Форму ФП устанавливали в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению ФП [24]. Выделяли пароксизмальную и персистирующую формы ФП.

У каждого пациента произведена оценка риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VAS_c и риска кровотечений по шкале HAS-BLED [24].

От результатов ЧпЭхоКГ зависела дальнейшая тактика лечения: пациентам группы II (594 человека) выполнялась плановая кардиоверсия или катетерная абляция, пациентам группы I (44 человека) проводилась консервативная терапия.

2.2 Лабораторные методы исследования

1. Общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, цветного показателя, гематокрита, MCV, MCH, тромбоцитов, лейкоцитов, эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов на автоматическом анализаторе MindrayBC-5800 (Китай) и СОЭ ручным методом по Панченкову.

2. Биохимический анализ крови с определением следующих показателей: глюкоза, мочевины, креатинина, билирубин общий, билирубин прямой, мочевая кислота, АСТ, АЛТ, КФК, КФК-МВ, общий белок, калий, кальций ионизированный, СРБ, общий холестерин, Хс-ЛПВП, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, триглицериды, ИА, СКФ по формуле Кокрофта-Гаулта, СКФ-MDRD на автоматическом анализаторе MindrayBC-480 (Китай) и гликированный Hb на анализаторе BioRad-D10 (США), кальций ионизированный на анализаторе Roche Omni C (Германия).

3. Определение уровня в крови следующих показателей: тиреотропный гормон (ТТГ), Т4 свободный, антитела к тиреопероксидазе, СА-125 для женщин старше 40 лет и ПСА общий для мужчин старше 40 лет на автоматическом иммунохимическом анализаторе Immulite-1000 (США).

4. Определение МНО и фибриногена на коагулометре Destiny Plus (Ирландия), времени свертываемости крови ручным методом по Мас-Магро.

2.3 Инструментальные методы исследования

1. С целью определения ритма сердца, выявления нарушения проводимости, ишемических изменений всем пациентам выполнялась стандартная ЭКГ (рис. 6). Исследование ЭКГ проводили на аппарате на аппарате Поли-спектр в кабинете функциональной диагностики, либо в палате. Запись ЭКГ выполнялась в положении пациента лежа на спине в стандартных, усиленных от конечностей и грудных отведениях. Протокол ЭКГ включал следующие показатели (рисунок 6): ритм, интервал RR (мс), ЧСС, длительность зубца Р (на синусовом ритме), интервал PR (мс) (на синусовом ритме), QRS (мс), QT (мс), QT скорректированный (мс), наличие нарушений ритма и проводимости сердца (экстрасистолия, нарушения проводимости).

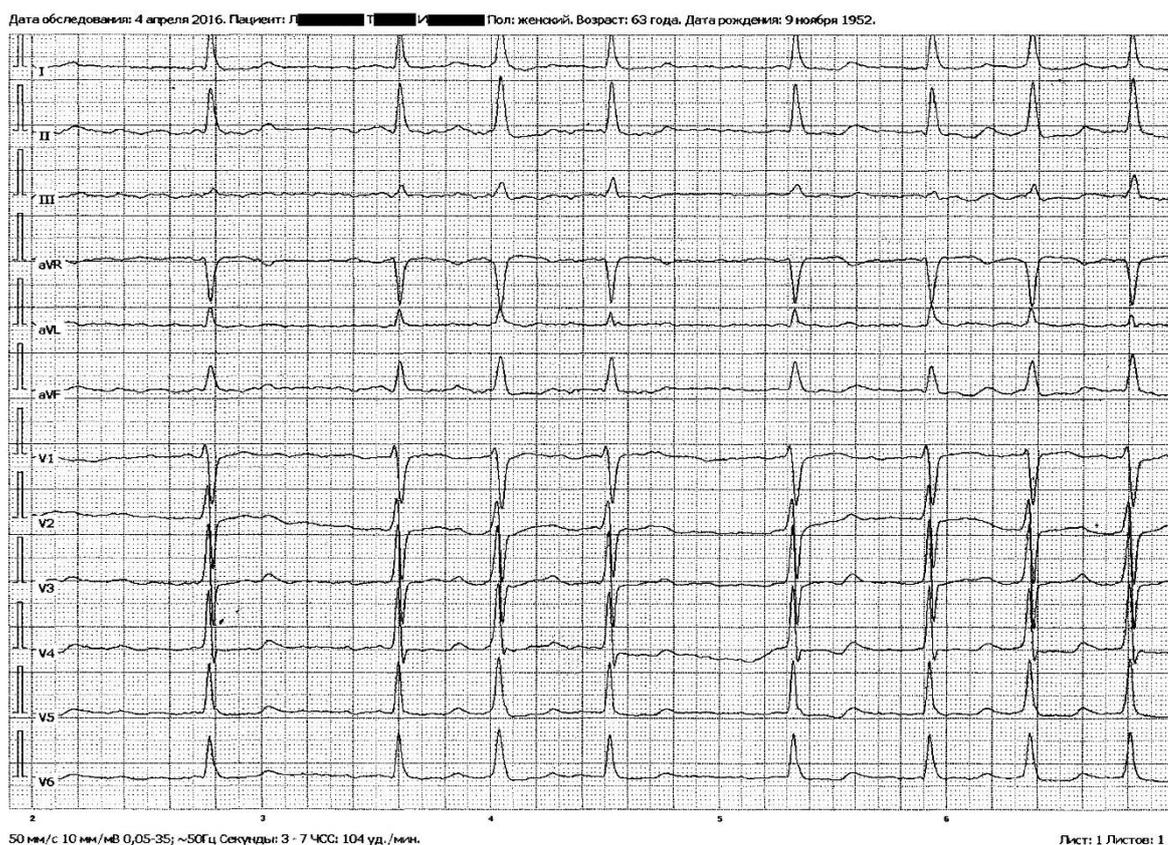


Рисунок. 6. Стандартная ЭКГ.

2. С целью оценки структуры и гемодинамики сердца каждый пациент был направлен на трансторакальную ЭхоКГ, которая проводилась на аппаратах General Electric “Vivid E9” и General Electric “Vivid S70” с мультисекторным датчиком (частота 2,5-5,0 МГц).

Исследование выполнялось в положении пациента лежа на левом боку спиной к исследователю или на спине. В протокол исследования (рисунок 7) входили следующие показатели: диаметр (мм) и его индекс ($\text{мм}/\text{м}^2$) аорты, ЛП ($\text{мм}/\text{м}^2$), правого предсердия (ПП), легочной артерии, объем (мл) и индекс объема ($\text{мл}/\text{м}^2$) ЛП, ПП, ПЖ, КСД и КДД (мм) левого желудочка (ЛЖ) и его индекс ($\text{мм}/\text{м}^2$), диаметр межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ в диастолу их индексы (мм и $\text{мм}/\text{м}^2$, соответственно), ММ ЛЖ (г) и её индекс ($\text{г}/\text{м}^2$), ФВ ЛЖ (%); наличие аневризмы и дополнительной хорды ЛЖ, относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС) с последующим определением типа геометрии ЛЖ по классификации, представленной на рис. 4, оценка состояния клапанного аппарата сердца, при наличии патологии: степень регургитации, градиент давления на клапанах, оценка кинеза миокарда: размер асинергии, индекс асинергии.

ТЮМЕНСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
- филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук»
Тел. +7(3452) 68-14-14
www.infarkta.net
E-mail: cardio-tmn@tnimc.ru



Тюмень, ул. Мельникайте, 111
Тел.: +7 (3452) 68-42-68
www.ehoton72.ru
info@ehoton72.ru

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ от «12» октября 2015 г.

Пациент М■■■■ В■■■■ Н■■■■ ID 62296
Пол мужской Рост 190 см см Вес 100 кг кг ППТ 2,2973 м² Возраст 56

СОКРАЩЕНИЯ: ППТ – площадь поверхности тела; АО – аорта; незнач – незначительная; умерен – умеренная; выр – выраженная; ЛП – левое предсердие; ОЛП – объем левого предсердия; КДД – конечно-диастолический диаметр левого желудочка; КСД – конечно-систолический диаметр левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка; ММ – масса миокарда; КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО – конечно-систолический объем левого желудочка; ЛА – легочная артерия; ПП – размер правого предсердия; VE – скорость раннего диастолического наполнения; VA – скорость позднего диастолического наполнения; Tdес – время замедления пика E; Пл.отв. – площадь отверстия клапана; СДЛА – среднее давление в легочной артерии, КИМ – комплекс интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Структура	М/В-режим,	В режим	Индекс		Норма индекса	Дилатация	Гипертрофия	Склероз
Ед. измер.	Мм	мл	мм/м ²	мл/м ²				
АО	38 -36		16,5			Незнач		Есть
ЛП	40		17,4	0	≤ 15-23мм/м ² < 34мл/м ²			
ПЖ	28		12,2					
ЛА	24		10,4					
ПП	N	45 мл	0	19,6	муж.15-23, жен.17-25мм/м ²			
КДД/ КДО	52		22,6	0	муж.22-31, жен.24-32 мм/м ² 35-75 мл/м ²			
КСД/ КСО	34			0	≤ 30 мл/м ²			
МЖП	11 -12						Незнач	
ЗСЛЖ	10 -11							
ММ	212		92,28					
ФВ	63		Тип ремоделирования: Нормальная геометрия ЛЖ					
ОТС	0,4	Кинез миокарда: аритмия						

Размер асинергии ЛЖ: 0%; Индекс асинергии: 1
Сократительная функция ЛЖ в покое: удовлетворительная
Аневризма: нет Тромб: нет
Диастолическая функция ЛЖ: диастолическая функция ЛЖ не нарушена

КЛАПАНЫ:	Фиброз/ склероз	Кальциноз	Дисфункция/ пролабирование	Регургитация степень	Стеноз				
					Градиент, мм рт.ст.		П отв.	степень	
					Пик.	Сред.			
Аортальный									
Митральный				1					
Трехстворчатый				1					
Легочной артерии									
Папиллярные мышцы			Толщина КИМ общей сонной артерии (правой/левой) 0,8 мм -1,2/0,8 мм -1,4 + в бифуркации гемодинамически незначимая АСБ						
Аортальное кольцо			Наличие АСБ в общей сонной артерии (правой/левой) есть/есть						
Митральное кольцо									

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Повышение эхоплотности стенок аорты, незначительная дилатация ее корня. Дисфункция атриовентрикулярных клапанов, гемодинамически незначимая. Размеры полостей не изменены. Незначительная гипертрофия миокарда базального отдела МЖП. Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная. Добавочная хорда в полости ЛЖ.

Врач К■■■■

Рисунок.7. Протокол трансторакальной ЭХОКГ

3. Для исключения тромбоза УЛП проводили ЧпЭхоКГ на аппаратах General Electric “Vivid E9” и General Electric “Vivid S70” с транспищеводным датчиком с оценкой наличия тромбоза УЛП, наличия феномена спонтанного эхоконтрастирования (СПЭК) и скорости в УЛП перед планируемым проведением РЧА или ЭИТ (рисунок 8). Исследование проводилось натошак

2.4 Методы статистического анализа материала.

Данные из электронных историй болезни пациентов вносились в базу данных Excel. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ IBM SPSS. Результаты представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения количественных признаков, а в случае ненормального распределения – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). Оценку соответствия распределения нормальному закону проводили критерием Колмогорова-Смирнова. Значимость различий в двух группах при нормальном распределении количественных данных определяли t-критерием Стьюдента, при другом распределении критерием Манна-Уитни. При сравнении качественных признаков использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Для прогнозирования тромбоза УЛП была выполнена логистическая регрессия. Оценка качества прогностической модели, расчет ее чувствительность и специфичность проводился с использованием ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC). Проверки стабильности и надежности модели выполнена с помощью метода бутстреп с генерацией 1000 псевдовыборок. Значимыми считались различия показателей при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 638 пациентов с диагнозом неклапанная ФП, которым было проведено ЧпЭхоКГ перед планируемыми ЭИТ или РЧА. Общая клиническая характеристика пациентов: возраст от 24 до 84 лет, средний возраст $57,6 \pm 9,1$ лет, 238 женщин (37,3%) и 400 мужчин (62,7%). С ИБС – 344 пациента (53,9%), перенесенным ИМ – 30 (4,7%), АГ – 512 (80,3%), ХСН от 1 до 3 ФК – 59 (9,2%).

Среди этих пациентов было 44 пациента с тромбозом УЛП (группа 1) и 594 пациента без тромбоза УЛП (группа 2) по данным ЧпЭхоКГ.

3.1. Клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели, ассоциированные с тромбозом УЛП

3.1.1. Сравнительный анализ клинических данных в зависимости от наличия тромба в УЛП

Был выполнен сравнительный анализ клинических характеристик обеих групп исследуемых пациентов (табл.3).

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза УЛП

Показатель	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=594)	p
Средний возраст, лет (M±SD)	58,7±7,1	55,9±9,1	0,090
Пол:			
- мужской, n (%)	30 (68%)	370 (62%)	0,435
- женский, n (%)	14 (32%)	224 (38%)	
ИМТ	33,9±6,0	31,1±5,3	<0,001*
Ожирение:			
- нет, n (%)	14 (32%)	262 (44%)	<0,001*
- I степень, n (%)	9 (20%)	205 (35%)	
- II степень, n (%)	16 (36%)	89 (15%)	
- III степень, n (%)	5 (11%)	38 (6%)	
АГ, n (%)	42 (95%)	470 (79%)	0,009*
ИБС, n (%)	31 (70%)	313 (53%)	0,023*
ИМ, n (%)	4 (9%)	26 (4%)	0,145

Продолжение таблицы 3.

ФК стенокардии напряжения:			
- нет, n (%)	27 (61%)	465 (78%)	<0,001*
- I, n (%)	1 (2%)	35 (6%)	
- II, n (%)	11 (25%)	88 (15%)	
- III, n (%)	5 (11%)	6 (1%)	
ХСН застойная, n (%)	10 (23%)	49 (8%)	0,004*
ФК ХСН (NYHA):			
- 0, n (%)	2 (5%)	78 (13%)	0,022*
- I, n (%)	9 (20%)	128 (22%)	
- II, n (%)	25 (57%)	348 (59%)	
- III, n (%)	8 (18%)	40 (7%)	
ХБП, n (%)	3 (7%)	17 (3%)	0,153
ТЭО в анамнезе, n (%)	2 (5%)	24 (4%)	0,698
Форма ФП:			
- пароксизмальная, n (%)	14 (32%)	398 (67%)	<0,001*
- персистирующая, n (%)	30 (68,2%)	196 (33,0%)	
СД 1 и 2 типов, n (%)	4 (9%)	47 (8%)	0,772
Патология ЩЖ:			
- гипотиреоз, n (%)	9 (20%)	53 (8,9%)	0,042*
- эутиреоз, n (%)	6 (14%)	51 (8,6%)	
- тиреотоксикоз, n (%)	0	1 (0,2%)	
ВБНК, n (%)	4 (9%)	33 (6%)	0,312
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VAS _c (M±SD)	2,1±1,1	1,7±1,2	0,026*

Продолжение таблицы 3.

Распределение по баллам по шкале CHA ₂ DS ₂ -VAS _c :			
- 0 баллов, n (%)	1 (2,3%)	96 (16,1%)	0,117
- 1 баллов, n (%)	13 (29,5%)	191 (32,2%)	
- 2 баллов, n (%)	17 (38,6%)	176 (29,6%)	
- 3 баллов, n (%)	9 (20,5%)	90 (15,2%)	
- 4 баллов, n (%)	3 (6,8%)	31 (5,2%)	
- 5 баллов, n (%)	1 (2,3%)	7 (1,2%)	
- 6 баллов, n (%)	0	3 (0,5%)	
Средний балл по шкале HAS-BLED (M±SD):	1,4 ±0,7	1,2±0,8	0,155
Распределение по баллам по шкале HAS-BLED:			
- 0 баллов, n (%)	2 (4,6%)	106 (17,8%)	0,239
- 1 баллов, n (%)	28 (63,6%)	325 (54,7%)	
- 2 баллов, n (%)	13 (29,5%)	136 (22,9%)	
- 3 баллов, n (%)	1 (2,3%)	24 (4,1%)	
- 4 баллов, n (%)	0	3 (0,5%)	
САД, мм.рт.ст.	134,8±21,8	128,9±16,9	0,038*
ДАД, мм.рт.ст.	86,1±13,2	81,7±9,9	0,014*
ЧСС, в мин	82±20	75±18	0,010*

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Примечание к таблице 3: УЛП – ушко левого предсердия; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²); ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ФП – фибрилляция предсердий; ЩЖ – щитовидная железа; ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Пациенты с тромбозом УЛП не отличались от группы 2 по возрасту, полу: средний возраст был сходный, и в обеих группах преобладали мужчины. По частоте встречаемости ИМ, ХБП, ТЭО и СД достоверных различий не выявлено. Пациенты группы 1 статистически значимо чаще страдали АГ, при этом в этой группе было больше пациентов со стадией II и III, а также с риском ССО 4. Соответственно, средний уровень САД и ДАД был достоверно выше у пациентов с тромбозом УЛП. Частота встречаемости ИБС у пациентов

группы 1 была выше, чем у пациентов без тромбоза. Кроме того, у этих пациентов был выше ФК стенокардии напряжения. Среди пациентов группы 1 чаще наблюдались застойная ХСН и ожирение II и III степени.

Следует отметить, что в группе 1 чаще встречалась персистирующая форма ФП, закономерно, что и пульс у этих пациентов был чаще.

Риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VAS_c был выше у пациентов с тромбозом УЛП. При этом необходимо подчеркнуть, что в группе 1 было больше пациентов с высоким риском ТЭО (2 и более баллов для мужчин, 3 и более баллов для женщин) в сравнении с группой 2 (70,4% и 53,7%, соответственно, $p=0,032$), а в группе 2 – больше пациентов с низким риском ТЭО (0 баллов для мужчин и 1 балл для женщин) (16,5% и 2,3%, соответственно, $p=0,009$) (рисунок 9).

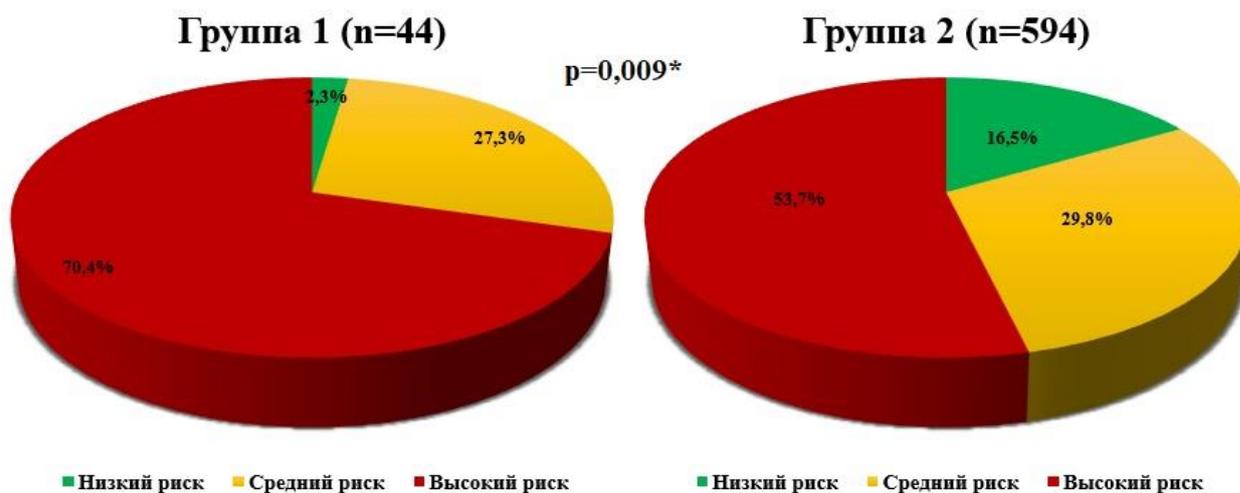


Рисунок. 9. Доля пациентов с низким (0 баллов), средним (1 балл) и высоким (≥ 2 баллов) риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VAS_c в группах пациентов с тромбозом УЛП и без тромбоза УЛП.

Примечание к рис. 9: ТЭО – тромбоемболические осложнения; УЛП – ушко левого предсердия.

