

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БАЖЕНОВ Николай Дмитриевич

**ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ:
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
И ЛЕЧЕНИЯ, ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

3.1.20. Кардиология

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Евгений Станиславович Мазур

Тверь – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ.....	19
1.1 Анатомия и физиология ушка левого предсердия.....	19
1.2 Скорость кровотока и тромбоз ушка левого предсердия.....	23
1.3 Состояние ушка левого предсердия и риск тромбоза	26
1.4 Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий	29
1.5 Эпикардальный жир и тромбоз ушка левого предсердия.....	34
1.6 Вирус SARS-Cov-2 и пристеночный тромбоз	36
1.7 Антикоагулянтная терапия и тромбоз ушка левого предсердия.....	37
1.8 Предикторы тромбоза ушка левого предсердия	39
1.9 Эффективность растворения тромбов ушка левого предсердия.....	43
1.10 Прогностическое значение тромбоза ушка левого предсердия	46
Заключение к главе 1	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1 Контингент обследованных больных.....	49
2.2 Клинико-демографическая характеристика пациентов	52
2.3 Чреспищеводное эхокардиографическое исследование	53
2.4 Трансторакальное эхокардиографическое исследование	58
2.5 Speckle-tracking эхокардиография	60
2.6 Базы данных.....	61
2.7 Статистический анализ.....	67

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРДСЕРДИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	70
3.1 Характеристика обследованных больных	71
3.2 Особенности больных с тромбозом ушка левого предсердия.....	72
3.3 Преди́кторы тромбоза ушка левого предсердия	74
3.4 Риск инсульта и вид аритмии как преди́кторы тромбоза ушка левого предсердия.....	75
3.5 Алгоритм использования чреспищеводной эхокардиографии при подготовке к кардиоверсии	80
Заключение к главе 3	82
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ УШКА ЛЕВОГО ПРДСЕРДИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРДСЕРДИЙ.....	83
4.1 Тромбоз и состояние ушка левого предсердия	83
4.2 Взаимосвязь структурно-функциональных характеристик ушка левого предсердия.....	86
4.3 Риск инсульта и состояние ушка левого предсердия	88
4.5 Состояние ушка левого предсердия при трепетании предсердий	91
4.6 Антикоагулянтная терапия и состояние ушка левого предсердия	92
Заключение к главе 4	94
ГЛАВА 5. РАСТВОРЕНИЕ ТРОМБОВ УШКА ЛЕВОГО ПРДСЕРДИЯ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ.....	95
5.1 Характеристика обследованных больных	95
5.2 Особенности больных, растворивших тромб к моменту второго чреспищеводного исследования	97

5.3 Влияние продолжительности лечения на вероятность растворения тромба в ушке левого предсердия	99
5.4 Влияние особенностей антикоагулянтной терапии, риска инсульта и размера тромба на сроки его растворения	102
5.5 Изменение ушка левого предсердия после растворения тромба	104
Заключение к главе 5	108
ГЛАВА 6. РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РАСТВОРЕНИЯ ТРОМБА В УШКЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	
6.1 Дизайн исследования и характеристика групп	111
6.2 Нежелательные клинические исходы	112
Заключение к главе 6	114
ГЛАВА 7. ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР И ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	
7.1 Характеристика обследованных больных	116
7.2 Взаимосвязь показателей жировотложения у больных персистирующей фибрилляцией предсердий	118
7.3 Особенности больных с тромбозом ушка левого предсердия.....	119
7.4 Предикторы тромбоза ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий	123
7.5 Взаимосвязь толщины левопредсердного жира и скорости изгнания крови из ушка левого предсердия	124
7.6 Толщина правожелудочкового жира как предиктор тромбоза ушка левого предсердия.....	128
Заключение к главе 7	131

ГЛАВА 8. ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР И ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ	132
8.1 Характеристика обследованных больных	132
8.2 Сравнение тертильных групп.....	134
8.3 Анализ парной корреляции и множественной линейной регрессии	138
Заключение к главе 8	142
ГЛАВА 9. COVID-19 И ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	143
9.1 Характеристика обследованных больных	143
9.3 Сахарный диабет и высокий риск инсульта – факторы риска COVID-19 у больных персистирующей фибрилляцией предсердий.....	146
9.4 COVID-19 – фактор риска тромбоза ушка левого предсердия.....	148
9.5 Особенности тромбоза ушка левого предсердия у перенесших COVID-9 больных персистирующей фибрилляцией предсердий.....	150
9.6 Влияние пандемии COVID-19 на частоту выявления тромбов в ушке левого предсердия.....	153
9.7 Время растворения типичных и атипичных тромбов ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий.....	155
Заключение к главе 9	157
ГЛАВА 10. ПРИЧИНЫ И ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ	159
10.1 Распространенность тромбоза ушка левого предсердия.....	159
10.2 Тромбоз и скорость изгнания крови из ушка левого предсердия	162
10.3 Предикторы тромбоза и скорость изгнания крови из ушка левого предсердия.....	164

10.4 Повреждение эндокарда и тромбоз ушка левого предсердия	167
10.5 Антикоагулянтная терапия и вероятность растворения тромба	171
10.6 Растворение тромба и риск сердечно-сосудистых осложнений	173
Заключение к главе 10	174
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	175
ВЫВОДЫ	180
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	183
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	185
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	188

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное устойчивое нарушение сердечного ритма, клиническое значение которого в значительной мере связано с риском развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь, кардиоэмболического инсульта [75, 114, 131, 160, 163, 201, 218, 234]. Источником тромбоэмболии чаще всего становится ушко левого предсердия [18, 235], а единственным эффективным методом профилактики – адекватная антикоагулянтная терапия (АКТ) [31, 118, 151, 171, 183, 224], показанием к назначению которой служит высокий риск развития тромбоэмболии [180]. У больных с гемодинамически значимым митральным стенозом или механическими протезами клапанов сердца, а также у больных гипертрофической кардиомиопатией ФП сама по себе свидетельствует о высоком риске тромбоэмболии и служит показанием к назначению АКТ. В остальных случаях вопрос о назначении постоянной АКТ при ФП решается в зависимости от оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc [183, 186, 224]. Таким образом, вопрос о профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с пароксизмальной и постоянной формой ФП, в общем и целом, можно считать решенным [186, 220]. Иначе выглядит ситуация с профилактикой тромбоэмболических осложнений у больных персистирующей ФП, предполагающей проведение медикаментозной или электрической кардиоверсии [31, 105, 178].

После восстановления синусового ритма миокард предсердий некоторое время не отвечает сокращением на синусовые импульсы, то есть находится в состоянии станнинга (оглушения) [173]. При этом отсутствует и хаотичная сократительная активность миокарда предсердий, «взбалтывающая» находящуюся в предсердиях кровь. В результате создаются идеальные условия для образования тромба в полости или УЛП [149, 168, 235]. Возобновление регулярной сократительной активности миокарда предсердий способствует разрушению тромба и по-

паданию его фрагментов в системный кровоток. В результате риск развития тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной ФП, не получающих АКТ, в течение первой недели после кардиоверсии возрастает, по некоторым данным, в 50 раз [55].

Современные рекомендации по диагностике и лечению ФП [224] предлагают два варианта профилактики посткардиоверсионных тромбоэмболических осложнений при продолжительности пароксизма более 48 часов. Первый вариант предусматривает проведение перед кардиоверсией трехнедельной АКТ, второй – выполнение перед кардиоверсией чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) для исключения противопоказаний к восстановлению синусового ритма [240]. В обоих случаях после кардиоверсии проводится четырехнедельный курс АКТ для профилактики развития тромбоза на фоне станнинга предсердий. Выбор того или иного варианта ведения пациента в рекомендациях не регламентирован, то есть оставлен на усмотрение лечащего врача [240].

У больных персистирующей ФП, не получающих адекватную АКТ, тромб в УЛП при ЧП-ЭхоКГ выявляется в 8,9–27,1 % случаев [134]. Это означает, что выполнение ЧП-ЭхоКГ неподготовленным к восстановлению синусового ритма больным персистирующей ФП в большинстве случаев окажется оправданным, поскольку подтвердит отсутствие тромба в УЛП и позволит немедленно провести кардиоверсию. Уменьшить число неоправданных исследований, в которых будут выявлены противопоказания к кардиоверсии, могло бы использование предтестовой оценки вероятности тромбоза УЛП, базирующейся на надежных и доступных для определения в рутинной клинической практике критериев высокого риска предсердного тромбообразования.

У больных ФП, получающих адекватную АКТ, тромб в УЛП при ЧП-ЭхоКГ выявляется в 0,5–8,3 % случаев [134]. Для уменьшения числа посткардиоверсионных тромбоэмболических осложнений, больным с высоким риском тромбоза УЛП даже после адекватной антикоагулянтной подготовки целесообразно перед восстановлением синусового ритма выполнять ЧП-ЭхоКГ.

Число исследований, посвященных выявлению предикторов тромбоза УЛП, чрезвычайно велико [127, 143, 148, 155, 161, 168, 176, 205, 207, 222], однако до сих пор не создано шкалы, которая позволяла бы оценить вероятность выявления тромба при ЧП-ЭхоКГ у конкретного пациента подобно тому, как шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет оценить вероятность развития у него тромбоэмболических осложнений [231]. Поэтому поиск надежных предикторов тромбоза УЛП и разработка на их основе шкалы прогнозирования вероятности тромбоза УЛП у больных персистирующей ФП не теряют своей актуальности.

Поиск надежных предикторов тромбоза УЛП невозможен без ясного понимания причин и механизмов его развития [132, 170, 192]. В многочисленных исследованиях показано, что главной причиной развития тромбоза служит снижение скорости изгнания крови из УЛП, вызванное выпадением систолической функции предсердий [206, 207], а единственным эффективным методом его профилактики и лечения является антикоагулянтная терапия [31, 39, 118, 162, 166, 183, 239]. Роль третьего компонента триады Вирхова – повреждения эндотелия (в случае предсердного тромбоза – эндокарда) – в развитии тромбоза УЛП практически не изучена [152, 170]. Между тем пандемия COVID-19 показала, что вирусная инфекция может осложняться как сосудистыми, так и внутрисердечными тромбозами. В частности, персистенция в миокарде левого желудочка вируса SARS-CoV-2 способна привести к развитию миокардита и пристеночному тромбозу [66, 111, 204, 238]. Вирусное воспаление – не единственная потенциальная причина повреждения эндокарда и развития пристеночного тромбоза. Так, имеются данные о роли избыточного отложения эпикардального жира в развитии воспалительного повреждения и фиброза миокарда левого предсердия, создающих предпосылки для возникновения ФП [33, 44, 86, 90, 104, 125, 130, 213, 214, 216,]. Вопрос о роли эпикардального ожирения в развитии тромбоза УЛП остается открытым и требует изучения.

Весьма актуальным является и вопрос о тактике ведения пациентов с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП [157, 192, 211, 228]. Согласно рекомендациям [224], в таких случаях следует отложить планируемую кардиоверсию как минимум на 3 недели, в течение которых пациент должен получать адекватную АКТ

(класс рекомендаций I). Перед кардиоверсией следует рассмотреть вопрос о проведении повторной ЧП-ЭхоКГ для подтверждения растворения тромба (класс рекомендаций IIa). Необходимость повторного исследования объясняется тем, что прием антикоагулянтов не гарантирует растворения выявленного тромба. Так, в исследовании X-TRA растворение тромба через 6 недель терапии ривароксабаном было констатировано лишь у 22 (41,5 %) из 53 включенных в исследование пациентов [79].

Однако ряд вопросов, возникающих при выявлении у больного с персистирующей ФП тромба в УЛП, в настоящее время не регламентированы. Во-первых, отсутствуют рекомендации по коррекции АКТ в случае выявления предсердного тромбоза [165]. В каких случаях следует сменить ранее назначенный антикоагулянт или его дозировку, а в каких – продолжить уже начатое лечение? Во-вторых, не определены оптимальные сроки проведения повторной ЧП-ЭхоКГ, позволяющие ожидать растворения большинства выявленных тромбов. В-третьих, не ясно, что следует делать в случае сохранения тромба при повторном исследовании: окончательно отказаться от восстановления синусового ритма или продолжать чреспищеводные исследования до тех пор, пока тромб не будет растворен? Нет ответа и на еще один практически важный вопрос: снижается ли риск развития тромбоэмболических осложнений после растворения тромба в УЛП?

Несмотря на достаточно большое число исследований, посвященных изучению лизиса предсердных тромбов на фоне АКТ [99, 176], информации для принятия детальных рекомендаций по ведению больных с выявленным предсердным тромбозом пока недостаточно [185], что делает весьма актуальным продолжение исследований в данном направлении.

Степень разработанности

К настоящему времени выполнено достаточно много исследований, имевших своей целью выявление предикторов тромбоза УЛП у больных ФП. В ряде работ была выявлена статистически значимая связь между оценкой риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и риском предсердного тромбообразования [220,

152], однако в общем эта шкала оказалась недостаточно информативной для прогнозирования тромбоза УЛП [19]. Многочисленные попытки модифицировать шкалу CHA₂DS₂-VASc за счет добавления в нее дополнительных предикторов [36, 108, 130, 212] не привели к кардинальному повышению ее прогностических возможностей в отношении тромбоза УЛП. В связи с этим активно изучается возможность использования в качестве предикторов тромбоза УЛП результатов инструментальных и лабораторных исследований, в частности, предложена оригинальная шкала, включающая в качестве предикторов тромбоза УЛП объем левого предсердия, уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в крови и фракцию выброса левого желудочка [193]. Связь тромбоза УЛП с содержанием в крови МНУП выявлена и в целом ряде других исследований [112, 166, 233]. Предикторами тромбоза УЛП могут служить также давление наполнения левого желудочка [122, 150], индекс объема левого предсердия [237] и его отношение к фракции выброса левого желудочка [129, 138], а также снижение глобальной пиковой деформации левого предсердия [103, 145, 170, 171]. Несмотря на большой объем проведенных исследований, до сих пор не создано шкалы предикторов предсердного тромбоза, позволяющей оценить вероятность выявления тромба при ЧП-ЭхоКГ подобно тому, как шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет оценить вероятность развития инсульта.

Следует отметить, что на сегодняшний день практически не изучен вопрос о роли эпикардального ожирения в развитии тромбоза УЛП. Между тем показано, что избыточное отложение эпикардального жира ассоциируется с повышением риска кардиоэмболического инсульта [120, 221], причиной которого у больных ФП чаще всего становится тромбоз УЛП. Эпикардальный жир продуцирует большое количество биологически активных веществ [15, 91, 147, 201, 209, 215], оказывающих местное провоспалительное действие на миокард и, возможно, на эндокард предсердий, способствуя тем самым развитию тромбоза УЛП. Однако этот аспект предсердного тромбогенеза в настоящее время находится вне зоны активного внимания исследователей.

О поражении эндокарда как возможной причине тромбоза УЛП свидетельствуют результаты ряда исследований, выполненных в период пандемии COVID-19. Было показано, что COVID-19 может стать причиной развития тромбоза не только в острую фазу болезни [198, 211, 141, 153], но и по прошествии достаточно большого времени после инфицирования [121], причем развитие внутрисердечного тромбоза может быть связано с длительной персистенцией вируса SARS-Cov-2 в миокарде и эндокарде левого желудочка [44]. Роль коронавирусной инфекции в развитии тромбоза УЛП у больных ФП практически не изучена, однако показано, что COVID-19 может провоцировать нарушения сердечного ритма [24, 45, 239] и ассоциируется с частым развитием ишемических инсультов при критическом течении заболевания [117, 153].

Возможность использования антикоагулянтов для растворения тромбов в УЛП продемонстрирована в целом ряде исследований [91, 111, 115, 210], однако оптимальные сроки лечения до сих пор не определены [19, 29, 71, 123]. В литературе представлены данные о растворении 90 % тромбов через 4 недели лечения варфарином [216] и данные о растворении 43,7 % тромбов через год лечения антагонистами витамина К [30]. Появление прямых оральных антикоагулянтов поставило вопрос о сравнении их эффективности как средства лечения предсердного тромбоза с эффективностью традиционно используемого варфарина. Результаты выполненных исследований оказались достаточно противоречивыми. По данным исследования X-TRA и анализа регистра CLOT-AF, через 6–8 недель приема ривароксабана полное исчезновение тромба констатировано в 41,5 % случаев, а через 3–12 недель лечения варфарином – в 62,5 % случаев [174]. По данным другого исследования, частота растворения тромба при использовании ПОАК и варфарина не различается, и через 67 дней лечения составляет соответственно 77 и 74 % [181]. Не выявлено различий в эффективности ПОАК и варфарина и в ряде других исследований [194, 90]. Обсуждая эффективность АКТ у больных ФП, участники дельфийской панельной дискуссии пришли к выводу, что информации для принятия детальных рекомендаций по ведению больных с выявленным предсердным тромбозом пока недостаточно [143].

Выявление тромба в УЛП свидетельствует о высоком риске развития тромбоэмболических осложнений даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Риск инсульта в течение года после выявления тромба составляет 13–16 %, а в течение трех лет достигает 51 % [178, 110, 139]. При этом возрастает и риск иных неблагоприятных исходов, в частности, увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, не связанной с кардиоэмболическим инсультом [113]. Данных о риске развития сердечно-сосудистых осложнений после растворения тромба в УЛП в литературе не представлено.

Цель исследования

Изучить предпосылки и механизмы развития тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП, выявить доступные для определения в рутинной клинической практике предикторы тромбоза УЛП, сравнить эффективность растворения тромбов в УЛП при использовании различных антикоагулянтов и оценить риск развития тромбоэмболических осложнений после растворения тромба в УЛП.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности больных персистирующей неклапанной ФП, влияющие на вероятность выявления у них тромба в УЛП при ЧП-ЭхоКГ.
2. Выявить особенности структурно-функционального состояния УЛП, ассоциированные с его тромбозом у больных персистирующей неклапанной ФП.
3. Выявить факторы, влияющие на структурно-функциональное состояние УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП.
4. Выявить факторы, влияющие на сроки растворения тромбов УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП.
5. Изучить изменение структурно-функционального состояния УЛП после растворения тромба и выявить признаки перенесенного тромбоза УЛП у больных ФП.

6. Изучить влияние перенесенного тромбоза УЛП на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных персистирующей неклапанной ФП.
7. Изучить связь эпикардального ожирения с тромбозом УЛП и функциональным состоянием левого предсердия у больных персистирующей неклапанной ФП.
8. Изучить распространенность и особенности тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП, перенесших COVID-19.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных персистирующей неклапанной ФП влияние клинической оценки риска инсульта и вида аритмии (фибрилляция или трепетание) на вероятность выявления тромбоза реализуется через изменение скорости изгнания крови из УЛП.
2. В развитии тромбоза УЛП играет роль увеличение количества эпикардального жира, депонированного в межпредсердной перегородке и левом боковом (кумадиновом) гребне. Связь между эпикардальным жиротложением и тромбозом реализуется без участия скорости кровотока в УЛП.
3. У больных персистирующей неклапанной ФП, перенесших коронавирусную инфекцию, причиной образования тромба может быть повреждение эндокарда УЛП.
4. У больных персистирующей неклапанной ФП на вероятность растворения выявленного в УЛП тромба влияют его исходный размер, а также продолжительность и характер антикоагулянтной терапии.
5. После растворения тромба УЛП скорость изгнания крови из него возрастает, но остается существенно ниже, чем у больных без выявленного тромба. Это позволяет использовать определение скорости кровотока в УЛП для диагностики перенесенного тромбоза.
6. Перенесенный тромбоз УЛП резко повышает риск развития тромбоэмболических осложнений у больных персистирующей неклапанной ФП, особенно в первый год после растворения тромба.

Методология и методы исследования

Одноцентровое клиническое наблюдательное исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и стандартами надлежащей клинической практики. Объектом исследования являлись больные персистирующей ФП, которым перед планируемым восстановлением синусового ритма была выполнена ЧП-ЭхоКГ. В исследование не включались больные с умеренным и тяжелым митральным стенозом, а также больные с механическими протезами клапанов сердца. Дизайн исследования (одноментное или проспективное), объем обследования и методы статистического анализа выбирались в зависимости от решаемой на данном этапе исследования задачи. В частности, при ЧП-ЭхоКГ кроме констатации наличия или отсутствия тромба в УЛП проводилось измерение толщины межпредсердной перегородки и левого бокового гребня левого предсердия, служащих депо эпикардального жира, при трансторакальной ЭхоКГ измерялась толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка и определялись показатели продольной глобальной деформации миокарда левого предсердия. Статистический анализ выполнялся с помощью лицензионного программного обеспечения и включал в себя определение средних и выборочных долей, оценку статистической значимости межгрупповых различий, анализ характеристических кривых, линейной и логистической регрессии и пропорциональных рисков Кокса.

Научная новизна результатов исследования

В настоящем исследовании впервые показано, что у больных персистирующей неклапанной ФП:

- повышение клинической оценки риска инсульта ассоциируется со снижением скорости изгнания крови из УЛП;
- распространенность тромбоза УЛП возрастает при увеличении количества эпикардального жира, депонированного в межпредсердной перегородке и левом боковом (кумадиновом) гребне;

- размер выявленного в УЛП тромба влияет на сроки его растворения;
- после растворения тромба площадь УЛП уменьшается, а скорость изгнания крови из него снижается;
- перенесенный тромбоз УЛП повышает риск развития инсульта, особенно в первый год после растворения тромба;
- перенесенный COVID-19 ассоциируется с высокой частотой выявления тромбов в УЛП и их пристеночной локализацией.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведенное исследование существенно расширило и углубило существующие представления о причинах и механизмах развития тромбоза УЛП, влиянии тромбоза на структурно-функциональное состояние УЛП, факторах, влияющих на время растворения тромбов, и клиническом значении перенесенного тромбоза УЛП. Результаты исследования стали научным обоснованием алгоритма оптимального использования ЧП-ЭхоКГ при подготовке больных персистирующей ФП к восстановлению синусового ритма. Определены толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка, указывающая на очень низкую вероятность выявления тромбоза в УЛП. Определены средние сроки растворения тромбов в УЛП и факторы, приводящие к их сокращению. Определена скорость изгнания крови из УЛП, позволяющая с высокой степенью вероятности исключить перенесенный тромбоз УЛП. Показано, что больные с невысоким риском инсульта после растворения тромба в УЛП должны принимать антикоагулянты не менее года.

Степень достоверности и апробация результатов

Объект, предмет и дизайн исследования полностью соответствуют его цели и задачам. Обследование пациентов проводилось с помощью высокотехнологичных, хорошо валидизированных методов, обеспечивающих получение объективной и максимально полной информации об изучаемом объекте. Статистический

анализ выполнялся на лицензированном программном обеспечении, использованные методы соответствовали характеру исходных данных и дизайну исследования. Полученные результаты не противоречат фундаментальным патофизиологическим закономерностям и в целом согласуются с представленными в литературе результатами ранее проведенных исследований. Учитывая вышесказанное, результаты исследования можно считать достоверными, а сделанные на их основе выводы – обоснованными.

Материалы диссертации представлены на Межрегиональной образовательной и научно-практической конференции «Системные проявления постковидного синдрома» (Тверь, 02.12.2021), 59-й межрегиональной образовательной и научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов «Актуальные вопросы терапии и общеврачебной практики» (Тверь, 19–20.10.2021), Международном форуме здорового образа жизни (Орша, Республика Беларусь, 30.06–02.07.2022) и XXVII международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 3–4.10.2022).

Материалы диссертации заслушаны и обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (03.02.2023) с участием докторов и кандидатов медицинских наук.

Личное участие автора в проведении исследования

Автор принимал активное участие в планировании исследования, определении его цели, задач, объекта, предмета и дизайна исследования. Лично осуществлял отбор пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование. Систематизировал результаты обследования, вносил информацию в электронные таблицы Excel. Участвовал в статистической обработке исходных данных, интерпретировал и описывал результаты статистического анализа. Активно участвовал в подготовке к печати всех опубликованных работ по теме исследования. Лично написал весь текст диссертационной работы, подготовил ее автореферат и доклад с изложением результатов исследования.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 16 работ, в том числе 12 статей в изданиях, включенных в базы цитирования Web of Science или Scopus, 1 статья в издании, рекомендованном ВАК для публикации материалов диссертационных исследований, 1 тезисы в журнале, включенном в международные базы цитирования, и 2 статьи в рецензируемом журнале, не входящем в список ВАК. Получено 4 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Основные результаты исследования представлены в лекционном курсе для клинических ординаторов, обучающихся по специальности «Кардиология» на кафедре госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Практические рекомендации, обоснованные результатами настоящего исследования, внедрены в работу Клиники ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России и кардиологического отделения ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь».

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 221 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, семи глав с изложением полученных результатов, главы, посвященной обсуждению результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 38 таблиц и 84 иллюстрации. Список литературы включает 240 источников, в том числе 90 работ отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Фибрилляция предсердий (ФП) – единственная аритмия, клиническое значение которой связано не столько с тяжестью вызываемых ею гемодинамических расстройств или нарушений самочувствия, сколько с тромбоэмболическими осложнениями, возникающими при попадании в системный кровоток тромбов, образовавшихся в левом предсердии. В 92–98 % случаев местом образования предсердных тромбов при ФП служит УЛП [18, 20, 177, 198]. Такая избирательность в значительной мере объясняется особенностями анатомии и физиологии УЛП.

1.1 Анатомия и физиология ушка левого предсердия

УЛП представляет собой относительно длинное и узкое выпячивание стенки левого предсердия, прилегающее своей верхушкой к свободной стенке левого желудочка (рисунок 1).



Рисунок 1 – Ушко левого предсердия (отмечено стрелкой). Слева – продольное сечение сердца, справа – чреспищеводная эхокардиограмма. Справа – тромб в ушке левого предсердия

Размеры и форма УЛП весьма вариабельны. Длина УЛП у взрослых людей колеблется от 16 до 51 мм, диаметр – от 10 до 40 мм, объем полости – от 0,7 до 19,2 мл. Тело ушка может делиться на несколько долек: в большинстве случаев (54 %) присутствуют две дольки, в 23 % случаев – три, в 3 % – четыре и более. У 20 % пациентов имеется только 1 долька [4, 146, 154, 222]. Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют выделить четыре морфологических варианта УЛП: «кактус», «куриное крыло», «флюгер» и «цветная капуста» [23, 229] (рисунок 2 [222]).

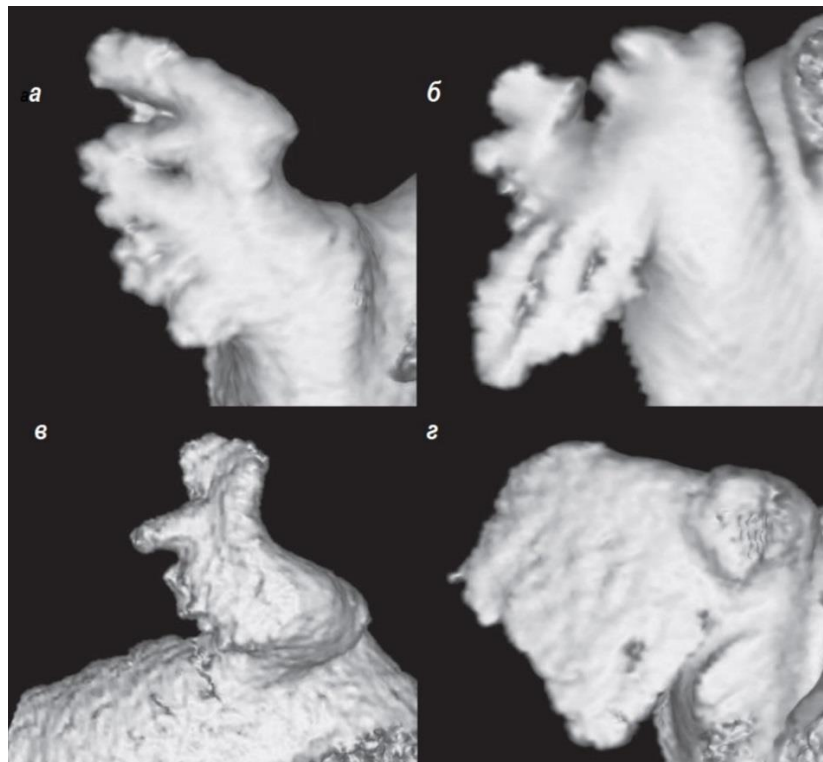


Рисунок 2 – Морфологические варианты ушка левого предсердия:
а – «кактус», б – «куриное крыло», в – «флюгер», г – «цветная капуста»

Первый вариант – «кактус» (Cactus), характеризуется наличием основной центральной доли с отходящими от нее вторичными дольками, сохраняющими единое направление с центральной долей. Такой тип строения УЛП отмечается примерно в 30 % случаев. При втором варианте строения УЛП – «куриное крыло» (Chicken Wing) – отмечается изгиб основной доли в проксимальной или средней части. Это самый частый морфологический вариант УЛП, он встречается в 48 %

случаев. Вариант «флюгер» (Windsock) характеризуется наличием одной достаточно длинной основной доли, от которой в разных местах в разных направлениях отпочковываются вторичные и даже третичные дольки. Такой тип строения УЛП отмечается примерно в 19 % случаев. Для четвертого варианта строения УЛП – «цветная капуста» (Cauliflower) характерно наличие большого количества одинаковых по размеру долек, из которых сложно выбрать основную (первичную). Это самый редкий тип строения УЛП, частота его не превышает 3 % [23].

Толщина стенки УЛП достигает 1 мм и отличается от стенки левого предсердия наличием трабекул и гребешковых мышц – мышечных пучков, выступающих в полость УЛП [1] (рисунок 3).



Рисунок 3 – Трабекулы в ушке левого предсердия

УЛП, как и левое предсердие в целом, выполняет резервуарную функцию, то есть аккумулирует кровь, поступающую из легочных вен во время систолы желудочков, и освобождается от нее во время диастолы. При синусовом ритме опорожнение УЛП в период раннего наполнения левого желудочка происходит пассивно, по градиенту давления между предсердием и желудочком, а в период предсердного наполнения – активно, за счет сокращения миокарда УЛП (рисунок 4). В изгнании крови из УЛП может играть роль и его сдавление левым желудочком в

период диастолического наполнения. Скорость изгнания крови из УЛП при синусовом ритме превышает 50 см/с и нередко достигает 100 см/с [188].

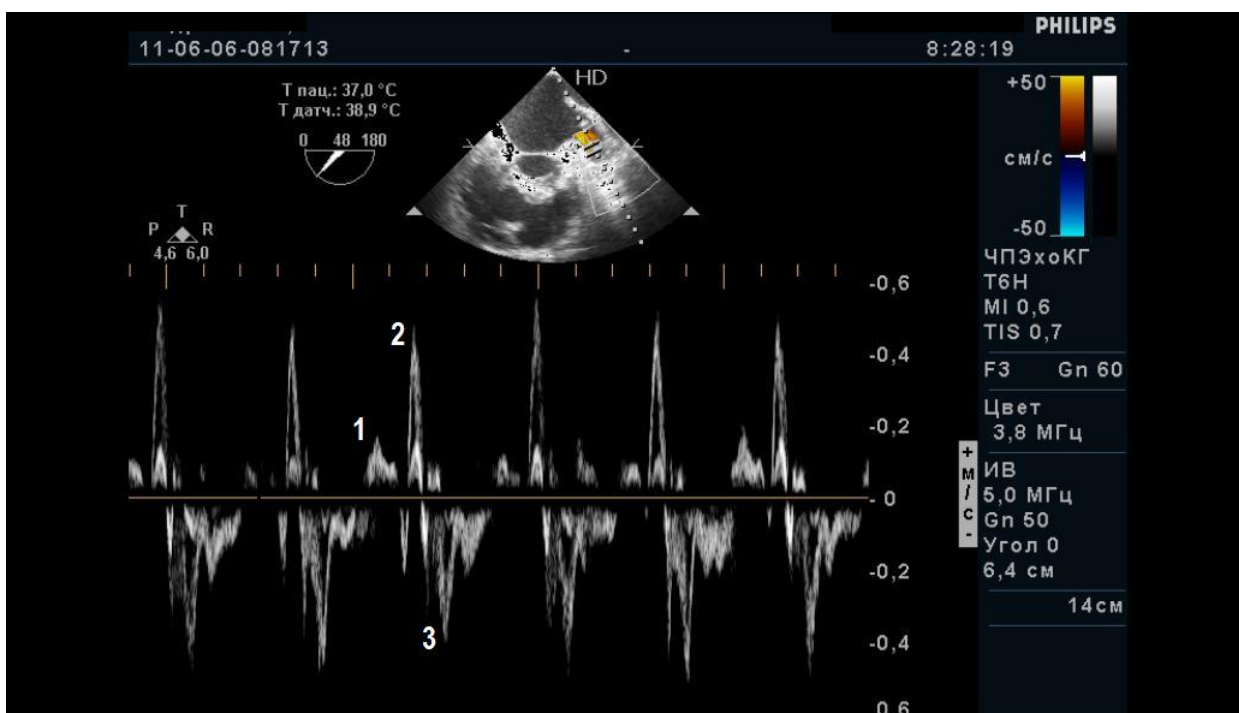


Рисунок 4 – Доплеровское исследование скорости кровотока в ушке левого предсердия (синусовый ритм): 1 – пассивный отток крови из УЛП в период раннего наполнения, 2 – активное изгнание крови из УЛП при его сокращении, 3 – поступление крови в УЛП во время систолы желудочков

Отток крови из УЛП ухудшается при повышении давления в левом предсердии, что служит стимулом к секреции натрийуретического пептидов, до 30 % которых продуцируется клетками УЛП [40, 116]. Кроме натрийуретического пептида клетки УЛП продуцируют ряд биологически активных веществ, служащих маркерами эндотелиальной дисфункции – гомоцистеин [38, 189], асимметричный Д-метил аргинин [11, 12, 144], мочевую кислоту [82, 115, 139], а также фактор Виллебранда, играющий важную роль в процессах свертывания крови [188]. Таким образом, УЛП является не только дополнительным резервуаром для поступающей в левое предсердие крови, но и эндокринным органом, играющим важную роль в поддержании гомеостаза.

1.2 Скорость кровотока и тромбоз ушка левого предсердия

При ФП отмечаются частые (порядка 600 в 1 мин) и хаотичные сокращения различных участков миокарда предсердий, не способные обеспечить активное изгнание крови из предсердий в желудочки. Нарушается при этом и нормальное опорожнение УЛП, вследствие чего спектр кровотока становится нерегулярным и низкоамплитудным – «пилообразным» (рисунок 5).