Особого внимания заслуживает количество больных с низким и средним риском ТЭО в группе с тромбозом УЛП: 30% пациентов в этой группе имели 0 – 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VAS_c.

Что касается риска кровотечений, группы не различались по количеству баллов по шкале HAS-BLED.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что пациенты с тромбозом УЛП имели более тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний, а также более высокую частоту выраженного ожирения и патологии щитовидной железы, что подтверждает косвенную взаимосвязь этих нозологий с наличием тромбоза в УЛП.

3.1.2. Анализ медикаментозной терапии на догоспитальном этапе у пациентов с тромбозом УЛП и без него

Мы сравнили назначение сердечно-сосудистых препаратов на догоспитальном этапе у пациентов обеих групп (табл. 4).

Таблица 4. Анализ медикаментозной терапии

Препарат	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=594)	p
ААП:			
- без ААП, n (%)	23 (52,3%)	239 (40,2%)	0,287
- пропafenон, n (%)	1 (2,3%)	63 (10,6%)	
- амиодарон, n (%)	4 (9,1%)	75 (12,6%)	
- соталол, n (%)	3 (6,8%)	79 (13,3%)	
- аллапинин, n (%)	1 (2,3%)	20 (3,4%)	
- соталол+аллапинин, n (%)	7 (15,9%)	86 (14,5%)	
- этализин, n (%)	0	2 (0,4%)	
- флекаинид, n (%)	0	1 (0,2%)	
- дигоксин, n (%)	5 (11,3%)	29 (4,8%)	
Диуретики, n (%)	28 (64%)	243 (41%)	0,003*
Антагонисты кальция			
- дигидропиридиновые, n (%)	10 (22,7%)	73 (12,3%)	0,007*
- недигидропиридиновые, n (%)	1 (2,3%)	1 (0,2%)	
β-адреноблокаторы, n (%)	27 (61%)	234 (39%)	0,004*
Статины, n (%)	29 (66%)	328 (55%)	0,168
иАПФ/сартаны, n (%)	39 (89%)	377 (63%)	0,001*

Продолжение таблицы 4.

Антиагреганты:			
- аспирин, n (%)	6 (14%)	102 (17%)	0,036*
- клопидогрель, n (%)	2 (5%)	6 (1%)	
-аспирин + клопидогрель, n (%)	2 (5%)	6 (1%)	

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Примечание к таблице 4: УЛП – ушко левого предсердия; ААП – антиаритмические препараты; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Было установлено, что до поступления в стационар пациенты с тромбозом УЛП статистически значимо чаще получали иАПФ/сартаны, диуретики, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы и антиагреганты в связи с большей распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе. По остальным группам препаратов статистически значимые различия не выявлены.

Таким образом, пациенты с тромбозом УЛП в большем объеме получали сердечно-сосудистую терапию.

3.1.3. Сравнительный анализ данных лабораторных методов исследования в зависимости от наличия тромбоза УЛП

Результаты сравнения лабораторных показателей у пациентов группы 1 и группы 2 представлены в таблице 5.

Таблица 5. Анализ лабораторных показателей

Показатель	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=594)	p
Эритроциты	4,8±0,5	4,8±0,5	0,819
Гемоглобин	141,8±16,2	142,0±14,2	0,940
Лейкоциты	6,2±1,7	6,2±1,8	0,949
Тромбоциты	205,8±59,4	213,9±49,8	0,176
СОЭ	13,4±8,6	14,1±9,6	0,758
Глюкоза	6,2±1,6	5,8±1,3	0,135
Креатинин	81,7±18,1	79,8±16,5	0,274
АСТ	23,5±11,6	22,1±12,8	0,157

Продолжение таблицы 5.

АЛТ	27,1±14,8	24,7±18,2	0,033*
ОХС	4,8±1,3	4,9±1,2	0,420
ХС-ЛПВП	1,2±0,3	1,3±0,4	0,029*
ХС-ЛПНП	3,0±1,1	3,1±1,0	0,450
ТТГ	2,9±1,5	2,4±1,8	0,008*
Т4 свободный	12,5±6,2	10,4±7,6	0,164
Фибриноген	3,6±0,6	3,2±0,5	0,005*
Время свертываемости	14,6±2,1	14,6±3,4	0,866

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Примечание к таблице 5: УЛП – ушко левого предсердия, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТТГ – тиреотропный гормон, Т4 свободный – тироксин свободный.

У пациентов с тромбозом УЛП был статистически значимо повышен уровень АЛТ, фибриногена и ТТГ, а также понижен уровень ХС-ЛПВП. Более высокий уровень фибриногена среди пациентов группы 1 объясняется тем, что фактор I свертывания крови принимает непосредственное участие в формировании тромба. Отметим, что более высокий уровень ТТГ у пациентов группы 1 подтверждает более высокую частоту гипотиреоза среди пациентов этой группы.

Таким образом, анализ большинства лабораторных показателей не выявил достоверных различий в обеих группах.

3.1.4. Сравнительный анализ результатов ЭхоКГ в зависимости от наличия тромба в УЛП

Нами сопоставлены данные ТТЭхоКГ в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза УЛП (таблица 6).

Таблица 6. Результаты сравнения показателей ТТЭхоКГ среди пациентов с тромбозом УЛП и без него

	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=594)	p
Диаметр ЛП, мм	45,5±4,9	41,5±4,1	<0,001*
Диаметр ПЖ, мм	26,9±2,8	25,5±2,2	<0,001*
Объем ПП, мл	31,8±9,0	25,3±6,4	<0,001*
КСД ЛЖ, мм	36,3±7,2	33,3±3,9	0,006*
КДД ЛЖ, мм	53,0±7,5	49,3±4,0	0,001*
МЖП, мм	11,9±2,2	11,1±1,4	0,007*
ЗС ЛЖ, мм	10,8±1,3	10,1±1,0	0,001*
ИММ ЛЖ, г/м ²	115,6±32,3	96,7±20,0	<0,001*
Фракция выброса ЛЖ, %	53,8±11,5	60,0±6,4	<0,001*
Относительная толщина стенки	0,4±0,1	0,4±0,1	0,995
Типы геометрии сердца, n (%):			
• Нормальная геометрия	10 (23,8%)	259 (46,3%)	0,005*
• Концентрическое ремоделирование	11 (26,2%)	184 (33,0%)	0,369
• Концентрическая гипертрофия	12 (28,6%)	98 (17,5%)	0,074
• Экцентрическая гипертрофия	9 (21,4%)	18 (3,2%)	<0,001*

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Примечание к таблице 6: УЛП – ушко левого предсердия; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; КСД ЛЖ - конечно-систолический диаметр левого желудочка; КДД ЛЖ - конечно-диастолический диаметр левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Пациенты с тромбозом УЛП отличались большим диаметром ЛП и ПЖ, толщиной МЖП, объемом ПП, КСД ЛЖ и КДД ЛЖ, более высоким ИММ ЛЖ. В этой группе чаще встречались более низкие значения фракции выброса ЛЖ, что закономерно отражает более частую встречаемость застойной ХСН. Кроме того, у пациентов группы 1 чаще встречалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, а реже - нормальная геометрия ЛЖ.

Также проведен анализ данных ЧпЭхоКГ в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза УЛП (рисунок 10).

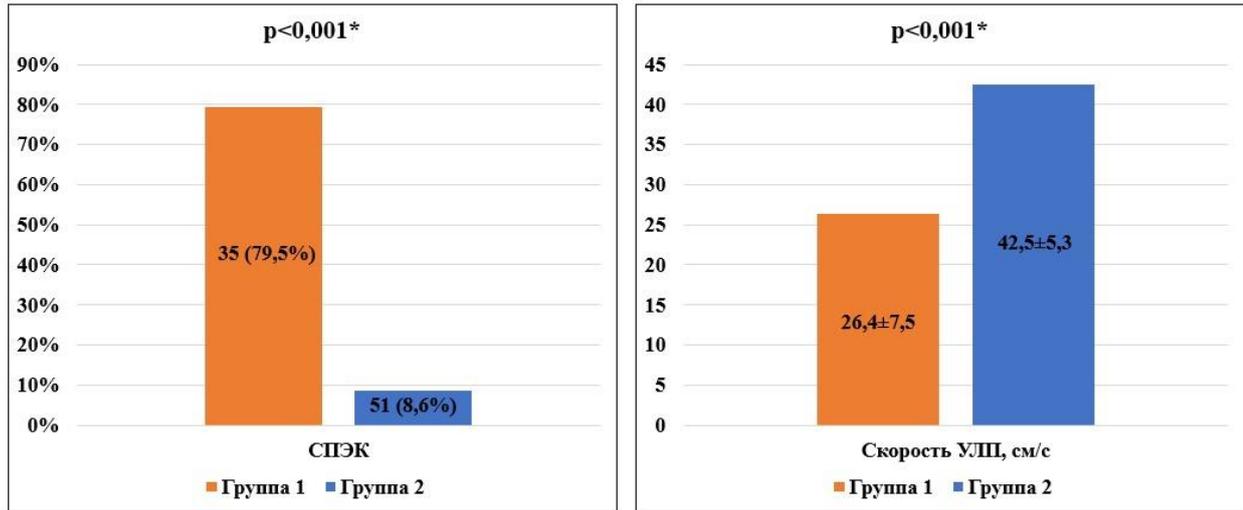


Рисунок. 10. Результаты сравнения показателей ЧпЭхоКГ среди пациентов с тромбозом УЛП и без него

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Примечание к рис.10: СПЭК – спонтанное эхоконтрастирование, УЛП – ушко левого предсердия.

Из представленных результатов следует, что в группе 1 скорость в УЛП была статистически значимо ниже, чем в группе 2. Кроме того, у пациентов с тромбозом УЛП чаще наблюдался феномен СПЭК в УЛП.

Таким образом, у пациентов с тромбозом УЛП чаще встречались структурные изменения сердца и, как следствие, дисфункция ЛП.

3.2. Анализ антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе у пациентов с тромбозом УЛП и без него

Выше было отмечено, что антикоагулянты на догоспитальном этапе получали 69% пациентов. Антикоагулянтная терапия была представлена антагонистом АВК варфарином и тремя новыми ОАК. Нами изучена частота тромбоза УЛП на фоне приема разных групп ОАК (рисунок 11).

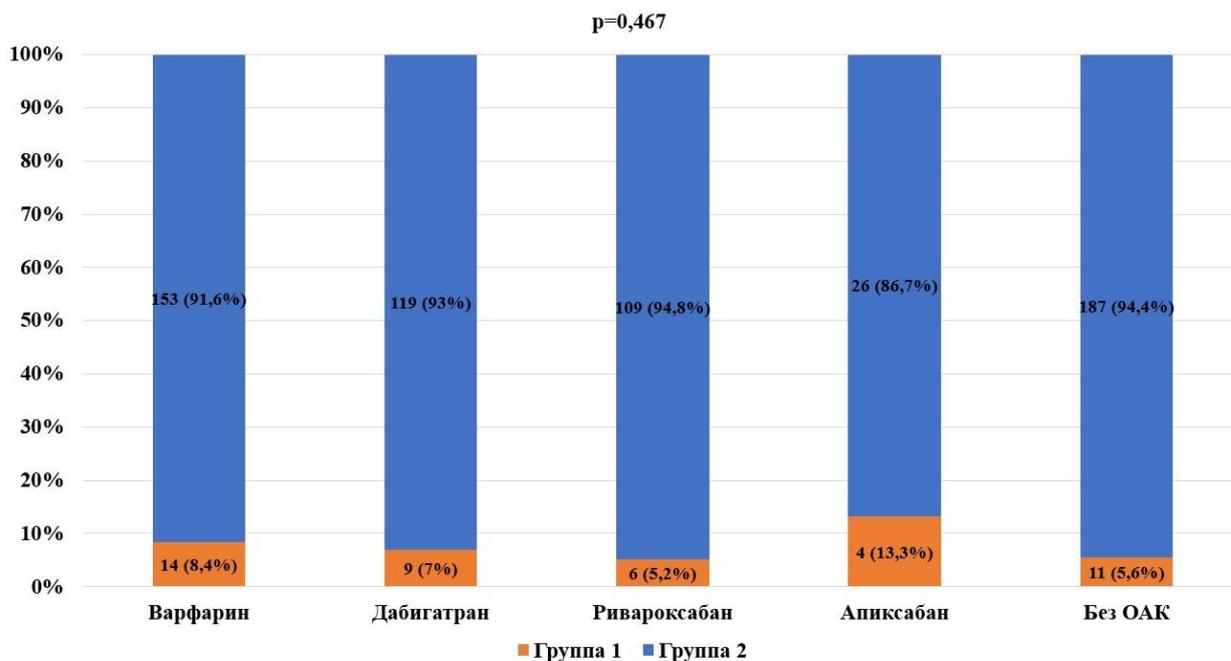


Рисунок. 11. Частота тромбоза УЛП на фоне приема разных групп антикоагулянтных препаратов

Примечание к рис. 11: ОАК – оральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия

Статистически значимых различий по частоте тромбоза УЛП на фоне приема разных групп ОАК не выявлено ($p=0,467$). Следует отметить, что 1 пациент в группе с тромбозом УЛП, принимавший дабигатран, имел низкий риск ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc , что, в свою очередь, подчеркивает различие таких понятий, как тромбоз УЛП и ТЭО.

Анализ антикоагулянтной терапии показал, что часть больных с высоким риском ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc (≥ 2 баллов для мужчин и ≥ 3 баллов для женщин) получала только антиагреганты, несмотря на клинические рекомендации о назначении ОАК таким пациентам: 5 пациентов (22,7%) среди пациентов с тромбозом УЛП и 43 пациент (19,3%) среди пациентов без тромбоза УЛП (рисунок 12).

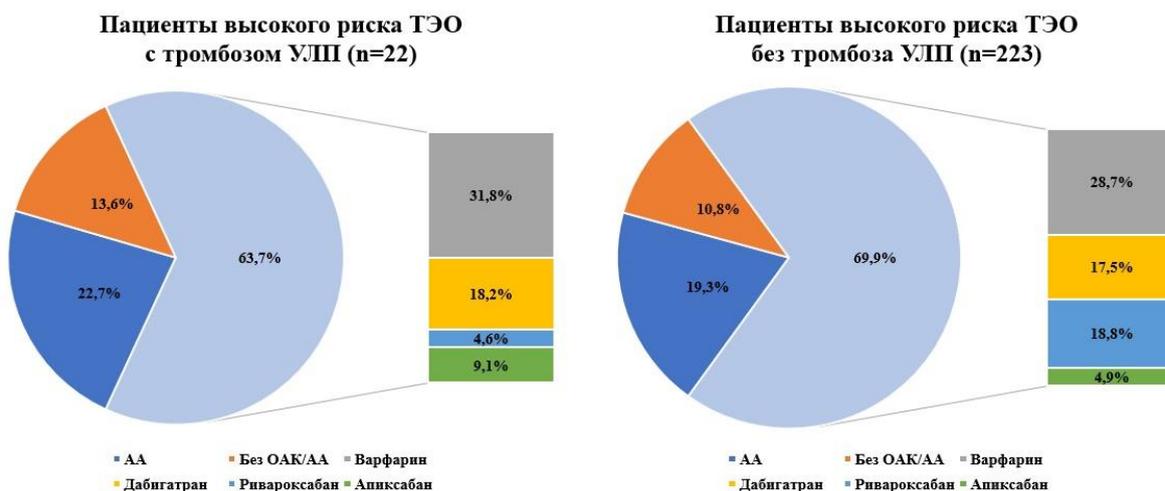


Рисунок. 12. Анти тромботическая терапия пациентов высокого риска по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов с тромбозом УЛП и без него.

Примечание к рис.12: ТЭО – тромбоемболические осложнения; УЛП – ушко левого предсердия; АА – антиагреганты, ОАК – оральные антикоагулянты

Доля пациентов, не принимавших ОАК, среди пациентов группы 1 и 2 представлена на рисунке 13.

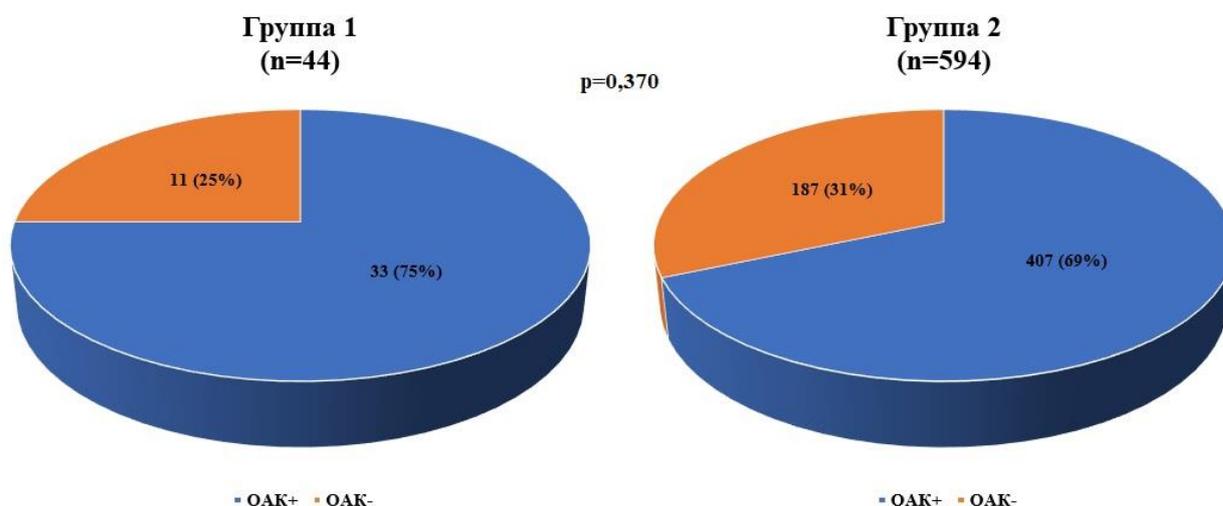


Рисунок. 13. Доля пациентов, не принимавших ОАК, среди пациентов с тромбозом УЛП и без него.

Примечание к рис.13: ОАК – оральные антикоагулянты

У пациентов с тромбозом УЛП и без тромбоза, принимавших варфарин, проанализировано распределение пациентов в зависимости от достижения целевого уровня МНО (рисунок 14).

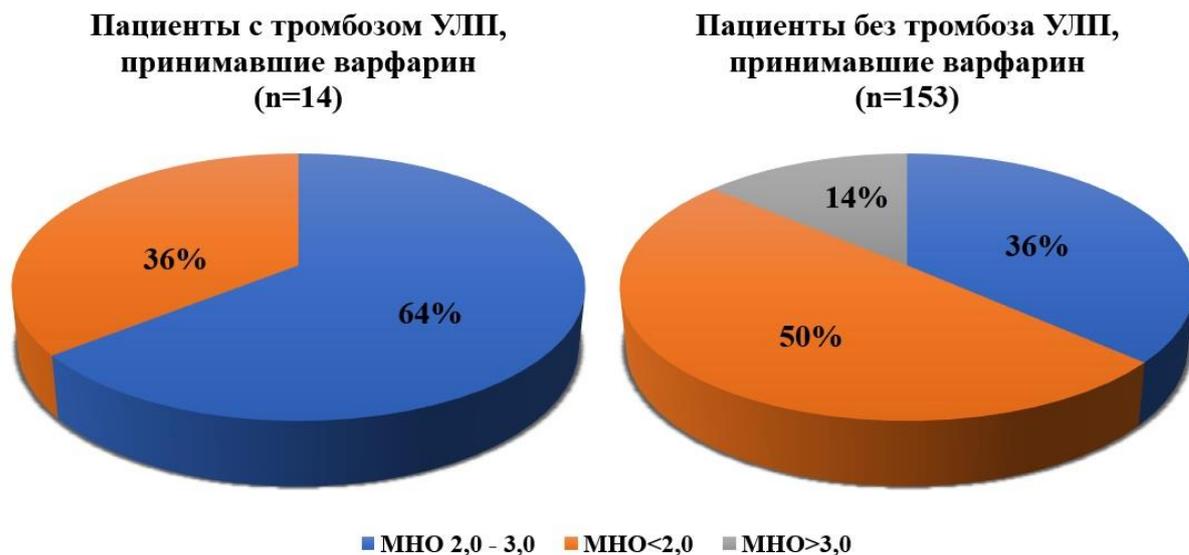


Рисунок. 14. Уровень МНО у пациентов, принимавших варфарин, в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза УЛП.

Примечание к рис. 14: УЛП – ушко левого предсердия; МНО – международное нормализованное отношение.

В группе пациентов с тромбозом УЛП, принимавших варфарин, чаще достигали терапевтического уровня МНО ($p=0,04$), и в этой группе не было пациентов с показателем МНО $>3,0$.

Кроме того, между группами не выявлено достоверных различий по пациентам, не достигшим терапевтического уровня МНО ($p=0,166$). В группе 2 половина пациентов не достигли терапевтического уровня МНО и только треть из них получали адекватную антикоагулянтную терапию варфарином.

Таким образом, согласно нашим результатам, вид принимаемого ОАК не влиял на формирование тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП. Следует указать, что среди пациентов с тромбозом УЛП, принимавших варфарин, большинство из них получали адекватную антикоагулянтную терапию. Также необходимо подчеркнуть, что в нашем исследовании приверженность пациентов к терапии не изучалась.

Итак, пациенты с тромбозом УЛП отличались более отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, что, в свою очередь, нашло отражение в чаще встречающихся структурных изменениях сердца и в

количестве принимаемых лекарственных препаратов. А вот прием ОАК, по нашим данным, никак не влиял на наличие тромбоза УЛП.

3.3. Клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели, ассоциированные с феноменом СПЭК в УЛП

3.3.1. Сравнительный анализ клинических данных в зависимости от наличия феномена СПЭК в УЛП

Согласно данным литературы одним из независимых предикторов тромбоза УЛП является феномен СПЭК [2; 177; 178]. Нами было принято решение сравнить пациентов с феноменом СПЭК и без него. Для этого из общей группы были исключены пациенты с тромбозом УЛП. В группе с феноменом СПЭК 51 пациент, в группе без феномена – 543.

Клиническая характеристика обеих групп исследуемых пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия феномена СПЭК в УЛП

Показатель	СПЭК УЛП + (n=51)	СПЭК УЛП – (n=543)	p
Средний возраст, лет (M±SD)	60,4±8,9	57,1±9,2	0,021*
Пол:			
- мужской, n (%)	31 (60,8%)	339 (62,4%)	0,880
- женский, n (%)	20 (39,2%)	204 (37,6%)	
ИМТ	32,7±5,5	31,0±5,2	0,023*
Ожирение:			
- нет, n (%)	16 (31,4%)	246 (45,3%)	0,151
- I степень, n (%)	21 (41,2%)	184 (33,9%)	
- II степень, n (%)	8 (15,7%)	81 (14,9%)	
- III степень, n (%)	6 (11,8%)	32 (5,9%)	
АГ, n (%)	42 (82,4%)	426 (78,5%)	0,515
ИБС, n (%)	39 (76,5%)	274 (50,5%)	<0,001*
ИМ, n (%)	4 (7,8%)	22 (4,1%)	0,268
ФК стенокардии напряжения:			
- нет, n (%)	33 (64,7%)	432 (79,6%)	0,002*
- I, n (%)	1 (2%)	34 (6,3%)	
- II, n (%)	14 (27,5%)	74 (13,6%)	
- III, n (%)	3 (5,9%)	3 (0,6%)	

Продолжение таблицы 7.

ХСН застойная, n (%)	12 (23,5%)	37 (6,8%)	0,001*
ФК ХСН (NYHA):			
- 0, n (%)	2 (3,9%)	76 (14%)	0,001*
- I, n (%)	2 (3,9%)	126 (23,2%)	
- II, n (%)	39 (76,5%)	309 (56,9%)	
- III, n (%)	8 (15,7%)	32 (5,9%)	
ХБП, n (%)	3 (5,9%)	14 (2,6%)	0,172
ТЭО в анамнезе, n (%)	4 (7,8%)	20 (3,7%)	0,142
Форма ФП:			
- пароксизмальная, n (%)	24 (47,1%)	374 (68,9%)	0,008*
- персистирующая, n (%)	27 (52,9%)	169 (31,1%)	
Сахарный диабет 1 и 2 типов, n (%)	7 (13,7%)	40 (7,4%)	0,108
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VAS _c (M±SD)	2,3±1,4	1,7±1,2	0,004*
Средний балл по шкале HAS-BLED (M±SD)	1,4 ±0,8	1,2±0,8	0,057
САД, мм.рт.ст.	134±19	128±17	0,041*
ДАД, мм.рт.ст.	83±10	82±10	0,283
Пульс, в мин	79±18	74±18	0,056

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Примечание к таблице 7: СПЭК – спонтанное эхоконтрастирование; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²); ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ФП – фибрилляция предсердий; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Как видно из таблицы 9, пациенты с феноменом СПЭК УЛП были старше, чем пациенты в группе без СПЭК, также у них был выше ИМТ, чаще встречалась персистирующая форма ФП (рисунок 15), ИБС с ФК стенокардии напряжения II и III и ХСН с ФК (NYHA) II и III. Кроме того, у пациентов с феноменом СПЭК был статистически значимо выше балл по шкале CHA₂DS₂-VAS_c и уровень САД. По частоте встречаемости АГ, ИМ, ХБП, ТЭО и СД

достоверных различий не выявлено. Кроме того, группы не различались по риску кровотечений по шкале HAS-BLED.

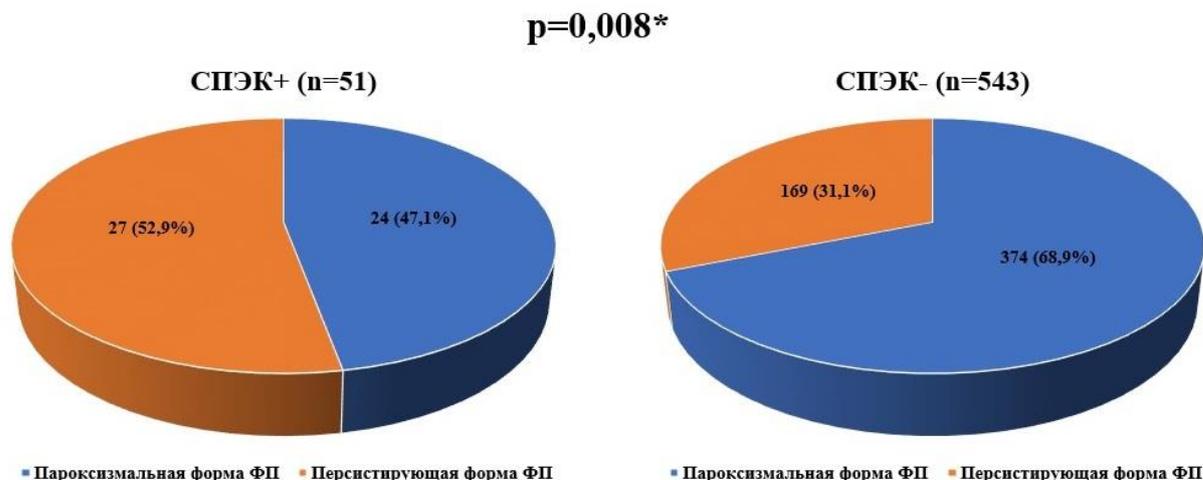


Рисунок. 15. Структура форм фибрилляции предсердий у пациентов с феноменом СПЭК и без него.

Примечание к рис. 15: СПЭК – спонтанное эхоконтрастирование; ФП – фибрилляция предсердий

Таким образом, можно сделать вывод о том, что анализ групп по клиническим характеристикам у пациентов с феноменом СПЭК и без него практически не отличался от такого у пациентов с тромбозом и без него.

3.3.2. Анализ назначения сердечно-сосудистой терапии на догоспитальном этапе у пациентов с феноменом СПЭК и без него

Нами проведен сравнительный анализ назначения сердечно-сосудистых препаратов на догоспитальном этапе (таблица 8).

Таблица 8. Анализ сердечно-сосудистой терапии у пациентов с феноменом СПЭК и без него

Препарат	СПЭК+ (n=51)	СПЭК – (n=543)	p
Антиаритмики:			0,845
- без АА, n (%)	19 (37,3%)	220 (40,5%)	
- пропafenон, n (%)	7 (13,7%)	56 (10,3%)	
- амиодарон, n (%)	4 (7,8%)	71 (13,1%)	
- соталол, n (%)	6 (11,8%)	73 (13,4%)	
- аллапинин, n (%)	3 (5,9%)	17 (3,1%)	
- соталол +аллапинин, n (%)	8 (15,7%)	78 (14,4%)	
- этализин, n (%)	0	2 (0,4%)	
- флекаинид, n (%)	0	1 (0,2%)	
- дигоксин, n (%)	4 (7,8%)	25 (4,6%)	

Продолжение таблицы 8.

Диуретики, n (%)	30 (58,8%)	213 (39,2%)	0,006*
Антагонисты кальция - дигидропиридиновые, n (%) - недигидропиридиновые, n (%)	6 (11,8%) 0	67 (12,3%) 1 (0,2%)	0,907
β-адреноблокаторы, n (%)	28 (54,9%)	206 (37,9%)	0,018*
Статины, n (%)	40 (78,4%)	288 (53,0%)	<0,001*
иАПФ/сартаны, n (%)	38 (74,5%)	339 (62,4%)	0,087
Антиагреганты: - аспирин, n (%) - клопидогрель, n (%) - аспирин + клопидогрель, n (%)	10 (19,6%) 0 0	92 (16,9%) 6 (1,1%) 6 (1,1%)	0,724

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Примечание к таблице 8: СПЭК – спонтанное эхоконтрастирование; ААП – антиаритмические препараты; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

До поступления в стационар пациенты с феноменом СПЭК достоверно чаще получали диуретики, β-адреноблокаторы и статины, что можно объяснить большей распространенностью ИБС, ХСН и персистирующей формы ФП в этой группе. По остальным группам препаратов различия не выявлены.

Анализ назначения оральных антикоагулянтов на догоспитальном этапе представлен на рисунке 16.

$p=0,781$

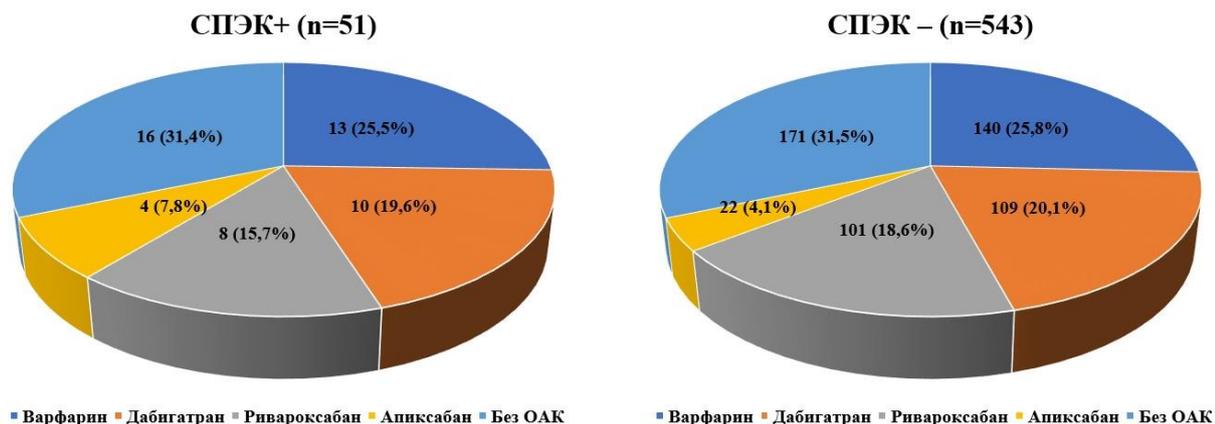


Рисунок. 16. Анализ назначения оральных антикоагулянтов у пациентов с феноменом СПЭК и без него.

Примечание к рис. 16: ОАК – оральные антикоагулянты; СПЭК – спонтанное эхоконтрастирование.

Достоверных различий по частоте феномена СПЭК на фоне приема разных групп ОАК не выявлено ($p=0,781$).

Таким образом, пациенты с феноменом СПЭК чаще принимали лекарственные препараты, прием которых обусловлен более тяжелым течением сердечно-сосудистых заболеваний.

3.3.3. Сравнительный анализ данных лабораторных методов исследования в зависимости от наличия феномена СПЭК

В ходе обследования пациентам выполнялся общий и биохимический анализы крови, исследовался уровень гормонов щитовидной железы и некоторые показатели коагулограммы. Сравнительный анализ лабораторных данных у пациентов обеих групп представлен в таблице 9.

Таблица 9. Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с феноменом СПЭК и без него

Показатель	СПЭК + (n=51)	СПЭК – (n=543)	p
Эритроциты	5,0±0,6	4,8±0,5	0,112
Гемоглобин	143,7±16,5	141,8±14,0	0,510
Лейкоциты	6,2±1,4	6,2±1,8	0,377
Тромбоциты	210,3±51,0	214,3±49,8	0,372

Продолжение таблицы 9.

СОЭ	13,7±10,1	14,2±9,6	0,634
Глюкоза	6,0±1,3	5,8±1,3	0,460
Креатинин	82,8±19,1	79,5±16,2	0,274
АСТ	22,1±8,6	22,0±13,1	0,285
АЛТ	24,6±14,9	24,7±18,5	0,946
ОХС	4,7±1,1	4,96±1,2	0,250
ХС-ЛПВП	1,2±0,4	1,3±0,4	0,049*
ХС-ЛПНП	3,0±0,9	3,1±1,0	0,633
ТТГ	2,5±1,7	2,4±1,8	0,360
Т4	9,5±7,6	10,5±7,6	0,378
Фибриноген	3,2±0,6	3,2±0,5	0,497
Время свертываемости	14,6±3,9	14,6±3,3	0,837

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Примечание к таблице 9: СПЭК – спонтанное эхоконтрастирование; СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТТГ – тиреотропный гормон, Т4 свободный – тироксин свободный.

У пациентов с феноменом СПЭК был достоверно ниже лишь уровень ХС-ЛПВП.

Таким образом, по данным лабораторных показателей, за исключением уровня ХС-ЛПВП, пациенты обеих групп не различались.

3.3.4. Сравнительный анализ результатов ЭхоКГ в зависимости от наличия феномена СПЭК

Поставив задачу изучить разницу в структуре сердца у пациентов с феноменом СПЭК и без него, мы сравнили данные ТТЭхоКГ и ЧпЭхоКГ (таблица 10).

Таблица 10. Результаты сравнения показателей ТТЭхоКГ и ЧпЭхоКГ среди пациентов с феноменом СПЭК и без него

Показатель	СПЭК + (n=51)	СПЭК – (n=543)	p
Диаметр ЛП, мм	44,6±4,2	41,2±3,9	<0,001*
Диаметр ПЖ, мм	26,0±2,1	25,5±2,2	0,029*

Продолжение таблицы 10.

Объем ПП, мл	28,8±5,8	25,0±6,3	<0,001*
КСД ЛЖ, мм	35,2±5,5	33,1±3,8	0,003*
КДД ЛЖ, мм	50,6±5,3	49,2±3,9	0,055
МЖП, мм	11,7±1,7	11,0±1,4	0,004*
ЗС ЛЖ, мм	10,5±1,0	10,1±1,0	0,006*
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	103,4±23,6	96,1±19,6	0,008*
Фракция выброса ЛЖ, %	56,4±9,9	60,4±5,8	<0,001*
Относительная толщина стенки	0,4±0,1	0,4±0,1	0,200
Типы геометрии сердца, n (%)			
• Нормальная геометрия,	14 (28,6%)	245 (48,0%)	0,009*
• Концентрическое ремоделирование	15 (30,6%)	169 (33,1%)	0,719
• Концентрическая гипертрофия	15 (30,6%)	83 (16,3%)	0,012*
• Эксцентрическая гипертрофия	5 (10,2%)	13 (2,5%)	0,015*
ПСК, см/с	34,9±7,7	43,6±3,8	<0,001*

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Примечание к таблице 10: СПЭК – спонтанное эхоконтрастирование; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; КСД ЛЖ - конечно-систолический диаметр левого желудочка; КДД ЛЖ - конечно-диастолический диаметр левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; УЛП – ушко левого предсердия.

Пациенты со СПЭК отличались большим диаметром ЛП и ПЖ, объемом ПП, КСД ЛЖ, более высоким ИММЛЖ, а также размерами МЖП и ЗСЛЖ. В этой группе чаще встречались более низкие значения фракции выброса ЛЖ. У пациентов с феноменом СПЭК чаще встречалась эксцентрическая и концентрическая гипертрофии ЛЖ, реже - нормальная геометрия ЛЖ (рисунок 17). ПСК у пациентов с феноменом СПЭК была достоверно ниже, чем у пациентов без феномена.

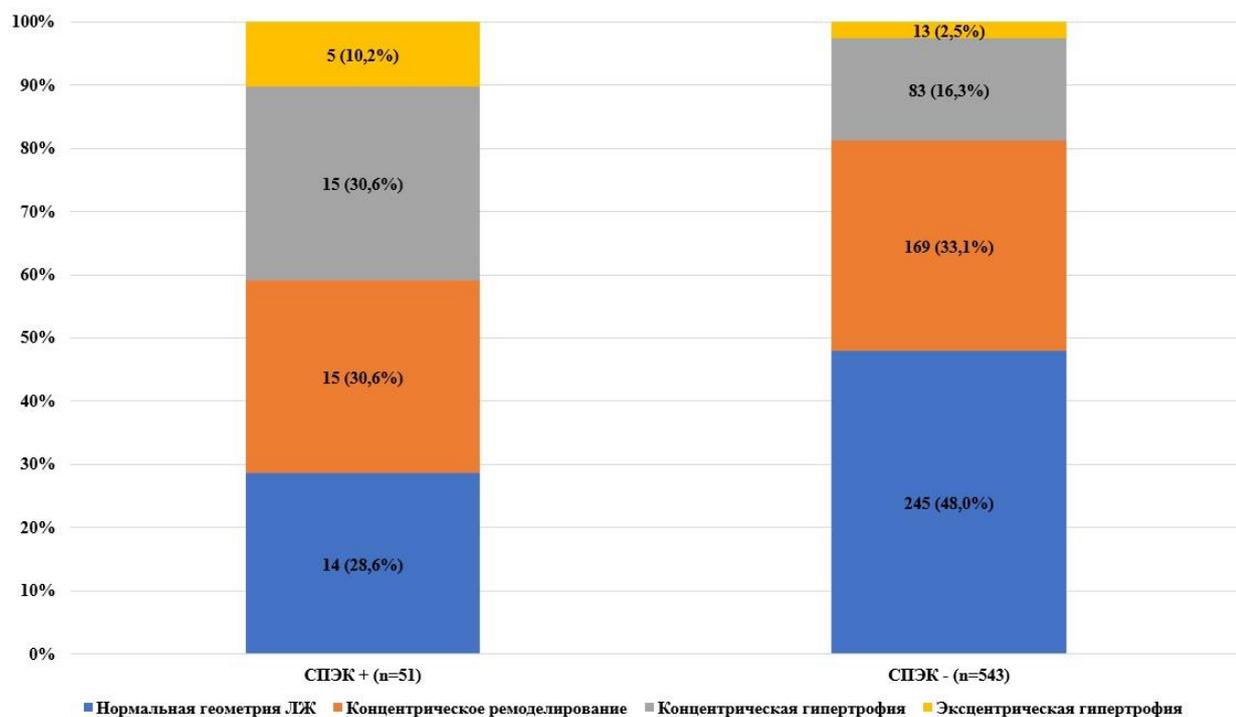


Рисунок. 17. Типы геометрии левого желудочка у пациентов с феноменом СПЭК и без него.

Примечание к рис. 17: СПЭК – спонтанное эхоконтрастирование; ЛЖ – левый желудочек.

Таким образом, как и в случае анализа в зависимости от наличия тромбоза УЛП, пациенты со СПЭК отличались более тяжелыми структурными изменениями сердца в сравнении с пациентами без феномена.