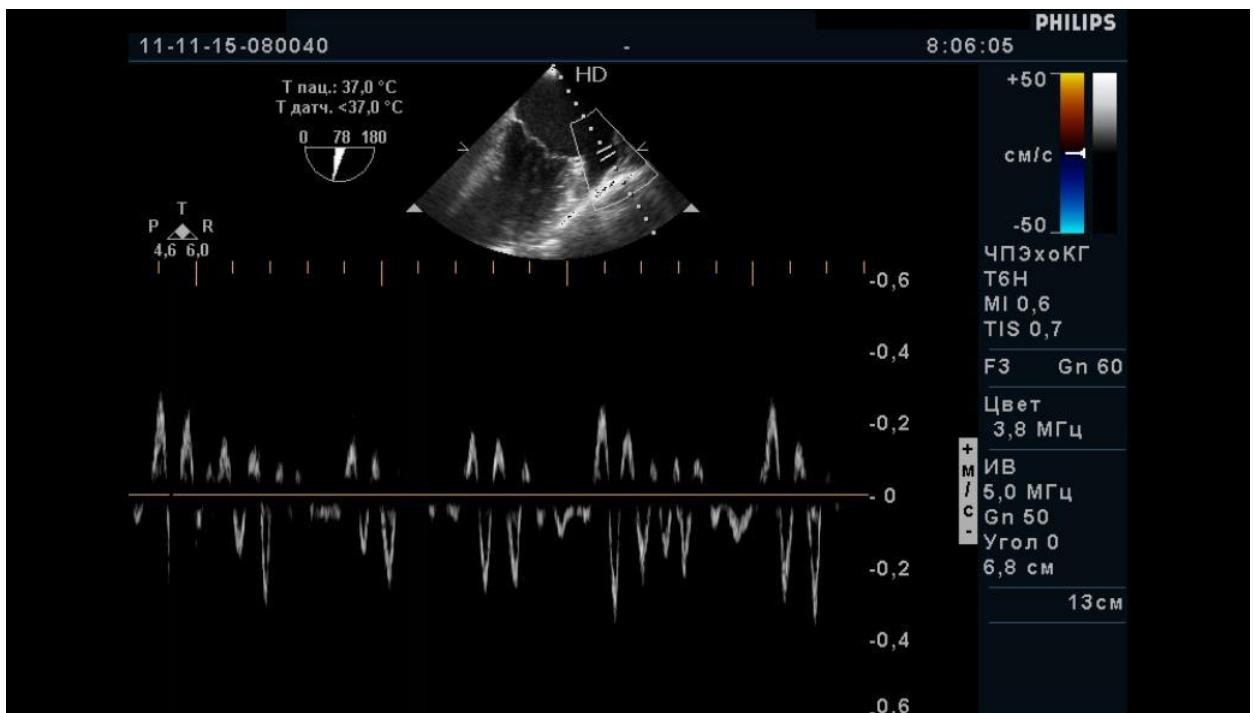


Рисунок 5 – Кровоток в ушке левого предсердия при фибрилляции предсердий

При трепетании предсердий (ТП) отмечаются координированные, но очень частые (порядка 300 в 1 мин) сокращения миокарда предсердий, также не обеспечивающие адекватного опорожнения УЛП. Спектр кровотока в УЛП «пилообразный», но регулярный и более высокоамплитудный, чем при ФП (рисунок 6).

По данным А. Cresti et al. [195], полученным при обследовании 877 пациентов с ФП и 204 пациентов с ТП, скорость кровотока в УЛП при ФП составляет в среднем 38 ± 17 см/с, а при ТП – 41 ± 18 см/с ($p = 0,025$). При наличии тромба в УЛП скорость кровотока снижается 23 ± 13 см/с у больных с ФП и до 25 ± 12 см у больных с ТП ($p = 0,05$).

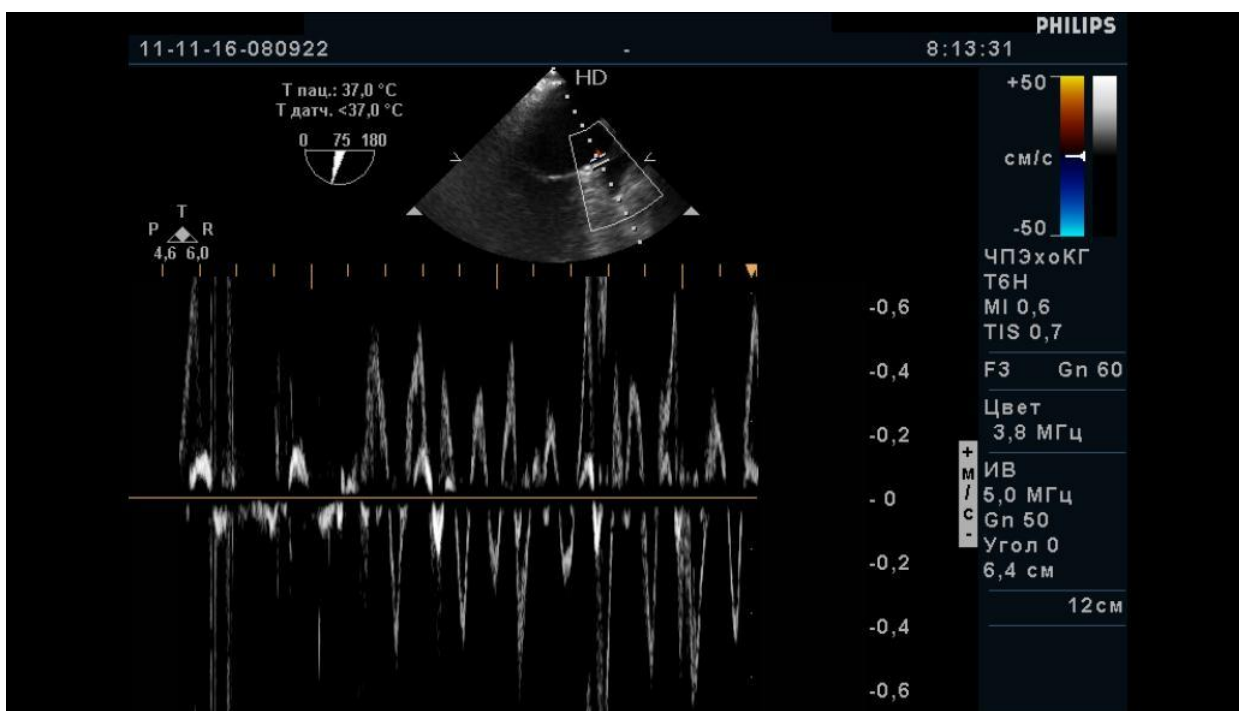


Рисунок 6 – Кровоток в ушке левого предсердия при трепетании предсердий

Впервые выраженные различия в скорости кровотока в УЛП при наличии и отсутствии в нем тромба были выявлены в исследовании SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III) [150], а позже подтверждены в целом ряде исследований. Так, по данным И.Н. Алексеевской и соавт. [74], скорость кровотока в УЛП при наличии и отсутствии в нем тромба равняется в среднем 31 ± 11 и 52 ± 16 м/с ($p < 0,001$), по данным Д.А. Затейщикова и соавт. [93] – $19,6 \pm 1,5$ и $39,0 \pm 2,7$ см/с ($p < 0,001$), а по данным Н.Ю. Хорьковой и соавт. [16] – $26,4 \pm 7,5$ и $42,5 \pm 5,3$ см/с ($p < 0,001$). На основании такого рода данных нередко делается вывод, что формирование тромба в УЛП связано со снижением скорости кровотока до 20 см/с и ниже [184, 223] (рисунок 7).

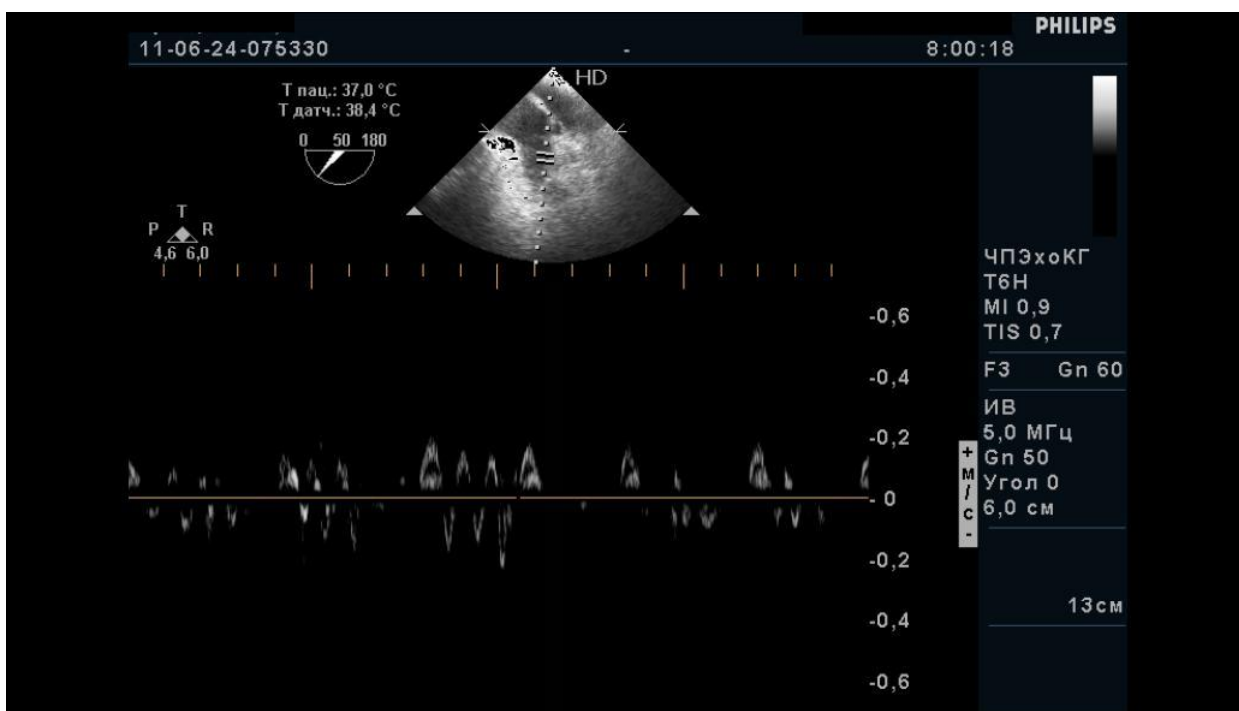


Рисунок 7 – Кровоток в ушке левого предсердия при наличии в нем тромба

Такой вывод представляется достаточно спорным, поскольку низкая скорость кровотока в УЛП, регистрируемая при наличии в нем тромба, может быть не только причиной, но и следствием его образования. В этой связи представляют интерес данные об изменении скорости кровотока в УЛП после формирования (или после растворения) тромба, но, судя по доступной литературе, такого рода исследования пока не проводились. Однако было выполнено несколько исследований, в которых изучалась связь между скоростью кровотока в УЛП при отсутствии в нем тромба и риском тромбоэмболических осложнений, необходимым условием развития которых является образование предсердного тромба.

J.M. Lee et al. [92] обследовали 66 больных ФП, госпитализированных в связи с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), и 213 пациентов с ФП без тромбоэмболических осложнений. Скорость кровотока в УЛП в указанных группах в среднем равнялась $41,9 \pm 22,7$ и $54,4 \pm 19,9$ см/с ($p = 0,001$). Анализ логистической регрессии показал, что скорость кровотока в УЛП ниже 40 см/с повышает шансы развития инсульта в 2,80 (1,40–5,61) раза ($p = 0,004$). В более раннем, но схожем по дизайну исследовании было показано, что независимым

фактором риска развития ОНМК у больных ФП является скорость кровотока в УЛП ниже 37 см/с [72].

R.M. Melduni et al. [204] перед проведением кардиоверсии определили скорость кровотока в УЛП у 3251 больных ФП. В зависимости от скорости кровотока больные были разделены на квартили: $\leq 20,2$ см/с, 20,3–33,9 см/с, 34–49,9 см/с и ≥ 50 см/с. Пятилетняя кумулятивная частота инсульта в первом-четвертом квартилях составила 7,5 %, 7,0 %, 4,1 % и 4,0 % ($p = 0,01$). Многофакторный регрессионный анализ Кокса выявил независимую связь частоты инсульта с первым и вторым квартилем ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно), то есть со скоростью кровотока в УЛП менее 34 см/с. Заметим, что Е.З. Голухова и соавт. [51] на основании результатов собственного исследования также приходят к выводу о возрастании риска тромбоэмболических осложнений при снижении кровотока в УЛП ниже 30 см/с (ОР 2,72; 95 % ДИ 1,03–7,21; $p = 0,001$).

Таким образом, результаты многочисленных исследований не оставляют сомнения в том, что снижение скорости кровотока в УЛП является важнейшей предпосылкой образования в нем тромба у больных с ФП. Однако «пороговое» значение скорости, приводящее к образованию тромба в УЛП, требует уточнения, тем более что оно может зависеть от состояния УЛП и свертывающей системы крови. Требуется уточнения и непосредственное влияние тромба на скорость кровотока в УЛП.

1.3 Состояние ушка левого предсердия и риск тромбоза

Связь между частотой анатомическими особенностями УЛП и частотой тромбоэмболических осложнений у больных ФП впервые была продемонстрирована в исследовании L.D. Viase et al. [126], выделивших четыре морфологических типа УЛП: «кактус», «куриное крыло», «флюгер» и «цветная капуста» (см. рисунок 2). Распространенность инсульта / ТИА в указанных морфологических типах составила 12 %, 4 %, 10 % и 18 % соответственно ($p = 0,003$). В многомерной логистической модели было обнаружено, что морфология куриного крыла на 79 %

снижает вероятность инсульта / ТИА в анамнезе (отношение шансов: 0,21, 95 % ДИ 0,05–0,91, $p = 0,036$). В отдельной многомерной модели было показано, что по сравнению с морфологическим типом «куриное крыло» вероятность инсульта / ТИА при типе «кактус» выше в 4,08 раза ($p = 0,046$), при типе «флюгер» – в 4,5 раза ($p = 0,038$), а при типе «цветная капуста» – в 8,0 раз ($p = 0,056$). Низкий риск инсульта у больных ФП с морфологическим типом УЛП «куриное крыло» позже был подтвержден в исследовании J.M. Lee et al. [238], а высокий риск при морфологическом типе «цветная капуста» – в исследовании Y. Lee et al. [118].

Связь морфологического типа УЛП с частотой развития тромбоза продемонстрировало ретроспективное исследование He J. et al. [225], в котором 336 больным неклапанной ФП перед катетерной аблацией были выполнены компьютерная томография и ЧПЭхоКГ. Выявлено 46 случаев тромбоза УЛП, причем при морфологическом типе «куриное крыло» тромбоз встречался в 9 % случаев, а при других морфологических типах – в 17,7 % случаев ($p = 0,022$). Анализ логистической регрессии показал, что анатомические типы УЛП, отличные от «куриного крыла», являются независимым фактором риска тромба УЛП (ОШ 4,216, 95 % ДИ 1,82–9,7; $p = 0,001$).

Можно полагать, что связь морфологического типа УЛП с вероятностью возникновения в нем тромба реализуется через влияние анатомических особенностей УЛП на скорость изгнания крови из него [163]. Показано, в частности, что наилучшие характеристики кровотока в УЛП наблюдаются при морфологическом типе «куриное крыло» [119, 164], а наихудшие – при морфологическом типе «цветная капуста» [118].

На вероятность развития тромбоза и риск тромбоэмболических осложнений влияет не только морфологический тип УЛП, но и его размеры [9]. Так, в исследовании J.M. Lee et al. [92] было показано, что площадь отверстия УЛП более 4,0 см² повышает шансы развития инсульта у больных ФП в 9,89 (4,0–24,4; $p < 0,001$) раза. По данным И.Н. Алексеевской и соавт. [74], при наличии тромба в УЛП его площадь в среднем составляет $5,9 \pm 0,97$ см², а при отсутствии тромбо-

за – $5,06 \pm 1,69 \text{ см}^2$ ($p = 0,039$). При этом остается не ясным, как реализуется связь между размерами УЛП и вероятностью образования в нем тромба.

С одной стороны, размер УЛП может быть связан с такими врожденными анатомическими особенностями, как морфологический тип, число долек и трабекулярность [9, 163]. Все эти факторы влияют на скорость кровотока в УЛП, опосредуя связь между размерами УЛП и вероятностью образования тромба. Показано, например, что у больных ФП перенесенный инсульт ассоциируется с морфологическим типом «цветная капуста», большим диаметром устья УЛП и низкой скоростью кровотока в нем [92, 118, 238].

С другой стороны, будучи частью левого предсердия, УЛП вместе с ним увеличивает свой объем при поступлении крови из легочных вен во время систолы желудочков, и уменьшает его при оттоке крови из левого предсердия в левый желудочек в период его диастолического наполнения. Затруднение поступления крови в левый желудочек, например, при его диастолической дисфункции, приводит к повышению давления в левом предсердии и секреции натрийуретических пептидов, в том числе и клетками УЛП [149, 190, 208]. Связующим звеном между повышением давления наполнения и секрецией натрийуретических пептидов может служить деформация клеток эндокарда УЛП, вызванная его дилатацией. Возможно, что дилатация УЛП может стимулировать секрецию не только натрийуретического пептида, но и других биологических активных веществ, способных оказывать протромботическое действие.

Так, в работе К. Kumagai et al. [137] было показано, что тромбоз УЛП ассоциируется с увеличением левого предсердия и повышением содержания в его эндокарде фактора Виллебранда. По данным Y. Yao et al. [133], у больных ФП наличие тромба в УЛП ассоциируется с повышением в крови уровня гомоцистеина ($16,5 \pm 4,8$ против $13,4 \pm 4,1$ ммоль/л; $p = 0,009$), играющего важную роль в развитии венозных тромбозов [189]. По данным X. Wei et al. [105], у больных с тромбом в УЛП отмечается повышенный уровень асимметричного D-метил аргинина ($2,5 \pm 0,6$ против $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,001$). Показано также, что повышение уровня асим-

метричного Д-метил аргинина (АДМА) связано с повышенным риском развития инсульта у больных ФП [106, 188]. Известно, что АДМА подавляет активность NO-синтазы, обеспечивающей защиту сосудистой стенки от повреждения. В связи с этим уместно отметить, что повреждение эндокарда УЛП, предрасполагающее к тромбозу *in situ*, было документально подтверждено у больных с ФП при электронной микроскопии. В частности, был идентифицирован «грубый эндокард» с отеком, большим количеством фибрина и зонами денудации (обнажения) [124].

Таким образом, в развитии тромбоза УЛП могут играть роль как его врожденные анатомические особенности, так и нарушения структуры и функции его эндокарда, в том числе, вызванные дилатацией УЛП.

1.4 Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, которое сопровождается высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными заболеваниями [60, 92, 99, 104, 130, 203]. К числу ассоциированных заболеваний следует отнести и ФП, поскольку риск ее развития у лиц с ожирением существенно выше, чем у людей с нормальной массой тела [5, 25, 59, 226]. При этом негативные последствия ожирения связаны не столько с увеличением общего количества жировой ткани, сколько с увеличением количества жировой ткани, окружающей внутренние органы (висцеральное ожирение) [10, 25, 59, 84]. Так, по данным мета-анализа С. Wong et al. [104], увеличение на одно стандартное отклонение индекса массы тела (ИМТ), отражающего общее количество жировой ткани в организме, сопровождается возрастанием шансов развития ФП в 1,22 раза (95 % ДИ 1,17–1,27), а увеличение объема эпикардального жира на одно стандартное отклонение сопряжено с возрастанием шансов развития ФП в 2,6 (1,89–3,6) раза. Мета-анализ М. Gaeta et al. [159] показал, что объем эпикардального жира у пациентов с ФП в среднем на 32 мл (95 % ДИ 21,5–42,5) больше, чем у лиц с синусовым ритмом. Вполне возможно, что эпикардальный жир, непосредственно соприкасающийся с миокардом

предсердий (предсердный, периатриальный жир), играет в генезе ФП еще большую роль, чем эпикардиальный жир в целом. Подтверждением этому могут служить результаты работы A.R. van Rosendael et al. [102], показавшие, что измеренная при компьютерной томографии масса эпикардиального жира, прилежащего к миокарду левого предсердия, у больных с ФП почти в два раза больше, чем у пациентов контрольной группы.

Наиболее полную информацию о локализации, количестве и в какой-то мере о свойствах эпикардиального жира [155] позволяют получить МРТ и КТ [222, 91]. Высокая воспроизводимость и точность измерения объема перикардиального жира при МРТ подтверждена в эксперименте на животных [168]. Однако высокая стоимость МРТ и большая лучевая нагрузка при КТ ограничивают возможности использования этих методов исследования в научных целях.

Указанных недостатков полностью лишена трансторакальная эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ) [37], позволяющая измерить толщину эпикардиального жира в области передней стенки правого желудочка [235], которая достаточно тесно коррелирует с объемом эпикардиального жира, измеренным при МРТ ($r = 0,91$, $p < 0,01$) [148]. Представление о количестве эпикардиального жира, контактирующего с миокардом левого предсердия, позволят получить измерение толщины межпредсердной перегородки (МПП), [136, 156, 157,], однако точность такого измерения вызывает сомнения, поскольку при трансторакальном исследовании МПП находится в «дальней зоне», визуализация которой возможна при относительно небольшой частоте ультразвукового луча и, как следствие, его низкой разрешающей способности. Значительно точнее толщину МПП можно измерить по методу A. Lopez-Candales et al. [179] при ЧП-ЭхоКГ, позволяющей визуализировать не только МПП, но и такие содержащие эпикардиальный жир структуры левого предсердия, как кумадинов гребень и атриовентрикулярная борозда [128].

Вопрос о причинах избыточного накопления эпикардиального жира у больных ФП остается открытым. С одной стороны, сравнение больных ФП с ожирением ($ИМТ \geq 27 \text{ кг/м}^2$) и без такового ($ИМТ < 27 \text{ кг/м}^2$) показало, что у больных с ожи-

рением больше общий объем эпикардального жира (177 ± 34 против 125 ± 41 мл, $p = 0,01$), объем желудочкового (126 ± 31 против 93 ± 26 мл, $p = 0,01$), предсердного (52 ± 20 против 32 ± 19 , $p = 0,02$) и левопредсердного жира (31 ± 11 против 22 ± 11 мл, $p = 0,05$). При этом ИМТ статистически значимо коррелировал с общим объемом эпикардального жира ($r = 0,66$; $p = 0,002$), а также с объемом предсердного ($r = 0,63$; $p = 0,001$) и левопредсердного жира ($r = 0,62$; $p = 0,002$) [131].

С другой стороны, в работе Н.М. Tsao et al. [221] было показано, что объем периатриального жира у больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, был больше, чем у больных неосложненной ФП, а у последних больше, чем в контрольной группе: $53,07 \pm 14,67$ против $29,85 \pm 10,14$ против $21,46 \pm 5,81$ см³ ($p < 0,001$). При этом ИМТ в сравниваемых группах не различался, составляя в среднем $23,98 \pm 3,51$, $25,21 \pm 2,95$ и $24,97 \pm 3,14$ кг/м² ($p = 0,404$). По данным Özer S. et al. [183], толщина эпикардального жира у больных ФП, которую не удалось купировать с помощью электрической кардиоверсии, была значительно больше, чем в группе больных с успешно восстановленным синусовым ритмом ($4,17 \pm 1,33$ против $2,37 \pm 1,0$ мм, $p < 0,002$), в то время как ИМТ в сравниваемых группах был практически одинаковым: $32,1 \pm 5,1$ и $30,1 \pm 5,9$ кг/м² ($p > 0,05$).

Представленные данные позволяют считать, что объем эпикардального жира может возрасти как в рамках общего ожирения, так и независимо от него, под влиянием каких-то других факторов. Одним из таких факторов может быть гемодинамическая перегрузка левого предсердия, стимулирующая выработку и секрецию предсердного натрийуритического пептида (ПНУП), обладающего как липолитическим, так и адипогенным действием [57]. Адипогенное действие ПНУП проявляется в случае небольшого, но постоянного повышения его концентрации, что отмечается при усилении синтеза пептида в ответ на стойкое повышение гемодинамической нагрузки на предсердия [109].

Результаты ряда экспериментальных исследований позволяют считать, что связующим звеном между эпикардальным жиром и ФП служит жировая инфильтрация миокарда предсердий [132], ведущая к его электрической неод-

нородности [125, 187] и развитию фиброза [46, 99]. Связь жировой инфильтрации предсердий с фиброзом миокарда и ФП демонстрирует работа P. Naemers et al. [107], в которой изучались биоптаты субэпикардальной ткани предсердий у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам. Оказалось, что фиброзно-жировая инфильтрация у больных персистирующей ФП отмечается чаще, чем у больных пароксизмальной ФП, а у последних чаще, чем у лиц без аритмии: $64 \pm 23 \%$, $50 \pm 21 \%$ и $37 \pm 24 \%$, соответственно ($p < 0,001$). Анализируя результаты исследования, авторы делают вывод, что жировая инфильтрация субэпикардального слоя миокарда предсердий, будучи физиологическим компонентом его гистологической структуры, при различных состояниях, в частности, при ожирении и метаболических нарушениях, увеличивается и подвергается трансформации с развитием выраженного фиброза, лежащего в основе структурного ремоделирования, нарушений проводимости и электрической гетерогенности предсердий.

В развитии фиброза может играть роль и паракринное воздействие на миокард предсердий адипокинов – биологически активных веществ, секретируемых адипоцитами [91]. В экспериментальном исследовании показано, что секрет из человеческого эпикардального жира оказывает заметное профиброзирующее действие на миокард предсердия крысы, в то время как секрет из подкожной жировой ткани такого действия не оказывает [147]. Продуцируемые эпикардальным жиром интерлейкины (IL-6, IL-8, IL-1b) и фактор некроза опухоли альфа, также могут играть роль в генезе ФП, оказывая местное провоспалительное действие на миокард предсердий [15, 209, 215]. Возможным механизмом аритмогенеза считается оксидативный стресс, поскольку выработка активных форм кислорода в эпикардальном жире человека выше, чем в подкожной жировой ткани [201].

Развитие фиброза сопровождается ремоделированием левого предсердия [46, 56, 79], то есть изменением его структурных и функциональных характеристик, для изучения которых в последние годы широко используется спекл-трекинг эхокардиография [2, 3, 12, 41, 42, 52, 173]. Снижение показателей деформации левого предсердия, выявляемое с помощью указанного метода, рассматривается как следствие и маркер предсердного фиброза [41, 52, 99, 177, 228].

Негативное влияние увеличения количества эпикардального жира на функциональное состояние левого предсердия продемонстрировало исследование Y.H. Lai et al. [136], в которое было включено 365 практически здоровых лиц. В зависимости от толщины МПП, измеренной при компьютерной томографии, обследованных разделили на тертильные группы, в первой из которых толщина МПП составляла от 2,0 до 4,82 мм, во второй – от 4,83 до 6,36 мм, в третьей – от 6,37 до 10,8 мм. Увеличение толщины МПП ассоциировалось со снижением его резервуарной функции со $159,44 \pm 46,64$ % до $142,4 \pm 40,8$ % ($p = 0,004$). По мнению авторов, избыток эпикардального жира ведет к жировой инфильтрации, воспалению и фиброзу миокарда, следствием чего и становится нарушение функции левого предсердия.

Спекл-трекинг эхокардиография позволяет оценить не только способность миокарда левого предсердия к растяжению (стрейн резервуара), но и синхронность этого процесса. При синхронном растяжении левого предсердия показатели стрейна в различных сегментах достигают пикового значения практически одновременно, при асинхронном – отмечаются выраженные различия времени достижения пикового значения в различных сегментах миокарда левого предсердия. Для измерения асинхронности растяжения, то есть механической дисперсии левого предсердия (МДЛП) рассчитывается стандартное отклонение времени достижения пикового значения стрейна в различных сегментах от среднего значения [158, 180].

В ряде исследований показано наличие корреляционной связи показателей МДЛП с оценками выраженности предсердного фиброза по данным МРТ и электрофизиологических исследований [158, 180]. Причем, по мнению L. Ciuffo et al. [158], МДЛП более точно отражает выраженность фиброза левого предсердия, чем оценка по данным магнитно-резонансной томографии.

В исследовании A Furukawa et al. [229] были выявлены различия по МДЛП между больными АГ с пароксизмальной ФП и без таковой, а в исследовании Z. Shang et al [101] – между больными идиопатической пароксизмальной ФП и здо-

ровыми лицами. Результаты сравнения МДЛП у больных АГ с пароксизмальной и персистирующей формами ФП в литературе не представлено, однако при гипертрофической кардиомиопатией различий МДЛП между больными с указанными формами ФП выявлено не было [116].

Определение МДЛП – относительно новый, но весьма перспективный метод исследования функционального состояния левого предсердия. Во всяком случае, уже доказано, что дискриминирующая способность МДЛП в отношении ФП существенно выше, чем у стрейна резервуара [101, 169].

1.5 Эпикардальный жир и тромбоз ушка левого предсердия

Судя по доступной литературе, вопрос о влиянии эпикардального ожирения на риск развития тромбоза УЛП не изучался, однако имеется достаточно много косвенных данных, свидетельствующих о наличии такого влияния. Так, в исследовании К. Cosansu et S. Yilmaz [120] были включены 80 больных ФП, осложнившейся кардиоэмболическим инсультом, и 80 больных неосложненной ФП. По данным ЭхоКГ, толщина эпикардального жира в первой группе была существенно выше, чем во второй: $8,55 \pm 1,08$ против $5,9 \pm 1,35$ мм ($p < 0,0001$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что толщина эпикардального жира служит независимым предиктором инсульта у больных ФП.

Изучению роли периатриального жира в развитии кардиоэмболического инсульта у больных ФП посвящено и исследование Н.М. Tsao et al. [221], в которое вошли 27 больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, 68 больных ФП без инсульта и 20 пациентов без инсульта и ФП. Определение объема периатриального жира и структурно-функционального состояния левого предсердия и его ушка проводилось с помощью КТ во время синусового ритма. Общее количество жировой ткани, окружающей левое предсердие, возрастало от контрольной группы к группе больных ФП и группе больных с кардиоэмболическим инсультом: $21,46 \pm 5,81$ против $29,85 \pm 10,14$ против $53,07 \pm 14,67$ см³, соответственно ($p < 0,001$). Объем периатриального жира отрицательно коррелировал с фракцией

опорожнения ушка левого предсердия ($r = -0,464$, $p < 0,001$) и плотностью его контрастирования ($r = -0,466$, $p < 0,001$), что свидетельствует о снижении скорости кровотока в ушке левого предсердия при увеличении количества окружающего его эпикардального жира. По мнению авторов исследования, избыток периатриального жира приводит к изменению структурно-функционального состояния левого предсердия и его ушка, что нарушает обмен крови между полостью и ушком левого предсердия, способствуя тем самым тромбообразованию. Этим и объясняется выявленная в исследовании связь между количеством периатриального жира и риском кардиоэмболического инсульта.

Возможности изучения роли эпикардального жира в развитии ФП и ее осложнений в значительной мере зависят от доступной точности измерения его количества [25, 84]. Как отмечалось выше, наиболее полную информацию о локализации, количестве и, в какой-то мере, о свойствах эпикардального жира [155] позволяют получить МРТ и КТ [91, 114, 222], широкое использование которых в научных исследованиях ограничивается высокой стоимостью одной из них и большой лучевой нагрузкой при другой. В настоящее время самым доступным и абсолютно безопасным методом изучения эпикардального ожирения является ТТ-ЭхоКГ, позволяющая визуализировать эпикардальный жир в области передней стенки правого желудочка [134], толщина которого в этом месте варьирует от 1 до 23 мм [148].

Однако в генезе ФП и ее осложнений ведущую роль, скорее всего, играет не общее количество эпикардального жира, а количество жира, непосредственно соприкасающегося с миокардом левого предсердия [32]. Так, в работе R. Mahajan et al. [131] было показано, что показатель фракционирования электрограммы сильнее связан с количеством предсердного жира ($r^2 = 0,62$; $p < 0,001$), нежели с общим количеством эпикардального жира ($r^2 = 0,52$; $p < 0,001$) и, тем более, с ИМТ ($r^2 = 0,37$; $p = 0,001$). Более того, скорость проведения возбуждения в задней стенке левого предсердия значительно сильнее коррелировал с объемом левопредсердного жира ($r^2 = 0,31$; $p = 0,007$), который в основном и сосредоточен в этой области левого предсердия, чем с объемом предсердного жира ($r^2 = 0,20$; $p = 0,032$) и, тем более, с общим объемом эпикардального жира ($r^2 = 0,16$; $p = 0,063$).

Представление о количестве левопредсердного жира позволяет получить измерение МПП при ТТ-ЭхоКГ [136, 156, 157], однако значительно более точную информацию дает измерение жиросодержащих структур левого предсердия при ЧП-ЭхоКГ. Поскольку ЧП-ЭхоКГ – это «золотой стандарт» диагностики тромбоза УЛП, можно полагать, что это исследование способно сыграть важную роль в изучении взаимосвязи между эпикардальным ожирением и риском развития тромбоэмболических осложнений при ФП.

1.6 Вирус SARS-Cov-2 и пристеночный тромбоз

По данным Всемирной организации здравоохранения, в период пандемии COVID-19 коронавирусную инфекцию перенесли более 21 млн (14,5 %) жителей России, немалую часть которых составляют лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе, больные ФП [39, 65, 81, 161]. Согласно результатам исследования ЭПОХА, распространенность ФП в европейской части России составляет 2,04 % [89]. Пандемия COVID-19 привела, среди прочего, к появлению достаточно большого числа больных персистирующей ФП, у которых пароксизм аритмии развился в остром периоде коронавирусной инфекции [24, 45]. Так, по данным E.J. Coromilas et al. [239] на фоне COVID-19 нарушения сердечного ритма возникают в 12,9 % случаев, из которых 61,5 % приходится на ФП.

Уже в первые месяцы пандемии стало ясно, что новая коронавирусная инфекция нередко сопровождается выраженными нарушениями в системе гемостаза, ведущими к развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Так, тромбоз глубоких вен у больных с тяжелым течением COVID-19 выявляется в 17,3–25,0 % случаев [198, 211], а тромбоз мелких ветвей легочной артерии – в 40–81 % случаев [141, 153]. Данные о частоте развития тромбоза УЛП у больных COVID-19 в литературе не представлены, но ишемический инсульт при критическом течении заболевания отмечается в 5,7 % случаев [117, 153].

COVID-19 может стать причиной развития тромбоза не только в острую фазу болезни, но и по прошествии достаточно большого времени после инфицирования. Так, В.Е. Fan et al. [121] опубликовали описание 4 случаев артериального тромбоза,

развившегося у молодых (средний возраст – 38,5 года) здоровых мужчин в среднем через 78 дней после бессимптомной коронавирусной инфекции. Проанализировав результаты выполненных исследований и данные литературы, авторы пришли к выводу, что причиной тромбоза могло стать стойкое нарушение эндотелиальной функции, вызванное повреждением эндотелия во время острой инфекции.

В исследовании О.В. Благовой и соавт. [44] РНК SARS-Cov-2 в миокарде была выявлена у 5 из 6 больных с морфологически верифицированным постковидным миокардитом (средний возраст – $49,0 \pm 9,2$ года), симптомы которого появились в среднем через $5,5 \pm 2,4$ месяца после перенесенного COVID-19. При этом максимальный срок после COVID-19, по истечении которого вирус был выявлен в миокарде больного с активным миокардитом, составил 9 месяцев. У двух пациентов при эндомиокардиальной биопсии были выявлены признаки лимфоцитарного эндокардита с утолщением и склерозом эндокарда, отдельные биоптаты были полностью представлены тромботическими массами, состоящими из фибрина и эритроцитов и пронизанными нейтрофилами. Еще в одном случае при биопсии выявлен пристеночный тромбоз без эндокардита.

1.7 Антикоагулянтная терапия и тромбоз ушка левого предсердия

Общее представление о влиянии АКТ на частоту тромбоза УЛП у больных персистирующей ФП дает таблица 1, в которой представлены данные, позаимствованные из обзора Y. Zhan et al. [100]. Авторы обзора проанализировали более 100 работ, выполненных с 1993 по 2016 год, и выделили те из них, в которых контингент обследованных больных был однороден по характеру проводимой АКТ. В исследованиях, где больные не получали АКТ, частота выявления тромба в УЛП варьировала от 27,1 до 8,9 %, в исследованиях, где пациенты получали субтерапевтические дозы антикоагулянтов (неадекватная АКТ), – от 11,7 до 5,1 %, а в исследованиях, где была назначена адекватная АКТ, – от 8,3 до 0,5 %. В среднем частота выявления тромба в УЛП в указанных популяциях больных ФП составила 17,3 %, 8,1 % и 2,8 %. Таким образом, адекватная АКТ снижает шансы образования тромба в УЛП в 7,35 (6,08–8,89) раза.