3.4. Математическая модель прогнозирования наличия СПЭК и/или тромбоза УЛП для пациентов с неклапанной ФП

Для большего охвата факторов, которые могут быть связаны с протромботическим статусом, мы проанализировали факторы, которые были значимо связаны не только с тромбозом УЛП, но и с феноменом СПЭК.

С помощью метода логистической регрессии были выявлены предикторы СПЭК и/или тромбоза УЛП. Для соблюдения условия независимости объясняющих количественных переменных в модели, среди статистически значимо различающихся показателей ($p < 0,05$) в обеих группах, в качестве независимых переменных были выбраны переменные, не имеющие сильной корреляционной связи ($r < 0,70$). Зависимой переменной были СПЭК и/или тромбоз УЛП. В пошаговый анализ были включены: возраст, ожирение II и более стадии, стадии АГ II и более, ИБС, персистирующая форма ФП, ХС-

ЛПВП, наличие полных блокад правой или левой ножек пучка Гиса, КДД (мм), диаметр ЛП и ПЖ (мм), ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, нормальная геометрия ЛЖ, концентрическая гипертрофия ЛЖ и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Нами была получена прогностическая модель зависимости вероятности наличия СПЭК и/или тромбоза УЛП от различных факторов методом бинарной логистической регрессии с отбором факторов методом пошагового включения (табл. 11).

Таблица 11. Независимые предикторы спонтанного эхоконтрастирования и/или тромбоза ЛП

	В	Вальд	ОШ	95% ДИ для ОШ		р (значимость)
				Нижняя граница	Верхняя граница	
ИБС	0,828	8,528	2,289	1,313	3,990	0,003
Персистирующая ФП	0,728	7,316	2,071	1,222	3,510	0,007
Диаметр ЛП >43 мм	1,272	21,411	3,569	2,082	6,117	<0,001
КГЛЖ/ЭГЛЖ	0,802	8,527	2,230	1,302	3,819	0,003
Константа	-4,043	74,624	-	-	-	<0,001

Примечание к таблице 11: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФП – фибрилляция предсердий, КГЛЖ/ЭГЛЖ – концентрическая или эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

В соответствии с приведенной таблицей 11, наличие ИБС увеличивает шансы тромбоза УЛП в 2,29 раза, персистирующая формы ФП – в 2,07 раза, диаметр ЛП более 43 мм – в 3,57 раза, наличие эксцентрической или концентрической гипертрофии ЛЖ – в 2,23 раза.

На рисунке 18 сопоставлены значения ОШ с границами 95% ДИ для изученных факторов.

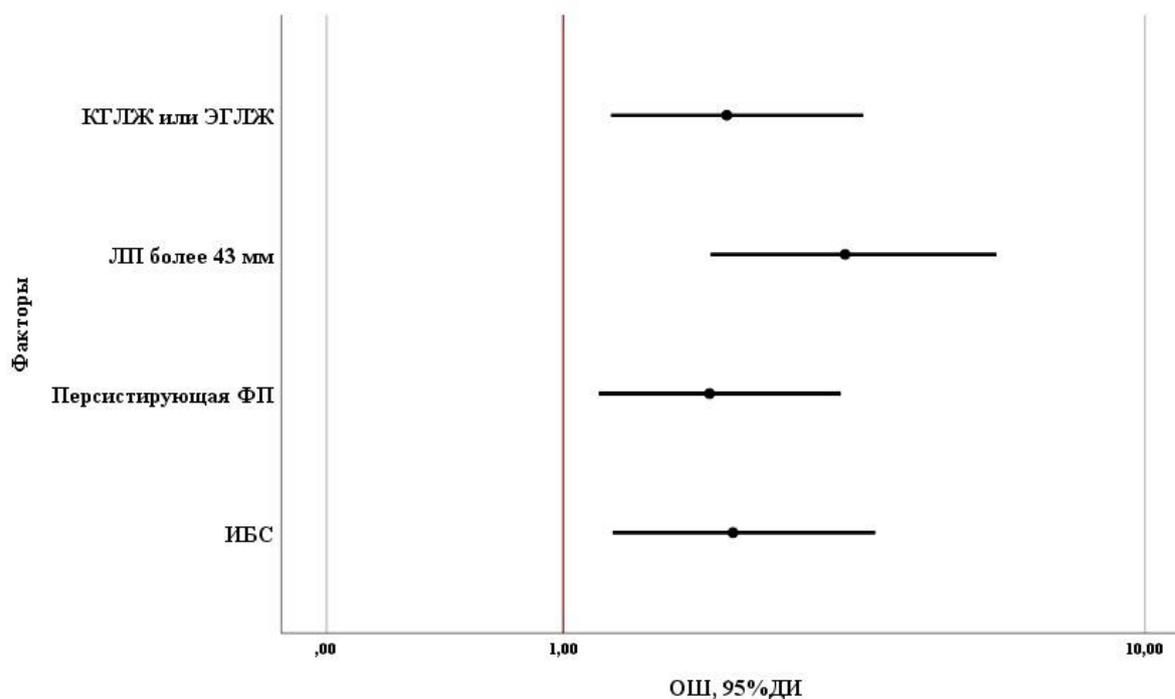


Рисунок. 18. Характеристика факторов риска по ОШ с 95%ДИ.

Примечание к рис. 18: КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; ЛП более 43 мм – диаметр левого предсердия более 43 мм; ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Была получена следующая линейная модель множественной регрессии (1):

$$F = -4,043 + 0,828 \times \text{ИБС} + 0,728 \times \text{ФП_персист} + 1,272 \times \text{ЛП_43мм} + 0,802 \times \text{КГЛЖ/ЭГЛЖ}, \quad (1)$$

где переменной ИБС присваивается 1 балл при наличии у пациента ИБС и 0 баллов при ее отсутствии; ФП_ПЕРСИСТ присваивается 2 балла при наличии персистирующей формы ФП, и 1 балл - при наличии пароксизмальной формы; переменной ЛП_43 мм присваивается 1 балл при диаметре ЛП 43 мм и более и 0 баллов – при диаметре ЛП менее 43 мм, переменной КГЛЖ/ЭГЛЖ присваивается 1 балл при наличии концентрической или эксцентрической гипертрофии ЛЖ и 0 баллов – при ее отсутствии.

Вероятности возникновения события можно рассчитать после логит-преобразования полученного линейного уравнения регрессии (2):

$$P = 1 / (1 + e^{(-F)}) \quad (2),$$

где P – вероятность того, что произойдет интересное событие (выявление тромбоза); e – математическая константа, равная 2,718; F – значение уравнения регрессии.

Для оценки качества полученной модели прогнозирования СПЭК и/или тромбоза УЛП использовали ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности разработанной модели (рисунок 19).

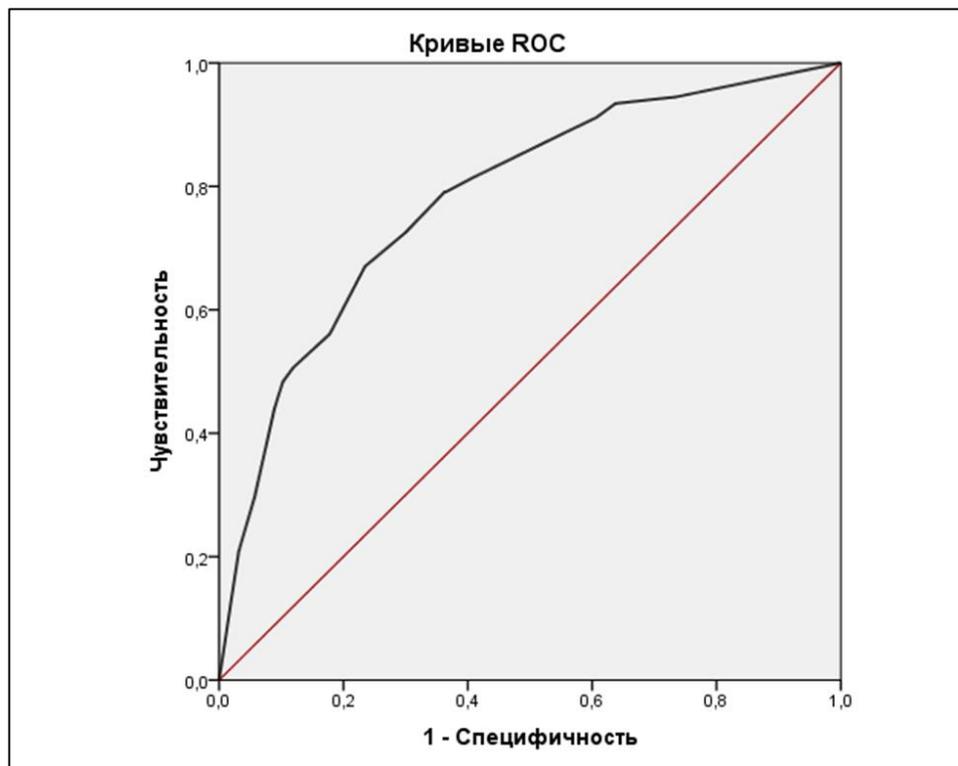


Рисунок. 19. ROC-анализ (кривая, характеризующая прогностическую ценность предикторов СПЭК и/или тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП).

Площадь под кривой AUC составила 0,781 ($p < 0,001$), что показывает очень хорошее качество модели. Чувствительность модели составила 72,5%, специфичность – 70,0%.

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа была рассчитана точка отсечения, равная 0,15. Если расчетное значение функции Р было меньше 0,15, пациента относили к подгруппе с низкой вероятностью наличия СПЭК и/или тромбоза УЛП, если Р было больше или равно 0,15 – к подгруппе с высокой вероятностью наличия СПЭК и/или тромбоза УЛП.

Согласно коэффициентам регрессии, наличие ИБС, персистирующей формы ФП, диаметра ЛП более 43 мм, эксцентрической или концентрической гипертрофии ЛЖ сопровождалось ростом вероятности наличия СПЭК и/или тромбоза УЛП.

Таким образом, наличие ИБС, устойчивость ФП, диаметр ЛП > 43 мм, наличие ремоделирования сердца по типу концентрической или эксцентрической гипертрофии ЛЖ являются независимыми предикторами развития СПЭК и/или тромбоза ЛП.

3.5. Математическая модель прогнозирования развития тромбоза УЛП для пациентов с неклапанной ФП

С помощью метода логистической регрессии были выявлены предикторы тромбоза УЛП. Для соблюдения условия независимости объясняющих количественных переменных в модели, среди статистически значимо различающихся показателей ($p < 0,05$) в обеих группах, в качестве независимых переменных были выбраны переменные, не имеющие сильной корреляционной связи ($r < 0,70$). Зависимой переменной был тромбоз УЛП. В пошаговый анализ были включены: ИБС, ожирение \geq II степени (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²), персистирующая форма ФП, диаметры аорты, ЛП и ПЖ, толщина МЖП, объем ПП, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, нормальная геометрия ЛЖ, ФВ ЛЖ $< 55\%$.

Нами была получена прогностическая модель зависимости вероятности наличия тромбоза УЛП от различных факторов методом бинарной логистической регрессии с отбором факторов методом пошагового включения (табл. 12).

Таблица 12. Независимые предикторы тромбоза УЛП

	В	Вальд	ОШ	95% ДИ для ОШ		р (значимость)
				Нижняя граница	Верхняя граница	
Персистирующая форма ФП	0,91	4,14	2,49	1,03	6,00	0,042
Диаметр ЛП, мм	0,15	8,68	1,16	1,05	1,28	0,003
Эксцентрическая гипертрофии ЛЖ	1,44	7,41	4,22	1,50	11,91	0,006
Константа	-10,61	24,09	-	-	-	<0,001

Примечание к таблице 12: УЛП – ушко левого предсердия; ОШ – отношение шансов; ФП – фибрилляция предсердий; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек.

В соответствии с приведенной таблицей 12, увеличение диаметра ЛП на 1 мм ведет к увеличению шансов тромбоза УЛП на 16%, наличие персистирующей формы ФП – в 2,49 раза, наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ – в 4,22 раза.

На рисунке 20 сопоставлены значения ОШ с границами 95% ДИ для изученных факторов.

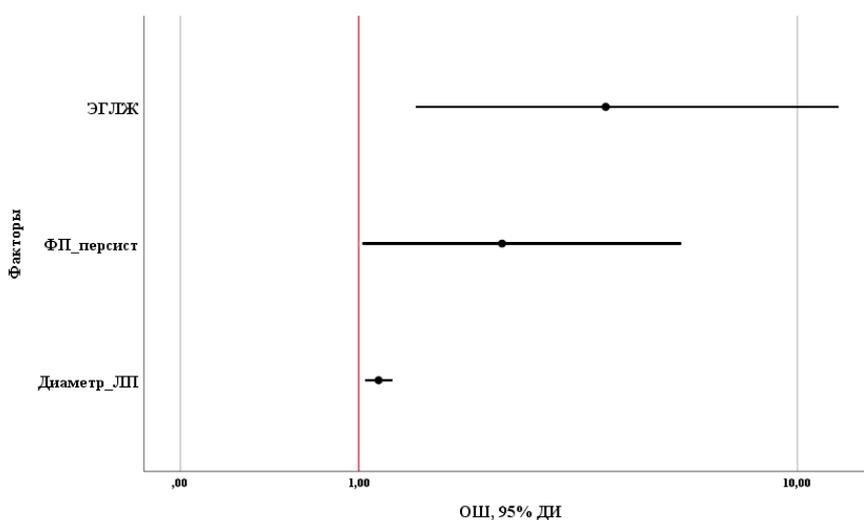


Рисунок. 20. Характеристика факторов риска по ОШ с 95%ДИ.

Примечание к рис. 20: ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; ФП_персист – персистирующая форма фибрилляции предсердий; диаметр_ЛП – диаметр левого предсердия; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Была получена следующая линейная модель множественной регрессии (3):

$$F = -10,613 + 0,913 \times \text{ФП_ПЕРСИСТ} + 0,149 \times \text{ЛП} + 1,44 \times \text{ЭГЛЖ} \quad (3),$$

где переменной ФП_ПЕРСИСТ присваивается 2 балла при наличии у пациента персистирующей формы ФП, и 1 балл - при наличии пароксизмальной формы; переменная ЛП означает диаметр ЛП в мм; переменной ЭГЛЖ присваивается 1 балл при наличии эксцентрической гипертрофии ЛЖ и 0 баллов – при ее отсутствии.

Вероятности возникновения события можно рассчитать после логит-преобразования полученного линейного уравнения регрессии (4):

$$P = 1 / (1 + e^{(-F)}) \quad (4),$$

где P – вероятность того, что произойдет интересующее событие (выявление тромбоза); e – математическая константа, равная 2,718; F – значение уравнения регрессии.

Для оценки качества полученной модели прогнозирования тромбоза УЛП использовали ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности разработанной модели (рисунок 21).

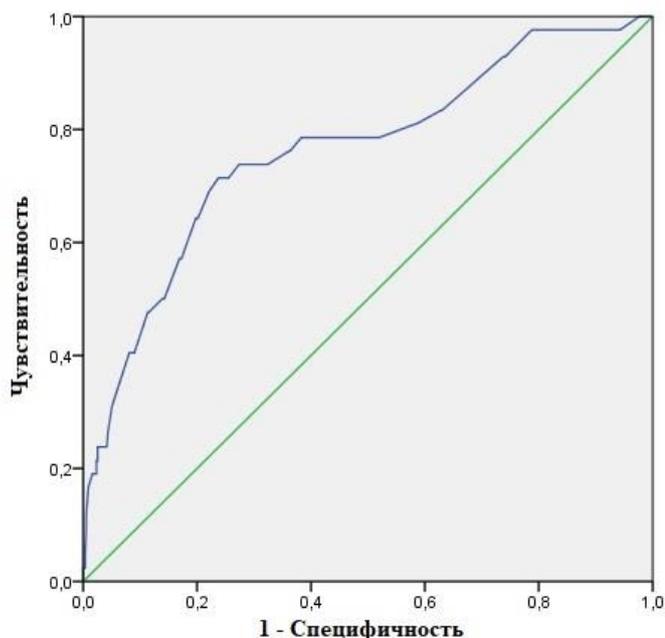


Рисунок. 21. ROC-анализ (кривая, характеризующая прогностическую ценность предикторов тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП).

Площадь под кривой AUC составила 0,763 ($p < 0,001$), что показывает очень хорошее качество модели. Чувствительность модели составила 75,8%, специфичность – 72,2%.

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа была рассчитана точка отсечения, равная 0,07. Если расчетное значение функции P было меньше 0,07, пациента относили к подгруппе с низкой вероятностью наличия тромбоза УЛП, если P было больше или равно 0,07 – к подгруппе с высокой вероятностью наличия тромбоза УЛП.

Согласно коэффициентам регрессии, увеличение диаметра ЛП, наличие персистирующей формы ФП и эксцентрической гипертрофии ЛЖ сопровождалось ростом вероятности наличия тромбоза УЛП.

Высокое качество модели подтверждено с помощью современного способа бутстреп (таблица 13). Путем использования данного метода случайным образом было сгенерировано 1000 псевдовыборок: в результате смещение было не более 0,057. Чувствительность составила 76,5%, специфичность – 72,9%.

Таблица 13. Проверка прогностической модели методом бутстреп

	Смещение	Стандартная ошибка	95% ДИ для ОШ		p (значимость)
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Персистирующая форма ФП	0,057	0,461	0,198	2,028	0,016
Диаметр ЛП, мм	0,001	0,044	0,067	0,240	0,001
Эксцентрическая гипертрофии ЛЖ	-0,012	0,502	-0,130	1,965	0,023

Примечание к таблице 13. ФП – фибрилляция предсердий; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

Кроме того, модель была проверена на тестовой группе пациентов, госпитализированных в ТКНЦ с целью проведения плановой кардиоверсии или радиочастотной аблации по поводу ФП в 2018 г (n=214). При проверке модель показала хорошую чувствительность – 62,5% и специфичность – 68,5%, площадь под ROC-кривой составила 0,731 (p<0,001) (рисунок 22).

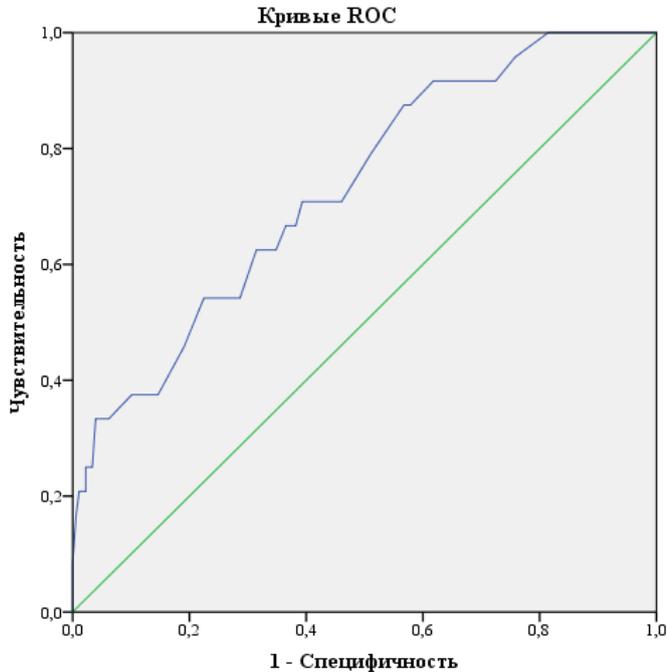


Рисунок. 22. ROC-анализ (кривая, характеризующая прогностическую ценность предикторов тромбоза УЛП у тестовой группы пациентов с неклапанной ФП)

Для удобства применения результатов исследования был разработан калькулятор (рисунок 23), предполагающий заполнение трех полей: наличие или отсутствие персистирующей формы ФП, размер ЛП в мм, наличие или отсутствие эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Данный способ позволяет предсказать наличие у пациента с неклапанной ФП тромбоза УЛП на амбулаторном этапе без проведения ЧпЭхоКГ.

Тромбоз УЛП

Данные пациента

Непароксизмальная форма ФП Да Нет

ЛП, мм (диаметр левого предсердия) 52

ЭГЛЖ Да Нет

Посчитать

Результат

Вероятность (точка разделения - 0,07) 0,5989

Тромбоз УЛП Есть

Рисунок. 23. Пример использования калькулятора для расчета риска тромбоза УЛП у мужчины 46 лет с неклапанной ФП. С учетом наличия персистирующей формы ФП, эксцентрической гипертрофии ЛЖ и диаметром ЛП 52 мм: вероятность наличия тромбоза УЛП высокая – 0,5989 (точка разделения 0,07).

Итак, пациенты с тромбозом УЛП отличались более отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, что, в свою очередь, нашло отражение в чаще встречающихся структурных изменениях сердца и в количестве принимаемых лекарственных препаратов. А вот прием ОАК, по нашим данным, никак не влиял на наличие тромбоза УЛП. Также нами разработана математическая модель для прогнозирования наличия тромбоза УЛП, включающая в себя размер ЛП в мм, наличие или отсутствие персистирующей формы ФП и наличие или отсутствие эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

3.6. Клинические наблюдения

Клинический случай №1. Пациентка А., 58 лет, была госпитализирована в стационар для проведения РЧА ФП в связи с частыми, затяжными (до 7 суток), гемодинамически значимыми приступами неритмичного сердцебиения. В анамнезе заболевания артериальная гипертония в течение многих лет и 3 года

назад диагностирована ИБС, стенокардия напряжения ФК II. Более чем за год до госпитализации была проведена коронароангиография, с последующим выполнением транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием по поводу выявленного субтотального стеноза правой коронарной артерии. Также около 3-х лет регистрируется пароксизмальная форма ФП. В течение последнего года отмечает учащение приступов тахикардии, назначенная антиаритмическая терапия оказалось неэффективной. За полгода до госпитализации длительный эпизод нарушения ритма сердца, синусовый ритм был восстановлен с помощью электроимпульсной терапии, перед которой была выполнена ЧпЭхоКГ: признаки тромбоза полостей сердца не обнаружены. Перед госпитализацией в стационар в течение 3-х месяцев пациентка получала ривароксабан в дозе 20 мг в сутки. Риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял 4 балла, риск кровотечений по шкале HASBLED – 1 балл. В стационаре проведена ЧпЭхоКГ: в ушке ЛП выявлен тромб неоднородной эхогенности, частично пролабирующий в ЛП (рисунок 24).

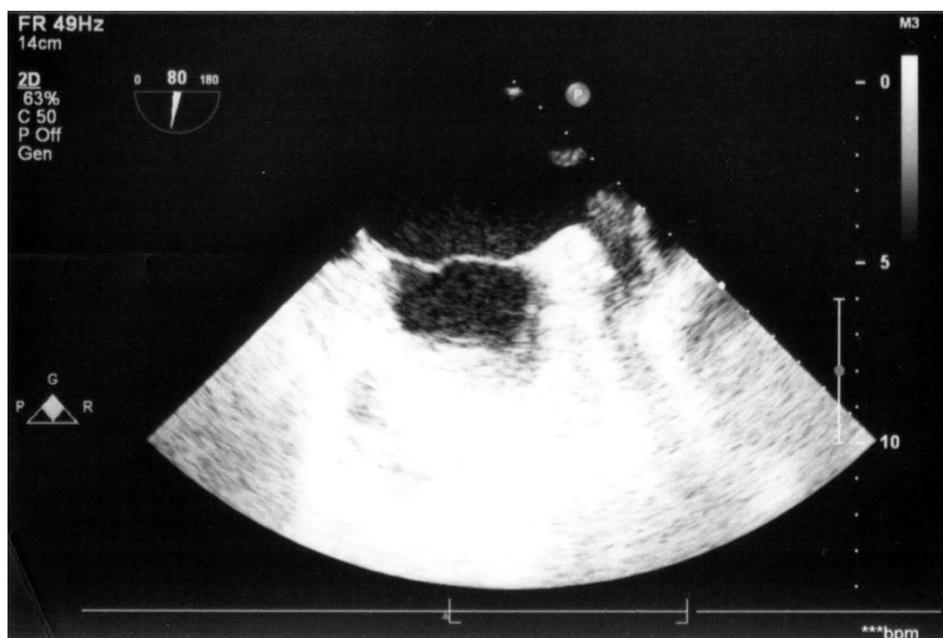


Рисунок. 24. ЧпЭхоКГ пациентки А., среднепищеводная двухкамерная проекция: в ушке левого предсердия определяется неоднородной эхогенности тромб, частично пролабирующий в левое предсердие.

Если оценить вероятность наличия тромбоза УЛП с помощью разработанного нами калькулятора, то результат ЧпЭхоКГ подтверждает полученные данные (рисунок 25).

Данные пациента	
Непароксизмальная форма ФП	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет
ЛП, мм (диаметр левого предсердия)	<input type="text" value="39"/>
ЭГЛЖ	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет

Посчитать

Результат	
Вероятность (точка разделения - 0,07)	<input type="text" value="0,0711"/>
Тромбоз УЛП	<input type="text" value="Есть"/>

Рисунок. 25. Результат использования калькулятора для расчета риска тромбоза УЛП у пациентки А. с неклапанной ФП. С учетом наличия пароксизмальной формы ФП, диаметром ЛП 39 мм и отсутствием эксцентрической гипертрофии: вероятность наличия тромбоза УЛП высокая – 0,0711 (точка разделения 0,07).

Примечание к рис. 25: ФП – фибрилляция предсердий; ЛП – левое предсердий; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; УЛП – ушко левого предсердия.

В связи с высоким риском ТЭО, РЧА ФП не проведена, и пациентка была выписана из стационара. При выписке рекомендована замена ривароксабана на прямой ингибитор тромбина – дабигатран в дозе 300 мг в сутки. Через 3 месяца на фоне постоянного приема дабигатрана по результатам контрольной ЧпЭхоКГ признаки тромбоза полостей сердца выявлены не были (рисунок 26).

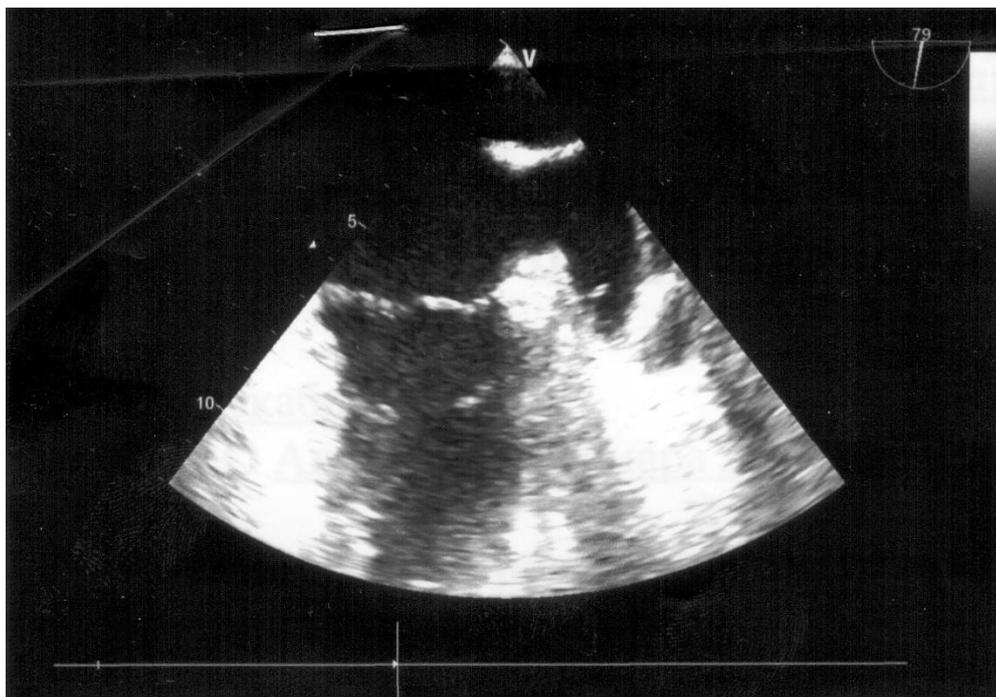


Рисунок. 26. Повторное чреспищеводное исследование пациентки А.: признаков тромбоза ушка ЛП не выявлено.

Учитывая сохраняющиеся частые пароксизмы учащенного неритмичного сердцебиения, неэффективность антиаритмической терапии, пациентке проведена операция – радиочастотная изоляция устьев легочных вен с использованием системы CARTO3, после которой отмечался положительный эффект. В течение полугода наблюдения после операции пациентка продолжала принимать дабигатран, при этом срывы синусового ритма, ТЭО и кровотечения не отмечались.

Клинический случай №2. Пациентка Т., 45 лет, госпитализирована в клинику для проведения повторной РЧА ФП. В анамнезе заболевания: артериальная гипертония в течение 15 лет и пароксизмальная форма ФП в течение последних 6 лет. В связи с частыми приступами учащенного сердцебиения за 2 года до госпитализации была выполнена операция радиочастотной изоляции устьев легочных вен, перед которой проведена ЧПЭхоКГ: тромбоз УЛП не выявлен. До оперативного вмешательства и в течение 3 месяцев после него пациентка регулярно принимала дабигатран в дозе 300 мг в сутки. В дальнейшем антиаритмическая и антикоагулянтная

терапия были отменены по месту жительства. В течение 6 месяцев до госпитализации пациентка отмечала возобновление более тяжелых по переносимости пароксизмов тахикардии и увеличение их длительности. Проводился подбор антиаритмической терапии, и возобновлен прием дабигатрана в дозе 300 мг в сутки. Риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял 2 балла, риск кровотечений по шкале HASBLED – 2 балла. При поступлении в стационар проведена ЧПЭхоКГ: в УЛП выявлен мягкий пристеночный тромб (рисунок 27).

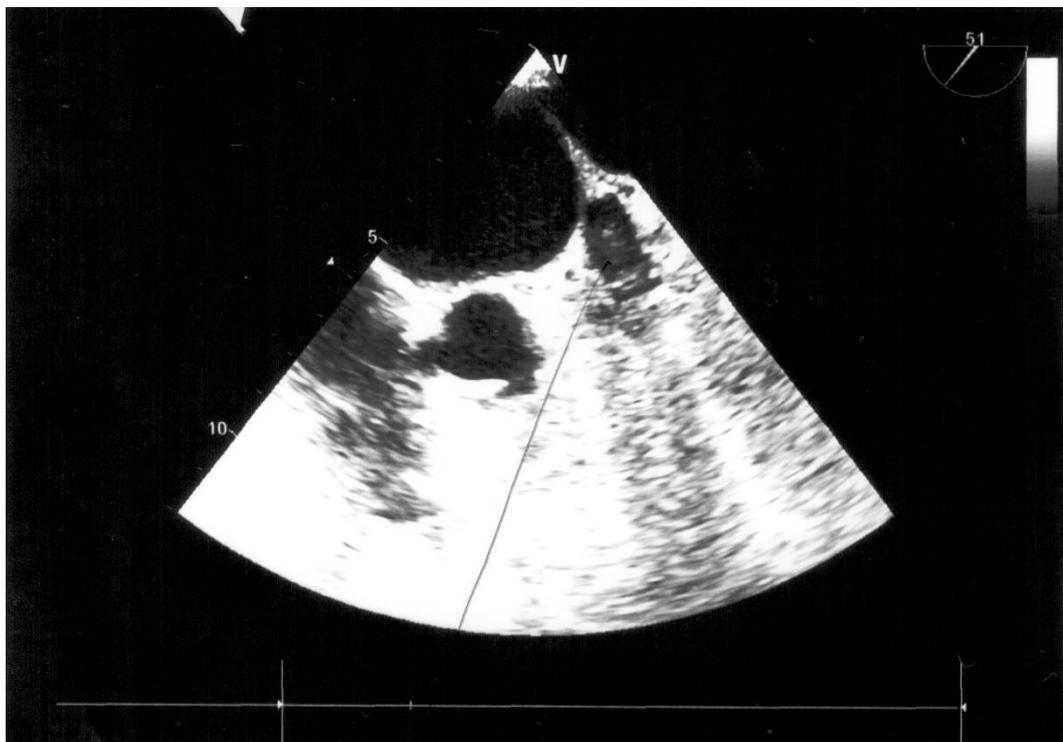


Рисунок. 27. ЧпЭхоКГ пациентки Т., среднепищеводная промежуточная проекция: в ушке ЛП определяется мягкий пристеночный тромб.

Если оценить вероятность наличия тромбоза УЛП с помощью разработанного нами калькулятора, то результат ЧпЭхоКГ, как и в первом клиническом наблюдении, подтверждает полученные данные (рисунок 28).

Данные пациента	
Непароксизмальная форма ФП	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет
ЛП, мм (диаметр левого предсердия)	40
ЭГЛЖ	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет

Посчитать

Результат	
Вероятность (точка разделения - 0,07)	0,0732
Тромбоз УЛП	Есть

Рисунок. 28. Результат использования калькулятора для расчета риска тромбоза УЛП у пациентки Т, 45 лет с неклапанной ФП. С учетом наличия пароксизмальной формы ФП, диаметром ЛП 40 мм и отсутствием эксцентрической гипертрофии левого желудочка: вероятность наличия тромбоза УЛП высокая – 0,0732 (точка разделения 0,07).

Дабигатран был заменен на прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови – ривароксабан в дозе 20 мг в сутки. На фоне приема ривароксабана на протяжении двух месяцев наблюдалось маточное кровотечение репродуктивного периода, для предотвращения которого была выполнена вакуумная аспирация полости матки, прием ривароксабана был продолжен. При контрольном исследовании ЧпЭхоКГ через 3 месяца после начала приема ривароксабана признаки тромбоза УЛП не обнаружены (рисунок 29), и пациентке была проведена повторная операция – радиочастотная изоляция устьев легочных вен с использованием системы CARTO3 с положительным эффектом. В течение полугода после операции рецидивы ФП и ТЭО не отмечались, а кровотечения не повторялись.

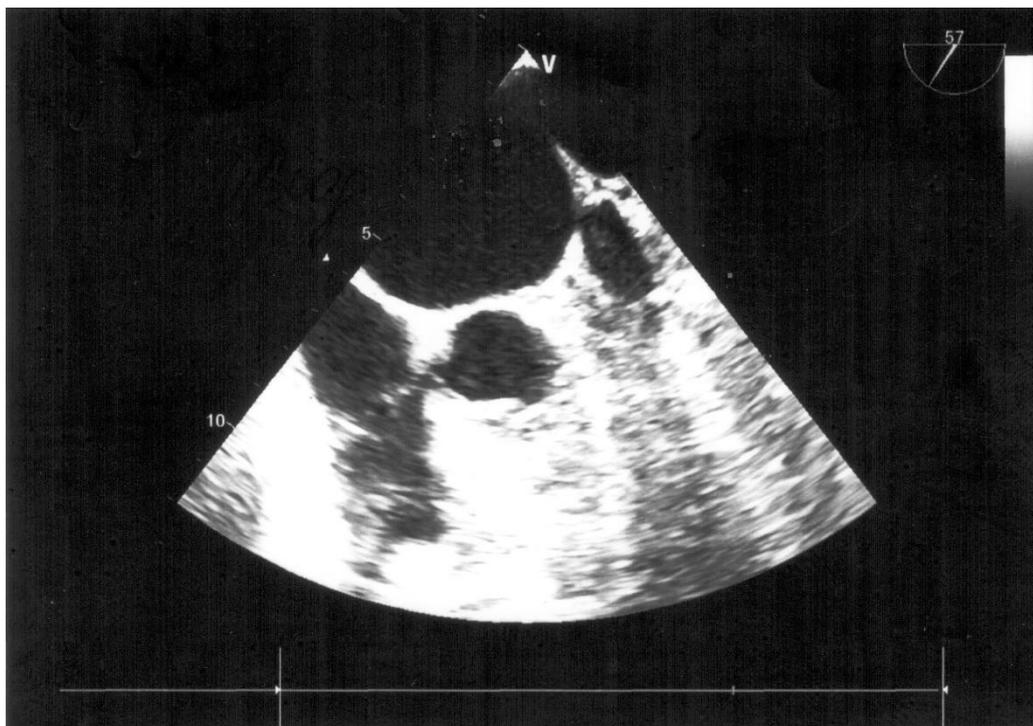


Рисунок. 29. Повторное чреспищеводное исследование пациентки Т.: признаков тромбоза ушка левого предсердия не выявлено.

Итак, представленные выше клинические наблюдения свидетельствуют о возможности формирования тромба в УЛП на фоне регулярного, длительного приема адекватных доз таких ОАК, как ривароксабан и дабигатран. Таким образом, прием ОАК не выступает гарантом отсутствия тромбоза УЛП, а проведение ЧпЭхоКГ пациентам, принимавшим ОАК в течение 3х месяцев и более, не показано согласно клиническим рекомендациям. В таком случае в качестве скринингового метода перед планируемыми РЧА или ЭИТ может выступать использование калькулятора для прогнозирования наличия или отсутствия тромбоза УЛП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В наш ретроспективный анализ включено 638 пациентов с неклапанной ФП. Среди них тромбоз УЛП был выявлен у 44 пациентов (6,9%), что сопоставимо с данными исследований, в которых участвовало большое количество пациентов с различными формами ФП [117]. В исследованиях с небольшим числом пациентов только с персистирующей формой ФП частота тромбоза УЛП была значительно выше [9; 21], что, вероятно, указывает на влияние формы ФП на формирование тромба в УЛП.

Ниже представлена таблица, опубликованная в рамках мета-анализа Zhan и соавт. [185] и демонстрирующая частоту тромбоза УЛП в исследованиях, проведенных в разных странах с различным количеством исследуемых пациентов (табл.13)

Таблица 14. Частота тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий без ОАК, принимавших субтерапевтические дозы и принимавших терапевтические дозы

Ссылка	N	Прием ОАК	Частота тромбоза УЛП, %
Brown and Sadler	48	Без ОАК	27,1
Cohoon et al.	400	Без ОАК	17
Wysokinski et al	497	Без ОАК	22,1
Zateyshchikov et al	212	Без ОАК	20,8
Manning et al.	230	Без ОАК	14,8
Corrado et al.	123	Без ОАК	8,9
Klein et al	549	Без ОАК	13,8
Shen et al	182	Субтер.	9,9
Corrado et al.	41	Субтер.	9,8
Fukuda et al	148	Субтер.	8,8
Providencia et al	180	Субтер.	9,4
Watanabe et al.	933	Субтер.	5,1
Malik et al	600	Субтер.	11,7
Li et al	29	Субтер.	10,3

Продолжение таблицы 14.

Puwanant et al	1058	Тер	0,6
Scherr et al	732	Тер	1,6
Wallace et al.	192	Тер	3,6
McCready et al	635	Тер	1,9
Herring et al	586	Тер	0,5
Zoppo et al	430	Тер	2,3
Watanabe et al	431	Тер	2,3
Nishikii- Tachibana et al	543	Тер	6,4
Kishima et al	230	Тер	8,3
Yamamoto et al.	564	Тер	6,4
Fukuda et al	83	Тер	3,6
Dorenkamp et al	329	Тер	2,1
Yamashita et al.	446	Тер	2,9

Адаптировано из статьи Zhan Y. et al. [185].

Примечание к таблице 14: ОАК – оральные антикоагулянты; субтер – субтерапевтические дозы оральных антикоагулянтов; тер – терапевтические дозы оральных антикоагулянтов.

Данная таблица наглядно показывает, что на формирование тромбоза влияет прием оральных антикоагулянтов: у пациентов без ОАК и принимавших субтерапевтические дозы ОАК средняя частота тромбоза выше, чем у пациентов, принимавших терапевтические дозы ОАК. А это, в свою очередь, противоречит результатам нашего исследования, согласно которым прием ОАК не влиял на частоту тромбоза УЛП. Вероятно, это было связано с тем, что среди пациентов, принимавших ОАК было больше пациентов с 3 и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc. Также на частоту тромбоза могла повлиять приверженность к терапии ОАК, которая не изучалась в нашей работе.