Таблица 1 – Влияние антикоагулянтной терапии на частоту выявления тромбоза ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий (по Y. Zhan et al. [100])

Антикоагулянтная терапия	Тромбоз УЛП, %	Автор, год
Не проводилась	27,1	Brown, 1993
	22,1	Wysokinski, 2010
	20,8	Zateyschikov, 2010
	17,0	Cohoon, 2016
	14,8	Manning, 1995
	13,8	Klein, 2001
	8,9	Corrado, 1999
Субтерапевтические дозы антикоагулянтов	11,7	Malik, 2015
	10,3	Li, 1994
	9,9	Shen, 2002
	9,8	Corrado, 2004
	9,4	Providencia, 2014
	8,8	Fukuda, 2011
	5,1	Wantanade, 2014
Терапевтические дозы антикоагулянтов	8,3	Kishima, 2014
	6,4	Yamamoto, 2014
	6,4	Nishikii-Tachibana, 2015
	3,6	Fukuda, 2011
	3,6	Wallace, 2010
	2,9	Yamashita, 2010
	2,3	Zoppo, 2012
	2,3	Watanabe, 2014
	2,1	Dorenkamp, 2013
	1,9	McCready, 2010
	1,6	Scherr, 2009
	0,6	Puwanant, 2009
	0,5	Herring, 2012

Тем не менее, нельзя не отметить два обстоятельства. Во-первых, даже адекватная АКТ не исключает возможность образования тромба в УЛП. Во-вторых, частота выявления тромбов у больных, получающих адекватную АКТ, варьирует в весьма широких пределах – от 0,5 до 8,3 %, по данным Y. Zhan et al. [100]. Это означает, что существуют факторы, наличие которых повышает шансы развития тромбоза на фоне адекватной АКТ в 17,5 (5,13-59,7) раза. Выявление этих факторов имеет важное значение для оценки вероятности развития тромбоза в УЛП у конкретного пациента с ФП.

1.8 Предикторы тромбоза ушка левого предсердия

Общепризнанным инструментом прогнозирования риска тромбоэмболических осложнений при ФП служит шкала CHA₂DS₂-VASc, учитывающая 8 факторов риска: сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, перенесенный инсульт, заболевания сосудов, возраст 65–74 года и женский пол [97].

Поскольку при ФП возникновению тромбоэмболии предшествует образование тромба в полости или УЛП, можно предположить, что оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc отражает не только вероятность развития тромбоэмболических осложнений, но и вероятность выявления тромба при ЧПЭхоКГ. Действительно, в целом ряде исследований была выявлена статистически значимая связь между оценкой риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и риском предсердного тромбообразования [220]. Так, в работе J. Wyrembak et al. [152] было показано, что частота выявления тромбов в УЛП у подготовленных к катетерной аблации больных ФП с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc от 0 до 4 баллов составляет 0,14 %, а у больных с оценкой более 4 баллов – 2,8 %. Однако в общем шкала CHA₂DS₂-VASc оказалась недостаточно информативной для прогнозирования тромбоза УЛП [19], что побудило одних исследователей модифицировать эту шкалу за счет добавления дополнительных предикторов [36, 108, 130, 212], а других – разработать собственные прогностические шкалы [193].

Так, Chen Y.-Y. et al. [130] показали, что при начислении дополнительных баллов за наличие у пациента метаболического синдрома (шкала CHA₂DS₂-VASc-MS) площадь под характеристической кривой возрастает с 0,71 до 0,79 ($p = 0,0007$), что свидетельствует о более высоких прогностических возможностях модифицированной шкалы. A. Sikorska et al. [212] добавили к оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc дополнительные баллы за наличие хронической болезни почек и длительность пароксизма ФП (шкала CHA₂DS₂VASc-AFR), что привело к возрастанию площади под характеристической кривой с 0,79 до 0,84 ($p = 0,062$). В исследовании A. Karłon-Cieślicka et al. [108] аналогичный подход (шкала CHA₂DS₂VASc-RAF) привел к статистически значимому возрастанию площади под кривой с 0,70 до 0,81 ($p = 0,0003$).

Оригинальную прогностическую шкалу предложили M. Nishikii-Tachibana et al. [193] на основании регрессионного логистического анализа результатов обследования 543 больных неклапанной ФП, у 35 (6,4%) из которых при ЧПЭхоКГ, выполненной перед катетерной аблацией, был выявлен тромб в УЛП. Шкала включает три предиктора тромбоза УЛП: объем левого предсердия ≥ 50 мл (2 балла), концентрация мозгового натрийуретического пептида в крови > 75 пг/мл и ФВ левого желудочка < 56 %. Прогностическое значение имеет сумма баллов ≥ 2 . Чувствительность такого критерия составляет 100 %, специфичность – 37 %.

Отличительной особенностью шкалы M. Nishikii-Tachibana et al. является то, что все входящие в нее предикторы выявляются при инструментальных или лабораторных исследованиях; клинические предикторы тромбоза УЛП в эту шкалу не входят. Заметим, что попытки модернизации шкалы CHA₂DS₂-VASc также сводятся к добавлению предикторов, определяемых с помощью дополнительных методов исследования.

Число предикторов тромбоза УЛП, определяемых при лабораторных или инструментальных исследованиях, чрезвычайно велико [19, 73]. Показано, например, что группа крови А у больных с признаками повышенного тромбообразования встречается чаще, чем при отсутствии таковых: 46,2 против 40,1 % ($p = 0,005$) [240]. Шансы выявления признаков повышенного тромбообразования

у больных ФП с группой крови А в 2,99 (1,4–6,4) раза выше, чем у больных с иной группой крови ($p = 0,005$). Показано также, что у больных персистирующей ФП увеличение распределения эритроцитов по ширине (RDW) свыше 15 % ассоциируется с возрастанием шансов выявления тромботических изменений в УЛП в 1,67 (1,44–1,94) раза ($p < 0,01$) [154].

В ряде исследований выявлена связь тромбоза УЛП с содержанием в крови мозгового натрийуретического пептида (МНУП), основным источником которого при ФП служат кардиомиоциты УЛП [149, 190]. Так, в исследовании R. Doukky et al. [112] было показано, что повышение уровня МНУП в крови больных ФП на каждые 500 пг/мл сопровождается возрастанием шансов выявления тромба в УЛП в 1,60 (1,20–2,13) раза ($p = 0,001$). По данным M. Kawabata et al. [166], уровень МНУП ≥ 173 пг/мл повышает шансы тромбоза в 6,10 (1,49–25,4) раза ($p = 0,013$), а по данным Y. Ochiuni et al. [233], шансы тромбоза возрастают в 3,51 (1,08–10,7) раза ($p = 0,046$) при уровне МНУП в крови $> 251,2$ пг/мл.

Предиктором тромбоза УЛП у больных ФП может служить не только уровень МНУП, но и другие маркеры сердечной недостаточности, в частности, давление наполнения левого желудочка, уровень которого тесно коррелирует с величиной отношения скорости трансмитрального потока в период раннего наполнения левого желудочка к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (E/e') [206]. Так, в ретроспективном исследовании E.D. Garcia-Sayan et al. [122] было показано, что отношения E/e' у пациентов с тромбом в УЛП в среднем значительно выше, чем в группе контроля ($16,6 \pm 6,1$ против $12,0 \pm 5,4$; $p = 0,001$). Площадь под характеристической кривой (AUC) составляет 0,72 (0,63–0,82), а прогностический критерий $E/e' \geq 9,4$ в отношении тромбоза УЛП обладает чувствительностью 100 % и специфичностью 38 %. В более позднем проспективном исследовании, выполненном теми же авторами, средние величины отношения E/e' у больных с тромбом и без тромба в УЛП составили $19,4 \pm 10,1$ против $10,2 \pm 5,6$ ($p = 0,002$), площадь под характеристической кривой равнялась 0,83 (0,75–0,91), а критерий $E/e' \geq 9$ в отношении тромбоза УЛП показал чувствительность 100 % и специфичность 51 % [150].

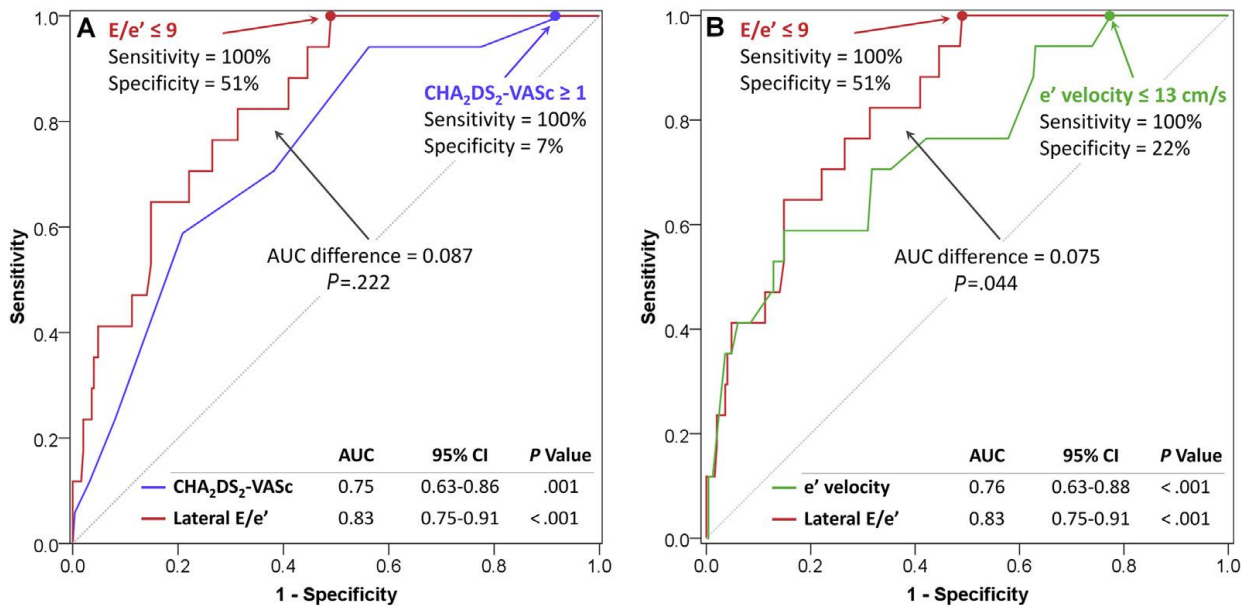


Рисунок 8 – Характеристические кривые прогностических критериев тромбоза ушка левого предсердия:

А – E/e' против CHA_2DS_2-VASc ,

В – E/e' против e' в латеральной части фиброзного кольца

Предиктором тромбоза УЛП может служить и индекс объема левого предсердия (ИОЛП), поскольку, по данным А. Faustino et al. [237], увеличение ИОЛП на 1 мл/м² ассоциируется с возрастанием шансов выявления тромба в УЛП в 1,13 (1,06–1,20) раза ($p < 0,001$). Еще более выраженным прогностическим значением в отношении тромбоза УЛП обладает отношение фракции выброса (ФВ) левого желудочка к ИОЛП. По данным S. Ayirala et al. [129], чувствительность и специфичность отношения ФВ/ИОЛП $< 1,5$ в отношении тромбоза УЛП составляют 100 и 53 % соответственно, а по данным R. Doukky et al. [138] – 100 и 55,6 %. Площадь под характеристической кривой отношения ФВ/ИОЛП составляет 0,83 (0,76–0,90).

Спектр потенциальных предикторов тромбоза УЛП расширяется в связи с появлением новых диагностических технологий. В частности, использование технологии отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (speckle tracking) [219] показало, что снижение глобальной пиковой деформации левого предсердия служит предиктором тромбоза УЛП [103, 145, 170, 171].

Однако, несмотря на большой объем проведенных исследований, до сих пор не создано шкалы предикторов предсердного тромбоза, позволяющей оценить вероятность выявления тромба при ЧП-ЭхоКГ подобно тому, как шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет оценить вероятность развития инсульта.

1.9 Эффективность растворения тромбов ушка левого предсердия

Возможность растворения тромбов в УЛП на фоне приема антикоагулянтов впервые была продемонстрирована более 20 лет назад [91, 111, 115, 210], однако до сих пор нет ясности в вопросе об эффективности различных схем лечения и его продолжительности [19, 29, 71, 123].

До появления прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) единственной возможностью проведения пероральной АКТ было назначения антагонистов витамина К, в первую очередь, варфарина. При этом дозу варфарина у больных с выявленным тромбом в УЛП, как правило, увеличивали до достижения целевого МНО в пределах 3–4. Такой подход обеспечивал растворение 50–95 % выявленных тромбов [144, 166, 192]. Так, в исследовании Saaed M. et al. [216] тромб в УЛП при ЧП-ЭхоКГ, выполненной перед проведением кардиоверсии, был выявлен у 67 (12,9 %) из 520 больных неклапанной ФП. Через четыре недели приема варфарина 20 пациентам с выявленным при первом исследовании тромбом было выполнено повторное исследование (остальные 47 пациентов на прием не явились), при котором у 18 (90 %) пациентов было констатировано растворение тромба.

После появления ПОАК было проведено несколько исследований, позволяющих сравнить эффективность растворения тромбов УЛП при использовании варфарина и новых пероральных антикоагулянтов. Так, Lip G.Y. et al. [174] сравнили данные об эффективности растворения тромба на фоне приема ривароксабана и варфарина, полученные в проспективном исследовании X-TRA и при анализе регистра CLOT-AF. В рамках исследования X-TRA повторная ЧП-ЭхоКГ выполнена 53 пациентам с неклапанной ФП, у которых при первом исследовании был выявлен тромб в УЛП. Повторное исследование проводилось через 6–8 недель

приема ривароксабана в суточной дозе 20 мг (81,7 %) или 15 мг (18,3 %) при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин. Полное исчезновение тромба констатировано в 22 (41,5 %) случаях, исчезновение или уменьшение размера тромба – в 32 (60,4 %) случаях. По данным регистра CLOT-AF, растворение тромба через 3–12 недель лечения антагонистами витамина К отмечено у 60 (62,5 %) из 96 больных неклапанной ФП с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП. Проведенное сравнение позволило авторам сделать вывод о возможности использования ривароксабана для лечения предсердного тромбоза.

В исследовании A. Hussain et al. [181] повторная ЧП-ЭхоКГ была выполнена 45 больным неклапанной ФП с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП. После выявления тромба 23 пациента получали варфарин, 22 – ПОАК (апиксабан – 3, дабигатран – 13, ривароксабан – 6). При повторной ЧП-ЭхоКГ, которая проводилась в среднем через 67 дней после первого исследования, растворение тромба было констатировано у 74 % больных, получавших варфарин, и у 77 % больных, получавших ПОАК. Различий между ПОАК и варфарином по частоте растворения тромба в УЛП не было выявлено и в исследовании A.D. Niku et al. [194], в котором при повторной ЧПЭхоКГ, выполненной через 96 ± 72 дня после первого исследования, растворение тромба было констатировано у 37 (58,7 %) из 63 обследованных больных персистирующей ФП.

В исследовании В.В. Мазур и соавт. [90] 44 пациентам с выявленным при ЧПЭхоКГ тромбом в УЛП было проведено от 1 до 5 повторных исследований, результаты которых позволили построить кривые Каплана-Майера, отражающие «выживаемость» тромбов на фоне лечения варфарином и ПОАК (рисунок 9).

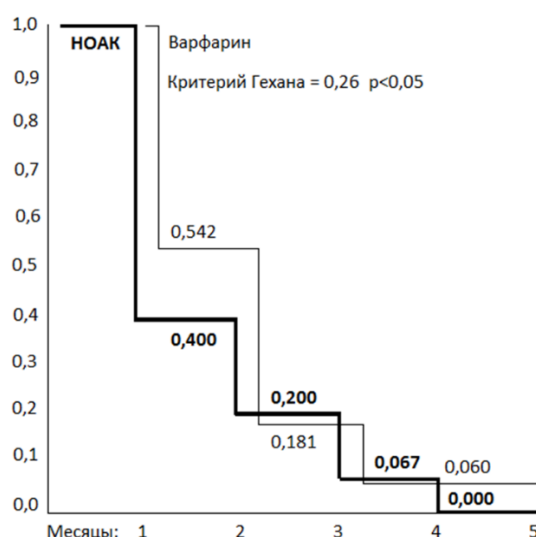


Рисунок 9 – Кривые Каплана-Майера, отражающие «выживаемость» тромбов в ушке левого предсердия при лечении варфарином и ПОАК

Представленные на графике данные свидетельствуют, что в целом эффективность растворения тромбов на фоне лечения варфарином и ПОАК не различается, но на фоне лечения ПОАК тромбы в среднем растворяются быстрее, чем на фоне лечения варфарином (медианы «выживаемости» тромбов равны соответственно 1 и 2 месяцам). Стоит отметить, что даже пятимесячная антикоагулянтная терапия варфарином не гарантирует растворения тромба в УЛП. Об этом свидетельствуют и результаты исследований P. Bernhardt et al. [110, 139], согласно которым в 44 % случаев тромб в УЛП не исчезает через год антитромботического лечения, а у 28 % больных сохраняется и через 3 года наблюдения. По данным Е.С. Кропачевой и соавт. [30], адекватная терапия антагонистами витамина К в течение года приводит к лизису лишь 43,7 % тромбов УЛП.

Оценивая результаты двух последних исследований, нельзя не отметить, что год, а тем более 3 года – достаточный срок для того, чтобы тромб, выявленный при первом исследовании, растворился, а на его месте возник новый тромб, выявленный при повторном исследовании. Этим можно объяснить явное противоречие результатов исследования Saaed M. et al. [216], в котором через 4 недели лечения варфарином было констатировано растворение 90 % тромбов, и исследования Е.С.

Кропачевой и соавт. [30], в котором через год лечения антагонистами витамина К было констатировано растворение 43,7 % выявленных тромбов. Высказанное предположение делает актуальным вопрос о прогностическом значении выявления тромба в УЛП, как в плане развития тромбоэмболических осложнений у больных с выявленным тромбом, так и в плане вероятности повторного тромбообразования в случае успешного растворения выявленного тромба.

1.10 Прогностическое значение тромбоза ушка левого предсердия

По данным Keogh C. et al. [234], у больных неклапанной ФП вероятность развития инсульта в течение года варьирует от 0 % при «нулевой» оценке риска по шкале CHA₂DS₂-VASc до 15,2 % при максимальной возможной оценке риска, равной 9 баллам. В проспективном исследовании K. Strach et al. [178] в течение года под наблюдением находились 32 пациента, у которых при ЧПЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП. За это время, несмотря на адекватную терапию варфарином, инсульт или транзиторная ишемическая атака развились у 13 % больных. В исследовании P. Bernhardt et al. [110, 139] в течение 36 месяцев под наблюдением находились 43 пациента с верифицированным тромбом в УЛП, принимавшие антагонисты витамина К с целевым значением МНО 2,5. В течение года церебральные тромбоэмболии были зарегистрированы у 16 % больных, а за 3 года – у 51 %. Таким образом, прогностическое значение тромбоза УЛП сопоставимо с прогностическим значением максимально высокой оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Выявление тромба в УЛП ассоциируется не только с высоким риском тромбоэмболических осложнений, но и с высоким риском иных неблагоприятных исходов. Исследование V. Dawn et al. [113] показало, что у больных ФП с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП риск сердечно-сосудистой смертности в 5,52 раза выше ($p = 0,024$), чем у больных без предсердного тромбообразования (рисунок 10, [113]).

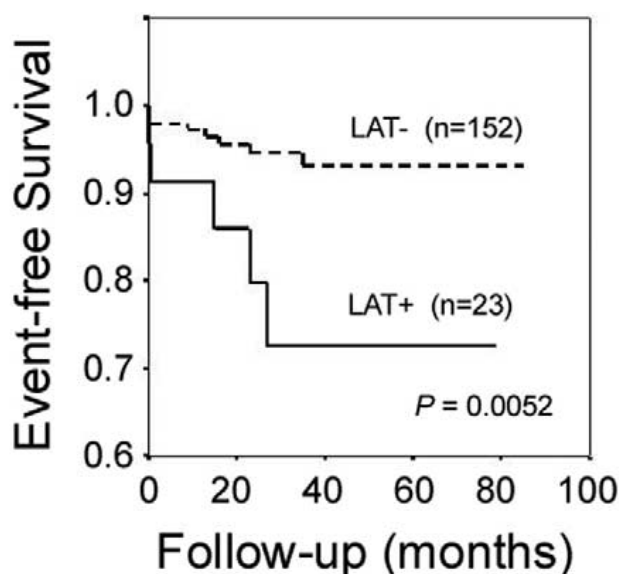


Рисунок 10 – Анализ Каплана-Мейера смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с (LAT ±) и без (LAT-) тромба левого предсердия

При этом лишь в 3 (23,1 %) из 13 зарегистрированных в этом исследовании случаев сердечно-сосудистой смерти ее причиной стал кардиоэмболический инсульт. В 4 (30,8 %) случаях смерть наступила от прогрессирования ХСН, в 2 (15,4 %) случаях – от инфаркта миокарда, а в 4 (30,8 %) случаях была констатирована внезапная сердечная смерть.

Вопрос о риске повторного тромбообразования у больных, перенесших тромбоз УЛП, на сегодняшний день не имеет ответа и, в силу своей актуальности, требует изучения.

Заключение к главе 1

Тромбоз УЛП – самая частая причина развития тромбоэмболических осложнений у больных ФП. Предпосылкой развития тромбоза служит снижение скорости изгнания крови из УЛП в связи с отсутствием при ФП регулярной сократительной активности миокарда предсердий. В развитии тромбоза могут играть роль нарушения свертывания крови и местные изменения в УЛП, однако это вопрос практически не изучен. АКТ снижает риск развития тромбоза УЛП, но не исключает его

полностью, что делает актуальной предтестовую оценку вероятности тромбоза для решения вопроса о целесообразности проведения ЧП-ЭхоКГ перед планируемой кардиоверсией. На сегодняшний день выявлено достаточно большое число предикторов тромбоза УЛП, но прогностической шкалы, позволяющей оценить вероятность выявления тромба при ЧПЭхоКГ у больных ФП, пока не создано. На фоне приема антикоагулянтов нередко отмечается растворение тромбов в УЛП, но оптимальные сроки лечения и факторы, препятствующие и способствующие тромбозу, пока не выяснены. Выявление тромба в УЛП указывает на высокий риск тромбоэмболических осложнений и других неблагоприятных исходов, однако не известно, меняется ли прогноз после растворения тромба.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации. Все включенные в исследование пациенты дали письменное информированное согласие на использование результатов их обследования в научных целях.

2.1 Контингент обследованных больных

В настоящее исследование включались все больные персистирующей ФП, которым перед планируемым восстановлением синусового ритма была выполнена ЧП-ЭхоКГ, за исключением больных с умеренным или тяжелым митральным стенозом, а также больных с механическими протезами клапанов сердца (клапанная ФП). Чреспищеводное исследование выполнялось профессором кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук В.В. Мазур в ГБУЗ «Областная клиническая больница г. Тверь» в 2012–2018 годах и в Клинике Тверского ГМУ в 2019–2022 годах.

В общей сложности в исследование включено 1170 пациентов, из которых 553 были обследованы в ГБУЗ ОКБ г. Тверь и 617 в клинике Тверского ГМУ (рисунок 11). Из числа обследованных больных формировались выборки, отвечающие задаче, решаемой на том или ином этапе исследования. Так, материалом для изучения клинических предикторов тромбоза УЛП послужили все 553 пациента, обследованных в 2012–2018 годах в ГБУЗ ОКБ г. Тверь. Тромбоз УЛП при ЧП-ЭхоКГ был выявлен у 103 (18,6 %) из них.



Рисунок 11 – Распределение обследованных больных по группам в зависимости от решаемых в исследовании задач. УЛП – ушко левого предсердия, МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия

После выявления тромба в УЛП хотя бы одно повторно чреспищеводное исследование было выполнено 68 пациентам, что позволило изучить факторы, влияющие на сроки растворения тромбов в УЛП.

Растворение тромба было констатировано у 59 (86,8 %) из 68 пациентов, которым выполнялись повторные чреспищеводные исследования. Сравнение этих больных с больными, у которых тромбоза не отмечалось, позволило выявить признаки перенесенного тромбоза УЛП.

Двухлетнее наблюдение за 40 пациентами, перенесшими тромбоз УЛП, и за 121 пациентом без тромбоза в анамнезе позволило оценить влияние перенесенного тромбоза на риск нежелательных исходов, в частности, на риск развития ишемического инсульта.

Результаты обследования пациентов в клинике Тверского ГМУ стали материалом для изучения влияния коронавирусной инфекции и эпикардального ожирения на тромбоз УЛП, а также влияния левопредсердного жира на функциональное состояние левого предсердия.

Для изучения влияния коронавирусной инфекции на развитие тромбоза УЛП в исследование были включены 469 пациентов, обследованных в период пандемии COVID-19, а именно с 1 января 2020 года по 30 июня 2022 года. У 131 пациента этой группы последний пароксизм ФП развился на фоне коронавирусной инфекции. Больных, у которых пароксизм ФП развился после перенесенного COVID-19, в период включения в настоящее исследование не было.

Основанием для отнесения пациента к группе больных, перенесших COVID-19, служила медицинская документация, подтверждающая, что пароксизм ФП развился именно на фоне коронавирусной инфекции (результаты ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и данные компьютерной томографии). У 39 (29,8 %) заболевание протекало без поражения легких, у 39 (29,8 %) имело место поражение не более 25 % легких, у 39 (29,8 %) – от 26 до 50 %, у 12 (9,2 %) – от 51 до 75 % и у 2 (1,5 %) пациентов было поражено более 75 % легочной ткани. На момент проведения ЧП-ЭхоКГ тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 был отрицательным у всех пациентов.

Для изучения роли эпикардиального жира в развитии тромбоза УЛП были выбраны все 486 пациентов, не болевших COVID-19. Всем этим пациентам при ЧП-ЭхоКГ было выполнено измерение толщина межпредсердной перегородки и левого бокового (кумадинова) гребня, а при ТТ-ЭхоКГ – измерение толщины эпикардиального жира в области передней стенки правого желудочка.

Для изучения влияния количества левопредсердного жира на функциональное состояние левого предсердия были выбраны 85 больных АГ, которым при ТТ-ЭхоКГ определялся стрейн левого предсердия в фазу резервуара и рассчитывалась механическая дисперсия левого предсердия (МДЛП), отражающая асинхронность растяжения миокарда левого предсердия при наполнении его кровью.

Подробная характеристика выделенных групп представлена в соответствующих главах диссертации.

2.2 Клинико-демографическая характеристика пациентов

Источником информации, используемой для клинико-демографической характеристики обследованных больных, служили беседа с пациентом, предоставленная им медицинская документация и результаты объективного исследования.

В отношении всех включенных в настоящее исследование пациентов была собрана информация о их возрасте и половой принадлежности, сопутствующих и перенесенных заболеваниях, включая все заболевания, фигурирующие в клинической шкале оценки риска инсульта CHA₂DS₂-VASc. Риск инсульта расценивался как низкий, если число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc равнялось 0 у мужчин или 1 у женщин. Промежуточный риск инсульта констатировался, если число баллов равнялось 1 у мужчин или 2 у женщин. При числе баллов более 1 у мужчин и более 2 у женщин риск инсульта признавался высоким.

Характеристика ФП включала информацию об общей продолжительности заболевания, длительности последнего эпизода аритмии, характере нарушения ритма (фибрилляция или трепетание предсердий), назначенных антикоагулянтах и продолжительности их приема. Антикоагулянтная терапия (АКТ) признавалась

адекватной, если пациент не менее трех недель до проведения исследования получал адекватные дозы ПОАК или варфарин в дозе, обеспечивающих поддержание МНО в диапазоне от 2 до 3 единиц. Во всех других случаях АКТ признавалась неадекватной. Пациенты, которым антикоагулянты не были назначены вовсе, в исследование не включались.

Информация о росте и массе тела пациента, необходимая для расчета индекса массы тела, была получена в результате измерения с помощью ростомера и медицинских весов при включении пациента в исследования.

2.3 Чреспищеводное эхокардиографическое исследование

Чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) выполнялась на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США) чреспищеводным матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы [69], отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц (рисунок 12–14).

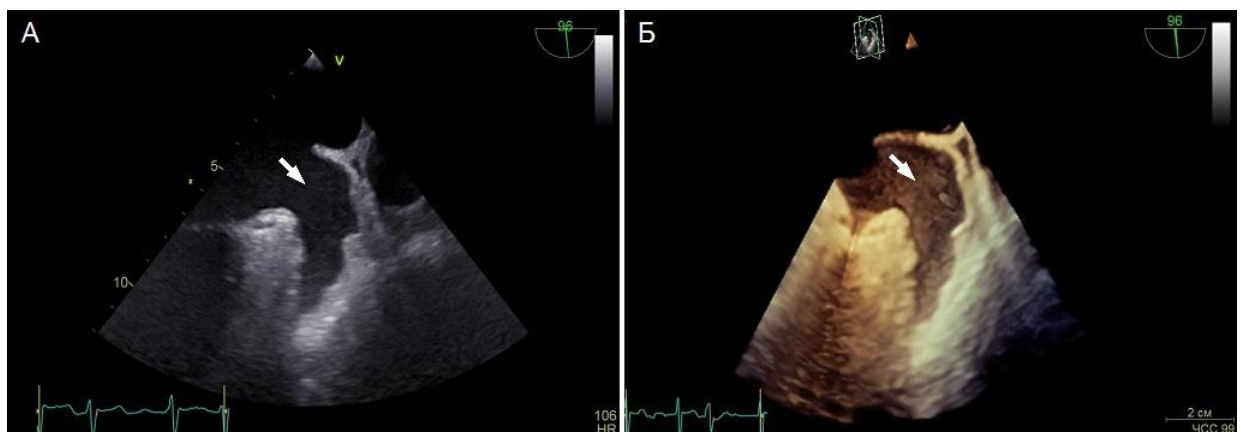


Рисунок 12 – Ушко левого предсердия (указано стрелкой) при двухмерной (А) и трехмерной (Б) чреспищеводной эхокардиографии. Тромбов в ушке левого предсердия нет

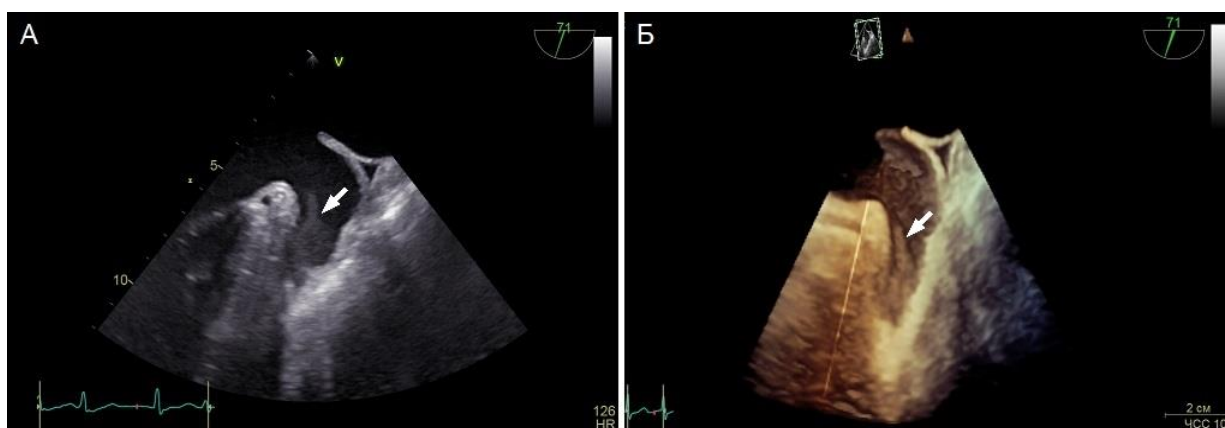


Рисунок 13 – Тромб в ушке левого предсердия (указан стрелкой) при двухмерной (А) и трехмерной (Б) чреспищеводной эхокардиографии

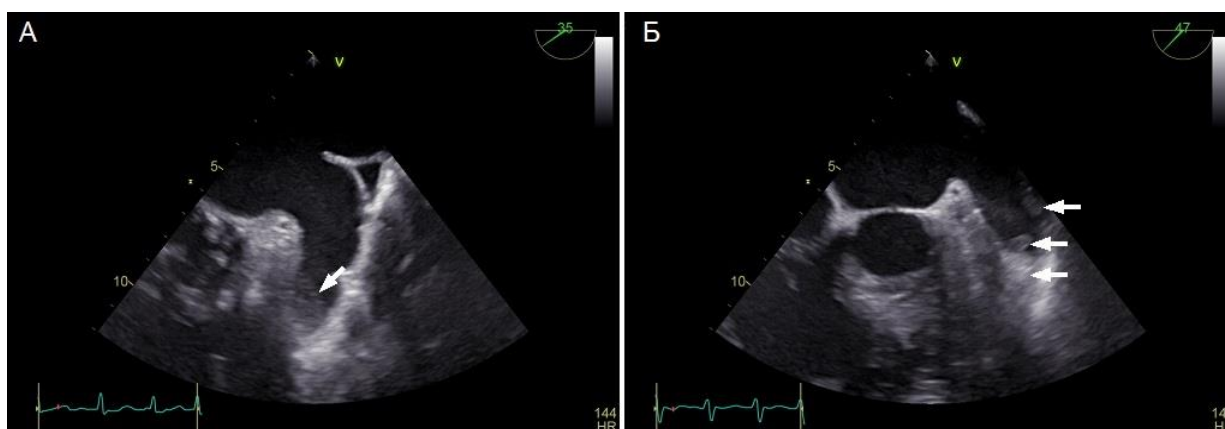


Рисунок 14 – Тромбы в ушке левого предсердия:

А – тромб низкой эхогенности (указан стрелкой), вероятно, недавно возникший;
 Б – тромбы различной эхогенности (указаны стрелками), вероятно, различной давности

В период пандемии COVID-19 нередко выявлялись «атипичные» тромбы, визуально отличающиеся от описанных выше «типичных» тромбов (рисунок 15). В типичных случаях основание тромба заполняет верхушку УЛП, а остальная часть тромба флотирует в его полости, в атипичных случаях тромб заполняет верхушку УЛП и распространялся к основанию УЛП, плотно прилегая к его стенкам.

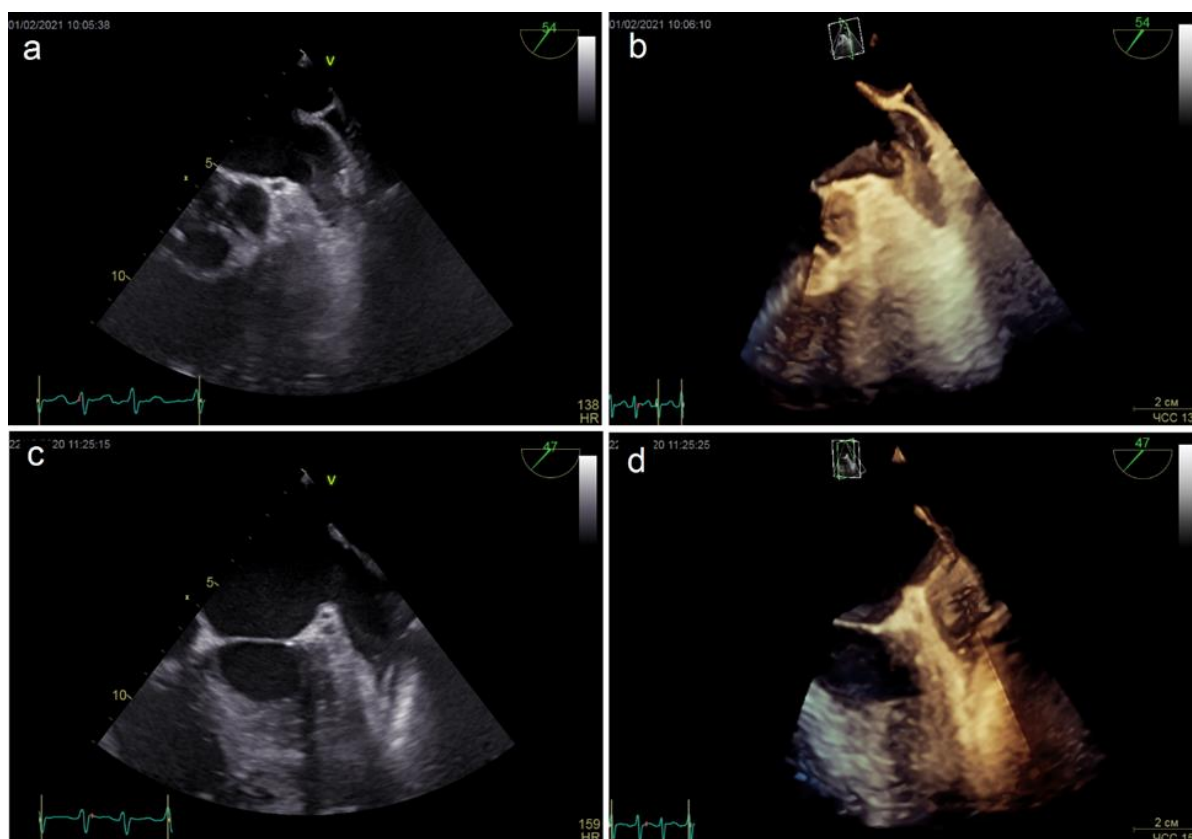


Рисунок 15 – Типичный (a, b) и атипичный (c, d) тромб ушка левого предсердия при двухмерной (a, c) и трехмерной (b, d) чреспищеводной эхокардиографии

Измерение площади УЛП и скорости изгнания крови из него проводилось в поперечном сечении из среднепищеводного доступа с визуализацией короткой оси аортального клапана в соответствии с методологическими подходами, рекомендованными в исследовании SPAF-III [185]. Площадь УЛП измерялась планиметрическим методом в кадре, который показывал ее наибольшее значение. Скорость изгнания крови измерялась в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования при расположении контрольного объема на 1 см вглубь от устья УЛП в горизонтальной плоскости, при этом за линию, отграничивающую устье УЛП от полости левого предсердия, принималась прямая, проведенная от центра смыкания створок аортального клапана до левого латерального (кумадинова) гребня (рисунок 16). Пиковые значения скорости изгнания измерялись в пяти последовательных кардиоциклах с последующим их усреднением (рисунок 17).