Исходя из клинических рекомендаций, всем пациентам за 3 недели до проведения РЧА необходимо назначать ОАК [24; 119]. Анализ наших данных показал, что 31% пациентов не получали ОАК до госпитализации в стационар, хотя среди них больше половины имели высокий риск ТЭО и абсолютные

показания для постоянного приема ОАК. В силу того, что приверженность к терапии в нашем исследовании не изучалась, следует предположить, что причина может быть в недостаточной информированности пациентов о необходимости приема ОАК или в низкой приверженности их к терапии. При этом доля пациентов без приема ОАК выше, чем в других исследованиях. Так, по данным ряда публикаций 11,2% пациентов не принимали ОАК до госпитализации в стационар перед планируемым оперативным лечением [44; 85]. Согласно результатам, полученным Winkle и соавт., из 2334 всех операций РЧА 136 процедур (5,8%) были выполнены у пациентов без предшествующего назначения ОАК. Авторы выдвинули предположение, что это связано с более благоприятным коморбидным фоном и низким риском ТЭО у этих пациентов [174]. Кроме того, в упомянутых выше публикациях отмечается, что на амбулаторном этапе варфарин назначался чаще, чем прямые ОАК [44; 85; 174]. Следует отметить, что результаты исследований отечественных ученых не согласуются с данными зарубежных коллег: по их данным варфарин принимали только в 15-19% случаев [31; 36]. Результаты нашего же исследования, показали равномерное назначение разных групп ОАК.

Что касается, частоты тромбоза УЛП на фоне приема разных видов ОАК, то в нашей работе статистически значимых различий выявлено не было. Похожий результат получил Gawalko и соавт.: в исследовании, включавшем данные 859 пациентов, показано, что частота тромбоза УЛП не зависела от вида принимаемых ОАК ($p=0,40$) [85]. Yang с соавт. в своем метаанализе представили результаты сравнения разных групп антикоагулянтных препаратов, указывая на более низкую частоту обнаружения тромбоза УЛП на фоне приема прямых ОАК в сравнении с АВК (ОШ: 0,59, 95% ДИ: 0,42–0,84). Между тем значительной разницы между приемом дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по частоте возникновения тромбоза ЛП не выявлено [180]. Winkle с соавт., в свою очередь, выявили, что частота тромбоза УЛП на фоне приема ривароксабана была статистически значимо выше, чем на фоне приема остальных препаратов ($p=0,007$), что, по мнению

авторов, было связано с ранней (от 36 до 60 часов) отменой препарата перед РЧА [174].

Без всякого сомнения, для предотвращения ТЭО у пациентов, принимающих варфарин, главную роль играет среднее время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона – 2,0-3,0. К сожалению, данные реальной клинической практики демонстрируют неудовлетворительное качество контроля за этим показателем на догоспитальном этапе. Так, по нашим данным половина пациентов без тромбоза УЛП и более трети пациентов с тромбозом имели МНО менее 2,0. Похожие результаты получил Nakalahti и соавт. в исследовании, в котором оценивалась безопасность проведения РЧА на фоне непрерывной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП: 103 (45,2%) из 228 пациентов не достигли терапевтического уровня МНО [94]. Кроме того, больше половины пациентов с субтерапевтическим уровнем МНО было выявлено в исследовании Schmidt и соавт. (55,2%) и отечественном регистре РЕКВАЗА (60–74%) [22; 153].

В силу того, что наличие тромба УЛП является фактором риска ТЭО, и, как следствие, противопоказанием для проведения РЧА или ЭИТ, пациенты с тромбозом УЛП нуждаются в быстром и эффективном способе растворения тромба. В настоящее время нет четких рекомендаций по лечению тромбоза УЛП у пациентов с фибрилляцией предсердий. В современной литературе встречаются результаты лишь небольших исследований и клинических наблюдений.

Проспективное исследование X-TRA показало эффективность ривароксабана при лечении тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП: пациентам, ранее не принимавшим ОАК или принимавшим неадекватные дозы, после выявления тромба УЛП по данным ЧпЭхоКГ был назначен ривароксабан. По истечении 6 недель терапии растворение тромбов наблюдалось у 41,5% пациентов, а растворение или уменьшение тромба в размерах – у 60,4% [130]. Данные этого исследования сопоставимы с данными

ретроспективного регистра CLOT-AF, в котором частота лизиса тромбов составила 62.5% (95% ДИ: 0.52–0.72) через 3–12 недель лечения антагонистами витамина К [130]. Частота растворения тромбов в нашем исследовании соотносится с вышеупомянутыми результатами: лизис тромба отмечался у 62% пациентов (18 из 29 пациентов).

Поскольку на сегодняшний день нет определенных данных за преимущество той или иной стратегии лечения тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, исследователи опираются на клиничко-anamнестические данные пациентов и собственный опыт применения ОАК. В нашем случае анализ результатов исследования показал превосходство стратегии замены ОАК по сравнению с приемом прежнего препарата. Подобные результаты получили Hammerstingl и соавт.: была выявлена статистически значимая эффективность замены варфарина на ПОАК – среди пациентов, продолживших прием варфарина при МНО 2,5-3,5, лизис тромба отмечался у 8,1%, а у пациентов, переведенных на прием ПОАК – 61% ($p < 0,05$) [95].

Al-Sadawi и соавт., в свою очередь, представил результаты шести клинических наблюдений, где пациенты с тромбозом УЛП, ранее принимавшие ривароксабан в дозе 20 мг/сут в течение 3-12 месяцев, были оставлены на прежней терапии, но с увеличением дозы до 30 мг в сутки (15 мг 2 раза в день) в течение первых 3х недель с дальнейшим приемом 20 мг в сутки. При контрольном исследовании через 2-7 месяцев у всех пациентов наблюдалось растворение тромбов с последующим выполнением РЧА или ЭИТ [39]. Несомненно, требуется проведение крупных проспективных исследований для изучения всевозможных путей растворения тромбов УЛП с учетом отягощающих факторов.

Поскольку тромбоз УЛП в 2,5 раза повышает риск развития ТЭО ($p=0,04$) [183], в современной литературе большое количество работ посвящено поиску новых предикторов наличия тромба в УЛП. И здесь следует подчеркнуть необходимость четкого разделения понятий тромбоз и ТЭО.

В настоящее время риск ТЭО оценивается по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c$ [106], при этом согласно данным некоторых исследователей [12; 109], которые согласуются с результатами нашего исследования, тромбоз УЛП выявляется и у пациентов с низким риском ТЭО. Так, около 30% исследуемых нами пациентов с тромбозом УЛП имели невысокий риск по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c$. Таким образом, прогнозирование ТЭО требует дальнейшего изучения.

В современной литературе есть данные о факторах, способствующих повышению риска тромбообразования у пациентов с неклапанной ФП: к ним относятся как клинические параметры, такие как ожирение, синдром ночного апноэ, форма клинического течения и др.), так и структурно-функциональные характеристики сердца, а также различные биомаркеры. В нашей работе выполнена попытка поиска независимых предикторов наличия тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, которые не входят в шкалу $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c$, с применением рутинного клиничко-инструментального обследования в условиях реальной практики.

По нашим данным среди пациентов с тромбозом УЛП чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания (АГ, ИБС, ХСН), а также ожирение. При этом взаимосвязь этих патологий с в ФП хорошо изучена, а по данным отечественных и зарубежных ученых эти факторы также являются независимыми предикторами формирования тромба в УЛП [12; 119].

В нашем исследовании одним из клинических предикторов тромбообразования оказалась персистирующая форма ФП. Данные научных публикаций [84; 109; 157] подтверждают полученный нами результат: при наличии устойчивой ФП риск выявления тромбоза УЛП увеличивается в 2,5 раза. Кроме того, метаанализ Ganesan A.N. и соавт. показал, что пациенты с непароксизмальной формой ФП имели более высокий риск ТЭО (ОР 1,384: 95%ДИ 1,191–1,608; $p < 0,001$) и смертности от всех причин (ОР 1,217: 95% ДИ: 1,085–1,365, $p < 0,001$) по сравнению с пароксизмальной ФП [84].

Sikorska A. и соавт., в свою очередь, предложили добавить форму ФП в шкалу CHA₂DS₂-VAS_c с целью улучшения ее прогностической способности [157].

Другим независимым предиктором наличия тромбоза УЛП в нашем исследовании выступила эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Данный тип ремоделирования характеризуется увеличением объема полости ЛЖ из-за значительного удлинения кардиомиоцитов за счет присоединения новых саркомеров к старым, при этом поперечные размеры и длина саркомера изменяются незначительно [20]. По данным литературы, перегрузка объемом, возникающая вследствие дилатации полостей сердца, митральной недостаточности и ожирения, приводит к развитию эксцентрической гипертрофии [20]. При этом формируется систолическая дисфункция ЛЖ, еще больше увеличивается его полость, что ведет к застою в ЛП, а это, в свою очередь, повышает риск развития ФП [6; 73]. Данные о взаимосвязи эксцентрической гипертрофии ЛЖ, дилатации ЛП с высокой частотой развития ФП были представлены в статье Seko Y. и соавт. [154]. В соответствии с результатами, полученными Boyd AC и соавт., увеличение ИММЛЖ, являющегося одним из критериев эксцентрической гипертрофии ЛЖ, оказалось наиболее значимым предиктором наличия тромбоза УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП [54].

Публикаций, посвященных повышению риска тромбообразования при эксцентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с неклапанной ФП, в доступной литературе нами не найдено. Одним из объяснений выявленной нами статистически значимой связи эксцентрической гипертрофии ЛЖ с тромбозом УЛП может быть то, что ФП, особенно персистирующая форма, приводит к развитию и прогрессированию ХСН в силу неполной систолы предсердий, тахикардии и неритмичного сокращения желудочков. На фоне вышеперечисленных изменений происходит дилатация ЛЖ, перегрузка объемом и, как следствие, развивается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Третьим фактором, прогнозирующим наличие тромбоза УЛП, стал диаметр ЛП. Дилатация ЛП часто встречается у пациентов с ФП, что объясняется электрофизиологическими и структурными изменениями, приводящими к ремоделированию и фиброзу ЛП. Кроме того, увеличение размеров ЛП ведет к изменению гемодинамики в ЛП, а именно к формированию турбулентного тока крови, снижению скорости кровотока, вследствие чего создаются благоприятные условия для формирования тромба. Наши результаты подтверждаются многочисленными публикациями: Nan и соавт. выявили, что увеличение ЛП в 4,7 раза повышает риск наличия тромбоза УЛП [96], а Zhang и соавт., в свою очередь, определили, что диаметр ЛП 44,17 мм и более повышает риск тромбоза УЛП даже у пациентов с низким риском ТЭО [186]. А по данным более раннего исследования японских ученых ЛП 42,5 мм и более повышает риск наличия тромбоза УЛП в 2,8 раза [166].

В ряде работ в роли предиктора тромбоза УЛП выступает СПЭК [2;177;178]. Несмотря на то, что в нашем исследовании СПЭК не нашло отражение в математической модели прогнозирования тромбоза УЛП, частота выявления этого феномена у пациентов с тромбом УЛП была статистически значимо выше, чем у пациентов без тромба ($p < 0,001$).

Вполне логично, что СПЭК является фактором риска развития ТЭО: в исследовании, проведенном Nagata и соавт, частота выявления СПЭК была выше у пациентов с немым инсультом, чем у пациентов без него (36% и 15% соответственно, $p < 0,001$) [98].

Таким образом, феномен СПЭК даже при отсутствии тромбоза УЛП требует пристального внимания со стороны врача для предотвращения ТЭО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить новые предикторы тромбоза УЛП, которые не включены в шкалу оценки риска инсульта CHA₂DS₂-VASC.

Во-первых, в данной шкале отсутствует упоминание о форме ФП. По нашим данным, персистирующая форма ФП явилась независимым предиктором тромбоза УЛП (ОШ 2,49; p=0,042).

Во-вторых, наше исследование подтвердило значимость такого важного предиктора как диаметр ЛП, отражающего степень ремоделирования ЛП.

В-третьих, наши данные впервые обращают внимание на важность оценки типа ремоделирования ЛЖ у больных с неклапанной ФП. Отсутствие нормальной геометрии ЛЖ имело, по нашим данным, независимую связь с наличием СПЭК в ЛП. А конкретный тип геометрии ЛЖ – ЭГ ЛЖ – явился независимым предиктором тромбоза УЛП. Возможным объяснением этого может быть связь между процессами ремоделирования ЛЖ и ЛП, которая может быть двусторонней. В нашем исследовании 80,3% пациентов имело АГ, которая, как известно, приводит к развитию гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции. Диастолическая дисфункция ЛЖ приводит к повышению давления в ЛП, вызывая ремоделирование ЛП, которое выражается в его дилатации и развитию фиброза, который является электроанатомическим субстратом ФП. Фиброз ЛП, являясь драйвером ФП, приводит к более устойчивому течению ФП. С другой стороны, персистирующая форма ФП приводит к развитию и прогрессированию ХСН в силу неполной систолы предсердий, тахикардии и неритмичного сокращения желудочков. На фоне вышеперечисленных изменений происходит дилатация ЛЖ, перегрузка объемом и, как следствие, развивается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Проведенный анализ антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе показал, что 30% пациентов, направленных на РЧА или плановую

кардиоверсию, не получали ОАК, что противоречит клиническим рекомендациям ВНОА [24]. Хотя в нашем исследовании не отмечено значимых различий в пропорциях пациентов, не принимающих ОАК, в группах с тромбозом и без тромбоза УЛП, стоит отметить, что, основываясь на данных предшествующих исследований, назначение ОАК всем пациентам в соответствии с клиническими рекомендациями ВНОА, возможно, позволило бы снизить процент выявления тромбоза УЛП.

В результате исследования нами получена математическая модель для прогнозирования наличия тромбоза УЛП, включающая в себя 3 предиктора, которые являются доступными и могут быть оценены в реальной клинической практике. Данная модель реализована в виде калькулятора для расчета вероятности обнаружения тромбоза УЛП у конкретного пациента. Представленные в работе клинические примеры демонстрируют возможности его применения в реальной клинической практике, особенно при недоступности метода ЧпЭхоКГ.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с неклапанной ФП, направляемых на катетерную абляцию или плановую кардиоверсию, частота выявления тромбоза УЛП достигает 6,9%, и ассоциируется с наличием сердечно-сосудистой патологии (АГ, ИБС и застойная ХСН) и устойчивой формой ФП (в группе с тромбозом УЛП 68,2%, а в группе без тромбоза – 33%, $p < 0,001$).

2. Наличие тромбоза УЛП и/или СПЭК ассоциируется с наличием ИБС (ОШ 2,29, 95%ДИ 1,313-3,990) и такими структурно-функциональными особенностями сердца, как дилатация ЛП (ОШ 3,57, 95%ДИ 2,082-6,117), большей встречаемостью таких типов геометрии сердца как эксцентрическая/концентрическая гипертрофии ЛЖ (ОШ 8,527, 95%ДИ 1,302-3,819).

3. У пациентов с неклапанной ФП, направляемых на катетерную абляцию или плановую кардиоверсию, независимыми предикторами тромбоза УЛП являются диаметр ЛП, наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ и персистирующей формы ЛП. Наличие ИБС и оба фенотипа гипертрофии левого желудочка, концентрическая и эксцентрическая, являются независимыми предикторами наличия тромбоза и/или СПЭК в ЛП у пациентов с ФП.

4. Созданная на основании логистического регрессионного анализа математическая модель, включающая независимые предикторы и реализованная в виде калькулятора расчета вероятности тромбоза УЛП, позволяет прогнозировать наличие тромбоза УЛП с 75,8% чувствительностью и 72,2% специфичностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед направлением пациента с неклапанной ФП на катетерную абляцию или плановую кардиоверсию рекомендуется оценить не только выраженность дилатации ЛП, но и устойчивость ФП и тип геометрии ЛЖ.

2. Назначение антикоагулянтной терапии необходимо всем пациентам с неклапанной ФП, независимо от риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, направляемым на катетерную абляцию или плановую кардиоверсию, т.к. тромбоз УЛП выявляется у 5,6% пациентов, не принимающих ОАК, и у 2,3% пациентов с низким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc.

3. Для прогнозирования наличия тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, направляемых на катетерную абляцию или плановую кардиоверсию, в условиях недоступности выполнения ЧпЭхоКГ может быть применен калькулятор, позволяющий с 75,8% чувствительности и 72,2% специфичности рассчитать вероятность наличия тромбоза УЛП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC	– площадь под кривой (area under curve)
ESC	– Европейское общество кардиологов
MCH	– среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin)
MCV	– средний объем эритроцита (mean corpuscular volume)
NO	– оксид азота (II)
NT-proBNP	– N-концевой фрагмент мозгового натриуретического гормона (B-типа)
ROC	– receiver operating characteristic
TGF-β1	– трансформирующий ростовой фактор бета-1
ААП	– антиаритмическая терапия
АВК	– антагонист витамина К
АГ	– артериальная гипертония
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АССХ	– Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВБНК	– варикозная болезнь нижних конечностей
ВНОА	– Всероссийское научное общество аритмологов
ВСУЗИ	– внутрисердечное ультразвуковое исследование
ГКМП	– гипертрофическая кардиомиопатия
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ЗС ЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИА	– индекс атерогенности
ИАП-1	– ингибитор активатора плазминогена-1
иАПФ	– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца

ИИ	– ишемический инсульт
ИЛ	– интерлейкин
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММ	– индекс массы миокарда
КДР	– конечный диастолический размер
КСР	– конечный систолический размер
КФК	– креатинкиназа
КФК-МВ	– креатинкиназа-МВ
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межпредсердная перегородка
ММ	– масса миокарда
ММП	– матриксные металлопротеиназы
МНО	– международное нормализованное отношение
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МТГФР	– метилентетрагидрофолат редуктазы
НИМЦ	– национального исследовательского медицинского центра
ОАК	– оральные антикоагулянты
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– относительный риск
ОТС	– относительная толщина стенки
ОШ	– отношение шансов
ПОАК	– прямые оральные антикоагулянты
ПП	– правое предсердие
ППТ	– площадь поверхности тела
ПСА	– простатический специфический антиген
ПСК	– пиковая скорость кровотока

РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАН	– Российской академии наук
РКО	– Российское кардиологическое общество
РЧА	– радиочастотная абляция
СА-125	– раковый антиген 125 (Cancer Antigen 125)
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПЭК	– спонтанное эхоконтрастирование
СРБ	– С-реактивный белок
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТКНЦ	– Тюменский кардиологический научный центр
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТТЭхоКГ	– трансторакальная эхокардиография
ТЭО	– тромбоэмболические осложнений
УЛП	– ушко левого предсердия
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
Хс-ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
Хс-ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
Хс-ЛПОНП	– холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧпЭхоКГ	– чреспищеводная эхокардиография
ЧСС	– частота сердечных сокращений

- ЩЖ** – щитовидная железа
- ЭВМ** – электронно-вычислительная машина
- ЭИТ** – электроимпульсная терапия
- ЭКГ** – электрокардиография
- ЭхоКГ** – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксютина, Н. В. Взаимосвязь полиморфизма гена гликопротеина интегрина альфа с развитием острого нарушения мозгового кровообращения в семьях больных с фибрилляцией предсердий / Н. В. Аксютина, С. Ю. Никулина, В. А. Шульман и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С. 6-10. – DOI: 10.15829/1560-4071-2013-6-6-10.
2. Алексеевская, И. Н. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / И. Н. Алексеевская, Ю. А. Персидских, И. В. Корнелюк и соавт. // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 20-25.
3. Ардашев, А. В. Клиническая аритмология / А. В. Ардашев, И. В. Антонченко, В. Н. Ардашев. – М.: ИД Медпрактика-М, 2009. – 1220 с.
4. Атьков, О. Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / О. Ю. Атьков, Т. В. Балаханова, С. Г. Горохова – 2-е изд. М.: Эксмо, 2015. – 456 с.
5. Беленков, Ю. Н. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848 с.
6. Бокерия, Л. А. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий часть I. Кардиопатия фибрилляции предсердий: новые дилеммы и старые проблемы / Л. А. Бокерия, Л. Д. Шенгелия // Анналы аритмологии. – 2016. – № 13(3). – С.138-147. – DOI: 10.15275/annaritmol.2016.3.2.
7. Бышевский, А. Ш. Биохимия для врача / А. Ш. Бышевский, О. А. Терсенов. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. – 394 с.
8. Гиляров, М. Ю. Генетически обусловленные тромбофилии и их влияние на риск развития инсульта у пациентов с фибрилляцией

- предсердий / М. Ю. Гиляров, Э. В. Генерозов, М. У. Магомадова и соавт. // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 26-30.
9. Голухова, Е. З. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца / Е. З. Голухова, О. И. Громова, М. Г. Аракелян и соавт. // Креативная кардиология. – 2017. – № 11 (3) – С. 262–272. – DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272.
10. Грицюк, А. И. Фибринолитическая система крови при основных заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 1971. – № 10. – С. 51-58.
11. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестаков, А. Ю. Майоров и соавт. // Сахарный диабет. – 2017. № 20 (1S). – С. 1-121.
12. Заиграев, И. А. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска / И.А. Заиграев, И. С. Явелов // Атеротромбоз. – 2019. – № 2. – С. 68-79. – DOI: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79.
13. Затейщиков, Д.А. Клинические и генетические аспекты мерцательной аритмии: современное состояние проблемы / Д. А. Затейщиков, И. В. Зотова, Е. Н. Данковцева и соавт. // Кардиология. Мерцательная аритмия. – 2010. – № 2. – С. 6-10.
14. Зотова, И. В. Предикторы образования тромба в левом предсердии у больных с персистирующей формой мерцательной аритмии / Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. (14.00.06) / Зотова Ирина Вячеславовна // Москва, 2008. – 24 с.
15. Зотова, И.В. Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы / И. В. Зотова, М. Ю.

- Исаева, М. Н. Алехин и соавт. // Атеротромбоз. – 2013. – № 1. – С.21-32.
16. Икоркин, М. Р. Диагностические возможности чреспищеводной эхокардиографии у больных с фибрилляцией предсердий / М. Р. Икоркин, О. И. Жаринов, Н. П. Левчук и соавт. // <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/43966>.
17. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // Нефрология. – 2021. – № 25(5). – С. 10-82.
18. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогада и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(3). – С. 3786. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
19. Козлова, Т. В. Значимость генетических нарушений в системе гемокоагуляции и гипергомоцистеинемии как причинного фактора цереброваскулярных осложнений у больных с фибрилляцией предсердий / № 1–2. – С. 35–40.
20. Копылов, Ф. Ю. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и прогноз / Ф. Ю. Копылов, Г. Г. Иванов, В. Е. Дворников и соавт. // Вестник РУДН. – 2002. – № 3. – С. 106-130.
21. Корнелюк, И. В. Эхокардиографические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / И. В. Корнелюк, В. А. Рабцевич, О. М. Корнелюк // Анналы аритмологии. – 2014. – № 11 (3). – С. 170–6. – DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.5.
22. Лукьянов, М. М. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА) / М. М. Лукьянов, С. Ю. Марцевич, С. С. Якушин и соавт. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – № 14. – С. 40-46. – DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.

23. Михалева, Т. В. Структурно-функциональное состояние миокарда при фибрилляции предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте меньше 65 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка сердца / Т. В. Михалева // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 4. – С. 102-110.
24. Ревішвили, А. Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А. Ш. Ревішвили, С. А. Бойцов, К. В. Давтян и соавт. // М., 2017. – 704 с.
25. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(11). – 4076 с. – DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
26. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. – М.: Видар-М, 2008. – 512 с.
27. Рыкунов, И. Е. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике объемных образований сердца и паракардиального пространства / И. Е. Рыкунов, В. А. Сандриков, Т. А. Буравихина и соавт. // Кардиология. – 1996. – № 12. – С. 95-101.
28. Сердечная, Е. В. Предикторы тромбоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий / Е. В. Сердечная, Т. А. Истомина, Л. А. Кульминская и соавт. // Новые технологии, методы диагностики, лечения и профилактики. – 2006. – № 4 (7). – С. 70-73.
29. Сулимов, В. А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В. А. Сулимов, С. П. Голицын, Е. П. Панченко и соавт. // Российский Кардиологический Журнал. – 2012. – № 4. – С. 5-100.
30. Сумин, А. Н. Феномен спонтанного эхоконтрастирования в полости левого предсердия при постоянной форме мерцательной аритмии: что

- влияет на его выраженность? / А. Н. Сумин, Д. Н. Кинев, В. В. Агаджанян и соавт. // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 60-65.
31. Тарасов, А. В. Рациональная антикоагулянтная терапия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при проведении катетерной изоляции устьев легочных вен / А. В.Тарасов, К. В. Давтян, В. С. Шатахян и соавт. // Вестник аритмологии. – 2016. – № 86. – С. 26-31.
32. Терещенко, С. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(11). – С. 311-374. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
33. Флакскампф, Ф. Практическая эхокардиография. Руководство по эхокардиографической диагностике / Ф. Флакскампф, В. А. Сандриков // М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 872 с.
34. Хаютин, В.М. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия / В. М. Хаютин, Е. В. Лукошкова, А. И. Рогоза и соавт. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1993. – № 79. – С. 1-21.
35. Шальнова, С. А. Ассоциация между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у населения Российской Федерации / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина и соавт. // Кардиология. – 2015. – № 12. – С. 70-76.
36. Шидловская, С. А. Антикоагулянтная терапия при проведении радиочастотной аблации / С. А. Шидловская, М. Ю. Гиляров, А. А. Богданова и соавт. // Сеченовский вестник. – 2019. – №10(1). – С. 63-68. – DOI: 10.26442/22187332.2019.1.63-68.
37. Abhinand, P. A. Meta-analysis study to evaluate the association of MTHFR C677T polymorphism with risk of ischemic stroke / P. A.Abhinand, M. Manikandan, R. Mahalakshmi et al. // Bioinformation. – 2017. – V. 13(6). – P. 214-219. – DOI: 10.6026/97320630013214.

38. Akoum, N. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation / Akoum N, Fernandez G, Wilson B, et al. // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2013. – V. 24. – P. 1104-1109. – DOI: 10.1111/jce.12199.
39. Al-Sadawi, M. Novel oral anticoagulants in intracardiac thrombosis resolution: a case series / M. Al-Sadawi, J. Francois, R. Rodriguez Ortega et al. // *European heart journal. Case reports*. – 2020. – V. 4. – P.1-6. – DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa181.
40. Amrani, D. L. Regulation of fibrinogen biosynthesis: glucocorticoid and interleukin-6 control / Amrani, D. L. // *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. – 1990. – V. 1. – P. 443-446.
41. Andrade, J. G. Contemporary atrial fibrillation management: a comparison of the current AHA/ACC/HRS, CCS, and ESC guidelines / Andrade JG, Macle L, Nattel S. et al. // *The Canadian journal of cardiology*. – 2017. – V. 33. – P. 965-976. – DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.002.
42. Anselmino, M. Left atrial appendage thrombi relate to easily accessible clinical parameters in patients undergoing atrial fibrillation transcatheter ablation: A multicenter study / M. Anselmino, L. Garberoglio, S. Gili et al. // *International journal of cardiology*. – 2017. – V. 241. – P. 218-222. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.014.
43. Apostolakis, S. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial / S. Apostolakis, R. M. Sullivan, B. Olshansky et al. // *International journal of cardiology*. – 2014. – V. 170 (3). – P. 303-308. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
44. Armbruster, H. Safety of Novel Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Warfarin for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / H.

- Armbruster, J. Lindsley, M. Moranville et al. // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2015. – V. 49(3). – P. 278-284. – DOI: 10.1177/1060028014563950.
45. Arndt, M. Altered expression of ADAMs (A Disintegrin And Metalloproteinase) in fibrillating human atria / M. Arndt, U. Lendeckel, C. Roöcken et al. *Circulation*. – 2002. – V. 105. – P. 720-725. – DOI: 10.1161/hc0602.103639.
46. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials / Atrial fibrillation investigators // *Archives of internal medicine*. – 1994. – V. 154. – P. 1449–1457.
47. Ayirala, S. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation / S. Ayirala, S. Kumar, D. M. O'Sullivan et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2011. – V. 24(5). – P. 499-505. – DOI: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
48. Balouch, M. Trends in transesophageal echocardiography use, findings, and clinical outcomes in the era of minimally interrupted anticoagulation for atrial fibrillation ablation / M. Balouch, E. Gucuk Ipek, J. Chrispin et al. // *JACC. Clinical electrophysiology*. – 2016. – V. 3. – P. 329-336. – DOI: 10.1016/j.jacep.2016.09.011.
49. Bansal, M. Echocardiography for left atrial appendage structure and function / M. Bansal, R. Kasliwal // *Indian Heart Journal*. – 2012. – V. 64. – P. 469–475. – DOI: 10.1016/j.ihj.2012.07.020.
50. Benjamin, E. J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino et al. // *Circulation*. – 1998. – V. 98. – P. 946-952.
51. Bilchick, K. C. Effectiveness of integrating delayed computed tomography angiography imaging for left atrial appendage thrombus exclusion into the care of patients undergoing ablation of atrial fibrillation / K. C. Bilchick, A.

- Mealor, J. Gonzalez et al. // *Heart Rhythm*. – 2016. – V. 13. – P. 12-19. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.09.002.
52. Bjorck, S. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study / S. Bjorck, B. Palaszewski, L. Friberg et al. // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – P. 3103–3108. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002329.
53. Blackshear, J. L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation / J. L. Blackshear, J. A. Odell // *The Annals of thoracic surgery*. – 1996. – V. 61. – P. 755–759. – DOI: 10.1016/0003-4975(95)00887-X.
54. Boyd, A. C. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation / A. C. Boyd, T. McKay, S. Nasibi et al. // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2013. – V. 14(3). – P. 269-275. – DOI: 10.1093/ehjci/jes153. Epub 2012 Jul 24.
55. Burstein, S. A. Cytokines, platelet production and hemostasis / S. A. Burstein // *Platelets*. – 1997. – V. 8. – P. 93–104.
56. Cai, H. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke / H. Cai, Z. Li, A. Goette et al. // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – P. 2854–2858.
57. Casas, J.P. Metaanalysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18 000 Cases and 58 000 Controls / J. P. Casas, A. D.Hingorani, L. E. Bautista et al. // *Archives of Neurology*. – 2004. – V. 61. – P. 1652-1661. – DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652.
58. Cermak, J. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor / J. Cermak, N. S. Key, R. R. Bach et al. // *Blood*. – 1993. – V. 82. – P. 513–520.
59. Chen, J. Y. CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / J. Y. Chen, A. D. Zhang, H. Y. Lu et

- al. // *Journal of geriatric cardiology*. – 2013. – V. 10. – P. 258-266. – DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.004.
60. Choi, S. W. Stroke or left atrial thrombus prediction using antithrombin III and mean platelet volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation / S. W. Choi, B. B. Kim, D. H. Choi et al. // *Clinical cardiology*. – 2017. – V. 40(11). – P. 1013-1019. – DOI: 10.1002/clc.22759. Epub 2017 Aug 14.
61. Chung, M. K. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation / M. K. Chung, D. O. Martin, D. Sprecher et al. // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – P. 2886–2891.
62. Conway, D. S. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation / D. S. Conway, P. Buggins, E. Hughes et al. // *The American journal of cardiology*. – 2004. – V. 93. – P. 1368-1373. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.02.032.
63. Conway, D. S. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation / D. S. Conway, P. Buggins, E. Hughes et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – V. 43. – P. 2075-2082. – DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.062.
64. Conway, D. S. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation / D. S. Conway, P. Buggins, E. Hughes et al. // *American heart journal*. – 2004. – V. 148. – P. 462-466. – DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.026.
65. Conway, D. S. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study / D. S. Conway, J. Heeringa, D. A. Van Der Kuip et al. // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 413-417. – DOI: 10.1161/01.str.0000051728.85133.32.
66. Conway, D. S. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation / D. S. Conway, L. A.

- Pearce, B. S. Chin et al. // *Circulation*. – 2003. – V. 107. – P. 3141-3145. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000077912.12202.FC.
67. Corradi, D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective / D. Corradi // *Cardiovascular pathology: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. – 2014. – V. 23. – P. 71-84. – DOI: 10.1016/j.carpath.2013.12.001.
68. Craig January, T. 2014 AHA/ACC/HRC Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary / T. Craig January, S. Wann, J. S. Alpert et al. // *Circulation*. – 2014. – V. 130. – P. 2071-2104. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041.
69. Daccarett, M. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation / M. Daccarett, T. J. Badger, N. Akoum et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – V. 57. – P. 831-838. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.049.
70. Di Biase, L. Is transesophageal echocardiogram mandatory in patients undergoing ablation of atrial fibrillation with uninterrupted novel oral anticoagulants? Results from a prospective multicenter registry / L. Di Biase, D. F. Briceno, C. Trivedi et al. // *Heart Rhythm*. – 2016. – V. 13. – P. 1197-1202. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.03.024.
71. Di Biase, L. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study / L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – V. 60. – P. 531-538. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
72. Dzau, V. J. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data / V. J. Dzau, K. Bernstein, D. Celermajer et al. // *The American journal of cardiology*. – 2001. – V. 88. P. 1L-20L. – DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01878-1.

73. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication // Journal of arrhythmia. – 2016. – V. 32(4). – P. 247-278. – DOI: 10.1016/j.joa.2016.05.002.
74. Ezekowitz, M. D. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial / M. D. Ezekowitz, C. V. Jr. Pollack, J. L. Halperin et al. // European Heart Journal. – 2018. – V. 39. – P. 2959-2971. – DOI:10.1093/eurheartj/ehy148.
75. Fatkin, D. Relations between LAA blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast (SEC) and thromboembolic risk in vivo / D. Fatkin, P. Kelly, M. P. Feneley et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 1994. – V. 23. – P. 961-969. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90644-0.
76. Feinberg, W. M. Plasmin–a2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation / W. M. Feinberg, E. Macy, E. S. Cornell et al. // Thrombosis and haemostasis. – 1999. – V. 82. – P. 100-103.
77. Feinberg, W. M. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fi brillation: correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fi brillation III study / W. M. Feinberg, L. A. Pearce, R. G. Hart et al. // Stroke. – 1999. – V. 30. – P. 2547-2553.
78. Fleddermann, A. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulant Drugs in Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Atrial Fibrillation / A. Fleddermann, R. Eckert, P. Muskala et al. // The American journal of cardiology. – 2019. – V. 123 (1). – P. 57-62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.09.026.
79. Fox, K. A. A. CardioPulse Articles. Anticoagulants reduce risk of death in atrial fibrillation patients by 38% / K. A. A. Fox // European heart journal. – 2016. – V. 37. – P. 860-867. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw012.

80. Freestone, B. Angiogenic factors in atrial fibrillation: a possible role in thrombogenesis? / B. Freestone, A. Y. Chong, H. S. Lim et al. // *Annals of medicine*. – 2005. – V. 37. – P. 365-372. DOI: 10.1080/07853890510037392.
81. Frenkel, D. Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography: A Comparison of Continuous Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Versus Warfarin Therapy in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation / D. Frenkel, S. A D'Amato, M. Al-Kazaz et al. // *ACC. Clinical electrophysiology*. – 2016. – V. 2(3). – P. 295-303. – DOI: 10.1016/j.jacep.2016.01.004.
82. Fukuda, S. Left atrial thrombus and prognosis after anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation / S. Fukuda, H. Watanabe, K. Shimada et al. // *Journal of cardiology*. – 2011. – V. 58. – P. 266-77. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.06.009.
83. Furui, H. Effects of treadmill exercise on platelet function, blood coagulability and fibrinolytic activity in patients with atrial fibrillation / H. Furui, N. Taniguchi, K. Yamauchi et al. // *Japanese heart journal*. – 1987. – V. 28. – P. 177-184. – DOI: 10.1536/ihj.28.177.
84. Ganesan, A. N. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis / A. N. Ganesan, D. P. Chew, T. Hartshorne et al. // *European heart journal*. – 2016. – V. 37. – P. 1591-1602. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw007.
85. Gawalko, M. Comparison of different oral anticoagulant regimens in patients with atrial fibrillation undergoing ablation or cardioversion / M. Gawalko, A. Kapłon-Cieślicka, M. Budnik et al. // *Polish archives of internal medicine*. – 2017. – V. 127(12). – P. 823-831. – DOI: 10.20452/pamw.4117.
86. Gerdts, E. Relation of Left Ventricular Mass to Prognosis in Initially Asymptomatic Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis / E. Gerdts, A. B.

- Rossebø, T. R. Pedersen et al. // *Circulation. Cardiovascular imaging.* – 2015. – V. 8. – e003644. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003644.
87. Goldsmith, I. R. Von Willebrand factor, fibrinogen, and soluble P-selectin levels after mitral valve replacement versus mitral valve repair / I. R. Goldsmith, A. D. Blann, R. L. Patel et al. // *The American journal of cardiology.* – 2000. – V. 85. – P. 1218-1222. – DOI: 10.1016/s0002-9149(00)00731-1.
88. Griendling, K. K. Oxidative stress and cardiovascular disease / K. K. Griendling, R. W. Alexander // *Circulation.* – 1997. – V. 96. – P. 3264-3265.
89. Grond, M. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study / M. Grond, M. Jauss, G. Hamann et al. // *Stroke.* – 2013. V. 44. – P. 3357-3364. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
90. Gunawardene, M. A. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography / M. A. Gunawardene, J. Dickow, B. N. Schaeffer et al. // *Journal of cardiovascular electrophysiology.* – 2017. – V. 28(10). – P. 1127-1136. – DOI: 10.1111/jce.13279.
91. Gurses, K. M. M2-muscarinic acetylcholine receptor autoantibody levels predict left atrial fibrosis severity in paroxysmal lone atrial fibrillation patients undergoing cryoablation / K. M. Gurses, M. U. Yalcin, D. Kocyigit et al. // *Europace.* – 2015. – V. 17. – P. 239-246. – DOI: 10.1093/europace/euu228.
92. Habara, S. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation / S. Habara, K. Dote, M. Kato, et al. // *European heart journal.* – 2007. – V. 28. – P. 2217-2222. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehm356.
93. Haim, M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation / M. Haim, M. Hoshen, O. Reges et

- al. // Journal of the American Heart Association. – 2015. – V. 4. – e001486.
– DOI: 10.1161/JAHA.114.001486.
94. Hakalahti, A. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment / A. Hakalahti, P. Uusimaa, K. Ylitalo et al. // Europace. – 2011. – V. 13. – P. 640-645. DOI:10.1093/europace/eur038.
95. Hammerstingl, C. Direct acting oral anticoagulants are more effective than vitamin-k-antagonists for the resolution of established left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation / C. Hammerstingl, M. Lambers, R. Schueler et al. // Journal Of The American College Of Cardiology. – V. 65. – A357. – DOI: 10.1016/S0735-1097(15)60357-6.
96. Han, D. Determinants of left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation / D. Han, Y. Chu, Y. Wu et al. // Thrombosis research. – 2020. – V. 195. – P. 233-237. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.055.
97. Handke, M. Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants, and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation – a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia / M. Handke, A. Harloff, A. Hetzel et al. // Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. – 2005. – V. 18. – P. 1366-1372. DOI: 10.1016/j.echo.2005.05.006.
98. Harada, M. Left Atrial Appendage Thrombus Prior to Atrial Fibrillation Ablation in the Era of Direct Oral Anticoagulants / M. Harada, M. Koshikawa, Y. Motoike et al. // Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. – 2018. – V. 82. – P. 2715-2721. – DOI:10.1253/circj.CJ-18-0398.
99. Harada, M. Factors associated with silent cerebral events during atrial fibrillation ablation in patients on uninterrupted oral anticoagulation / M.