Рисунок 16 – Чреспищеводная эхокардиограмма ушка левого предсердия (УЛП) в горизонтальной плоскости с указанием местоположения (*) импульсного доплеровского объема для измерения скорости кровотока. Отверстие УЛП определялось линией от входа в левую верхнюю легочную вену (точка А) до центра аорты (точка В)

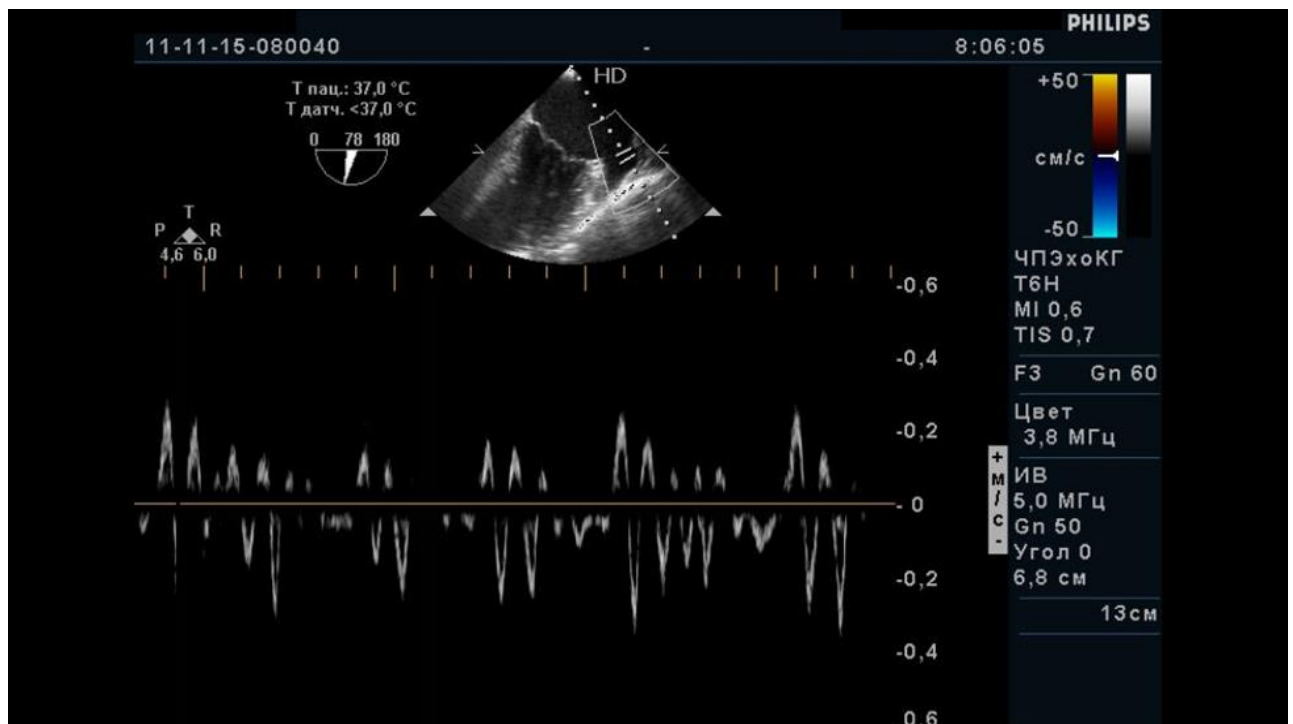


Рисунок 17 – Кровоток в ушке левого предсердия при фибрилляции предсердий

Феномен спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК) определялся как динамический, вихревой, дымообразный поток внутри полости левого предсердия (рисунок 18) и оценивался по 4 степеням от слабого до выраженного по классификации D. Fatkin [140]:

1. Слабая степень ФСЭК – минимальная эхогенность в УЛП, может быть проходящей и определяться непостоянно на протяжении сердечного цикла, незаметна без использования усиления.
2. Слабо-умеренная степень ФСЭК – более густой рисунок «вихрящегося» потока, который может распространяться на полость левого предсердия, различимый без использования режима усиления.
3. Умеренная степень ФСЭК – густой рисунок «вихрящегося» потока в УЛП, связанный с менее интенсивным «вихрящимся» потоком в левом предсердии, может колебаться по интенсивности, но определяется в течение всего кардиоцикла.
4. Выраженная степень ФСЭК – интенсивная эхогенность и очень медленно кружащийся поток в УЛП обычно с аналогичным потоком в полости левого предсердия.

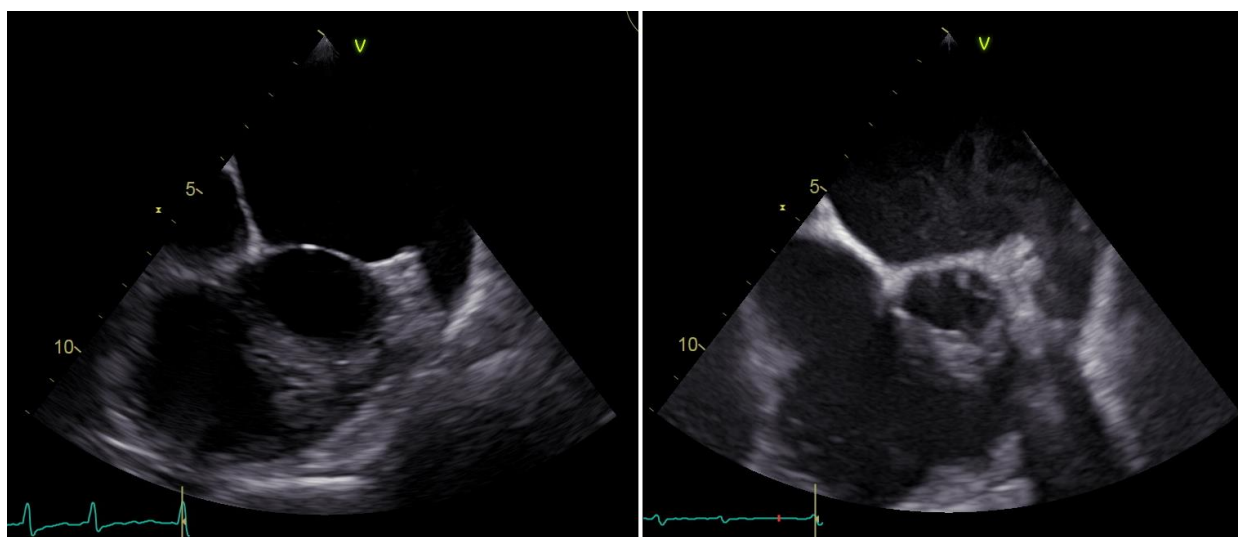


Рисунок 18 – Ушко левого предсердия без феномена спонтанного эхоконтрастирования (слева) и с феноменом спонтанного эхоконтрастирования 4 степени (справа)

Толщина межпредсердной перегородки (МПП) измерялась в бикавальной позиции на 1 см ниже овальной ямки (рисунок 19 А). Измерение толщины левого бокового гребня проводилось в двухкамерной позиции со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода (рисунок 19 Б). Для оценки количества левопредсердного жира (ЛПЖ) использовалось среднее значение толщины МПП и кумадинова гребня:

$$\text{Толщина ЛПЖ} = (\text{толщина МПП} + \text{толщина кумадинова гребня}) / 2.$$

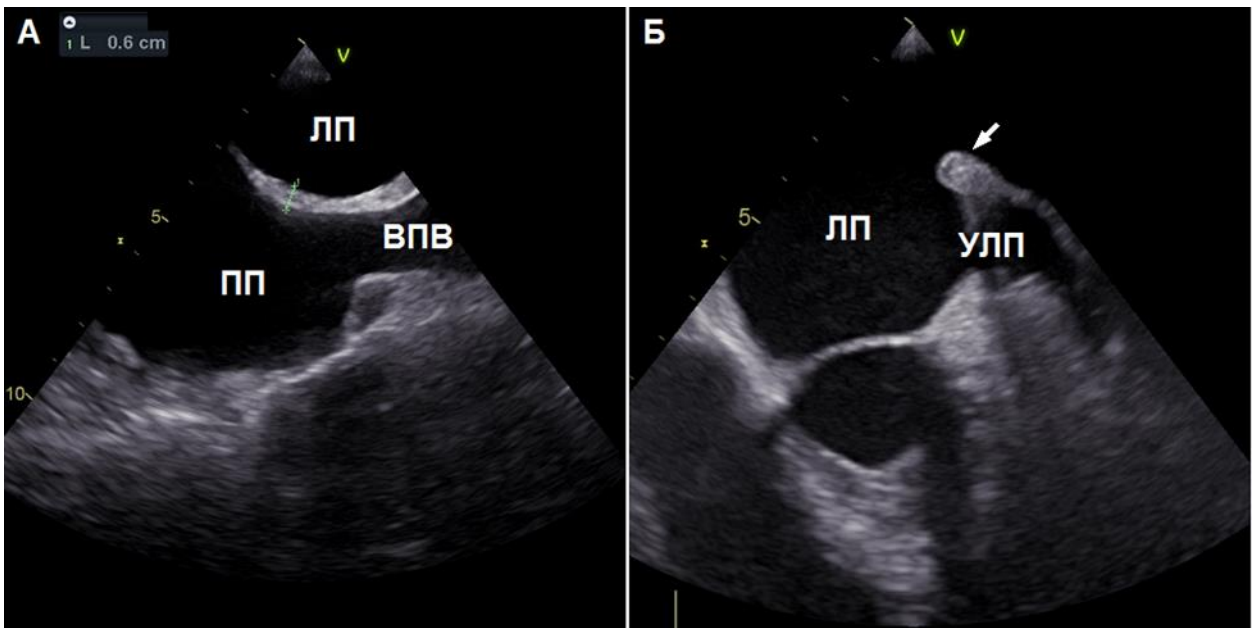


Рисунок 19 – Чреспищеводное эхокардиографическое исследование:
 А – измерение толщины межпредсердной перегородки в бикавальной позиции,
 Б – левый боковой гребень (помечен стрелкой) в двухкамерной позиции со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода

2.4 Трансторакальное эхокардиографическое исследование

Всем включенным в исследование пациентам было проведено трансторакальное эхокардиографическое исследование (ТТ-ЭхоКГ), выполнявшееся с учетом действующих рекомендаций ASE и EACVI [98, 207]. Регистрировались данные об индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), его фракции выброса (ФВ), отношении скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу (E/e') и индексе объема левого предсердия (ИОЛП).

Толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка (правожелудочковый жир – ПЖЖ) измерялась по методике, G. Iacobellis et al. [134], то есть в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка. Толщина ПЖЖ принималась равной расстоянию между миокардом свободной стенки правого желудочка и висцеральным листком перикарда в конце систолы желудочков (рисунок 20 Б). При этом ультразвуковой луч, по ходу которого проводится измерение толщины эпикардального жира, должен пересекать корень аорты в области его фиброзного кольца. Для улучшения визуализации проводилась фокусировка на уровне свободной стенки правого желудочка и колоризация изображения [235].

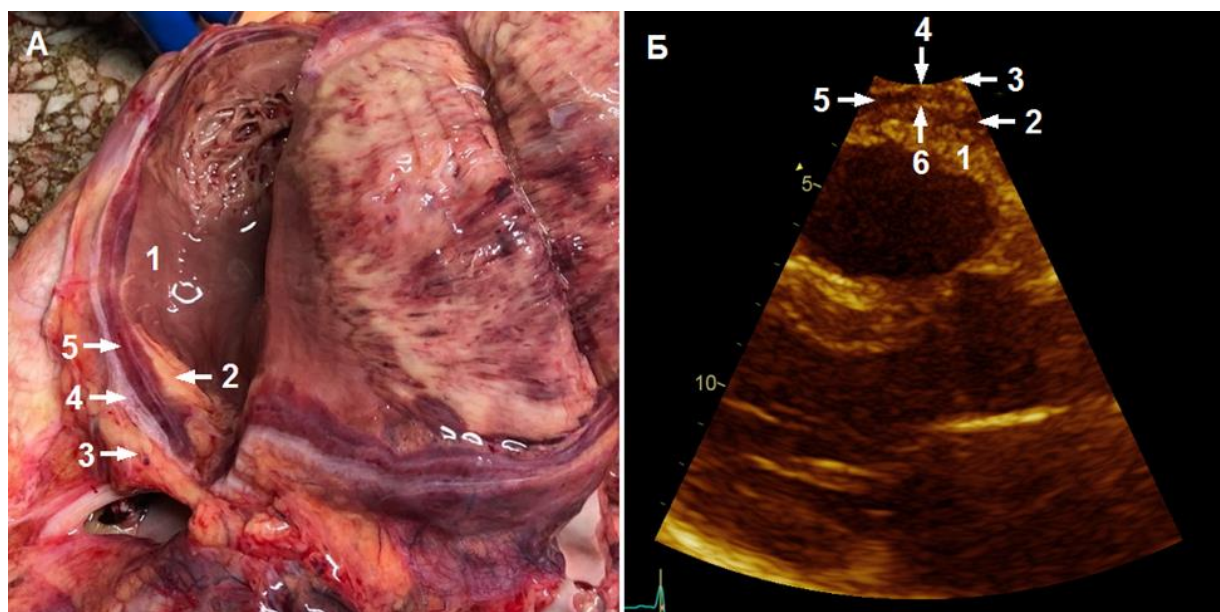


Рисунок 20 – Жировая ткань сердца при патологоанатомическом (А) и эхокардиографическом (Б) исследованиях:

- 1 – миокард, 2 – эпикардальный жир, 3 – паракардальный жир,
4 – париетальный листок перикарда, 5 – полость перикарда,
6 – висцеральный листок перикарда (эпикард)

По данным литературы, толщина измеренного таким способом ПЖЖ варьирует от 1 до 23 мм [134] и достаточно тесно коррелирует с объемом эпикардального жира, измеренным при МРТ ($r = 0,91$, $p < 0,01$) [148]. Критерием эпикардального (висцерального) ожирения служит толщина ПЖЖ ≥ 5 мм у лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм у лиц от 45 до 55 лет и ≥ 7 мм у лиц старше 55 лет [58].

2.5 Speckle-tracking эхокардиография

Двумерная эхокардиография с технологией отслеживания серого пятна проводилась на ультразвуковых изображениях с частотой кадров более 30 кадров в секунду (рисунок 21). Кривые деформации левого предсердия были созданы путем ручного отслеживания эндокардиальной границы в апикальной четырехкамерной проекции в конце диастолы в соответствии с R–R алгоритмом (нулевой уровень деформации установлен на зубце R) [11, 41, 64, 219]. Глобальная продольная деформация миокарда левого предсердия в фазу резервуара (стрейн резервуара) принималась равной среднему значению пиковой деформации миокарда в фазу резервуара в шести сегментах левого предсердия. [11, 41, 52, 64, 219, 52].

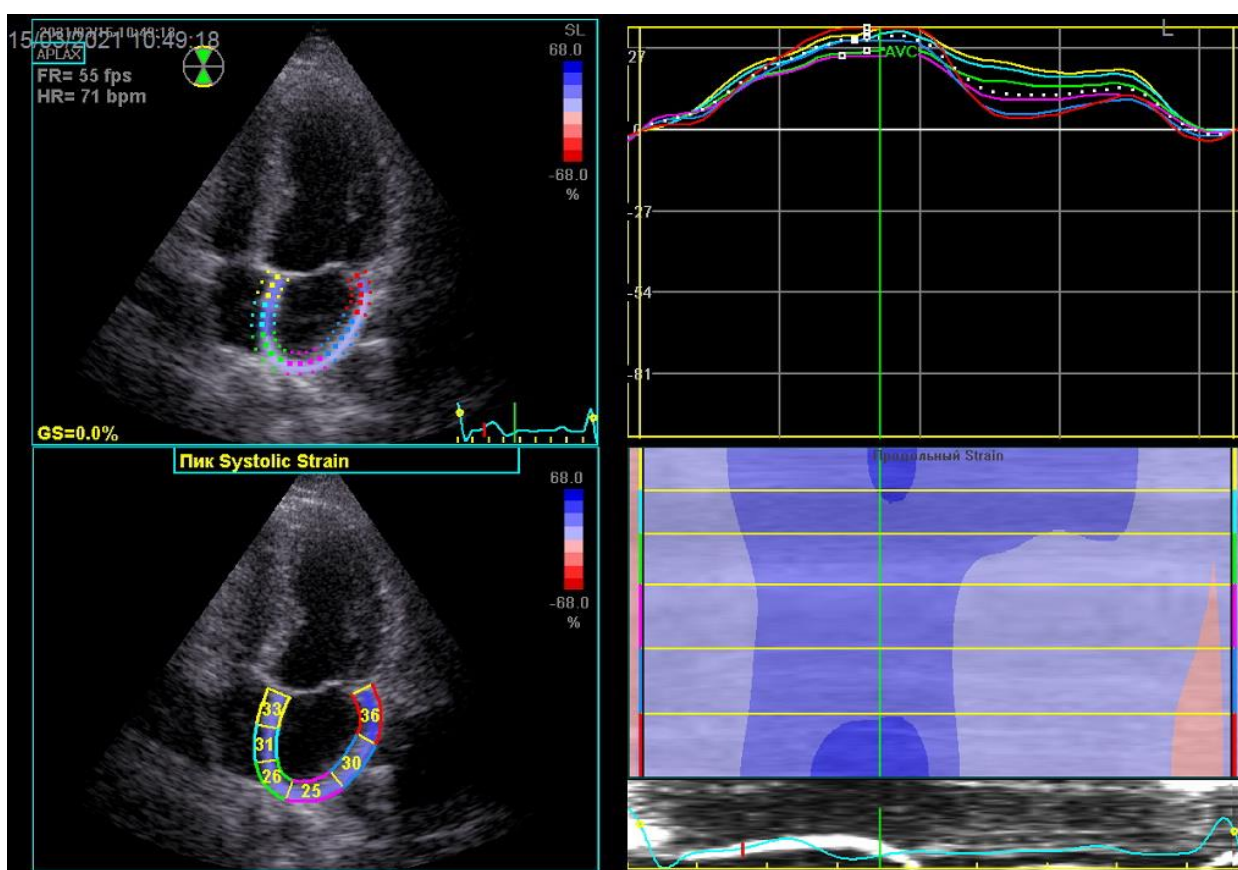


Рисунок 21 – Оценка деформации миокарда левого предсердия в четырехкамерной проекции от зубца R до зубца R на ЭКГ (нулевой уровень деформации установлен на зубце R)

Для измерения асинхронности растяжения, то есть механической дисперсии левого предсердия (МДЛП) рассчитывается стандартное отклонение (SD) времени достижения пикового значения стрейна в различных сегментах левого предсердия от среднего значения (рисунок 22). Полученное значение выражалось в процентах от продолжительности сердечного цикла (RR): МДЛП (%) = $100 \times SD \text{ (мс)} / RR \text{ (мс)}$.

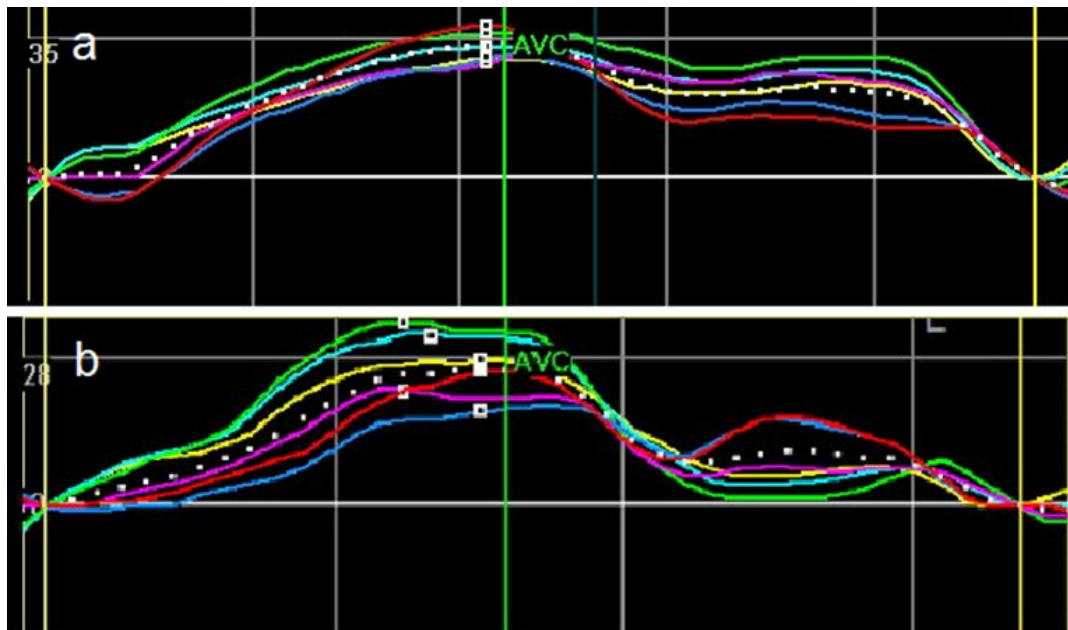


Рисунок 22 – Кривые деформации сегментов левого предсердия при его синхронном (а) и асинхронном растяжении (б). Белыми квадратами обозначены пиковые значения стрейна резервуара в каждом из 6 сегментов левого предсердия. Время достижения пикового значения измеряется от зубца R на ЭКГ. При синхронном растяжении (а) это время одинаково для всех сегментов, при асинхронном различается (б)

2.6 Базы данных

Информация, полученная при обследовании включенных в исследование пациентов, была консолидирована в четырех базах данных, представляющих собой электронные таблицы Excel, доступные для статистической обработки программой MedCalc® Statistical Software.

Информация о 553 больных персистирующей неклапанной ФП, обследованных в 2015–2018 годах в ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь», была представлена 17 показателями, из которых 12 отражали клинический статус пациентов, а 5 были получены при проведении первого эхокардиографического исследования (таблица 2). Эти данные были использованы для изучения клинических предикторов тромбоза УЛП (глава 3) и состояния УЛП у больных персистирующей ФП (глава 4).

Таблица 2 – Показатели, отражающие состояние обследованных в 2012–2018 годах больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий на момент выполнения первого чреспищеводного эхокардиографического исследования

№	Показатель	Единицы измерения	Диапазон значений
1.	Мужской пол	0 – нет, 1 – да	0–1
2.	Возраст	полных лет	20–81
3.	Индекс массы тела	кг/м ²	16,1–48,4
4.	Артериальная гипертензия	0 – нет, 1 – да	0–1
5.	Ишемическая болезнь сердца	0 – нет, 1 – да	0–1
6.	Хроническая сердечная недостаточность	0 – нет, 1 – да	0–1
7.	Инсульт в анамнезе	0 – нет, 1 – да	0–1
8.	Трепетание предсердий	0 – нет, 1 – да	0–1
9.	Длительность заболевания	годы	1–20
10.	Длительность пароксизма	дни	2–723
11.	Адекватная терапия	0 – нет, 1 – да	0–1
12.	Прием прямых оральных антикоагулянтов	0 – нет, 1 – да	0–1
13.	Тромб в ушке левого предсердия	0 – нет, 1 – да	0–1
14.	Длина тромба	мм	7–57
15.	Кровоток в ушке левого предсердия	см/с	0–70
16.	Площадь ушка левого предсердия	см ²	1,3–12,0
17.	Феномен спонтанного эхоконтрастирования	Степень	0–4

Повторные чреспищеводные исследования были выполнены 68 пациентам, с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП (таблица 3). Эти данные были использованы для изучения сроков растворения выявленного в УЛП тромба и изменения структурно-функциональных характеристик УЛП после успешного тромболизиса (глава 5).

Таблица 3 – Показатели, отражающие состояние больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, которым были выполнены повторные чреспищеводные исследования в связи с выявлением при первом исследовании тромба в ушке левого предсердия

№	Показатель	Единицы измерения	Диапазон значений
1.	Мужской пол	0 – нет, 1 – да	0–1
2.	Возраст	полных лет	33–80
3.	Индекс массы тела	кг/м ²	20,3–45,2
4.	Артериальная гипертензия	0 – нет, 1 – да	0–1
5.	Ишемическая болезнь сердца	0 – нет, 1 – да	0–1
6.	Хроническая сердечная недостаточность	0 – нет, 1 – да	0–1
7.	Инсульт в анамнезе	0 – нет, 1 – да	0–1
8.	Трепетание предсердий	0 – нет, 1 – да	0–1
9.	Длительность заболевания	годы	0,1–13
10.	Длительность пароксизма	дни	2–215
11.	Прием прямых оральных антикоагулянтов	0 – нет, 1 – да	0–1
12.	Продолжительность наблюдения	дни	14–143
13.	Растворение тромба	0 – нет, 1 – да	0–1
14.	Кровоток в ушке левого предсердия исходно	см/с	0–30
15.	Кровоток в ушке левого предсердия после растворения тромба	см/с	5–46
16.	Площадь ушка левого предсердия исходно	см ²	3,65–12,0
17.	Площадь ушка левого предсердия после растворения тромба	см ²	3,1–8,1
18.	Феномен спонтанного эхоконтрастирования исходно	степень	0–4
19.	Феномен спонтанного эхоконтрастирования после растворения тромба	степень	0–4

Для изучения риска развития ишемического инсульта и других неблагоприятных исходов у больных персистирующей неклапанной ФП, перенесших тромбоз УЛП, в течение 2 лет наблюдался 161 пациент, у 40 из которых при повторном чреспищеводном исследовании было констатировано растворения ранее выявленного тромба в УЛП. Показатели, отражающие исходное состояние этих больных и изменение их состояния в ходе наблюдения, представлены в таблице 4, а результаты исследования изложены в главе 6.

Таблица 4 – Показатели, отражающие состояние больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, вошедших в двухлетнее проспективное наблюдение

№	Показатель	Единицы измерения	Диапазон значений
1.	Мужской пол	0 – нет, 1 – да	0–1
2.	Возраст	полных лет	22–81
3.	Индекс массы тела	кг/м ²	18–46
4.	Артериальная гипертензия	0 – нет, 1 – да	0–1
5.	Ишемическая болезнь сердца	0 – нет, 1 – да	0–1
6.	Хроническая сердечная недостаточность	0 – нет, 1 – да	0–1
7.	Инсульт в анамнезе	0 – нет, 1 – да	0–1
8.	Трепетание предсердий	0 – нет, 1 – да	0–1
9.	Длительность заболевания	годы	0,2–20
10.	Перенесенный тромбоз ушка левого предсердия	0 – нет, 1 – да	0–1
11.	Прием прямых оральных антикоагулянтов	0 – нет, 1 – да	0–1
12.	Продолжительность наблюдения	месяцы	1–24
13.	Ишемический инсульт	0 – нет, 1 – да	0–1
14.	Инфаркт миокарда	0 – нет, 1 – да	0–1
15.	Геморрагический инсульт	0 – нет, 1 – да	0–1
16.	Большое кровотечение	0 – нет, 1 – да	0–1
17.	Смерть от любых причин	0 – нет, 1 – да	0–1

Информация о 553 больных персистирующей неклапанной ФП, обследованных в 2015–2018 годах в ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь», была представлена 17 показателями, из которых 12 отражали клинический статус пациентов, а 5 были получены при проведении первого эхокардиографического исследования (см. таблица 2). Эти данные были использованы для изучения клинических предикторов тромбоза УЛП (глава 3) и состояния УЛП у больных персистирующей ФП (глава 4).

Пациентам, обследованным в 2019–2022 году в Клинике Тверского ГМУ, ($n = 617$) наряду с чреспищеводным выполнялось и трансторакальное эхокардиографическое исследование, что увеличило число исходно учитываемых признаков до 26 (таблица 5). При проведении чреспищеводного исследования у всех больных определялась толщина межпредсердной перегородки и кумадинова гребня – структур, служащих депо эпикардального жира, что позволило изучить связь эпикардального ожирения с тромбозом УЛП (глава 7).

У части больных после восстановления синусового ритма были определены показатели глобальной продольной деформации миокарда левого предсердия (стрейн) и механической дисперсии левого предсердия (МДЛП) в фазу резервуара. Это позволило изучить взаимосвязь между количеством эпикардального жира, непосредственно контактирующего с миокардом левого предсердия, и его функциональным состоянием (глава 8).

Из 617 пациентов, обследованных в 2019–2022 годах 131 перенес коронавирусную инфекцию, что дало возможность изучить влияние последней частоту и особенности тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП. Результаты этого исследования представлены в главе 9.

Таблица 5 – Показатели клинического и эхокардиографических исследований, отражающих состояние больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, обследованных в 2019–2022 году

№	Переменная	Единицы измерения	Диапазон значений
1.	Мужской пол	0 – нет, 1 – да	0–1
2.	Возраст	полных лет	23–88
3.	Индекс массы тела	кг/м ²	17,9–56,1
4.	Артериальная гипертензия	0 – нет, 1 – да	0–1
5.	Ишемическая болезнь сердца	0 – нет, 1 – да	0–1
6.	Хроническая сердечная недостаточность	0 – нет, 1 – да	0–1
7.	Инсульт в анамнезе	0 – нет, 1 – да	0–1
8.	Перенесенная коронавирусная инфекция	0 – нет, 1 – да	0–1
9.	Трепетание предсердий	0 – нет, 1 – да	0–1
10.	Длительность заболевания	месяцы	1–268
11.	Длительность пароксизма	дни	1–643
12.	Адекватная терапия	0 – нет, 1 – да	0–1
13.	Прием прямых оральных антикоагулянтов	0 – нет, 1 – да	0–1
14.	Тромб в ушке левого предсердия	0 – нет, 1 – да	0–1
15.	Атипичный тромб	0 – нет, 1 – да	0–1
16.	Кровоток в ушке левого предсердия	см/с	4–78
17.	Феномен спонтанного эхоконтрастирования	степень	0–4
18.	Толщина межпредсердной перегородки	мм	5,0–12,1
19.	Толщина левого бокового гребня	мм	5,0–11,2
20.	Толщина эпикардального жира	мм	5,2–13,5
21.	Индекс массы миокарда левого желудочка	г/м ²	98–161
22.	Фракция выброса левого желудочка	проценты	19–67
23.	Давление наполнения (Е/е')	единицы	6,2–19,0
24.	Индекс объема левого предсердия	мл/м ²	23–67
25.	Глобальная деформация левого предсердия в фазу резервуара	проценты	16– 23
26.	Механическая дисперсия левого предсердия в фазу резервуара	проценты	2,02–3,45

2.7 Статистический анализ

Информация, агрегированная в описанных выше базах данных, обрабатывалась с помощью статистической программы MedCalc® Statistical Software version 20.118.

При описании исследуемых групп указывалось абсолютное и относительное число носителей качественного признака – n (%), среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении количественной переменной или медиана и межквартильный интервал ($Me [Q_1; Q_3]$) при отклонении распределения от нормального. Для оценки распределения количественным признаком использовался критерий Колмогорова – Смирнова. При представлении результатов анализа нормально распределяющейся количественной переменной в двух или нескольких группах или значений, полученных при динамическом наблюдении, средние значения представлялись с 95 % доверительным интервалом – M (95 % ДИ).

При анализе распределения качественных переменных использовался критерий хи-квадрат, а при наличии малочисленных ячеек в четырехпольной таблице – точный двусторонний критерий Фишера. Для сравнения выборочных долей рассчитывалось отношение распространенности и его 95 % доверительный интервал.

При сравнении средних значений нормально распределяющейся переменной в двух группах использовался t -критерий Стьюдента для независимых переменных, при сравнении результатов двух последовательных измерений – t -критерий Стьюдента для связанных переменных. В случае переменных с отличным от нормального распределением использовались соответственно критерий Манна – Уитни и Вилкоксона.

Для оценки влияния категориальной переменной с тремя и более градациями на нормально распределяющуюся числовую переменную использовался однофакторный дисперсионный анализ, а при отклонении распределения числовой переменной от нормального – критерий Крускала – Уоллиса. Для оценки межгрупповых различий в первом случае использовался критерий Кановера, во втором – критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки выраженности

межгрупповых различий рассчитывались разность средних или медиан и их 95 % доверительные интервалы.

Для выявления влияния числовой переменной на вероятность события и определения отрезных точек (точек разделения) использовался анализ характеристических кривых (ROC-анализ). Сила влияния оценивалась по площади под характеристической кривой (AUC), в качестве отрезной точки принималось значение с максимальной величиной индекса Юдена. Определение диагностических (прогностических) значений проводилось на «обучающей» когорте, оценка его характеристик – на валидизирующей (экзаменующей) когорте. Распределение пациентов по когортам проводилось с помощью генератора случайных чисел приложения Excel. Для оценки диагностических (прогностических) возможностей критерия рассчитывались его чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическая ценность положительного и отрицательного результата (+PV и -PV), а также отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результата (+LR и -LR).

Для выявления независимого влияния нескольких переменных на вероятность изучаемого события использовался анализ множественной логистической регрессии. Коэффициенты при независимых переменных представлялись со стандартной ошибкой ($b \pm SE$), оценка влияния переменной на шансы события (e^b) – с 95 % доверительным интервалом. Качество модели оценивалось по площади под кривой ошибок (AUC) и коэффициенту детерминации (R^2).

Для выявления взаимосвязь между количественными переменными определялся коэффициент корреляции Пирсона (если хотя бы одна переменная распределялась нормально) или коэффициент корреляции рангов Спирмена (если распределение обеих переменных отличалось от нормального). Для выявления независимого влияния числовых переменных на зависимую переменную выполнялся анализ множественной линейной регрессии. Коэффициенты при независимых переменных (b) представлялись с их стандартными ошибками (SE). Качество модели оценивалось по величине коэффициента детерминации (R^2).

Анализ времени наступления событий выполняли путем построения кривых Каплана – Майера, для сравнения которых использовали логранговый критерий. Медианы вероятности наступления события представлялись с их 95 % доверительными интервалами.

Для выявления факторов, влияющих на вероятность события, использовался анализ пропорциональных рисков Кокса. Коэффициенты при независимых переменных представлялись с их стандартными ошибками ($b \pm SE$), отношение пропорциональных рисков ($HR = e^b$) – с 95 % доверительным интервалом. Качество модели оценивалось по величине C-индекса.

Результаты статистического анализа признавались значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

**ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА УШКА
ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
(РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Адекватная АКТ снижает, но не исключает возможность образования тромба в УЛП у больных ФП. По данным систематического обзора Y. Zhan et al. [100], частота выявления тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) у больных персистирующей ФП, не получающих АКТ, варьирует от 27,1 до 8,9 %, а у больных, получающих адекватную АКТ, – от 8,3 до 0,5 %. Возобновление сократительной активности предсердий после восстановления синусового ритма способствует изгнанию тромба из УЛП и попаданию его в системный кровоток, повышая тем самым риск развития тромбоэмболических осложнений. По данным систематического обзора A.L. Klein et al. [160], средняя частота инсульта в первую неделю после кардиоверсии достигает $1,4 \pm 1,3$ %. Уменьшить частоту посткардиоверсионных тромбоэмболических осложнений позволяет выполнение перед восстановлением синусового ритма ЧПЭхоКГ, по крайней мере, больным с высоким риском предсердного тромбообразования. К сожалению, в настоящее время не существует прогностической модели, позволяющей оценить вероятность выявления у больного ФП тромба в УЛП, подобно тому, как шкала CHA₂DS₂-VASc позволят оценить вероятность развития у него кардиоэмболического инсульта. В настоящей главе представлены результаты изучения возможности использования клинической оценки риска инсульта в качестве предиктора тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП.

3.1 Характеристика обследованных больных

Для изучения возможности использования клинической оценки риска инсульта в качестве предиктора тромбоза УЛП были проанализированы результаты обследования 553 больных персистирующей неклапанной ФП, которым в 2012–2018 годах в ГБУЗ ОКБ г. Тверь перед планируемой кардиоверсией была выполнена ЧП-ЭхоКГ. Характеристика обследованных больных представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика обследованных больных персистирующей фибрилляцией предсердий

Показатель	Значение
Число больных	553
Возраст, лет	60,0 [54,0; 65,0]
Мужчины, n (%)	308 (55,7)
Ожирение, n (%)	260 (47,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	394 (71,2)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	77 (13,9)
ХСН, n (%)	196 (35,4)
Сахарный диабет, n (%)	82 (17,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	50 (9,0)
СНА ₂ DS ₂ -VASc, баллы	2,0 [1,0; 3,0]
Низкий риск инсульта, n (%)	84 (15,2)
Промежуточный риск инсульта, n (%)	190 (34,4)
Высокий риск инсульта, n (%)	279 (50,5)
Трепетание предсердий, n (%)	172 (31,1)
Анамнез ФП, лет	1,00 [0,20; 4,00]
Продолжительность пароксизма, дней	42,0 [13,5; 93,2]
Адекватная АКТ, n (%)	295 (53,3)
Терапия ПОАК, n (%)	139 (25,1)
Тромбоз УЛП, n (%)	103 (18,6)

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q₁; Q₃] или абсолютного и относительного значение – n (%).
АКТ – антикоагулянтная терапия, КМП – кардиомиопатия, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Как следует из представленных в таблице данных, возраст большинства пациентов был близок к 60 годам, мужчин и женщин среди обследованных было практически поровну, почти у половины больных имелось ожирение. В подавляющем большинстве случаев отмечались ассоциированные с ФП заболевания сердечно-сосудистой системы, чаще всего, артериальная гипертензия. Широкая распространенность сопутствующей патологии служит причиной того, что более чем у половины больных отмечается высокий риск инсульта.

На особенности антикоагулянтной подготовки больных к кардиоверсии наложил отпечаток период проведения исследования – 2012–2018 годы, когда АКТ большинством практикующих врачей еще не рассматривалась в качестве обязательного компонента лечения ФП, а ПОАК только внедрялись в широкую клиническую практику. С этим, на наш взгляд, связано широкое направление на кардиоверсию лиц, не прошедших трехнедельной антикоагулянтной подготовки, а также более редкое, по сравнению с варфарином, использование ПОАК. Можно полагать, что следствие указанных особенностей стала очень широкая распространенная тромбоза УЛП у направляемых на кардиоверсию больных – 18,6 %.

3.2 Особенности больных с тромбозом ушка левого предсердия

Как следует из представленных в таблице 7 данных, больные с тромбозом и без тромбоза УЛП не различались по половому составу, распространенности ожирения и АГ, а также по средней продолжительности последнего пароксизма ФП. При этом больные с тромбозом УЛП в среднем были на 3 года старше, имели более продолжительный аритмический анамнез, у них чаще отмечались сопутствующие ИБС, сердечная недостаточность, сахарный диабет и перенесенный мозговой инсульт. Вследствие этого оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных с тромбозом УЛП в среднем была выше, чем в альтернативной группе.

Таблица 7 – Характеристика больных персистирующей фибрилляцией предсердий с тромбозом и без тромбоза ушка левого предсердия

Показатель	Тромб в УЛП		p
	нет (n = 450)	есть (n = 103)	
Возраст, лет	60,0 [54,0; 65,0]	63,0 [56,0; 68,7]	0,0012
Мужчины, n (%)	255 (56,7)	53 (51,5)	0,3374
Ожирение, n (%)	216 (48,0)	44 (42,7)	0,3331
АГ, n (%)	319 (70,9)	75 (72,8)	0,6970
ИБС, n (%)	55 (12,2)	22 (21,4)	0,0158
ХСН, n (%)	131 (29,1)	65 (63,1)	<0,0001
Сахарный диабет, n (%)	59 (13,1)	23 (22,3)	0,0181
Инсульт в анамнезе, n (%)	35 (7,8)	15 (14,6)	0,0304
СНА ₂ DS ₂ -VASc, баллы	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	<0,0001
Низкий риск, n (%)	79 (17,6)	5 (4,9)	<0,0001
Промежуточный риск, n (%)	165 (36,7)	25 (24,3)	
Высокий риск, n (%)	206 (45,8)	73 (70,9)	
ТП, n (%)	156 (34,7)	16 (15,5)	0,0002
Анамнез ФП, лет	1,35 [0,25; 4,00]	0,90 [0,12; 3,00]	0,0277
Пароксизм, дней	43,5 [11,0; 94,0]	40,0 [15,0; 90,0]	0,7638
Адекватная АКТ, n (%)	266 (59,1)	29 (28,2)	<0,0001
Терапия ПОАК, n (%)	128 (28,4)	11 (10,7)	0,0002
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q ₁ ; Q ₃] или абсолютного и относительного значение – n (%). АГ – артериальная гипертензия, АКТ – антикоагулянтная терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.			

Кроме того, в группе больных с тромбозом УЛП была существенно меньше доля лиц с ТП, а также доля лиц, адекватно подготовленных к восстановлению синусового ритма.

3.3 Предикторы тромбоза ушка левого предсердия

Все признаки, по которым были выявлены статистически значимые различия между больными с тромбозом и без тромбоза УЛП, являются потенциальными предикторами выявления тромба при ЧП-ЭхоКГ у больных персистирующей ФП. Однако возраст, сердечная недостаточность, сахарный диабет и заболевания сосудов (ИБС) входят в клиническую шкалу оценки риска инсульта, что позволяет использовать эту оценку в качестве «интегрального» клинического предиктора тромбоза. При этом с практической точки зрения в роли предиктора удобнее использовать не балльную, а качественную оценку риска инсульта. Поэтому в анализ множественной логистической регрессии были включены три независимые переменные: высокий риск инсульта, адекватная антикоагулянтная подготовка к кардиоверсии и вид аритмии (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты множественной логистической регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромбоз УЛП			
	$b \pm SE$	p	ОШ = e^b	95 % ДИ для ОШ
Риск инсульта	$0,8672 \pm 0,1920$	<0,0001	2,3803	1,6337 to 3,4679
Адекватная АКТ	$-1,4265 \pm 0,2497$	<0,0001	0,2401	0,1472 to 0,3918
ТП	$-1,1776 \pm 0,3033$	0,0001	0,3080	0,1699 to 0,5582
Константа	$-1,8623 \pm 0,3383$	<0,0001	–	–
Для модели	$p < 0,0001$; $R^2 = 0,2070$; $AUC = 0,753 (0,715-0,789)$			
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ доверительный интервал, R^2 – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок, АКТ – антикоагулянтная терапия, ТП – трепетание предсердий.				

Как следует из представленных в таблице 4 данных, все включенные в анализ переменные продемонстрировали независимое статистически значимое влияние на вероятность тромбоза УЛП. Увеличение оценки риска инсульта на одну градацию (с низкого до промежуточного или с промежуточного до высокого) повышает шансы выявления тромбоза УЛП в 2,38 раза, в то время как адекватная

АКТ снижает эти шансы в 4,16 раза, а ТП – в 3,25 раза. Наглядное представление о выраженности связи между указанными факторами и вероятностью выявления тромбоза УЛП дает семейство характеристических кривых, представленных на рисунке 23.

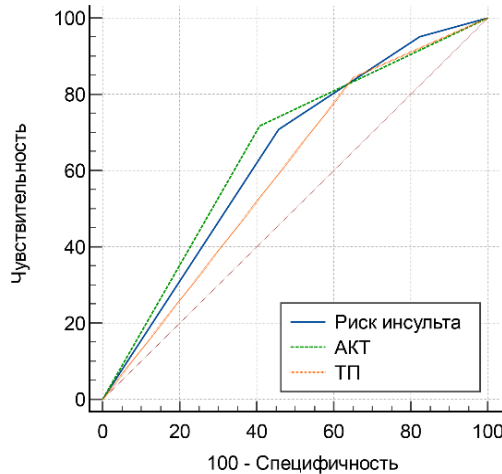


Рисунок 23 – Кривые ошибок для оценки риска инсульта, антикоагулянтной терапии (АКТ) и трепетания предсердий (ТП), как предикторов тромбоза ушка левого предсердия

Площадь под кривыми ошибок для всех переменных примерно одинакова: 0,655 (0,614–0,694) для АКТ, 0,638 (0,596–0,678) для риска инсульта и 0,596 (0,553–0,637) для ТП (все $p < 0,0001$).

3.4 Риск инсульта и вид аритмии как предикторы тромбоза ушка левого предсердия

Увеличение риска инсульта ассоциируется с возрастанием распространенности тромбоза УЛП как у больных, получающих адекватную АКТ, так и у больных, такой терапии не получающих (рисунок 24).

Если к оценке риска инсульта (0 – низкий, 1 – промежуточный, 2 – высокий) добавить 1 балл за наличие фибрилляции, а не трепетания предсердий, то полученная сумма будет варьировать в пределах от нуля (низкий риск, трепетание) до 3 баллов (высокий риск, фибрилляция). Увеличение числа баллов сопровождается

возрастанием частоты выявления тромбоза УЛП от нуля до 16,7 % у больных, получающих адекватную АКТ, и до 47,3 % у больных, такой терапии не получающих (рисунок 25).

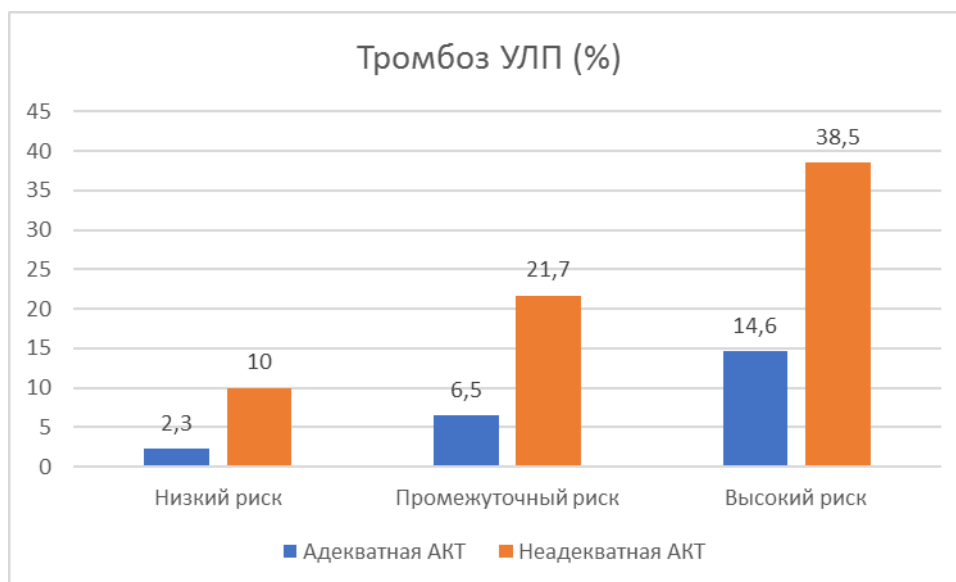


Рисунок 24 – Частота выявления тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) при разном риске инсульта у больных, получающих и не получающих адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ)

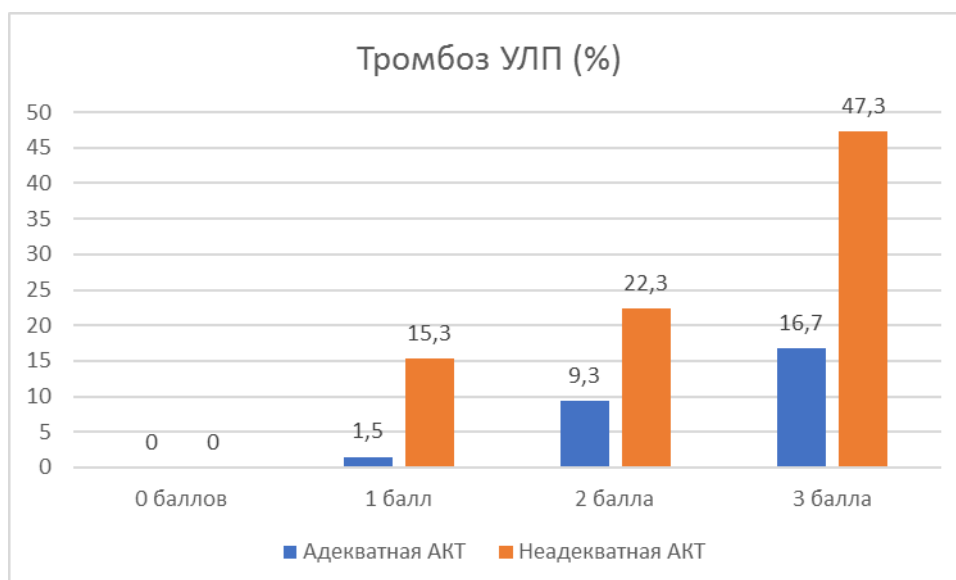


Рисунок 25 – Частота выявления тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) при разной сумме баллов у больных, получающих и не получающих адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ)

Кривые ошибок, представленные на рисунке 26, свидетельствуют, что сумма баллов теснее, чем оценка риска инсульта, связана с вероятностью тромбоза, причем у больных, не получающих адекватную АКТ, эти различия статистически значимы.

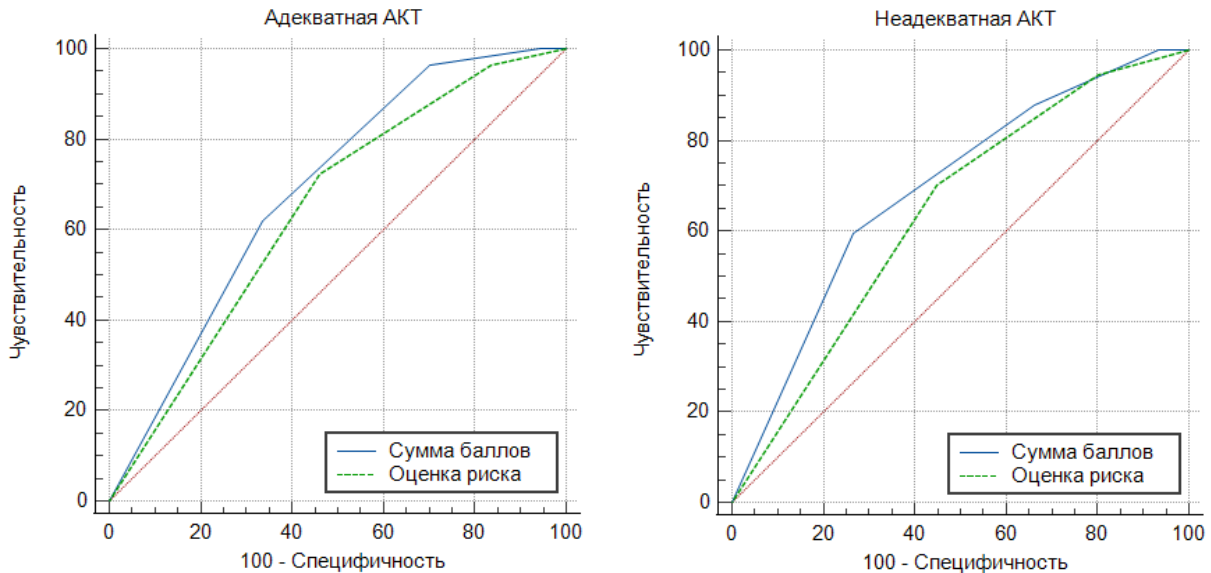


Рисунок 26 – Кривые ошибок для суммы баллов и оценки риска инсульта как предикторов тромбоза ушка левого предсердия у больных, получающих и не получающих адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ)

Площади под кривыми ошибок для суммы баллов и оценки риска инсульта у больных, получающих адекватную АКТ, равны соответственно 0,687 (0,631–0,740) и 0,644 (0,586–0,699), а у больных, не получающих адекватную АКТ, –0,692 (0,632–0,748) против 0,640 (0,578–0,699), $p = 0,0076$. Это позволяет использовать рассматриваемую сумму баллов для прогнозирования вероятности тромбоза у больных персистирующей ФП и называть эту сумму оценкой вероятности тромбоза (ОВТ).

Стоит отметить, что площади под кривыми ошибок для ОВТ, полученные на группах больных, получающих и не получающих адекватную АКТ (рисунок 27), практически не различаются (разность 0,0047 (-0,097–0,107), $p = 0,9275$), что позволяет использовать этот предиктор независимо от особенностей подготовки больных к кардиоверсии.

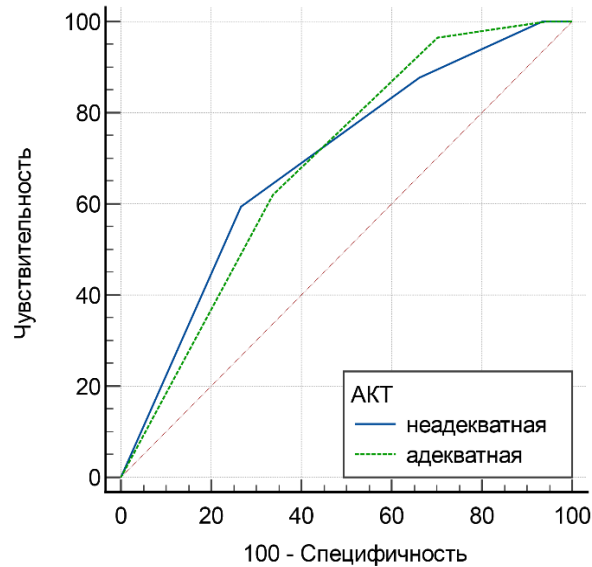


Рисунок 27 – Кривые ошибок для показателя оценки вероятности тромбоза у больных, получающих и не получающих адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ)

В таблице 9 представлены характеристики отрезных точек для больных, не получающих и получающих адекватную АКТ. В обоих случаях оптимальное соотношение чувствительности и специфичности отмечается для критерия $ОВТ > 2$, однако значения отношения правдоподобия для положительного результата такого критерия (2,23 и 1,83) недостаточно высоки для использования данного критерия на практике, поскольку вероятность получить положительное значение критерия у лиц с тромбозом УЛП всего лишь в 2 раза выше, чем у лиц без тромбоза.

Приемлемыми можно считать отношения правдоподобия для отрицательного значения критерия $ОВТ > 1$ равное 0,36 для больных, не получающих адекватную АКТ, и 0,12 для больных, такую терапию получающих. Это означает, что у больных, не получающих АКТ, вероятность получить отрицательное значение критерия у лиц с тромбозом УЛП в 2,78 раза выше, чем у лиц без тромбоза, а у больных, получающих адекватную АКТ, эта вероятность выше в 8,33 раза.

Таблица 9 – Характеристики отрезных точек для оценки вероятности тромбоза

	ОВТ	Se	95 % ДИ	Sp	95 % ДИ	+LR	-LR
Больные, не получающие адекватную АКТ	≥ 0	100,00	95,1–100,0	0,00	0,0–2,0	1,00	
	> 0	100,00	95,1–100,0	6,52	3,4–11,1	1,07	0,00
	> 1	87,84	78,2–94,3	33,70	26,9–41,0	1,32	0,36
	> 2	59,46	47,4–70,7	73,37	66,4–79,6	2,23	0,55
	> 3	0,00	0,0–4,9	100,00	98,0–100,0		1,00
Больные, получающие адекватную АКТ	≥ 0	100,00	88,1–100,0	0,00	0,0–1,4	1,00	
	> 0	100,00	88,1–100,0	5,64	3,2–9,1	1,06	0,00
	> 1	96,55	82,2–99,9	29,70	24,3–35,6	1,37	0,12
	> 2	62,07	42,3–79,3	66,17	60,1–71,8	1,83	0,57
	> 3	0,00	0,0–11,9	100,00	98,6–100,0		1,00
Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, +LR – отношение правдоподобия для положительного результата, -LR – отношение правдоподобия для отрицательного результата, ДИ – доверительный интервал, ОВТ – оценка вероятности тромбоза, АКТ – антикоагулянтная терапия.							

При $ОВТ \leq 1$ вероятность выявления тромба у больных, получающих адекватную АКТ, составляет 1,25 (0,22–6,75) %, а у больных, такой терапии не получающих, –12,7 (6,81–22,1) %, $p = 0,0128$. При $ОВТ > 1$ вероятность тромбоза на фоне адекватной АКТ и без таковой составляет соответственно 13,0 (9,17–18,2) и 34,8 (28,3–41,8) %, $p < 0,0001$ (рисунок 28).

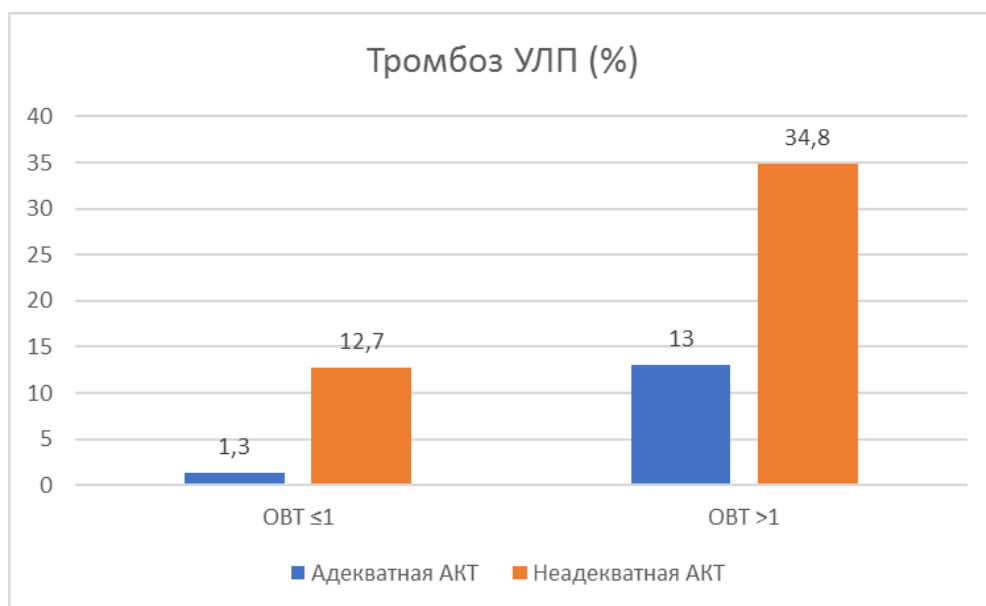


Рисунок 28 – Частота выявления тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) при разной оценке вероятности тромбоза (ОВТ) у больных, получающих и не получающих адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ)

3.5 Алгоритм использования чреспищеводной эхокардиографии при подготовке к кардиоверсии

Выполнение ЧП-ЭхоКГ больным персистирующей ФП позволяет решить две задачи. Во-первых, сократить время лечения не подготовленных к кардиоверсии пациентов, исключив при отсутствии тромбоза УЛП трехнедельный период приема антикоагулянтов. Во-вторых, минимизировать опасность развития тромбоэмболических осложнений у подготовленных к кардиоверсии пациентов, выявив нерастворенные тромбы в УЛП.

С клинической точки зрения ЧП-ЭхоКГ перед кардиоверсией целесообразно выполнять всем больным персистирующей ФП, однако нельзя не учитывать высокую стоимость и ограниченную доступность такого исследования. Исследования, выявившие противопоказания к кардиоверсии, оправданы с клинической точки зрения, но не оправданы с экономической, поскольку предполагают повторное выполнение ЧП-ЭхоКГ после лечения антикоагулянтами. Таким образом,

оптимальный алгоритм назначения ЧП-ЭхоКГ при подготовке к кардиоверсии должен минимизировать число случаев выявления тромбоза УЛП (рисунок 29).

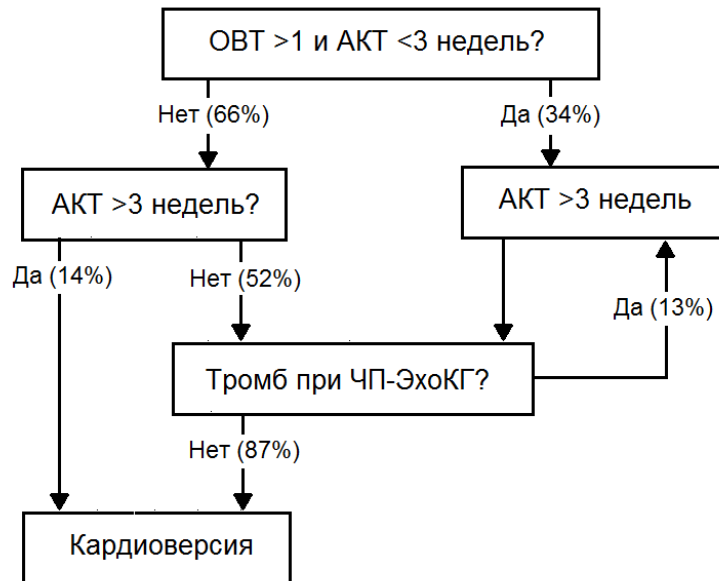


Рисунок 29 – Предлагаемый алгоритм принятия решения о необходимости проведения чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) больным с персистирующей фибрилляцией предсердий. В скобках представлена доля лиц с указанным признаком (по данным настоящего исследования). АКТ – антикоагулянтная терапия, ОБТ – оценка вероятности тромбоза

Больным с высокой оценкой вероятности тромбоза ($ОБТ > 1$) проводить ЧП-ЭхоКГ до завершения антикоагулянтной подготовки нецелесообразно, поскольку, как следует из представленных на рисунке 28 данных, более чем в трети случаев будет выявлен тромб в УЛП, исключающий возможность восстановления синусового ритма. Адекватно подготовленным к кардиоверсии больным с низкой оценкой вероятности тромбоза ($ОБТ \leq 1$) восстановление синусового ритма, в соответствии с действующими рекомендациями, можно проводить без предварительной ЧП-ЭхоКГ, поскольку тромбоз УЛП у таких больных встречается примерно в 1 % случаев. Однако у адекватно подготовленных к кардиоверсии больных с высокой оценкой вероятности тромбоза проведение ЧП-ЭхоКГ следует считать оправданным, поскольку примерно в 13 % случаев будет выявлен тромбоз УЛП,

создающий реальную угрозу развития тромбоэмболии при проведении кардиоверсии. Проведение ЧП-ЭхоКГ оправдано и неподготовленным к кардиоверсии больным с низкой оценкой вероятности тромбоза, поскольку подавляющему большинству из них окажется возможно восстановить синусовый ритм без трехнедельной АКТ, сократив тем самым общее время лечения.

Таким образом, ЧП-ЭхоКГ целесообразно проводить неподготовленным к кардиоверсии больным с низкой оценкой вероятности тромбоза и подготовленным к восстановлению ритма больным с высокой оценкой вероятности тромбоза.

Заключение к главе 3

На вероятность выявления тромба в УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП влияют клиническая оценка риска инсульта (низкий, промежуточный или высокий), вид аритмии (фибрилляция или трепетание предсердий) и продолжительность приема антикоагулянтов (до 3 недель или более). Увеличение риска инсульта на одну градацию увеличивает шансы выявления тромбоза УЛП в 2,38 (1,63–3,47) раза, в то время как трепетание предсердий снижает эти шансы в 3,25 (1,79–5,89) раза, а АКТ длительностью более 3 недель – в 4,16 (2,55–6,79) раза. Полученные данные могут быть использованы для определения показаний к проведению ЧП-ЭхоКГ перед планируемым восстановлением синусового ритма.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

В предыдущей главе было показано, что у больных персистирующей ФП на вероятность выявления тромба в УЛП влияют АКТ, клиническая оценка риска инсульта и особенности нарушения ритма – трепетание или фибрилляция предсердий. Естественно предположить, что влияние этих факторов на развитие тромбоза в той или иной мере реализуется через изменение структурно-функционального состояния УЛП, в частности, его размеров, скорости изгнания крови и выраженности феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК). В настоящей главе представлены результаты изучения взаимосвязи между клиническими предикторами тромбоза и состоянием УЛП у больных персистирующей ФП.

4.1 Тромбоз и состояние ушка левого предсердия

Наличие тромба в УЛП отражалось на всех его характеристиках, изучавшихся в настоящем исследовании (таблица 10).

Таблица 10 – Характеристики ушка левого предсердия при наличии и отсутствии в нем тромба

Показатель	Тромб в УЛП		p
	нет (n = 450)	есть (n = 103)	
Площадь УЛП, см ²	4,40 [4,00; 5,03]	5,70 [4,72; 6,30]	<0,0001
Кровоток в УЛП, см/с	33,0 [25,0; 40,0]	13,0 [10,0; 18,0]	<0,0001
Нет ФСЭК, n (%)	230 (51,1)	13 (12,6)	<0,0001
ФСЭК > 2, n (%)	27 (6,0)	52 (50,5)	<0,0001

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q1; Q3] или абсолютного и относительного числа —n (%). УЛП – ушко левого предсердия, ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования.

При наличии тромба в УЛП медиана его площади была на 1,06 (0,80–1,30) см² больше, а медиана скорости изгнания крови на 19,0 (17,0–21,0) см/с меньше, чем при его отсутствии (рисунок 30).

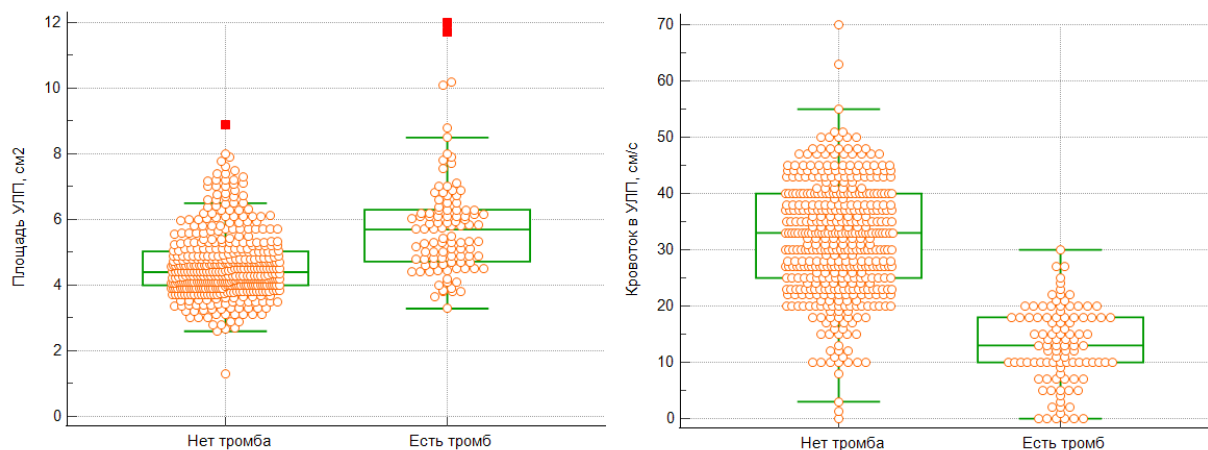


Рисунок 30 – Площадь ушка левого предсердия (УЛП) и скорость изгнания крови из него при наличии и отсутствии в нем тромба

Очень тесной оказалась связь между тромбозом УЛП и ФСЭК, отражающим состояние реологических свойств крови. Как следует из представленных на рисунке 31 данных, ФСЭК отсутствовал у половины больных без тромбоза УЛП, в то время как у половины больных с тромбозом отмечался ФСЭК высокой степени.

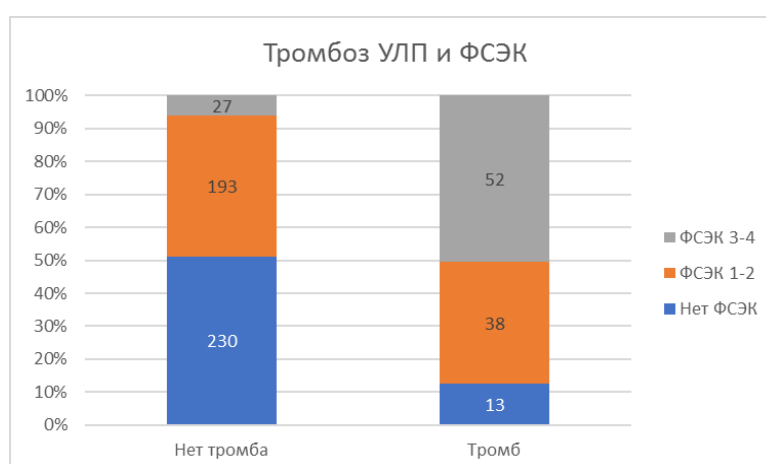


Рисунок 31 – Распределение больных в зависимости от степени феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК) и тромбоза ушка левого предсердия (УЛП)

Структурно-функциональные характеристики УЛП оказались связаны не только с наличием тромба, но и с его размером (рисунок 32). Длина тромба положительно коррелировала с площадью УЛП ($r_s = 0,235$; $p = 0,0218$) и отрицательно – со скоростью изгнания крови из него ($r_s = -0,206$; $p = 0,0450$).

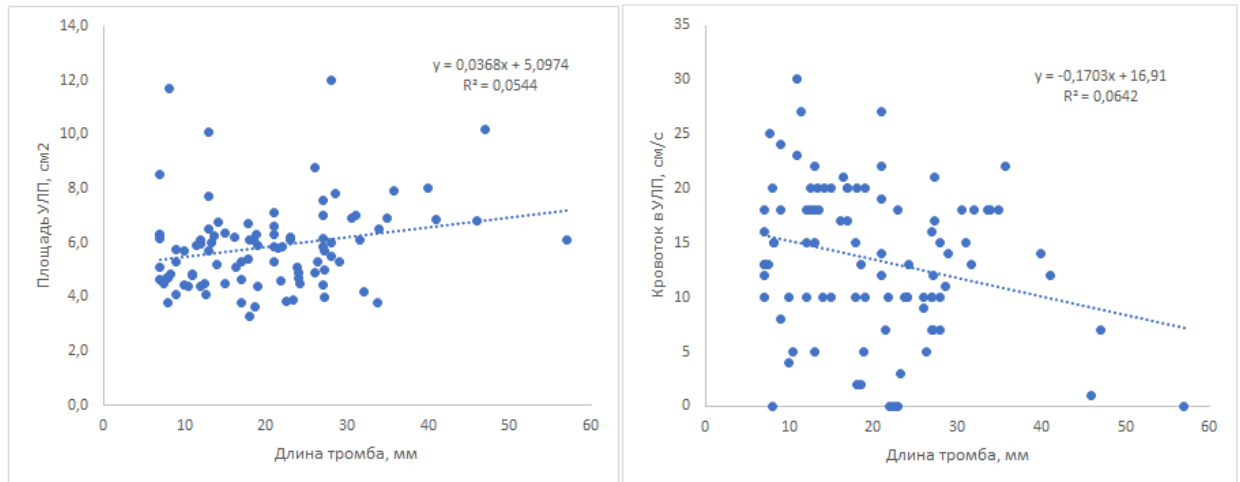


Рисунок 32 – Диаграммы рассеяния, отражающие связь длины тромба с между площадью ушка левого предсердия (УЛП) и скорость изгнания крови из него

Статистически значимой ($p = 0,0171$) оказалась и взаимосвязь между степенью ФСЭК и длиной тромба УЛП (рисунок 33).