- Harada, Y. Motoike, Y. Nomura et al. // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2020. – V. 31(11). – P. 2889-2897. DOI: 10.1111/jce.14716. Epub 2020 Aug 23.
100. Hart, R. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention / R. Hart, J. L. Halperin // Annals of internal medicine. – 1999. – V. 131. – P. 688-695. – DOI: 10.7326/0003-4819-131-9-199911020-00010.
 101. Hart, R. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of randomized clinical trials / R. Hart, S. Palacio, L. A. Pearce // Stroke. – 2002. – V. 33. – P. 2722-2727. – DOI: 10.1161/01.str.0000035735.49388.4a.
 102. Hatzinikolaou-Kotsakou, E. Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? / E. Hatzinikolaou-Kotsakou, Z. Kartasis, D. Tziakas et al. // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2003. – V. 16. – P. 155-161. – DOI: 10.1023/B:THRO.0000024053.45693.fc.
 103. Heppell, R. M. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation / R. M. Heppell, K. E. Berkin, J. M. McLenachan et al. // Heart. – 1997. – V. 77. – P. 407-411. – DOI: 10.1136/hrt.77.5.407.
 104. Hijazi, Z. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation / Z. Hijazi, J. Lindbäck, J. H. Alexander et al. // European heart journal. – 2016. – V. 37. – P. 1582-1590. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054.
 105. Hijazi, Z. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review / Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, et al. // European heart journal. – 2013. – V. 34. – P. 1475-1480. – DOI: 10.1093/eurheartj/eht024.
 106. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres

- // European heart journal. – 2021. – V. 42. – P. 373-498. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
107. Hirsh, B. J. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, and Thromboembolism / B. J. Hirsh, R. S. Copeland-Halperin, J. L. Halperin et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – V. 65. – P. 2239-2251. – DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.557 No. 20, 2015.
 108. Hong, S. Free floating left atrial thrombus disappearing during echocardiography / S. Hong, J. Choi, K. Kim // Journal of cardiovascular ultrasound. – 2013. – V. 21. – P. 152-153. – DOI: 10.4250/jcu.2013.21.3.152.
 109. Huang, J. Association of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores with left atrial thrombus with nonvalvular atrial fibrillation: a single center based retrospective study in a cohort of 2695 Chinese subjects / J. Huang, S. L. Wu, Y. M. Xue et al. // BioMed research international. – 2017. – Article ID 6839589. – P. 1-6. – DOI: 10.1155/2017/6839589.
 110. Hur, J. Technological improvements in cardiac thrombus diagnosis / J. Hur, Y. Hong, H. Lee et al. // Cardiovascular Imaging Asia. – 2017. – V. 1. – P. 166-176. – DOI: 10.22468/cvia.2017.00031.
 111. Kamath, S. Platelet activation, haemorheology and thrombogenesis in acute atrial fibrillation: a comparison with permanent atrial fibrillation / S. Kamath, A. D. Blann, B. S. Chin et al. // Heart. – 2003. – V. 89. – P. 1093-1095. – DOI: 10.1136/heart.89.9.1093.
 112. Kamath, S. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy / S. Kamath, A. D. Blann, B. S. Chin et al. // European heart journal. – 2002. – V. 23. – P. 1788-1795. – DOI: 10.1053/euhj.2002.3259.
 113. Kamath, S. A study of platelet activation in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation / S. Kamath, B. S. Chin, A. D. Blann et al. // Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis

- and thrombosis. – 2002. – V. 13. – P. 627-636. – DOI: 10.1097/00001721-200210000-00008.
114. Kaplan, K. L. Radioimmunoassay of platelet factor 4 and beta-thromboglobulin: development and application to studies of platelet release in relation to fibrinopeptide A generation / K. L. Kaplan, H. L. Nossel, M. Drillings et al. // *British journal of haematology*. – 1978. – *British journal of haematology*. – V. 39. – P. 129-146. – DOI: 10.1111/j.1365-2141.1978.tb07135.x.
115. Kapłon-Cieślicka, A. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus / A. Kapłon-Cieślicka, M. Budnik, M. Gawałko et al. // *Heart*. – 2019. – V. 105(17). – P. 1310-1315. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314492.
116. Karakus, G. Comparative assessment of left atrial appendage by transesophageal and combined two- and threedimensional transthoracic echocardiography / G. Karakus, V. Kodali, V. Inamdar et al. // *Echocardiography*. – 2008. – V. 25. – P. 918-924. – DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00758.x.
117. Kawabata, M. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy / M. Kawabata, M. Goya, T. Sasaki et al. // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2017. – V. 81. – P. 645-651. – DOI:10.1253/circj.CJ-16-1089.
118. Khan, A. A. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications / A. A. Khan and G. Y.H. Lip. // *Cardiovascular Research*. – 2019. – V. 115. – P. 31-45. – DOI: 10.1093/cvr/cvy272.
119. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – V. 37. – P. 2893-2962. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.

120. Kishima, H. Prediction of left atrial thrombi in patients with atrial tachyarrhythmias during warfarin administration: retrospective study in Hyogo College of Medicine / H. Kishima, T. Mine, T. Kodani et al. // *Heart and Vessels*. – 2015. – V. 30. – P. 331-337. – DOI: 10.1007/s00380-014-0496-5.
121. Kishore, A. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis / A. Kishore, A. Vail, A. Majid et al. // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – P. 520-526. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
122. Kitkungvan, D. Detection of LA and LAA thrombus by CMR in patients referred for pulmonary vein isolation / D. Kitkungvan, F. Nabi, M. G. Ghosn et al. // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2016. – V. 9. – P. 809-818. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.029.
123. Kunishima, S. Activation and destruction of platelets in patients with rheumatic heart disease / S. Kunishima, M. Hattori, S. Kobayashi et al. // *European heart journal*. – 1994. – V. 15. – P. 335-338. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060499.
124. Kupczynska, K. Association between left atrial function assessed by speckle-tracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation / K. Kupczynska, B. Michalski, D. Miscowiec et al. // *Anatolian journal of cardiology*. – 2017. – V. 18. – P. 15-22. – DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7613.
125. Lane, D. A. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation / D. A. Lane, G. Y. Lip // *Circulation*. – 2012. – V. 126. – P. 860-865. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061.
126. Lip, G. Y. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? / G. Y. Lip // *Lancet*. – 1995. – V. 346. – P. 1313-1314. – DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92339-x.

127. Lip, G. Y. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation / G. Y. Lip, J. L. Halperin // *American journal of medicine.* – 2010. – V. 123. – P. 484-488. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.12.013.
128. Lip, G. Y. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation / G. Y. Lip, D. Lane, C. Van Walraven et al. // *Stroke.* – 2006. – V. 37. – P. 2294-2300. – DOI: 10.1161/01.STR.0000236840.00467.84.
129. Lip, G. Y. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin / G. Y. Lip, P. L. Lip, J. Zarifis et al. // *Circulation.* – 1996. – V. 94. – P. 425-431. – DOI: 10.1161/01.cir.94.3.425.
130. Lip, G. Y. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF) / G. Y. Lip, C. Hammerstingl, F. Marin et al. // *American Heart Journal.* – V. 178. – P. 126-134. – DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
131. Li-Saw-Hee, F. L. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function / F. L. Li-Saw-Hee, A. D. Blann, D. Gurney et al. // *European Heart Journal.* – 2001. – V. 22(18). – P. 1741-1747. – DOI: 10.1053/euhj.2000.2531.
132. Malik, R. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? / R. Malik, D. M. Alyeshmerni, Z. Wang et al. // *Cardiovascular revascularization medicine: including molecular interventions.* – 2015. – V. 16(1). – P. 12-14. DOI: 10.1016/j.carrev.2014.12.009.
133. Manning, W. J. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study / W. J.

- Manning, R. M. Weintraub, C. A. Waksmonski et al. // *Annals of internal medicine*. – 1995. – V. 123. – P. 817-822. – DOI: 10.7326/0003-4819-123-11-199512010-00001.
134. Marcucci, R. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: New risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? / R. Marcucci, I. Betti, E. Cecchi et al. // *American heart journal*. – 2004. – V. 148. – P. 456-461. – DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.017.
135. Mari´n, F. Is thrombogenesis in atrial fibrillation related to matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1? / F. Mari´n, V. Rolda´n, V. Climent et al. // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 1181-1186. – DOI: 10.1161/01.STR.0000065431.76788.D9.
136. Marsico, F. Effects of novel oral anticoagulants on left atrial and left atrial appendage thrombi: an appraisal / F. Marsico, M. Cecere, A. Parente et al. // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2017. – V. 43(2). – P. 139-148. – DOI: 10.1007/s11239-016-1421-9.
137. Minamino, T. Plasma adenosine levels and platelet activation in patients with atrial fibrillation / T. Minamino, M. Kitakaze, H. Asanuma et al. // *The American journal of cardiology*. – 1999. – V. 83. – P. 194-198. – DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00823-6.
138. Nagai, T. Improvement of left ventricular function after successful radiofrequency catheter ablation in persistent atrial fibrillation with preserved left ventricular ejection fraction: a comprehensive echocardiographic assessment using two-dimensional speckle tracking analysis / T. Nagai, J. Arakawa, A. Hamabe et al. // *Journal of Echocardiography*. – 2019. – V. 17. – P. 95-103. – DOI: 10.1007/s12574-018-0399-z.
139. Neumann, F. J. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity / F. J. Neumann, I. Ott, N. Marx et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1997. – V. 17. – P. 3399-3405. – DOI: 10.1161/01.atv.17.12.3399.

140. Nishikii-Tachibana, M. Prevalence and clinical determinants of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation before pulmonary vein isolation / M. Nishikii-Tachibana, N. Murakoshi, Y. Seo et al. // *The American journal of cardiology*. – 2015. – V. 116. – P. 1368-1373. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
141. Okuyama, H. Higher Levels of Serum Fibrin-Monomer Reflect Hypercoagulable State and Thrombus Formation in the Left Atrial Appendage in Patients With Acute Ischemic Stroke / H. Okuyama, O. Hirono, L. Liu et al. // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2006. – V. 70. – P. 971-976. – DOI: 10.1253/circj.70.971.
142. Oldgren, J. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation / J. Oldgren, Z. Hijazi, J. Lindbäck et al. // *Circulation*. – 2016. – V. 134 (22). – P. 1697-1707. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802.
143. Olesen, J. B. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study / J. B. Olesen, C. Torp-Pedersen, M. L. Hansen et al. // *Thrombosis and haemostasis*. – 2012. – V. 107. – P. 1172-1179. – DOI: 10.1160/TH12-03-0175.
144. Pant, R. Impact of B-type natriuretic peptide level on the risk of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study / R. Pant, M. Patel, E. Garcia-Sayan et al. // *Cardiovascular ultrasound*. – 2016. – V. 14. – 4. – DOI: 10.1186/s12947-016-0047-6.
145. Pengo, V. Association of the G20210A mutation in the factor II gene with systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation / V. Pengo, B. Filippi, A. Biasiolo et al. // *The American journal of cardiology*. – 2002. – V. 90(5). – P. 545-547. – DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02534-1.

146. Pollick, C. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus / C. Pollick, D. Taylor // *Circulation*. – 1991. – V. 84. – P. 223-231. – DOI: 10.1161/01.cir.84.1.223.
147. Rathi, V. K. Contrast-enhanced CMR is equally effective as TEE in the evaluation of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation procedure / V. K. Rathi, S. T. Reddy, S. Anreddy et al. // *Heart Rhythm*. – 2013. – V. 10. – P. 1021-1027. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.02.029.
148. Roldan, V. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation / V. Roldan, F. Marin, P. Marco et al. // *American heart journal*. – 1998. – V. 136. – P. 956-960. – DOI: 10.1016/s0002-8703(98)70149-8.
149. Romero, J. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / J. Romero, S. A. Husain, I. Kelesidis et al. // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2013. – V. 6. – P. 185-194. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000153.
150. Sanfilippo, A. J. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study / A. J. Sanfilippo, V. M. Abascal, M. Sheehan et al. // *Circulation*. – 1990. – V. 82. – P. 792-797. – DOI: 10.1161/01.cir.82.3.792.
151. Saric, M. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism / M. Saric, A. Armour, S. Arnaout et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – V. 29. – P. 1-42. – DOI: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
152. Schaeffer, B. Incidence of intracardiac thrombus formation prior to electrical cardioversion in respect to the mode of oral anticoagulation / B. Schaeffer, L. Ruden, T. Salzbrunn // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2018. – V. 29. – P. 537-547. – DOI: 10.1111/jce.13447.

153. Schmidt, M. Atrial Fibrillation Ablation in Patients with Therapeutic International Normalized Ratios / M. Schmidt, N. Segerson, H. Marschang et al. // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2009. – V. 32(8). – P. 995-999. – DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02429.x.
154. Seko, Y. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling / Y. Seko, T. Kato, T. Haruna // Scientific reports. – 2018. – V. 8. – P. 6366. – DOI:10.1038/s41598-018-24875-1.
155. Shalnova, S.A. Prevalence of atrial fibrillation and its association with traditional risk factors and coronary heart disease in Russian population / S. A. Shalnova, A. D. Deev, V. V. Konstantinov // European Journal for Preventive Cardiology. Abstract book. – 2013. – V. 20. – S 60.
156. Shinohara, H. Relationship between flow dynamics in the left atrium and hemostatic abnormalities in patients with nonvalvular atrial fibrillation / H. Shinohara, N. Fukuda, T. Soeki et al. // Japanese heart journal. – 1998. – V. 39. – P. 721-730. – DOI: 10.1536/ihj.39.721.
157. Sikorska, A. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2VASc score / A. Sikorska, J. Baran, E. Pilichowska-Paszkiel et al. // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2015. – V. 125 (12). – P. 921-928. DOI: 10.20452/pamw.3213.
158. Singer, D. E. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score / D. E. Singer, Y. Chang, L. H. Borowsky et al. // Journal of the American Heart Association. – 2013. – V. 2. – e000250. – DOI: 10.1161/JAHA.113.000250.
159. Sohara, H. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation / H. Sohara, S. Amitani, M. Kurose et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 1997. – V. 29. – P. 106-112. – DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00427-5.

160. Somloi, M. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation / M. Somloi, J. Tomcsanyi, E. Nagy et al. // *The American journal of cardiology*. – 2003. – V. 92. – P. 85-87. – DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00476-4.
161. Sriram, C. S. Detection of left atrial thrombus by intracardiac echocardiography in patients undergoing ablation of atrial fibrillation / C. S. Sriram, J. E. Banchs, T. Moukabary et al. // *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing*. – 2015. – V. 43. – P. 227-236. – DOI: 10.1007/s10840-015-0008-2.
162. Stoddard, M. F. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation / M. F. Stoddard, P. Singh, B. Dawn et al. // *American heart journal*. – 2003. – V. 145. – P. 676-682. – DOI: 10.1067/mhj.2003.91.
163. Swartz, M. F. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation / M. F. Swartz, G. W. Fink, M. F. Sarwar et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – V. 60. – P. 1799-1806. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.048.
164. Swiatkowska, M. Dual regulatory effects of nitric oxide on plasminogen activator inhibitor type 1 expression in endothelial cells / M. Swiatkowska, A. Cierniewska-Cieslak, Z. Pawlowska et al. // *European journal of biochemistry*. – 2000. – V. 267. – P. 1001-1007. – DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01086.x.
165. Takagishi, T. Effect of angiotensin II and thromboxane A2 on the production of matrix metalloproteinase by human aortic smooth muscle cells / T. Takagishi, N. Murahashi, S. Azagami et al. // *Biochemistry and molecular biology international*. – 1995. – V. 35. – P. 265-273.
166. Tang, R. Impact of left atrium size on left atrial thrombus in patients with non-valvular persistent atrial fibrillation / R. Tang, J. Dong, M. Shang et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2015. – V. 95(14). – P. 1083-1087.

167. Tian, H. Left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation / H. Tian, J. Cui, C. Yang et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2018. – V. 18. – P. 207. – DOI: 10.1186/s12872-018-0945-7.
168. Tsai, LM. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation / L. M. Tsai, L. J. Lin, J. K. Teng et al. // *International Journal of Cardiology*. – 1997. – V. 58. – P. 163-169. – DOI: 10.1016/s0167-5273(96)02862-8.
169. Tsang, T. S. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women / T. S. Tsang, M. E. Barnes, K. R. Bailey // *Mayo Clinic proceedings*. – 2001. – V. 76. – P. 467-475. – DOI: 10.4065/76.5.467.
170. Turgut, N. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations / N. Turgut, O. Akdemir, B. Turgut et al. // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2006. – V. 12. – P. 15-20. – DOI: 10.1177/107602960601200104.
171. Wan, H. Plasma fibrin D-dimer and the risk of left atrial thrombus: A systematic review and meta-analysis / H. Wan, S. Wu, Y. Yang et al. // *PLoS One*. – 2017. – V. 12(2). – e0172272. – DOI: 10.1371/journal.pone.0172272.
172. Wang, Y. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement / Y. Wang, L. Di Biase, R. P. Horton et al. // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2010. – V. 21. – P. 973-982. – DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x.
173. Watson, T. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited / T. Watson, E. Shantsila, G. Y. Lip // *Lancet*. – 2009. – V. 373. – P. 155-166. – DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.

174. Winkle, R. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban / R. Winkle, R. Mead, G. Engel, et al. // *Europace*. – 2014. – V. 16. – P. 1443-1449. – DOI: 10.1093/europace/euu196.
175. Wolf, P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // *Stroke*. – 1991. – V. 22. – P. 983-988. – DOI: 10.1161/01.str.22.8.983.
176. Wyrembak, J. Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated With Nonvitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation / J. Wyrembak, K. B. Campbell, B. A. Steinberg et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2017. – V. 119. – P. 1017-1022. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.12.008.
177. Wysokinski, W. E. Predicting left atrial thrombi in atrial fibrillation / W. E. Wysokinski, N. Ammash, F. Sobande et al. // *American heart journal*. – 2010. – V. 159. – P. 665-671. – DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.043.
178. Yamamoto, M. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation / M. Yamamoto, Y. Seo, N. Kawamatsu et al. // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2014. – V. 7. – P. 337-343. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001317.
179. Yamauchi, K. Plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4 concentrations in patients with atrial fibrillation / K. Yamauchi, H. Furui, N. Taniguchi et al. // *Japanese heart journal*. – 1986. – V. 27. – P. 481-487. – DOI: 10.1536/ihj.27.481.
180. Yang, J. Comparison of transesophageal echocardiography findings after different anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, X. Zhang, X. Wang et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2019. – V. 19. – P. 261. – DOI: 10.1186/s12872-019-1209-x.

181. Yarmohammadi, H. Role of CHADS2 score in evaluation of thromboembolic risk and mortality in patients with atrial fibrillation undergoing direct current cardioversion (from the ACUTE Trial Substudy) / H. Yarmohammadi, B. C. Varr, S. Puwanant et al. // *The American journal of cardiology.* – 2012. – V. 110. – P. 222-226. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.017.
182. Yoshida, N. Relevance of transthoracic left atrial appendage wall velocity measurement in addition to left atrial volume for noninvasive and quantitative assessment of left atrial thrombogenesis in patients with atrial fibrillation and normal D-dimer levels / N. Yoshida, M. Okamoto, H. Hirao et al. // *Journal of medical ultrasonics.* – 2016. – V. 43. – P. 175-183. – DOI: 10.1007/s10396-015-0688-3.
183. Zabalgaitia, M. Transesophageal Echocardiographic Correlates of Clinical Risk of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation / M. Zabalgaitia, J. L. Halperin, A. Lesly et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 1998. – V. 31. – P. 1622-1626. – DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00146-6.
184. Zateyshchikov, D. A. Advanced age, low left atrial appendage velocity, and factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation / D. A. Zateyshchikov, A. N. Brovkin, D. A. Chistiakov et al. // *Journal of thrombosis and thrombolysis.* – 2010. – V. 30. – P. 192-199. – DOI: 10.1007/s11239-010-0440-1.
185. Zhan, Y. Assessment and Management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation / Y. Zhan, J. Joza, M. Al Rawahi et al. // *The Canadian journal of cardiology.* – 2018. – V. 34. – P. 252-261. – DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.
186. Zhang, Y. Value of left atrial diameter with CHA2DS2-VASc score in predicting left atrial/left atrial appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation. Valor do Diâmetro do Átrio Esquerdo com Escore CHA2DS2-Vasc na Predição da Trombose Atrial Esquerda/Trombose de Apêndice

Atrial Esquerdo na Fibrilação Atrial Não Valvar / Y. Zhang, Y. Q. Yuan
// Arquivos brasileiros de cardiologia. – 2021. – V. 116(2). – P. 325-331. –
DOI: 10.36660/abc.20190492.

187. Zoppo, F. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation / F. Zoppo, G. Brandolino, A. Berton, et al. // Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing. – 2012. – V. 35. – P. 151-158. – DOI: 10.1007/s10840-012-9707-0.