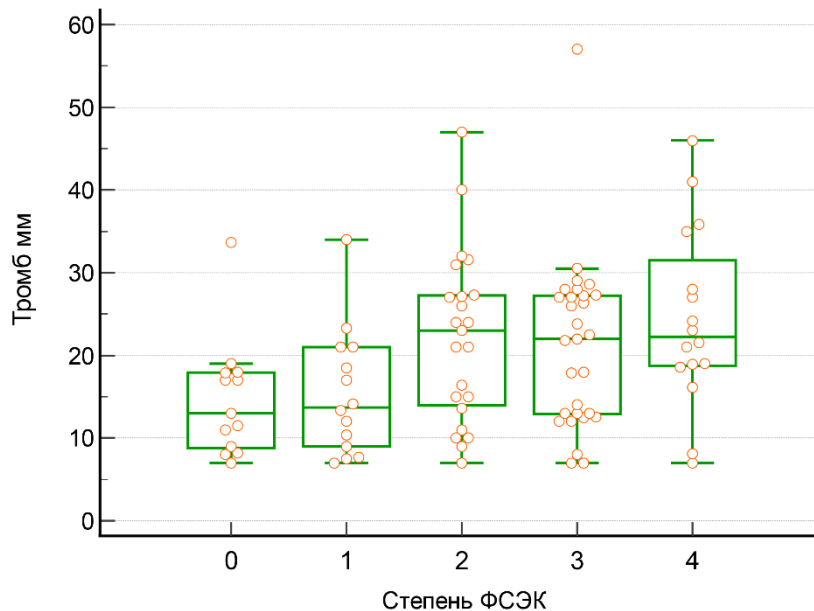


Рисунок 33 – Длина тромба у больных с различной степенью феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК)

Таким образом, наличие тромба в УЛП ассоциируется с выраженным изменением его структурно-функциональных характеристик, а именно с увеличением площади УЛП, снижением скорости изгнания крови из него и повышением степени ФСЭК.

4.2 Взаимосвязь структурно-функциональных характеристик ушка левого предсердия

Учитывая выраженное влияние тромба на структурно-функциональные характеристики УЛП, взаимосвязь между ними изучалась у больных без тромбоза УЛП. В этом случае между площадью УЛП и скоростью изгнания крови из него отмечалась слабая, но статистически значимая взаимосвязь – $r_s = -0,122$; $p = 0,0133$ (рисунок 34).

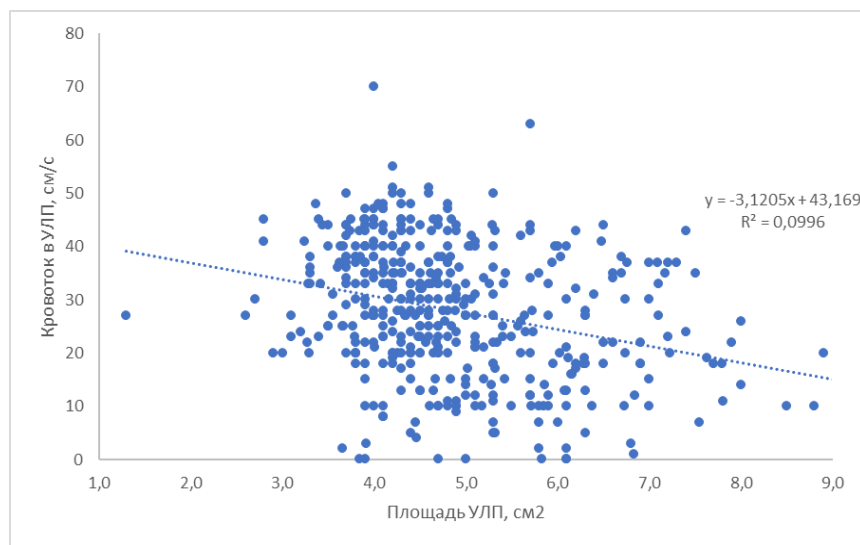


Рисунок 34 – Диаграмма рассеяния, отражающая связь между площадью ушка левого предсердия (УЛП) и скоростью изгнания крови из него

У больных без тромба в УЛП не выявлено статистически значимой связи между степенью ФСЭК и площадью УЛП ($p = 0,1232$), однако возрастание степени ФСЭК ассоциировалось со статистически значимым ($p < 0,0001$) снижением скорости изгнания крови из УЛП (рисунок 35).

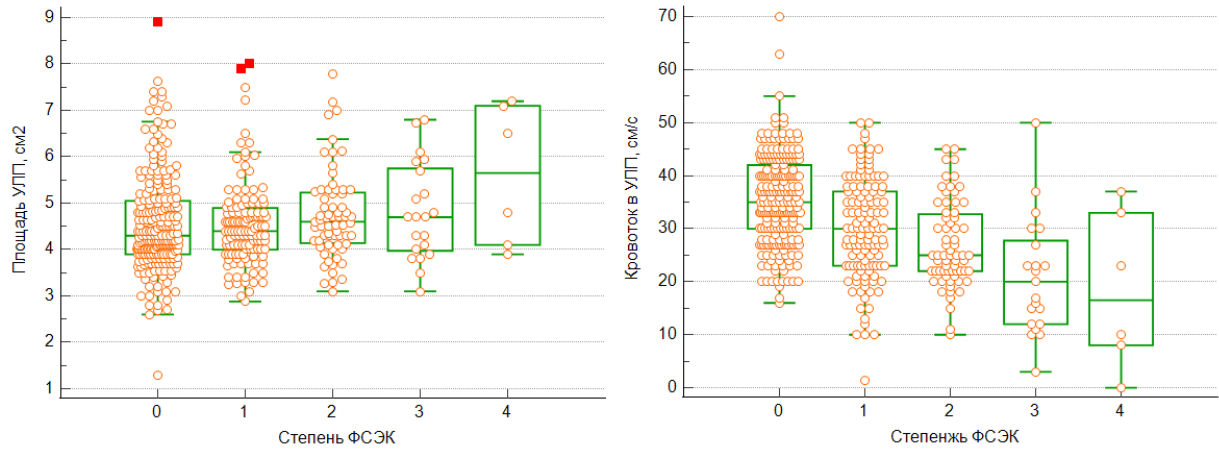


Рисунок 35 – Площадь ушка левого предсердия (УЛП) и скорость изгнания крови из него у больных с различной степенью феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК)

Таким образом, увеличение степени ФСЭК и площади УЛП ассоциируется со снижением скорости изгнания крови из него.

Анализ множественной линейной регрессии показал, что повышение ФСЭК на одну степень сопровождается снижением скорости кровотока в среднем на 4,42 см/с, а увеличение площади УЛП на 1 см² ведет к уменьшению скорости изгнания на 0,86 см/с (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты анализа множественной линейной регрессии скорости изгнания крови из ушка левого предсердия

Независимая переменная	Зависимая переменная – кровоток в УЛП		
	b	SE	p
Степень ФСЭК	-4,4272	0,4398	<0,0001
Площадь УЛП	-0,8631	0,4177	0,0393
Константа	39,1686		
Для модели	p < 0,0001; R ² = 0,1999		
Примечания: b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, R ² – коэффициент детерминации, УЛП – ушко левого предсердия, ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования.			

4.3 Риск инсульта и состояние ушка левого предсердия

Низкий риск инсульта отмечался у 79 (17,6 %) из 450 больных персистирующей ФП без тромбоза УЛП, промежуточный – у 165 (36,7 %), высокий – у 206 (45,8 %). Как и следовало ожидать, больные с различной оценкой риска инсульта различались по всем факторам, входящим в шкалу CHA₂DS₂-VASc, за исключением доли мужчин, которая во всех группах была практически одинаковой (таблица 12).

Не отмечено межгрупповых различий и по доле лиц с ТП, а также по доле лиц, адекватно подготовленных к восстановлению синусового ритма. При этом площадь УЛП у больных с промежуточным и высоким риском инсульта была статистически значимо больше, чем у больных низкого риска (рисунок 36).

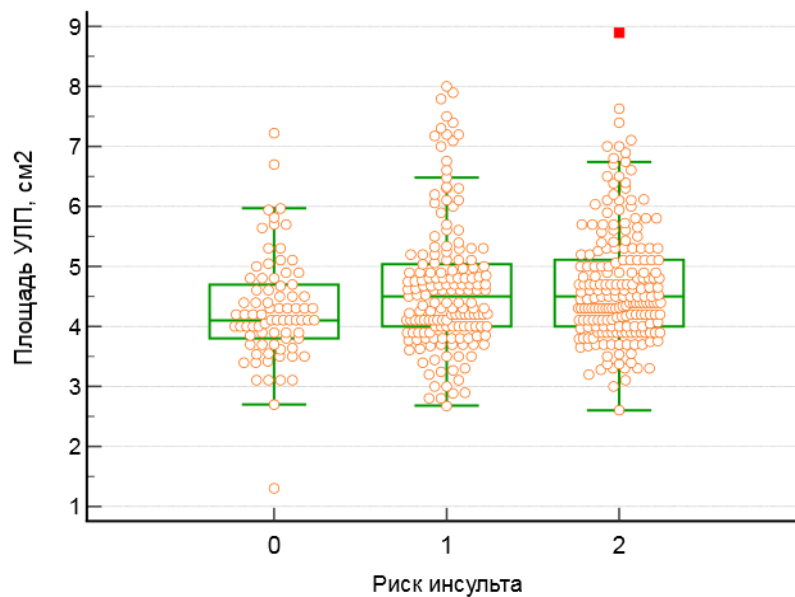


Рисунок 36 – Площадь ушка левого предсердия (УЛП) у больных с различным риском инсульта (0 – низкий, 1 – промежуточный, 2 – высокий)

Скорость кровотока в УЛП при нарастании риска инсульта закономерно снижалась (рисунок 37), а выраженность ФСЭК – столь же закономерно возрастала (рисунок 38).

Таблица 12 – Характеристика больных без тромбоза ушка левого предсердия с различной оценкой риска инсульта

Показатель	Риск инсульта			Р
	низкий (n = 79)	средний (n = 165)	высокий (n = 206)	
Возраст, лет	55,0 [46,2; 60,0]	58,0 [53,0; 62,0]	65,0 [58,0;68,0]	<0,0001
Мужчины, n (%)	47 (59,5)	96 (58,2)	112 (54,4)	0,6524
Артериальная гипертензия, n (%)	3 (3,8)	127 (77,0)	189 (91,7)	<0,0001
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	54 (26,2)	<0,0001
Сахарный диабет, n (%)	0 (0,0)	7 (4,3)	52 (25,2)	<0,0001
Сердечная недостаточность, n (%)	3 (3,8)	43 (26,1)	85 (41,3)	<0,0001
Инсульт в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (17,0)	<0,0001
Трепетание предсердий, n (%)	27 (34,2)	61 (37,0)	66 (32,0)	0,6097
Адекватная АКТ, n (%)	43 (54,4)	98 (59,4)	120 (58,3)	0,7595
Площадь УЛП, см ²	4,10 [3,80; 4,69]	4,50 [4,00; 5,04]	4,50 [4,00; 5,11]	0,0054
Кровоток в УЛП, см/с	37,0 [28,0; 43,0]	33,0 [25,0; 40,0]	30,0 [23,0; 37,0]	0,0003
Нет ФСЭК, n (%)	53 (67,1)	88 (53,3)	89 (43,2)	0,0016
ФСЭК 1–2, n (%)	25 (31,6)	70 (42,4)	98 (47,6)	
ФСЭК 3–4, n (%)	1 (1,3)	7 (4,2)	19 (9,2)	
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q1; Q3] или абсолютного и относительного числа – n (%).ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования.				

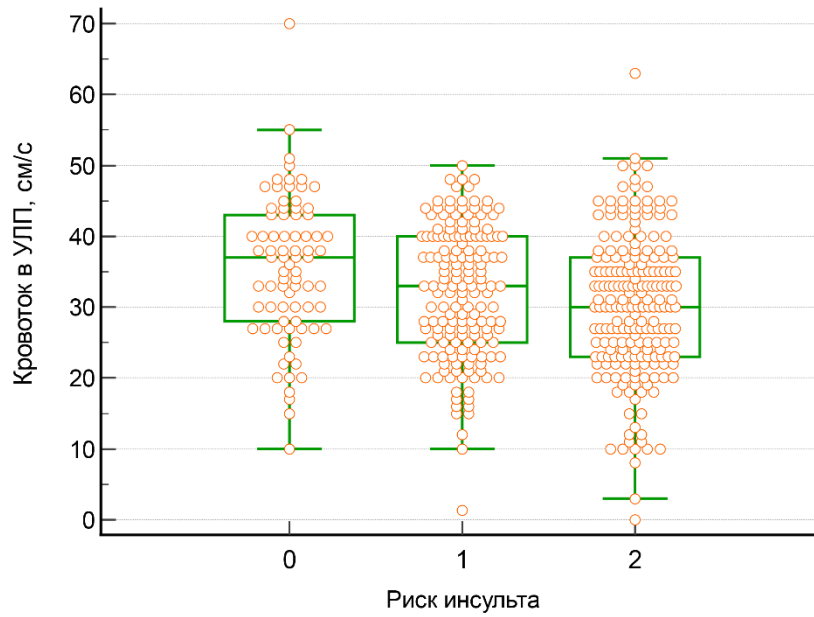


Рисунок 37 – Скорость кровотока в ушке левого предсердия (УЛП) у больных с различным риском инсульта (0 – низкий, 1 – промежуточный, 2 – высокий)

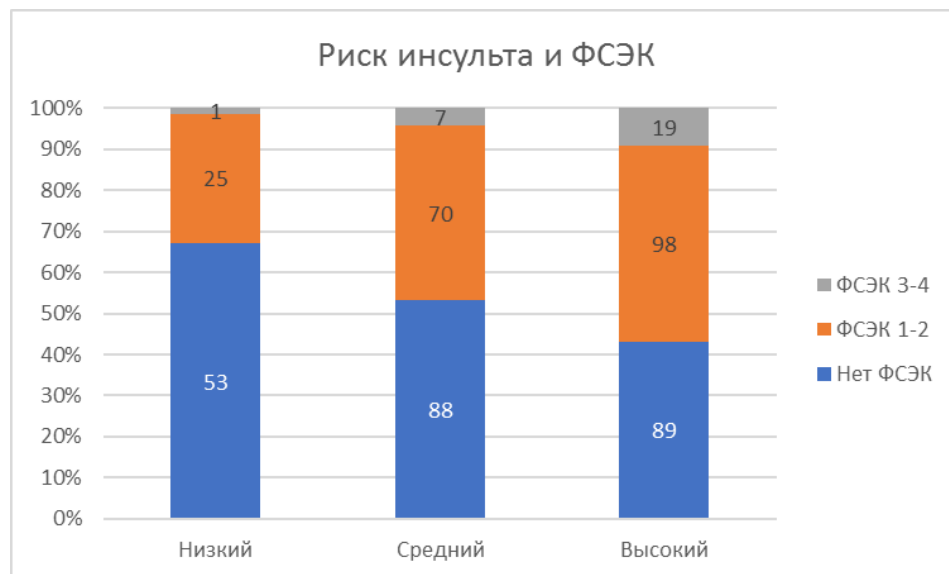


Рисунок 38 – Распределение больных в зависимости от риска инсульта и степени феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК)

Наиболее вероятной причиной изменения структурно-функционального состояния УЛП при нарастании риска инсульта можно считать сердечную недостаточность, распространенность которой при промежуточном риске инсульта в 6,86 (2,20–21,4) раза выше, чем при низком, а при высоком риске инсульта – в 1,58 (1,17–2,15) раза выше, чем при промежуточном.

4.5 Состояние ушка левого предсердия при трепетании предсердий

Трепетание предсердий (ТП) отмечалось у 154 (34,2 %) из 450 больных без тромбоза УЛП. В клиническом плане больные с ТП отличались более высокой долей мужчин, а по данным ЧП-ЭхоКГ – более высокой скоростью изгнания крови из УЛП (таблица 13, рисунок 39). При ТП медиана скорости на 5,0 (3,0–7,0) выше, чем при ФП. Статистически значимых межгрупповых различий по площади УЛП и выраженности ФСЭК выявлено не было.

Таблица 13 – Характеристика больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий

Показатель	Вид аритмии		p
	ФП (n = 296)	ТП (n = 154)	
Возраст, лет	60,0 [53,5; 65,0]	60,0 [54,0; 65,0]	0,7530
Мужчины, n (%)	144 (48,6)	111 (72,1)	<0,0001
Ожирение, n (%)	143 (48,3)	74 (48,1)	0,9585
АГ, n (%)	209 (70,6)	110 (71,4)	0,8559
ИБС, n (%)	30 (10,1)	25 (16,2)	0,0612
ХСН, n (%)	83 (28,0)	48 (31,2)	0,4887
Сахарный диабет, n (%)	40 (13,5)	19 (12,4)	0,7450
Инсульт, n (%)	25 (8,4)	10 (6,5)	0,4636
Низкий риск, n (%)	52 (17,6)	27 (17,5)	0,6097
Средний риск, n (%)	104 (35,1)	61 (39,6)	
Высокий риск, n (%)	140 (47,3)	66 (42,9)	
Адекватная АКТ, n (%)	178 (60,1)	83 (53,9)	0,2038
Площадь УЛП, см ²	4,30 [3,90; 5,01]	4,51 [4,00; 5,05]	0,3273
Кровоток в УЛП, см/с	30,0 [23,0; 37,0]	35,0 [28,0; 42,0]	<0,0001
Нет ФСЭК, n (%)	145 (49,0)	85 (55,2)	0,4485
ФСЭК 1–2, n (%)	132 (44,6)	61 (39,6)	
ФСЭК 3–4, n (%)	19 (6,4)	8 (5,2)	

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q₁; Q₃] или абсолютного и относительного значение – n (%). АГ – артериальная гипертензия, АКТ – антикоагулянтная терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, УЛП – ушко левого предсердия, ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования.

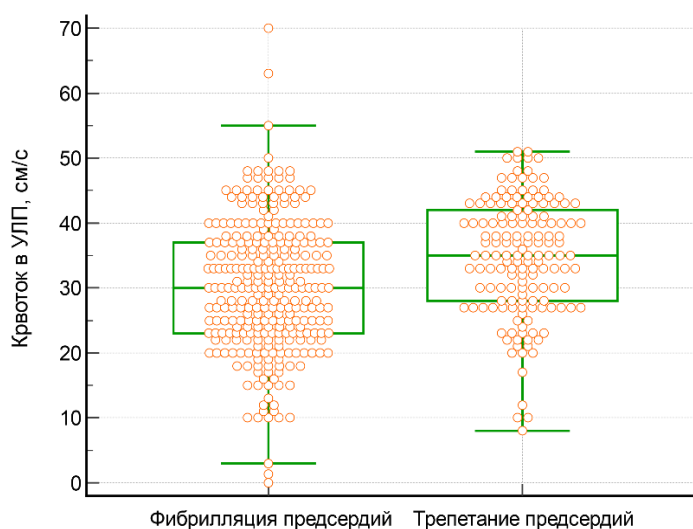


Рисунок 39 – Скорость кровотока в ушке левого предсердия (УЛП) у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий

Представленные данные позволяют предположить, что более редкое развитие тромбоза у больных с ТП связано с менее выраженным, чем при ФП, снижением скорости изгнания крови из УЛП.

4.6 Антикоагулянтная терапия и состояние ушка левого предсердия

Из 450 больных без тромбоза УЛП 261 (58,0 %) пациент был подготовлен к восстановлению синусового ритма, то есть не менее трех недель получал адекватную АКТ. Среди подготовленных к кардиоверсии пациентов несколько чаще встречались лица с ИБС и перенесенным инсультом, однако статистически значимых межгрупповых различий по оценке риска инсульта не отмечалось (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика больных, получавших и не получавших адекватную антикоагулянтную терапию

Показатель	Адекватная АКТ		p
	нет (n = 189)	да (n = 261)	
Возраст, лет	60,0 [54,7; 65,0]	60,0 [52,0; 64,2]	0,1657
Мужчины, n (%)	109 (57,7)	146 (55,9)	0,7145
Ожирение, n (%)	92 (48,7)	125 (47,9)	0,8696
АГ, n (%)	133 (70,4)	186 (71,3)	0,8369
ИБС, n (%)	30 (15,9)	25 (9,6)	0,0445
ХСН, n (%)	63 (33,3)	68 (26,1)	0,0938
Сахарный диабет, n (%)	31 (16,4)	28 (10,8)	0,0815
Инсульт, n (%)	9 (4,8)	26 (10,0)	0,0423
Низкий риск, n (%)	36 (19,0)	43 (16,5)	0,7595
Средний риск, n (%)	67 (35,4)	98 (37,5)	
Высокий риск, n (%)	86 (45,5)	120 (46,0)	
ТП, n (%)	71 (37,6)	83 (31,8)	0,2038
Площадь УЛП, см ²	4,50 [3,90; 5,20]	4,35 [4,00; 4,98]	0,3237
Кровоток в УЛП, см/с	33,0 [25,0; 40,0]	31,0 [25,0; 38,0]	0,4092
Нет ФСЭК, n (%)	86 (45,5)	144 (55,2)	0,0794
ФСЭК 1–2, n (%)	88 (46,6)	105 (40,2)	
ФСЭК 3–4, n (%)	15 (7,9)	12 (4,6)	
Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q ₁ ; Q ₃] или абсолютного и относительного значение – n (%). АГ – артериальная гипертензия, АКТ – антикоагулянтная терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, УЛП – ушко левого предсердия, ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования			

Не было выявлено различий и по структурно-функциональным характеристикам УЛП, в частности, по выраженности ФСЭК, что свидетельствует о невозможности коррекции этого феномена с помощью антикоагулянтов.

Заключение к главе 4

У больных персистирующей неклапанной ФП тромбоз УЛП ассоциируется с увеличением размеров ушка, снижением скорости изгнания крови из него и усилением ФСЭК. Выраженность указанных изменений нарастает при увеличении размеров тромба.

При отсутствии тромба на структурно-функциональное состояние УЛП влияют оценка риска инсульта и вид аритмии (фибрилляция или трепетание). Повышение риска инсульта ассоциируется с увеличением площади УЛП, снижением скорости кровотока в нем и усилением ФСЭК. При трепетании предсердий скорость изгнания крови из УЛП выше, чем при фибрилляции. АКТ не влияет на структурно-функциональное состояние УЛП.

ГЛАВА 5. РАСТВОРЕНИЕ ТРОМБОВ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Согласно существующим рекомендациям [135], в случае выявления предсердного тромба у больного персистирующей неклапанной ФП следует отложить планируемую кардиоверсию как минимум на 3 недели, в течение которых пациент должен получать адекватную АКТ (класс рекомендаций I). Перед кардиоверсией следует рассмотреть вопрос о проведении повторной ЧПЭхоКГ для подтверждения растворения тромба (класс рекомендаций IIa). При этом несколько практически важных вопросов не сегодняшний день не имеет ответа.

В настоящем исследовании сделана попытка выявить факторы, влияющие на вероятность растворения тромба к моменту проведения повторной ЧП-ЭхоКГ, определить оптимальные сроки ее проведения и найти признаки перенесенного тромбоза УЛП.

5.1 Характеристика обследованных больных

Для решения поставленных задач больных были проанализированы результаты обследования 68 больных персистирующей ФП, у которых после выявления тромба при первой ЧП-ЭхоКГ было выполнено как минимум одно повторное исследование. Представленные в таблице 15 данные свидетельствуют, что включенная в исследование выборка по своим демографическим и клиническим характеристикам принципиально не отличается от всей совокупности больных персистирующей ФП, обследованных в 2012–2018 году (см. таблица 6).

Таблица 15 – Характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Значение
Возраст, лет	59,7 ± 9,78
Мужчины, n (%)	41 (60,3)
Ожирение, n (%)	25 (36,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (67,6)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	9 (13,2)
Сердечная недостаточность, n (%)	22 (32,4)
Сахарный диабет, n (%)	10 (14,7)
Инсульт в анамнезе, n (%)	5 (7,4)
Низкий риск инсульта, n (%)	6 (8,8)
Промежуточный риск инсульта, n (%)	25 (36,8)
Высокий риск инсульта, n (%)	37 (54,4)
Анамнез ФП, лет	0,77 [0,30; 3,00]
Длительность пароксизма, дней	45,0 [25,5; 65,5]
Трепетание предсердий, n (%)	10 (14,7)
Длина тромба, мм	18,3 [12,0; 27,7]
Кровоток в УЛП, см/с	12,5 ± 7,23
Площадь УЛП, см ²	5,30 [4,50; 6,19]
Терапия ПОАК, n (%)	31 (45,6)
Нет ФСЭК, n (%)	8 (11,8)
ФСЭК 1–2 степени, n (%)	29 (42,6)
ФСЭК 3–4 степени, n (%)	31 (45,6)
Примечание. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Me (Q ₁ –Q ₃) или как абсолютное и относительное число – n (%). АКТ – антикоагулянтная терапия, УЛП – ушко левого предсердия, ФП – фибрилляция предсердий, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования, CHA ₂ DS ₂ -VASc – клиническая шкала оценки риска инсульта.	

На момент проведения первой ЧП-ЭхоКГ все пациенты получали АКТ, однако лишь у 30 (44,1 %) из них ее продолжительность превышала 3 недели (подготовленные пациенты). После выявления тромба в УЛП 37 (54,4 %) пациентов начали или продолжили прием варфарина в дозах, обеспечивающих поддержание МНО на уровне 2–3 единиц, 14 (20,6 %) – прием дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза

в сутки, 14 (20,6 %) – ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки и 3 (4,4 %) – апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки.

По данным ЧП-ЭхоКГ, при первом исследовании длина тромба в УЛП варьировала от 7 до 40 мм, площадь УЛП – от 3,65 до 12,0 см², а скорость кровотока в нем – от 0 до 30 см/с. ФСЭК высокой степени отмечался у 31 (45,6 %) пациента.

5.2 Особенности больных, растворивших тромб к моменту второго чреспищеводного исследования

Из 68 больных персистирующей неклапанной ФП с выявленным при первом чреспищеводном исследовании тромбом в УЛП у 46 (67,6 %) пациентов при повторном исследовании было констатировано его растворение. Группы больных, растворивших и не растворивших тромб в УЛП, были сопоставимы по возрасту, половому составу, спектру сопутствующих заболеваний и клинической оценке риска инсульта. Не было выявлено межгрупповых различий по длительности заболевания ФП, продолжительности последнего пароксизма и длительности лечения до проведения повторного исследования (таблица 16).

Однако у больных, растворивших тромб, его исходный размер был в меньше, а скорость кровотока в УЛП – больше, чем у больных с нерастворенным тромбом (рисунок 40). Кроме того, большинство больных, растворивших тромб, получали ПОАК, а большинство больных с нерастворенным тромбом – варфарин.

Таблица 16 – Характеристика больных, растворивших и не растворивших тромб к моменту второго чреспищеводного исследования

Показатель	Лизис тромба при 2-й ЧП-ЭхоКГ		p
	нет (n = 22)	да (n = 46)	
Возраст, лет	61,0 (57,1–64,8)	59,1 (56,0–62,1)	0,4548
Мужчин, n (%)	10 (45,5)	31 (67,4)	0,0860
Ожирение, n (%)	10 (45,5)	15 (32,6)	0,3076
АГ, n (%)	17 (77,3)	29 (63,0)	0,2441
ИБС, n (%)	2 (9,1)	7 (15,2)	0,4888
ХСН, n (%)	5 (22,7)	17 (37,0)	0,2441
Сахарный диабет, n (%)	5 (22,7)	5 (10,9)	0,1998
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (4,5)	4 (8,7)	0,5426
Низкий риск, n (%)	1 (4,5)	5 (10,9)	0,4330
Средний риск, n (%)	8 (36,4)	17 (37,0)	
Высокий риск, n (%)	13 (59,1)	24 (52,2)	
Анамнез ФП, лет	0,57 [0,40; 1,68]	1,00 [0,23; 3,00]	0,8132
Пароксизм, дней	50,0 [16,0; 90,0]	41,5 [30,0; 60,0]	0,8233
ТП, n (%)	2 (9,1)	8 (17,4)	0,3695
Длина тромба, мм	27,0 [17,0; 30,6]	15,7 [11,0; 23,3]	0,0114
Площадь УЛП, см ²	5,46 [4,45; 6,29]	5,55 [4,70; 6,15]	0,8492
Кровоток в УЛП, см/с	9,81 (6,49–13,1)	13,8 (11,7–15,8)	0,0323
Терапия ПОАК, n (%)	5 (22,7)	26 (56,5)	0,0094
Время лечения, дней	31,5 [26,0; 36,0]	30,0 [24,0; 37,0]	0,9790
Примечание. Данные представлены как медиана и межквартильные интервал – Me [Q ₁ ; Q ₃] или как абсолютное и относительное число – n (%). АГ – артериальная гипертензия, АКТ – антикоагулянтная терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, CHA ₂ DS ₂ -VASc – клиническая шкала оценки риска инсульта.			

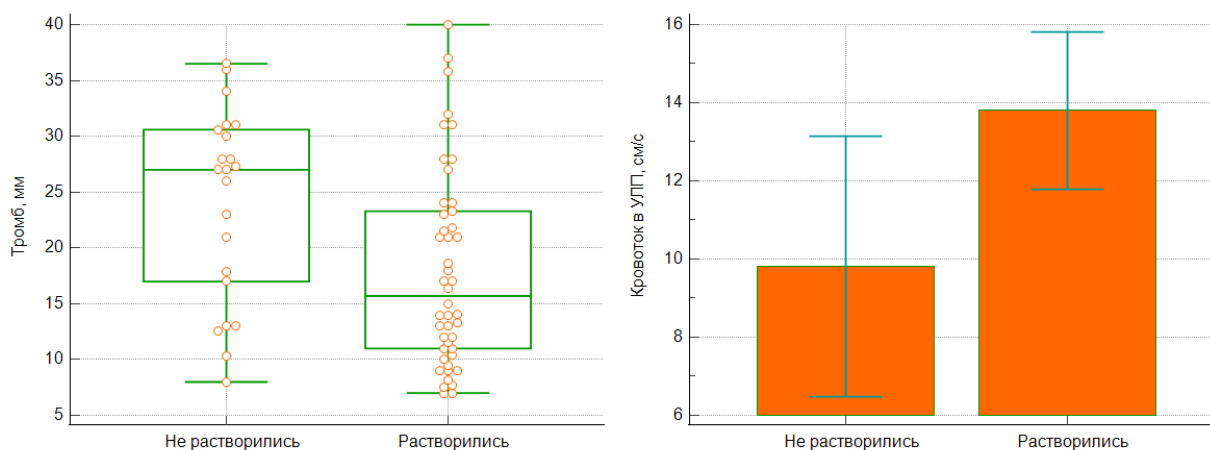


Рисунок 40 – Исходная длина тромба (слева) и скорость изгнания крови из ушка левого предсердия (справа) у больных, не растворивших и растворивших тромб к моменту проведения повторного исследования

Таким образом, размер тромба, скорость кровотока и особенности АКТ могут рассматриваться как потенциальные предикторы растворения тромба к моменту повторного эхокардиографического исследования. Еще одним предиктором, безусловно влияющим на эффективность лечения, является его продолжительность.

5.3 Влияние продолжительности лечения на вероятность растворения тромба в ушке левого предсердия

При повторном чреспищеводном исследовании, которое было выполнено всем 68 пациентам в среднем через 30,0 [24,0; 37,0] дней после первого, растворение тромба констатировано в 46 (67,6 %) случаев. Из 22 больных, у которых тромб к моменту проведения второго исследования не растворился, 15 больным было выполнено третье исследование, при котором растворение тромба констатировано у 11 пациентов. Четвертое исследование выполнено 4 пациентам, из которых у 3 было констатировано растворение тромба.

На основании полученных данных была построена кривая Каплана-Мейера, отражающая вероятность растворения тромбов на фоне АКТ в зависимости от

сроков ее проведения (рисунок 41). Медиана растворения соответствует 35,0 (30,0–45,0) дням, то есть 5 неделям.

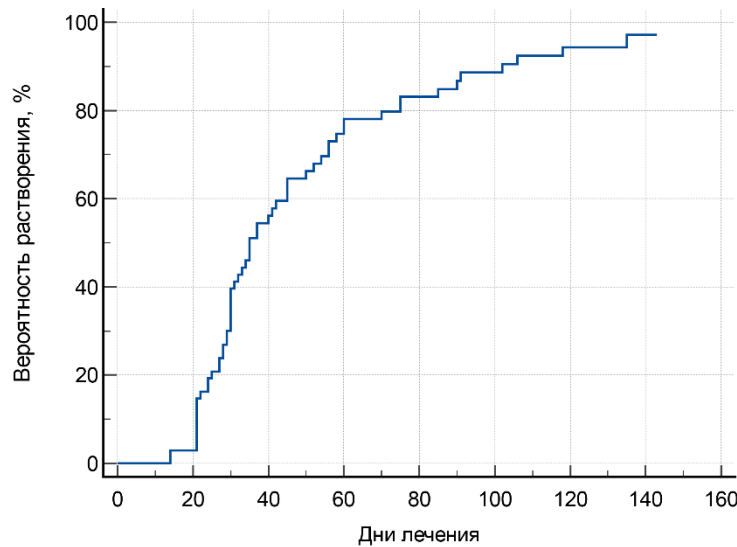


Рисунок 41 – Кривая вероятности растворения тромбов в ушке левого предсердия на фоне адекватной антикоагулянтной терапии у больных персистирующей фибрилляцией предсердий

Для выявления факторов, влияющих на вероятность растворения тромба в УЛП, был выполнен регрессионный анализ Кокса методом последовательного исключения независимых переменных. В исходную модель были включены 7 переменных, из которых 3 отражали клинические особенности пациента: оценка риска инсульта (0 – низкий, 1 – промежуточный, 2 – высокий), вид аритмии (0 – фибрилляция, 1 – трепетание предсердий) и характер АКТ (0 – варфарин, 1 – ПОАК). Остальные 4 переменные были получены при первой ЧП-ЭхоКГ: длина тромба (мм), площадь УЛП (см²) и скорость изгнания крови из него (см/с), а также степень ФСЭК. В окончательную модель вошли три независимые переменные: риск инсульта, длина тромба и прием ПОАК (таблица 17).

Как следует из представленных в таблице данных, увеличение оценки риска инсульта на одну градацию ассоциируется со снижением вероятности растворения тромба в 1,61 (1,08–2,40) раза, а увеличение длины тромба на 1 мм ведет к снижению вероятности его растворения в 1,05 (1,04–1,08) раза. Прием ПОАК повышает вероятность растворения тромба в 2,21 (1,26–3,88) раза.

Таблица 17 – Результаты анализа пропорциональных рисков Кокса методом последовательного исключения переменных

Независимые переменные	Зависимая переменная – лизис тромба в УЛП			
	$b \pm SE$	p	HR = e^b	95 % ДИ для HR
Риск инсульта	-0,4763 ± 0,2028	0,0188	0,6211	0,4174–0,9242
Длина тромба	-0,0445 ± 0,0172	0,0099	0,9565	0,9247–0,9894
Прием ПОАК	0,7938 ± 0,2865	0,0056	2,2118	1,2616–3,8779
Для модели	p = 0,0019; Harrell's C-index 0,657 (0,585–0,728)			
Примечания: b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, HR – отношение пропорциональных рисков (Hazard Ratio), ДИ доверительный интервал, УЛП – ушко левого предсердия, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты				

На следующем этапе анализа числовые и порядковые переменные были переведены в бинарные. В качестве факторов, влияющих на вероятность растворения тромба, были приняты длина тромба менее 18,3 мм (медиана) и невысокий риск инсульта. Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что невысокий риск инсульта повышает вероятность растворения тромба в 1,85 раза, небольшой тромб – в 2,19 раза, а прием ПОАК – в 2,32 раза (таблица 18).

Таблица 18 – Результаты анализа пропорциональных рисков Кокса с использованием качественных переменных

Независимые переменные	Зависимая переменная – лизис тромба в УЛП			
	$b \pm SE$	p	HR = e^b	95 % ДИ для HR
Невысокий риск	0,6146 ± 0,2727	0,0242	1,8489	1,0834–3,1552
Небольшой тромб	0,7831 ± 0,2786	0,0049	2,1881	1,2676–3,7773
Прием ПОАК	0,8411 ± 0,2919	0,0040	2,3190	1,3085–4,1097
Для модели	p = 0,0017; Harrell's C-index 0,656 (0,580–0,732)			
Примечания: b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, HR – отношение пропорциональных рисков (Hazard Ratio), ДИ доверительный интервал, УЛП – ушко левого предсердия, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.				

5.4 Влияние особенностей антикоагулянтной терапии, риска инсульта и размера тромба на сроки его растворения

Из трех факторов, оказывающих влияние на вероятность растворения тромба, только один – характер АКТ – при неклапанной ФП может быть изменен по воле лечащего врача. В частности, в случае выявления тромба у больного, получающего АКТ, врач должен решить вопрос о продолжении терапии уже назначенным антикоагулянтом или замене его препаратом другой группы.

Анализ Каплана – Майера, выполненный на всей группе обследованных больных, показал, что медиана растворения тромбов при лечении ПОАК составляет 30,0 (95 % ДИ 28,0–37,0) дней, а при использовании варфарина – 45,0 (32,0–58,0) дней, однако это различие не достигает уровня статистической значимости ($p = 0,0574$). Таким образом, результаты настоящего исследования не позволяют рекомендовать использование ПОАК во всех случаях тромбоза УЛП.

Однако в группе больных с небольшим тромбом ПОАК продемонстрировали явное преимущество перед варфарином. Медиана растворения небольших тромбов при лечении ПОАК равнялась 24,0 (21,0–30,0) дней, при лечении варфарином – 40,0 (29,0–58,0) дней, $p = 0,0090$. Медианы растворения больших тромбов при лечении ПОАК и варфарином статистически значимо не различались: 37,0 (30,0–85,0) и 54,0 (30,0–75,0) дня, $p = 0,3769$ (рисунок 42).

ПОАК продемонстрировали преимущество перед варфарином и при лечении тромбоза у больных с невысоким риском инсульта. Медианы растворения при невысоком и высоком риске инсульта равны соответственно 24,0 (21,0–35,0) и 35,0 (31,0–54,0) дням ($p = 0,0288$). У больных с высоким риском инсульта медианы растворения тромбов при лечении ПОАК и варфарином статистически значимо не различались: 37,0 (28,0–56,0) и 50,0 (30,0–75,0) дней, $p = 0,2791$ (рисунок 43).

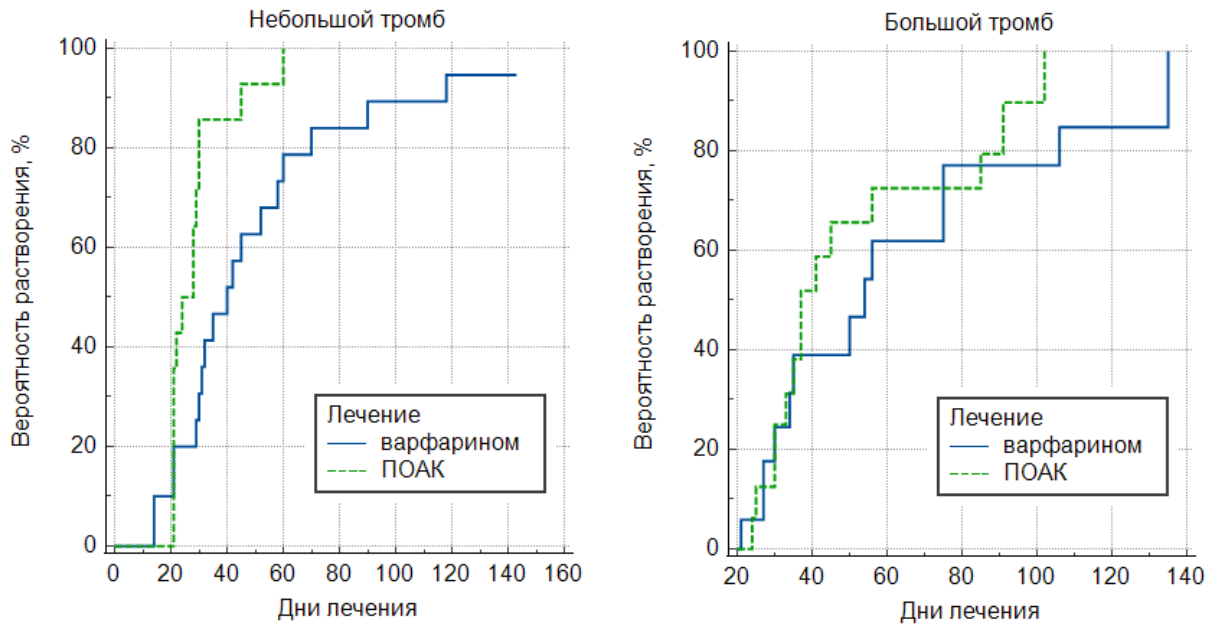


Рисунок 42 – Кривые вероятности растворения небольших и больших тромбов при лечении варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК)

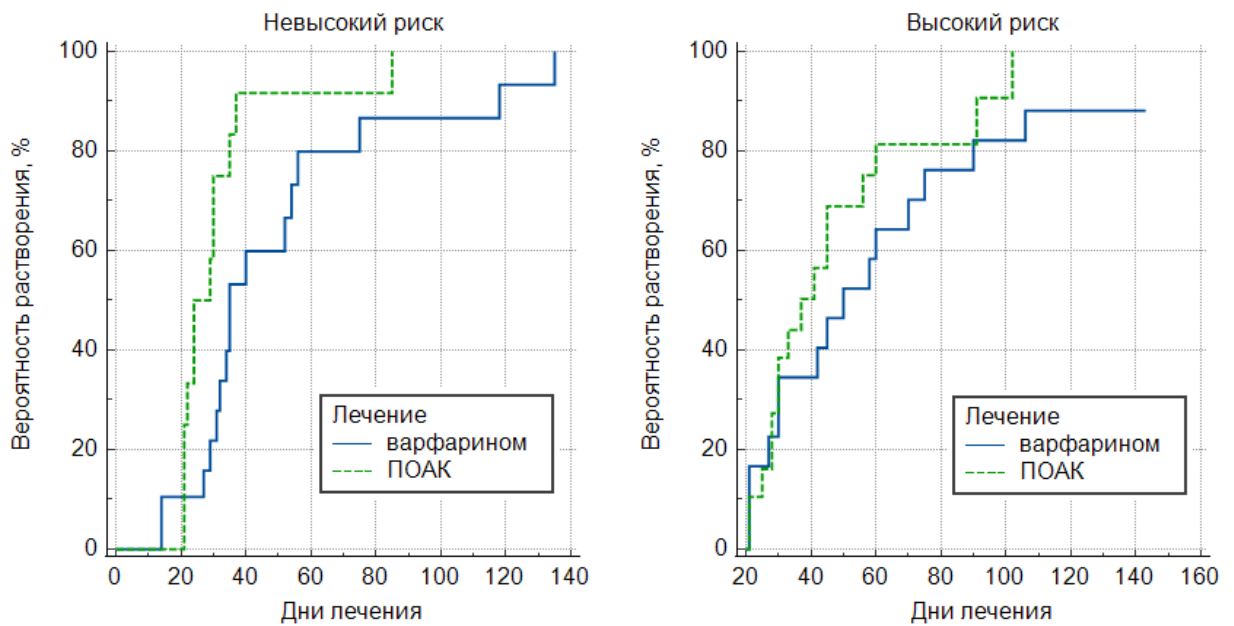


Рисунок 43 – Кривые вероятности растворения тромбов у больных с невысоким и высоким риском инсульта при лечении варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК)

Таким образом, если в среднем медиана растворения тромбов равна 35 дням, то при лечении ПОАК больных с небольшим тромбом или с невысоким риском инсульта она уменьшается до 24 дней.

5.5 Изменение ушка левого предсердия после растворения тромба

На фоне проводимого лечения растворения тромба УЛП было констатировано у 59 (86,8 %) из 68 включенных в исследование пациентов. После растворения тромба площадь УЛП уменьшилась с 5,50 [4,66; 6,14] до 4,90 [4,40; 5,87] см² ($p = 0,0101$), то есть в среднем на 0,19 (0,04–0,48) см², а скорость изгнания крови из него возросла с 13,0 [8,5; 18,0] до 22,0 [18,5; 26,0] см/с ($p < 0,0001$), то есть на 8,5 (6,5–11,0) см/с (рисунок 44). Степень ФСЭК уменьшилась у 34 (57,6 %) из 59 пациентов (рисунок 45), вследствие чего доля лиц с ФСЭК высокой степени снизилась с 40,7 до 11,9 %, а доля лиц без ФСЭК возросла с 11,9 до 33,9 % ($p < 0,0001$).

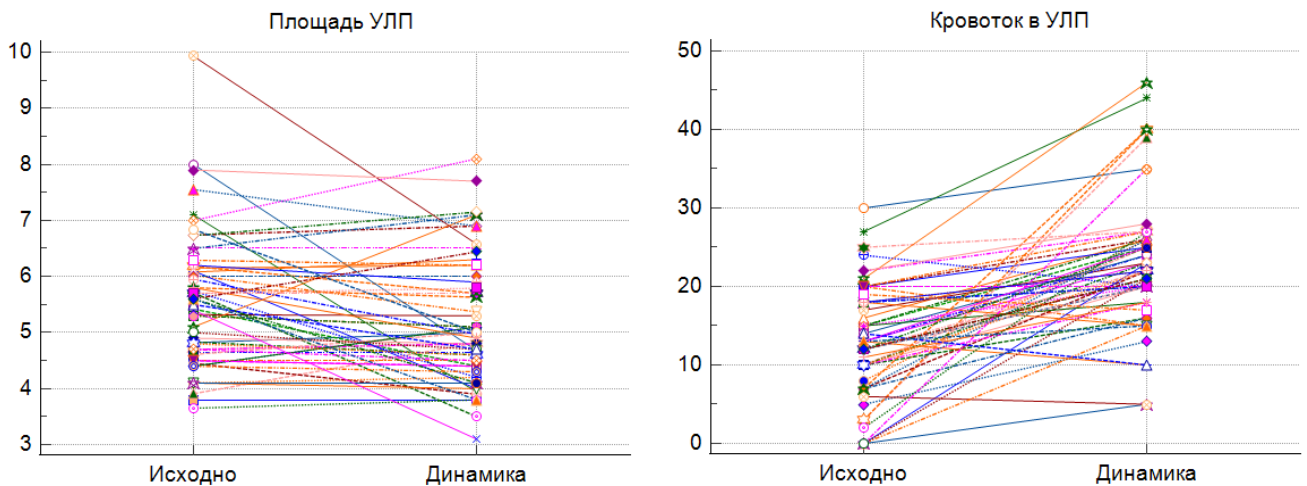


Рисунок 44 – Изменение площади ушка левого предсердия (УЛП) и скорости изгнания крови из него после растворения тромба

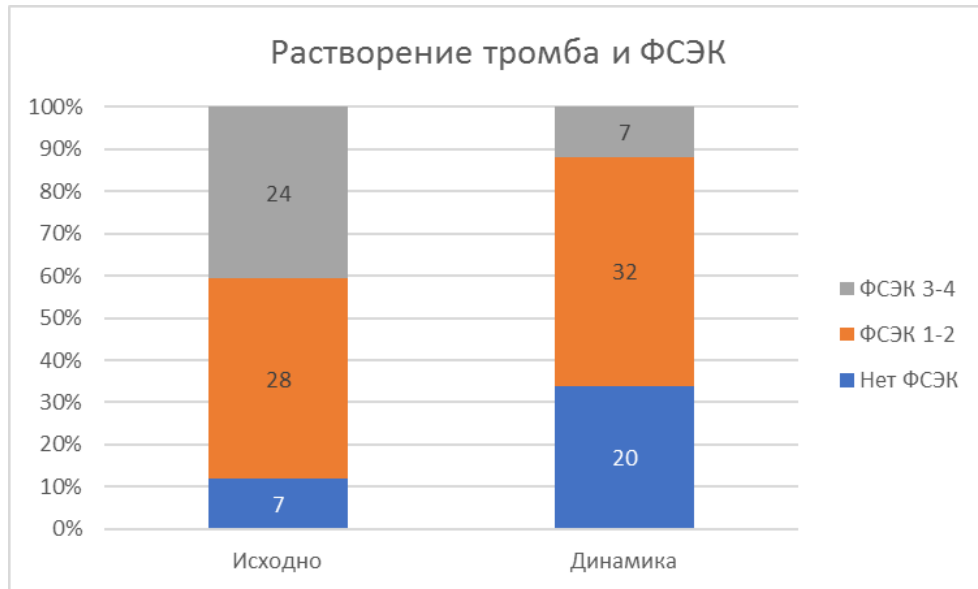


Рисунок 45 – Распределение больных в зависимости от выраженности феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК) до и после растворения тромба в ушке левого предсердия

Несмотря на то, что после растворения тромба площадь УЛП уменьшилась, а скорость изгнания крови из него возросла, средние значения этих показателей по-прежнему отличались от показателей больных без тромбоза УЛП. После растворения тромба медиана площади УЛП была на 0,50 (95 % ДИ 0,25–0,78) см² больше, а медиана скорости на 9,0 (7,0–12,0) см/с меньше, чем у больных без перенесенного тромбоза (таблица 19, рисунок 46).

Таблица 19 – Площадь ушка левого предсердия и скорость изгнания крови из него у больных с тромбозом и без тромбоза в анамнезе

Показатель	Тромбоз УЛП в анамнезе		p
	нет (n = 450)	да (n = 59)	
Площадь УЛП, см ²	4,40 [4,00; 5,03]	4,90 [4,40; 5,87]	0,0001
Кровоток в УЛП, см/с	33,0 [25,0; 40,0]	22,0 [18,5; 26,0]	<0,0001
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q ₁ ; Q ₃]. УЛП – ушко левого предсердия.			

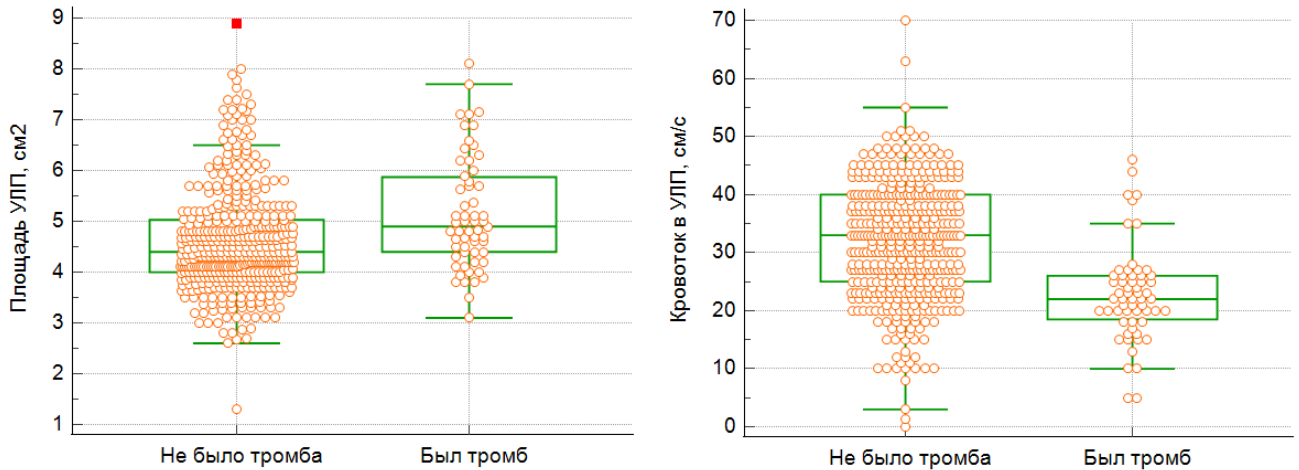


Рисунок 46 – Площадь ушка левого предсердия (УЛП) и скорость изгнания крови из него у больных без диагностированного тромбоза в анамнезе и больных, растворивших тромб

Выявленные различия указывают на потенциальную возможность использования скорости кровотока в УЛП и его площади в качестве предикторов тромбоза у больных персистирующей ФП. Как следует из представленных в таблице 20 данных, увеличение площади УЛП на 1 см^2 повышает шансы тромбоза в 1,43 (1,10–1,83) раза, а снижение скорости кровотока в УЛП на 1 см/с – в 1,10 (1,06–1,13) раза.

Таблица 20 – Результаты множественной логистической регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромб в анамнезе			
	$b \pm SE$	p	ОШ = e^b	95 % ДИ для ОШ
Площадь УЛП	$0,3552 \pm 0,1283$	0,0057	1,4266	1,1092 – 1,8348
Кровоток в УЛП	$-0,0921 \pm 0,0164$	<0,0001	0,9120	0,8830 – 0,9419
Константа	$-1,2401 \pm 0,7925$	0,1176	–	–
Для модели	$p < 0,0001$; $R^2 = 0,1831$; $AUC = 0,793$ (0,756–0,828)			
Примечания: b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ доверительный интервал, R^2 – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок, УЛП – ушко левого предсердия.				

Для определения отрезных точек и оценки прогностических критериев объединенная группа больных, растворивших тромб ($n = 59$) и не имеющих диагностированного тромбоза в анамнезе ($n = 450$), с помощью генератора случайных чисел была разделена в отношении 2:1 на обучающую ($n = 333$) и экзаменующую когорты ($n = 176$). Площадь УЛП в обучающей и экзаменующей когортах оказалась равна соответственно 4,50 [4,00; 5,20] и 4,50 [3,94; 5,00] см^2 ($p = 0,3268$), скорость кровотока – 30,0 [23,7; 40,0] и 30,0 [23,0; 37,0] см/с ($p = 0,1847$), число больных, перенесших тромбоза УЛП, – 37 и 22 (11,1 % и 12,5 %, $p = 0,6419$).

На обучающей когорте площадь под кривой ошибок (рисунок 47) для скорости кровотока оказалась равна 0,749 (0,699–0,795), для площади УЛП – 0,698 (0,646–0,747). Разность площадей была статистически незначимой ($p = 0,4082$). Критерий «Кровоток в УЛП ≤ 27 см/с » показал чувствительность 81,1 (64,8–92,0) %, специфичность 65,5 (59,8–70,9) %, отношение правдоподобия для положительного и отрицательного результата — 2,35 и 0,29. Для критерия «Площадь $> 4,45$ см^2 » чувствительность оказалась равна 81,1 (64,8–92,0) %, специфичность 53,7 (47,9–59,5) %, отношения правдоподобия – 1,75 и 0,35.

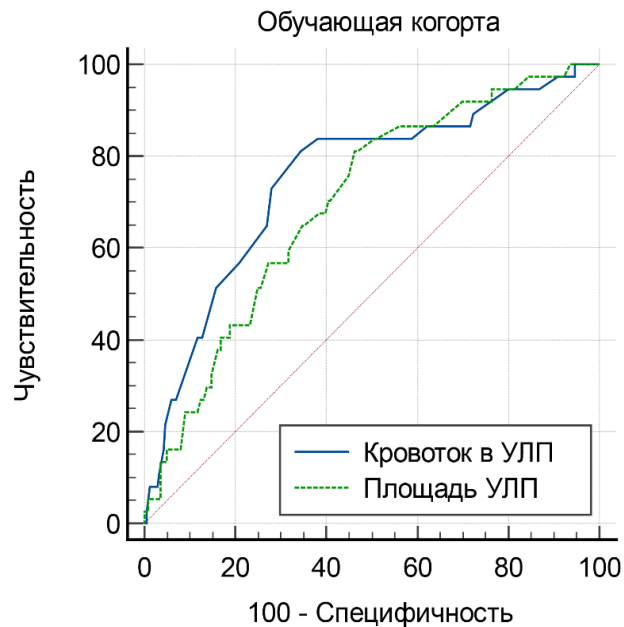


Рисунок 47 – Кривые ошибок для скорости кровотока и площади ушка левого предсердия (УЛП) как предикторов тромбоза

На экзаменуемой когорте критерий «Площадь УЛП $> 4,63 \text{ см}^2$ » не продемонстрировал статистически значимой связи с вероятностью тромбоза УЛП: $AUC = 0,519 (0,443-0,595)$, $p = 0,7368$. Критерий «Кровоток в УЛП $\leq 27 \text{ см/с}$ » подтвердил свои прогностические возможности: $AUC = 0,786 (0,718-0,844)$, $p < 0,0001$, чувствительность – 95,4 (77,2–99,9) %, специфичность – 61,7 (53,5–69,4), отношения правдоподобия – 2,49 и 0,074 (рисунок 48).

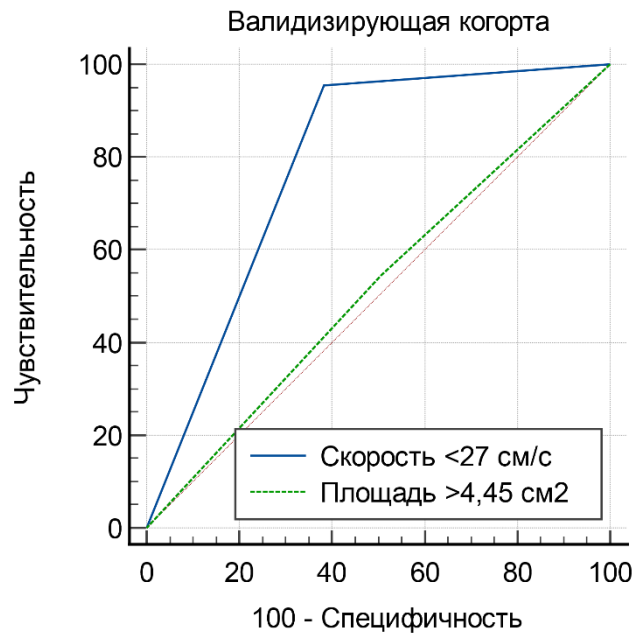


Рисунок 48 – Кривые ошибок для критериев прогнозирования тромбоза ушка левого предсердия, полученные на экзаменуемой когорте

Высокая чувствительность критерия предопределяет высокую прогностическую ценность его отрицательного результата – 99,0 (94,3–99,8) %, что позволяет уверенно исключать перенесенный тромбоз УЛП при скорости изгнания крови из него превышающей 27 см/с.

Заключение к главе 5

На вероятность растворения выявленного в УЛП тромба влияют его размер, клиническая оценка риска инсульта, характер и продолжительность АКТ. Небольшой размер тромба (не более 18 мм) повышает вероятность его растворения в 2,19 (1,27–3,78) раза, невысокий риск инсульта – в 1,85 (1,08–3,15) раза, а терапия

ПОАК – в 2,32 (1,31–4,11) раза. Продолжительность АКТ, обеспечивающая 50 % вероятность растворения тромба, в среднем составляет 35,0 [30,0–45,0] дней, но это время сокращается до 24,0 (21,0–30,0) дней лечения ПОАК больных с небольшим тромбом или с невысоким риском инсульта.

После растворения тромба УЛП скорость изгнания крови из него возрастает в среднем на 8,5 (6,5–11,0) см/с, но при этом остается на 9,0 (7,0–12,0) см/с меньше, чем у больных без перенесенного тромбоза УЛП. Скорость изгнания крови более 27 см/с позволяет уверенно исключать перенесенный тромбоз УЛП с вероятностью 99,0 (94,3–99,8) %.

ГЛАВА 6. РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РАСТВОРЕНИЯ ТРОМБА В УШКЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Известно, что выявление при ЧПЭхоКГ тромба в УЛП свидетельствует о высоком риске развития тромбоэмболических осложнений. Так, по данным В.S. Lowe et al. [199], относительный риск развития тромбоэмболических осложнений у больных ФП с выявленным тромбом в УЛП составляет 2,74 (1,23–6,08), а по данным R.M. Melduni et al. [203] – 3,21 (1,48–6,95). Однако в действующих рекомендациях [94, 97] выявленный при ЧПЭхоКГ тромб в УЛП не рассматривается как самостоятельный фактор риска, который необходимо учитывать при решении вопроса о назначении постоянной АКГ.

Не рассматривается и вопрос о ведении пациентов после успешного тромболитического лечения. По умолчанию пациенты с лизированным тромбом должны лечиться так же, как и пациенты с недиагностированным тромбозом, то есть в зависимости от оценки риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Однако такой подход представляется не совсем оправданным, поскольку перенесенный инсульт, косвенно свидетельствующий о наличии в анамнезе предсердного тромбоза, добавляет к оценке риска сразу 2 балла, в то время как прямое выявление тромба не учитывается при оценке риска тромбоэмболических осложнений.

Для сравнения риска развития ишемического инсульта у больных персистирующей ФП без диагностированного предсердного тромбоза и после растворения тромба в УЛП было выполнено проспективное исследование, результаты которого представлены в настоящей главе.

6.1 Дизайн исследования и характеристика групп

Одноцентровое, наблюдательное, проспективное исследование было начато в сентябре 2014 года и завершено в июне 2018 года. В основную группу последовательно включались больные персистирующей неклапанной ФП, у которых при первой ЧП-ЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП, а при повторном исследовании констатировано его растворение. В контрольную группу включались больные персистирующей неклапанной ФП с умеренным или высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, у которых при ЧП-ЭхоКГ не было выявлено тромба в УЛП. Наблюдение за больными продолжалось в течение 2 лет. Учитывались следующие неблагоприятные исходы: смерть от любых причин, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, геморрагический инсульт или большое кровотечение. Из исследования были исключены пациенты, о состоянии которых после включения в исследования не удалось получить информации. В конечном счете в основную группу вошли 40 пациентов, в контрольную – 121.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, половому составу и распространенности сопутствующих заболеваний, за исключением ХСН, которая в основной группе отмечалась в 1,5 раза чаще, чем в контрольной (таблица 21). В основной группе чаще встречалась и сопутствующая ишемическая болезнь сердца, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Сравниваемые группы были сопоставимы по средним оценкам риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, что стало следствием исключения из группы сравнения лиц с нулевой оценкой по этой шкале. При этом в основной группе у 2 (4,7 %) больных оценка риска по шкале CHA₂DS₂-VASc была равна нулю. На момент завершения исследования все включенные в него пациенты получали постоянную АКТ, причем в большинстве случаев – ПОАК.

Таблица 21 – Характеристика больных с тромбозом и без тромбоза в анамнезе

Показатель	Тромбоз УЛП в анамнезе		p
	нет (n = 121)	да (n = 40)	
Возраст, лет	62,0 [58,0; 67,0]	63,0 [59,0; 68,5]	0,6119
Мужчины, n (%)	78 (64,5)	23 (57,5)	0,4312
АГ, n (%)	101 (83,5)	29 (72,5)	0,1283
ИБС, n (%)	14 (11,6)	9 (22,5)	0,0878
Застойная ХСН, n (%)	42 (34,7)	23 (57,5)	0,0111
Сахарный диабет, n (%)	20 (16,5)	6 (15,0)	0,8203
Инсульт в анамнезе, n (%)	17 (14,0)	7 (17,5)	0,5964
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 4,0]	0,2530
ПОАК, n (%)	78 (64,5)	26 (65,0)	0,9510

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q₁; Q₃] или абсолютного и относительного числа – n (%). АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия, CHA₂DS₂-VASc – клиническая шкала оценки риска инсульта.

6.2 Нежелательные клинические исходы

За время наблюдения нежелательные клинические исходы были зарегистрированы у 16 (9,9 %) из 161 включенного в исследование пациента: ишемический инсульт – у 11 (6,8 %) пациентов, геморрагический инсульт – у 2 (1,2 %), тяжелое кровотечение – у 1 (0,6 %), инфаркт миокарда – у 2 (1,2 %). Умерли 6 (3,7 %) пациентов. Причиной смерти в 3 случаях стал ишемический инсульт и в 3 – геморрагические осложнения. Таким образом, 87,5 % неблагоприятных исходов и все случаи смерти оказались связаны с тромбоэмболическими осложнениями ФП или геморрагическими осложнениями АКТ.

Как следует из представленных в таблице 22 данных, 14 (87,5 %) из 16 нежелательных исходов, включая все случаи смерти, геморрагических осложнений и инфаркта миокарда, были зарегистрированы в группе больных, перенесших тромбоз УЛП. В этой группе двухлетний риск нежелательных исходов оказался

в 21,2 (5,03–89,2) раза выше, чем у больных без тромбоза УЛП в анамнезе ($p < 0,0001$). Риск ишемического инсульта при наличии в анамнезе тромбоза УЛП возрастал в 13,6 (3,07–60,4) раза ($p = 0,0001$).

Таблица 22 – Число нежелательных исходов в сравниваемых группах

Нежелательный исход	Тромбоз УЛП в анамнезе		p
	нет (n = 121)	да (n = 40)	
Ишемический инсульт	2 (1,7)	9 (22,5)	<0,0001
Кровотечение*	0 (0,0)	3 (7,5)	0,0144
Инфаркт миокарда	0 (0,0)	2 (5,0)	0,0605
Смерть	0 (0,0)	6 (15,0)	0,0002
Все исходы	2 (1,7)	14 (35,0)	<0,0001

Примечание. *включая геморрагический инсульт. Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа исходов – n (%). УЛП – ушко левого предсердия.

Следует подчеркнуть, что все случаи ишемического инсульта у больных с тромбозом УЛП в анамнезе были зарегистрированы в течение первого года наблюдения (рисунок 49).

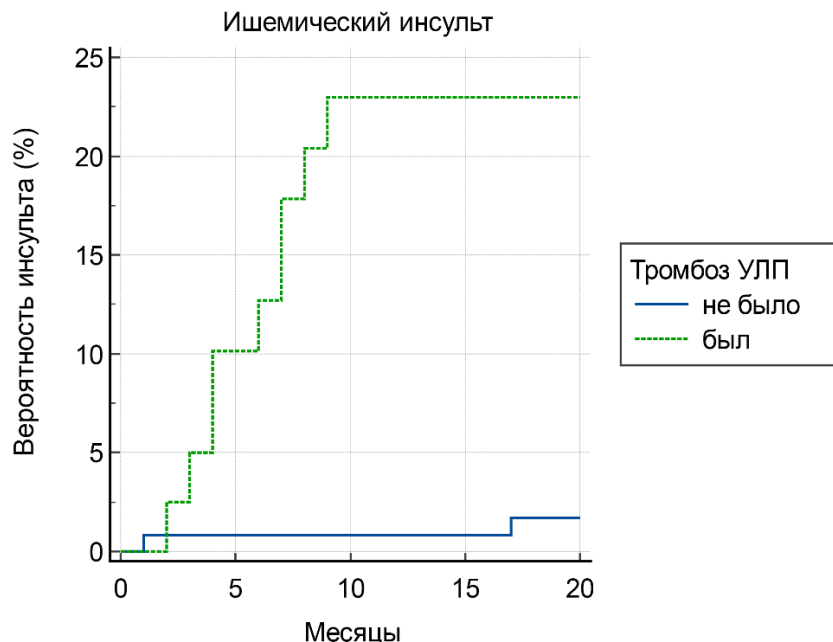


Рисунок 49 – Кривые вероятности развития ишемического инсульта у больных с тромбозом и без тромбоза ушка левого предсердия в анамнезе

Таким образом, в течение года после растворения тромба в УЛП риск развития ишемического инсульта у больных персистирующей ФП существенно выше, чем в группе больных, у которых тромбоз УЛП при ЧП-ЭхоКГ выявлено не было.

Заключение к главе 6

У больных персистирующей неклапанной ФП перенесенный тромбоз УЛП повышает двухлетний риск развития нежелательных исходов (смерть от любых причин, сердечно-сосудистые заболевания и большие кровотечения) в 21,2 (5,03–89,2) раза, а риск ишемического инсульта в 18,1 (4,13–79,7) раза. При этом подавляющее число неблагоприятных исходов приходится на первый год наблюдения.

ГЛАВА 7. ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР И ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, которое сопровождается высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными заболеваниями [28]. При этом негативные последствия ожирения связаны не столько с увеличением общего количества жировой ткани, сколько с увеличением количества жировой ткани, окружающей внутренние органы (висцеральное ожирение). Показано, в частности, что толщина эпикардиального жира в области передней стенки левого желудочка у больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, существенно больше, чем у больных неосложненной ФП: $8,55 \pm 1,08$ против $5,9 \pm 1,35$ мм, $p < 0,0001$ [120]. Показано также, что объем периатриального жира у перенесших кардиоэмболический инсульт больных ФП больше, чем у больных неосложненной ФП, а у последних больше, чем у здоровых лиц: $53,07 \pm 14,67$ мл против $29,85 \pm 10,14$ мл против $21,46 \pm 5,81$ мл, $p < 0,001$ [221]. Представленные данные позволяют считать, что увеличение количества эпикардиального жира у больных ФП может способствовать развитию тромбоза УЛП, однако прямых доказательств этому, судя по доступной литературе, в настоящее время нет.

В настоящей главе представлены результаты изучения взаимосвязи между эхокардиографическими показателями эпикардиального жиросотложения и распространенностью тромбоза УЛП у больных персистирующей ФП.

7.1 Характеристика обследованных больных

Для изучения взаимосвязи между количеством эпикардального жира, показателями деформации миокарда и тромбозом УЛП в исследование включены 486 больных персистирующей неклапанной ФП, у которых при ЧП-ЭхоКГ, выполненной перед планируемой кардиоверсией, были измерены толщина межпредсердной перегородки (МПП) и левого бокового (кумадинова) гребня, а при ТТ-ЭхоКГ измерена толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка (правопредсердный жир – ППЖ). Количество эпикардального жира, заключенного в структурах левого предсердия (левопредсердный жир – ЛПЖ), оценивалось по среднему значению толщины МПП и кумадинова гребня: $ЛПЖ = (\text{толщина МПП} + \text{толщина кумадинова гребня}) / 2$. Краткая характеристика обследованных больных представлена в таблице 23.

Как следует из представленных в таблице данных, возраст большинства пациентов был близок к 65 годам, доля мужчин среди обследованных несколько превышала долю женщин, у половины больных имелось ожирение, у большинства – ассоциированные с ФП заболевания сердечно-сосудистой системы, чаще всего – артериальная гипертензия. Широкая распространенность сопутствующей патологии предопределила высокую оценку риска инсульта более чем у половины обследованных больных.

Значительная часть пациентов (36,6 %) были направлены на ЧП-ЭхоКГ до истечение трехнедельного срока антикоагулянтной подготовки к кардиоверсии. Тем не менее тромбоз УЛП был выявлен лишь у 42 (8,6 %) обследованных больных.

Таблица 23 – Характеристика включенных в исследование больных персистирующей фибрилляцией предсердий

Показатель	Значение
Число больных	486
Возраст, лет	64,0 [59,0; 70,0]
Мужчин, n (%)	282 (58,0)
Ожирение, n (%)	238 (49,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	347 (71,4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	63 (13,0)
Сахарный диабет, n (%)	100 (20,6)
Сердечная недостаточность, n (%)	36 (7,4)
Инсульт в анамнезе, n (%)	41 (8,4)
Трепетание предсердий, n (%)	102 (21,0)
Высокий риск инсульта, n (%)	268 (55,1)
Анамнез ФП, лет	0,68 [0,17; 3,00]
Эпизод ФП, дней	54,5 [15,0; 114,0]
АКТ более 3 недель, n (%)	308 (63,4)
Апиксабан, n (%)	277 (57,0)
Ривароксабан, n (%)	140 (28,8)
Варфарин, n (%)	35 (7,2)
Дабигатран, n (%)	33 (6,8)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,9 [26,8; 33,6]
Толщина ПЖЖ, мм	7,90 [7,20; 8,50]
Толщина ЛПЖ, мм	7,80 ± 0,94
Кровоток в УЛП, см/с	31,0 [24,0; 38,0]
Тромб в УЛП, n (%)	42 (8,6)
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q ₁ ; Q ₃], среднего и стандартного отклонения – M ± SD или абсолютного и относительного числа носителей признака – n (%). ЛПЖ – левопредсердный жир, ПЖЖ – правожелудочковый жир, ФП – фибрилляция предсердий, УЛП – ушко левого предсердия.	

7.2 Взаимосвязь показателей жировоголожения у больных персистирующей фибрилляцией предсердий

В настоящем исследовании использовались три показателя жировоголожения: индекс массы тела (ИМТ), отражающий общее количество жира в организме, толщина правожелудочкового жира (ПЖЖ), отражающее общее количество эпикардального жира, и толщина левопредсердного жира (ЛПЖ), отражающее количество эпикардального жира, контактирующего с миокардом левого предсердия. Все показатели жировоголожения статистически значимо, но очень слабо коррелировали между собой (таблица 24).

Таблица 24 – Коэффициенты корреляции рангов Спирмена между показателями жировоголожения

Переменная	ИМТ	Толщина ПЖЖ	Толщина ЛПЖ
ИМТ	–	$r_s = 0,221$; $R^2 = 0,049$ $p < 0,0001$	$r = 0,127$; $R^2 = 0,016$ $p = 0,0051$
Толщина ПЖЖ	$r_s = 0,221$; $R^2 = 0,049$ $p < 0,0001$	–	$r = 0,465$; $R^2 = 0,216$ $p < 0,0001$
Толщина ЛПЖ	$r = 0,127$; $R^2 = 0,016$ $p = 0,0051$	$r_s = 0,465$; $R^2 = 0,216$ $p < 0,0001$	–

Примечания: r – коэффициент корреляции рангов Пирсона, r_s – коэффициент корреляции рангов Спирмена, R^2 – коэффициент детерминации, p – уровень значимости, ИМТ – индекс массы тела, ПЖЖ – правожелудочковый жир, ЛПЖ – левопредсердный жир.

Как следует из представленных в таблице 24 данных, вариация ИМТ, отражающая выраженность общего ожирения, детерминирует 4,9 % вариации толщины ПЖЖ и всего лишь 1,9 % вариации толщины ЛПЖ. Иначе говоря, количество эпикардального жира очень слабо связано с выраженностью общего ожирения.

Более тесная связь отмечается между толщиной ПЖЖ и толщиной ЛПЖ, однако и ее следует расценивать как слабую, поскольку вариации ПЖЖ детерминирует чуть более 20 % вариации ЛПЖ (рисунок 50).

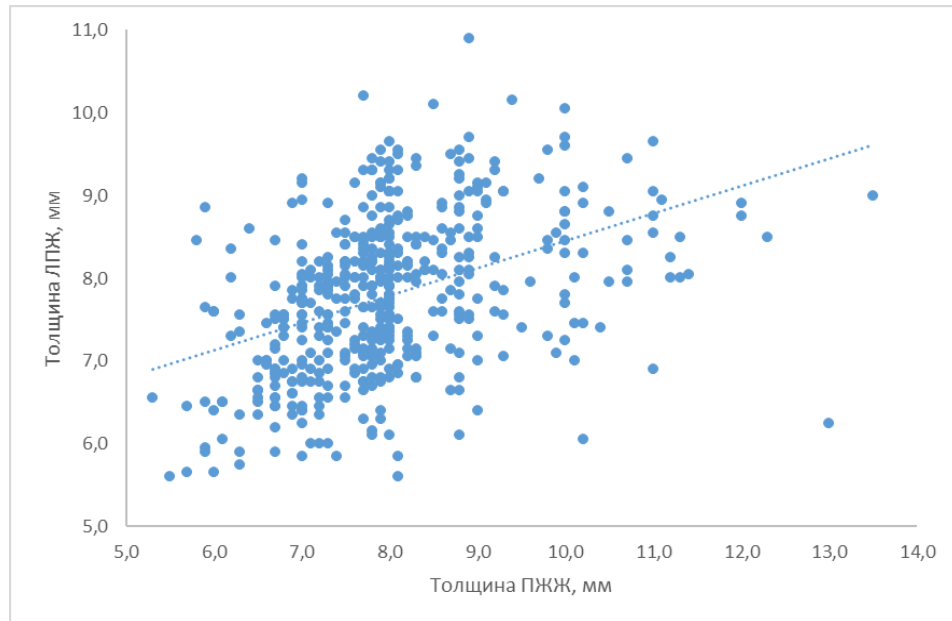


Рисунок 50 – Диаграмма рассеяния, отражающая взаимосвязь между толщиной правожелудочкового жира (ПЖЖ) и толщиной левопредсердного жира (ЛПЖ)

Таким образом, толщину ЛПЖ можно рассматривать как самостоятельный показатель, отражающий количество эпикардального жира в области левого предсердия, которое очень слабо связано как с выраженностью общего ожирения, так и с количеством эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка.

7.3 Особенности больных с тромбозом ушка левого предсердия

При ЧПЭхоКГ тромб в УЛП был выявлен у 42 из 486 обследованных больных персистирующей ФП, то есть в 8,6 % случаев. Между больными с тромбом и без тромба в УЛП не отмечено статистически значимых различий по возрасту, половому составу, распространенности ожирения, сопутствующих АГ, ИБС, сахарного диабета и перенесенного в прошлом мозгового инсульта. Не выявлено межгрупповых различий по доле лиц с высокой оценкой риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, доле лиц с трепетанием предсердий, длительности аритмического анамнеза и продолжительности последнего эпизода ФП (таблица 25).

Таблица 25 – Характеристика больных персистирующей фибрилляцией предсердий с тромбом и без тромба в ушке левого предсердия

Показатель	Тромб в ушке левого предсердия		p
	нет (n = 444)	есть (n = 42)	
Возраст, лет	64,0 [58,0; 70,0]	64,5 [61,0; 70,0]	0,5628
Мужчин, n (%)	262 (59,0)	20 (47,6)	0,1533
Ожирение, n (%)	221 (49,8)	17 (40,5)	0,3218
АГ, n (%)	317 (71,4)	30 (71,4)	0,9965
ИБС, n (%)	54 (12,2)	9 (21,4)	0,0878
СД, n (%)	87 (19,6)	13 (31,0)	0,0821
Инсульт в анамнезе, n (%)	38 (8,6)	3 (7,1)	0,7526
ХСН, n (%)	29 (6,5)	7 (16,7)	0,0166
Высокий риск, n (%)	241 (54,3)	27 (64,3)	0,2131
ТП, n (%)	97 (21,8)	5 (11,9)	0,1308
Анамнез ФП, лет	0,76 [0,17; 3,00]	0,41 [0,17; 2,00]	0,4250
Эпизод ФП, дней	52,0 [14,0; 110,5]	69,5 [32,0; 123,0]	0,2804
Прием ПОАК, n (%)	413 (93,0)	37 (88,1)	0,2448
ИМТ, кг/м ²	30,0 [26,8; 33,6]	29,2 [25,8; 33,6]	0,5862
Толщина ПЖЖ, мм	7,80 [7,20; 8,40]	8,05 [7,90; 8,90]	0,0005
Толщина ЛПЖ, мм	7,66 (7,58–7,74)	9,26 (9,08–9,43)	<0,0001
Кровоток в УЛП, см/с	32,0 [26,0; 39,0]	20,0 [14,0; 26,0]	<0,0001

Примечания. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q₁; Q₃], среднего и 95 % доверительного интервала – M (95 % ДИ), абсолютного и относительного числа носителей признака – n (%). АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, ПЖЖ – правожелудочковый жир, ЛПЖ – левопредсердный жир, УЛП – ушко левого предсердия, ТП – трепетание предсердий.

Клинические различия между выделенными группами касались только распространенности сердечной недостаточности, которая у больных с тромбозом УЛП отмечалась в 2,55 (1,19–5,47) раза чаще, чем в альтернативной группе. Толщина ПЖЖ у больных с тромбозом УЛП в среднем была больше на 0,50 (0,20–0,90) мм, а толщина ЛПЖ — 1,60 (1,34–1,86) мм (рисунок 51, 52). При этом разли-

чий по ИМТ, отражающему выраженность общего ожирения, между сравниваемыми группами выявлено не было (рисунок 53).

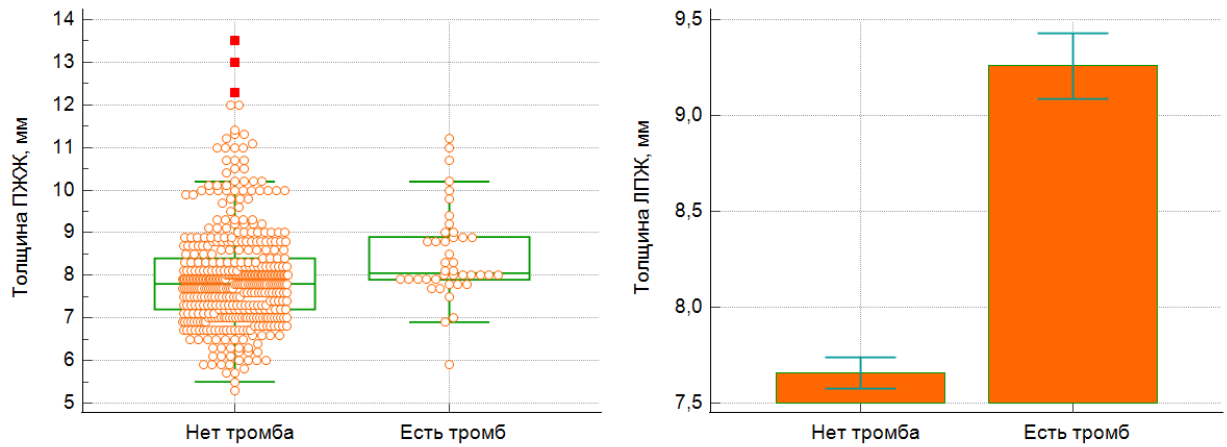


Рисунок 51 – Толщина правожелудочкового жира (ПЖЖ) и толщиной левопредсердного жира (ЛПЖ) у больных без тромба и с тромбом в ушке левого предсердия

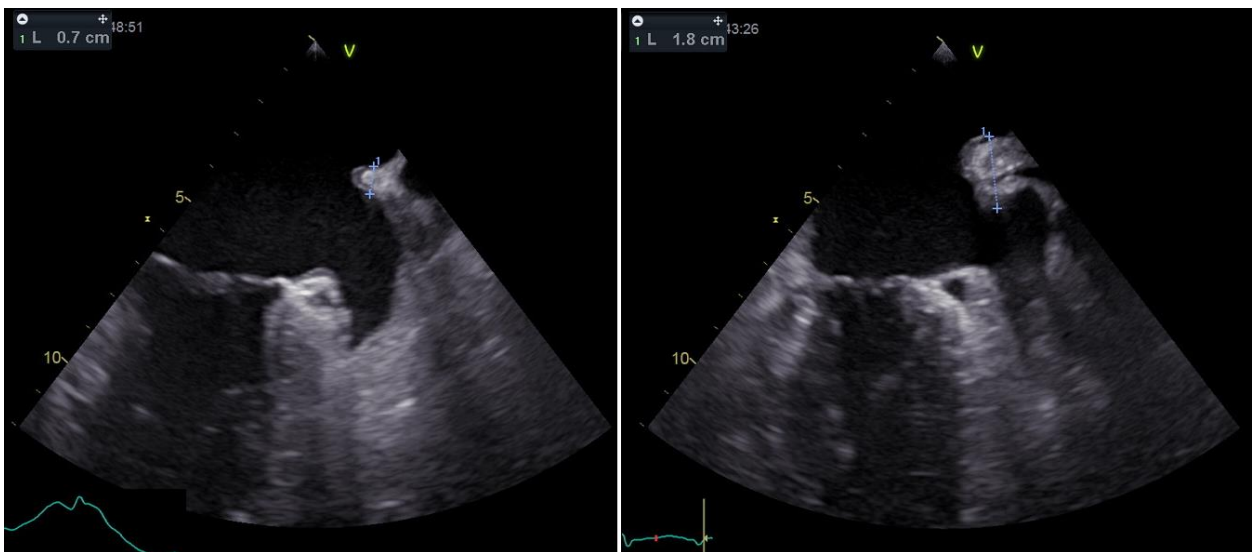


Рисунок 52 – Толщина кумадинова гребня у больного без тромба в УЛП равна 0,7 см, а у больного с тромбом в УЛП – 1,8 см

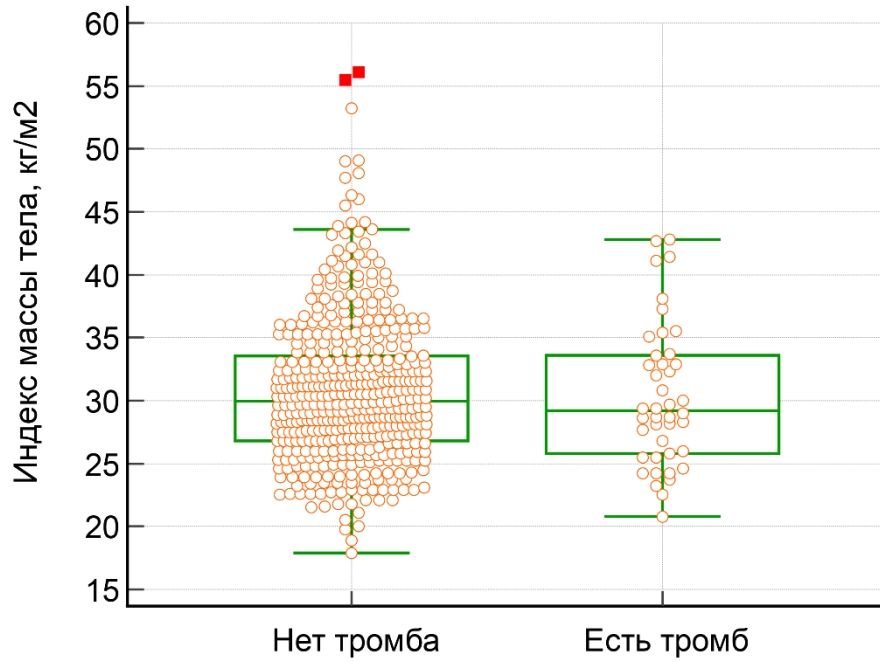


Рисунок 53 – Индекс массы тела (ИМТ) у больных без тромба и с тромбом в ушке левого предсердия

Скорость изгнания крови из УЛП при наличии в нем тромба в среднем была на 12,0 (9,00–15,0) см/с ниже, чем при его отсутствии (рисунок 54).

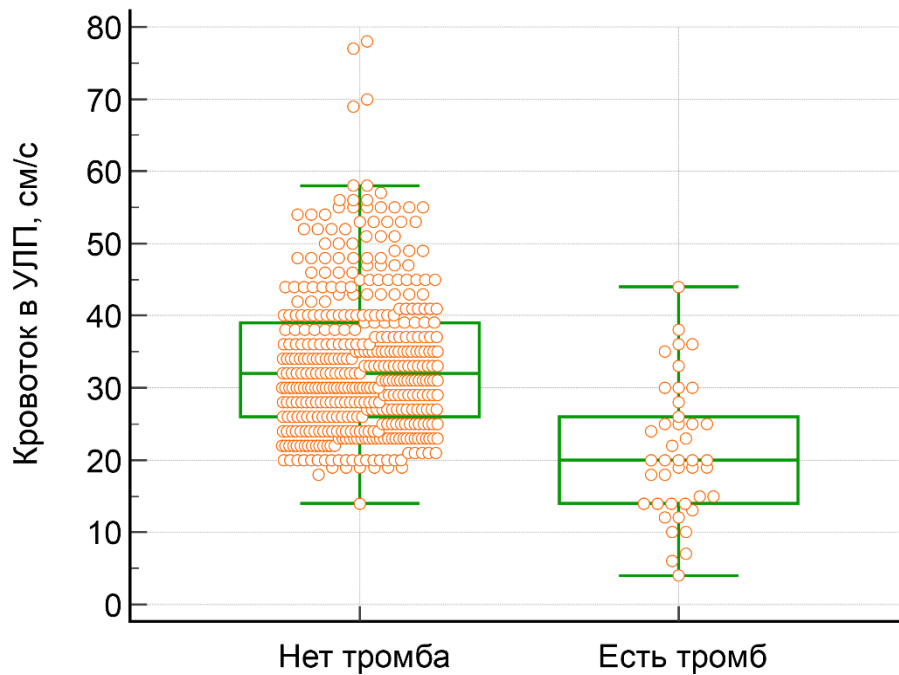


Рисунок 54 – Скорость изгнания крови из ушка левого предсердия при отсутствии и наличии в нем тромба

Таким образом, у больных персистирующей ФП тромбоз УЛП ассоциируется с наличием сердечной недостаточности, увеличением количества эпикардального жира и снижением скорости изгнания крови из УЛП.

7.4 Предикторы тромбоза ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий

Все показатели, статистически значимо различающиеся у больных с тромбом и без тромба в УЛП, могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов тромбоза при персистирующей ФП. Однако анализ множественной логистической регрессии показал, что независимое статистически значимое влияние на вероятность выявления тромба в УЛП оказывают только толщина ЛПЖ и скорость кровотока в УЛП (таблица 26).

Таблица 26 – Результаты множественной логистической регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромбоз УЛП			
	$b \pm SE$	p	ОШ = e^b	95 % ДИ для ОШ
ХСН	$0,7681 \pm 0,76759$	0,3170	2,1557	0,4789–9,7046
Толщина ЛПЖ	$3,5789 \pm 0,5764$	<0,0001	35,8352	11,5768–110,9250
Толщина ПЖЖ	$-0,2929 \pm 0,2405$	0,2233	0,7460	0,4656–1,1955
Скорость в УЛП	$-0,1454 \pm 0,0343$	<0,0001	0,8646	0,8084 to 0,9248
Константа	$-26,786 \pm 4,8348$	<0,0001	–	–
Для модели	$p < 0,0001$; $R^2 = 0,6820$; $AUC = 0,969 (0,949–0,983)$			
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ доверительный интервал, R^2 – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок.				

Как следует из представленных в таблице данных, снижение скорости кровотока в УЛП на 1 см/с повышает шансы предсердного тромбоза в 1,157 (1,081–1,237) раза, а увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм – в 35,8 (11,5–110,9) раза. Наглядное представление о выраженности связи тромбоза УЛП со скоростью

кровотока и толщиной ЛПЖ дают кривые ошибок, представленные на рисунке 55. Очевидно, что толщина ЛПЖ связана с вероятностью тромбоза теснее, чем скорость изгнания крови из УЛП. Площади под кривой ошибок для толщины ЛПЖ равна 0,947 (0,923–0,965), а для скорости кровотока – 0,818 (0,781–0,852), то есть меньше на 0,129 (0,045–0,212) единицы ($p = 0,0024$).

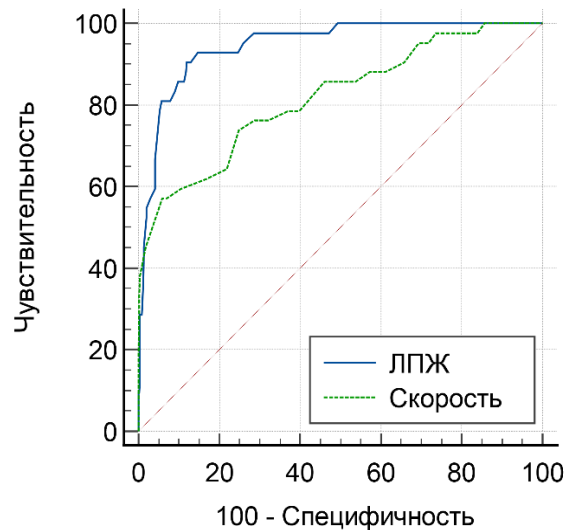


Рисунок 55 – Кривые ошибок для толщины левопредсердного жира (ЛПЖ) и скорости изгнания крови из ушка левого предсердия как предикторов тромбоза ушка левого предсердия

7.5 Взаимосвязь толщины левопредсердного жира и скорости изгнания крови из ушка левого предсердия

В предыдущем разделе было показано, что тромбоз УЛП ассоциируется с низкой скоростью изгнания крови из него и большой толщиной ЛПЖ. Учитывая ведущую роль снижения скорости кровотока в развитии тромбоза УЛП при ФП, можно предположить, что большое количество ЛПЖ создает механическое препятствие для изгнания крови из УЛП, способствуя тем самым развитию тромбоза. Действительно, парный корреляционный анализ, выполненный на всей группе обследованных пациентов, выявляет наличие слабой, но статистически значимой связи между толщиной ЛПЖ и скоростью изгнания крови из УЛП: $r = -0,1328$; $p = 0,0037$ (рисунок 56).

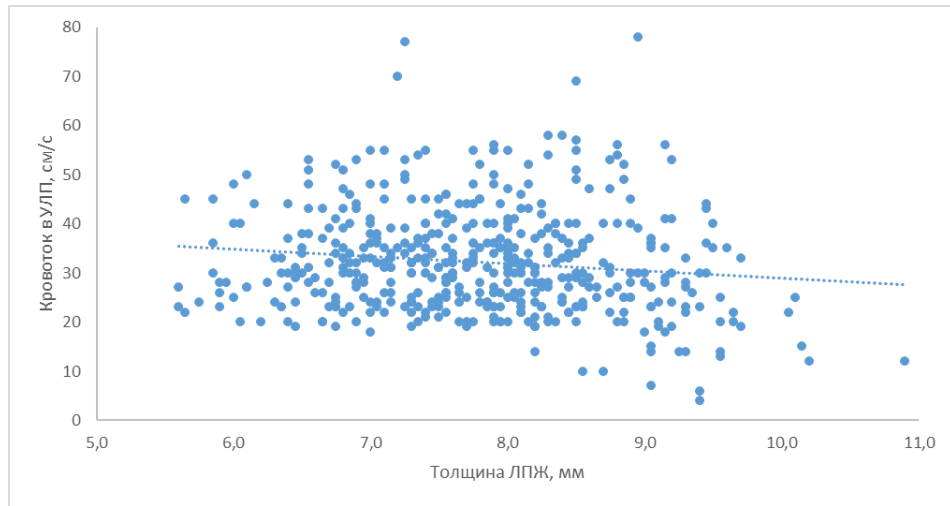


Рисунок 56 – Диаграмма рассеяния, отражающая связь между толщиной левопредсердного жира (ЛПЖ) и скоростью изгнания крови из ушка левого предсердия

Однако анализ, выполненный отдельно в группах больных с тромбом и без тромба в УЛП, не выявил статистически значимой связи между толщиной ЛПЖ и скоростью кровотока в УЛП (рисунок 57). Коэффициент корреляции между толщиной ЛПЖ и скоростью кровотока в группе больных без тромбоза УЛП равен 0,009 ($p = 0,8452$), а в группе больных с тромбом в УЛП – $-0,006$ ($p = 0,9710$).

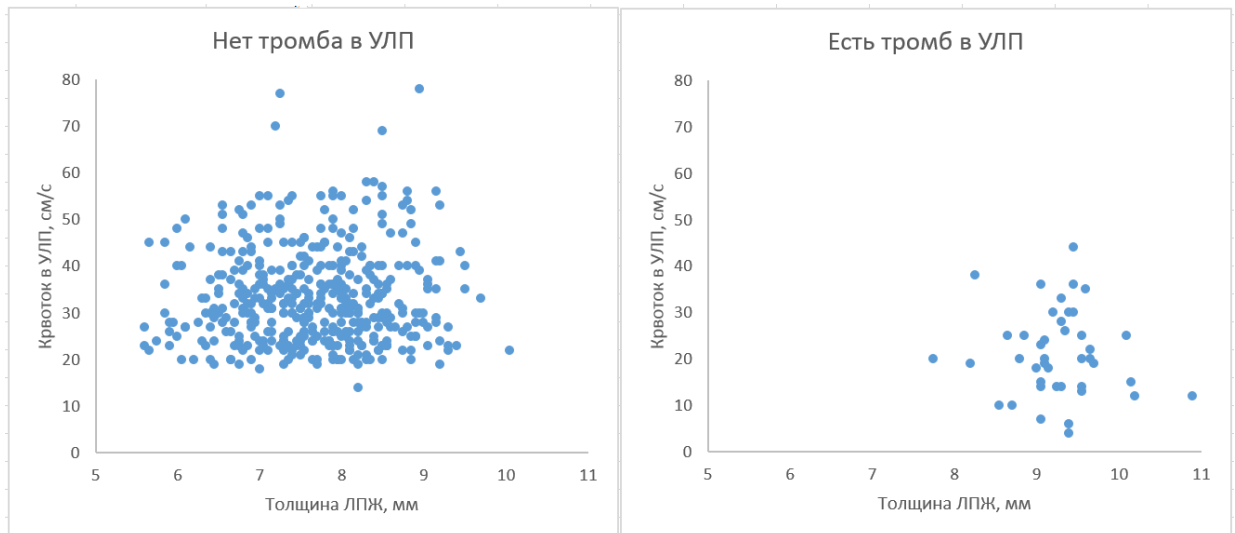


Рисунок 57 – Диаграммы рассеяния, отражающие связь между толщиной левопредсердного жира (ЛПЖ) и скоростью изгнания крови из ушка левого предсердия (УЛП) в группе больных без тромба в УЛП и при его наличии

Об отсутствии связи между толщиной ЛПЖ и скоростью кровотока в УЛП говорят и результаты сравнения двух групп пациентов без тромба в УЛП. В одну группу были включены больные с толщиной ЛПЖ, не превышающей медианное значение этого показателя (7,7 мм), а в другую – с толщиной ЛПЖ, превышающей медианное значение (рисунок 58). Скорость кровотока в этих группах составила соответственно 31,0 [25,5; 38,5] и 32,0 [26,0; 40,0] см/с ($p = 0,6518$).

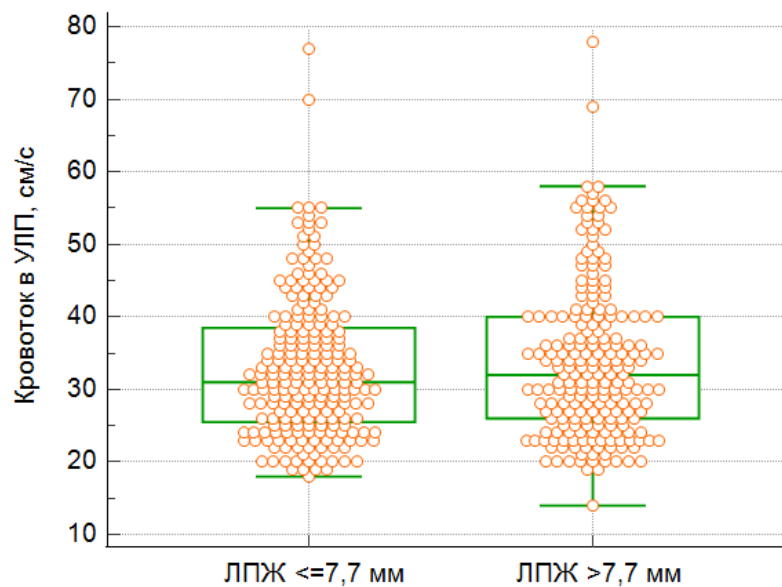


Рисунок 58 – Скорость кровотока в ушке левого предсердия (УЛП) при отсутствии в нем тромба у больных с толщиной левопредсердного жира (ЛПЖ), превышающей и не превышающей медианное значение показателя

Для выявления факторов, влияющих на скорость изгнания крови из УЛП, был выполнен анализ множественной линейной регрессии, в который наряду с тромбозом УЛП были включены показатели, учитываемые при оценке риска инсульта, все использованные в настоящем исследовании показатели жировотложения и вид аритмии (трепетание предсердий). Как следует из представленных в таблице 27 данных, кроме тромбоза УЛП независимое влияние на скорость изгнания крови из него оказывают кровотока в УЛП проявили пять переменных: ИБС, трепетание предсердий, мужской пол и толщина ПЖЖ.

Таблица 27 – Результаты анализа множественной линейной регрессии скорости изгнания крови из ушка левого предсердия

Независимая переменная	Зависимая переменная – кровоток в УЛП		
	b	SE	p
Тромбоз УЛП	-11,1096	1,8064	<0,0001
ИБС	-4,6157	1,4402	0,0014
Трепетание предсердий	5,9838	1,0740	<0,0001
Мужской пол	2,3293	0,9979	0,0200
Толщина ПЖЖ, мм	0,9647	0,4296	0,0252
ИМТ, кг/м ²	-0,05717	0,08663	0,5096
Толщина ЛПЖ, мм	-0,05934	0,6011	0,9214
Сердечная недостаточность	-3,2601	1,7882	0,0689
Артериальная гипертензия	-0,9284	1,0739	0,3877
Возраст, лет	-0,07309	0,05328	0,1707
Сахарный диабет	1,6334	1,1589	0,1594
Инсульт в анамнезе	-1,1705	1,5844	0,4604
Константа	30,9964		
Для модели	$p < 0,0001; R^2 = 0,2225$		
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, R^2 – коэффициент детерминации, УЛП – ушко левого предсердия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПЖЖ – правожелудочковый жир, ЛПЖ – левопредсердный жир, ИМТ – индекс массы тела.			

Наличие ИБС ассоциируется со снижением скорости изгнания крови из УЛП в среднем на 4,6157 см/с, а трепетание предсердий и мужской пол – с возрастанием скорости кровотока соответственно на 5,9838 и 2,3293 см/с. Увеличение толщины ПЖЖ сопряжено с возрастанием скорости кровотока на 0,9647 см/с.

Таким образом, у больных персистирующей ФП тромбоз УЛП ассоциируется с большой толщиной ЛПЖ и низкой скоростью кровотока в УЛП. При этом независимого влияния толщины ЛПЖ на скорость изгнания крови из УЛП в настоящем исследовании не выявлено.

7.6 Толщина правожелудочкового жира как предиктор тромбоза ушка левого предсердия

В предыдущем разделе было показано, что толщина ЛПЖ и скорость кровотока в УЛП тесно связаны с вероятностью выявления тромба при ЧП-ЭхоКГ, однако использовать эти показатели в качестве предикторов тромбоза не представляется возможным, поскольку для измерения толщины ЛПЖ и скорости кровотока в УЛП требуется то же исследование, что и для выявления предсердного тромбоза. В связи с этим представляет интерес изучение возможности использования для оценки вероятности тромбоза толщины ПЖЖ, измеряемой при ТТ-ЭхоКГ.

Кривые ошибок, представленных на рисунке 59, наглядно свидетельствуют, что толщина ПЖЖ значительно слабее связана с вероятностью выявления тромба УЛП, нежели толщина ЛПЖ: AUC 0,661 (0,617–0,703) для толщины ПЖЖ против 0,947 (0,923–0,965) для толщины ЛПЖ ($p < 0,0001$). Однако связь толщины ПЖЖ с вероятностью тромбоза УЛП статистически значима ($p < 0,0001$), что позволяет рассматривать толщину ПЖЖ в качестве возможного диагностического критерия.

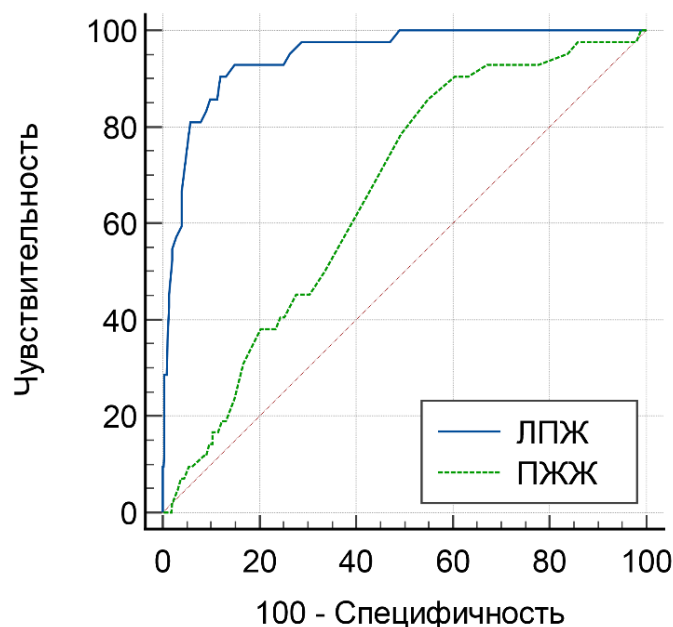


Рисунок 59 – Кривые ошибок толщины левопредсердного жира (ЛПЖ) и толщины правожелудочкового жира (ПЖЖ) как предикторов тромбоза ушка левого предсердия

Для определения значения диагностического критерия и оценки его валидности все обследованные больные с помощью генератора случайных чисел были разделены на обучающую ($n = 338$) и экзаменующую ($n = 148$) когорты. Тромбоз УЛП отмечался у 27 (8,0 %) пациентов обучающей когорты и у 15 (10,1 %) пациентов экзаменующей когорты ($p = 0,4387$).

Выполненный на обучающей когорте ROC-анализ показал, что максимальное значение индекса Юдена (0,2940) имеет критерий «толщина ПЖЖ $> 7,6$ мм» (рисунок 60). Площадь под кривой ошибок для этого критерия, построенной на экзаменующей когорте, оказалась равна 0,651 (0,606–0,693), $p < 0,0001$ (рисунок 61). Распределение больных экзаменующей когорты в зависимости от толщины ПЖЖ и наличия тромба в УЛП представлено в таблице 28.

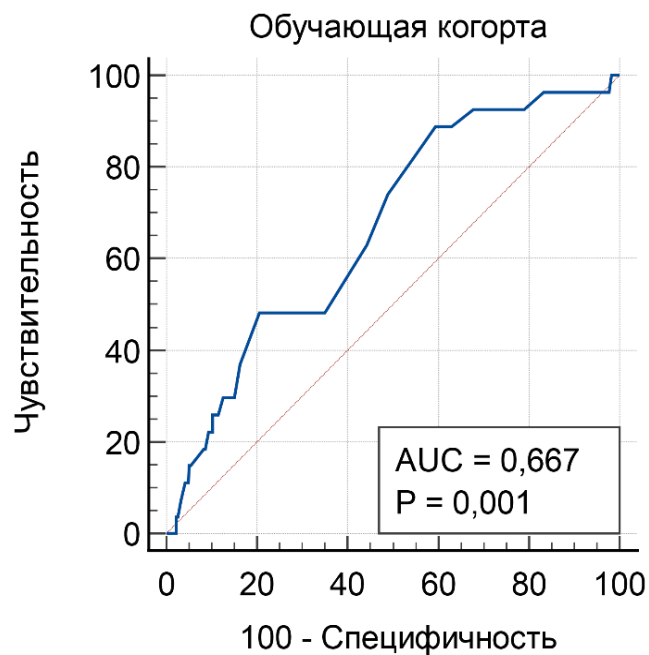


Рисунок 60 – Кривая ошибок, полученная на обучающей когорте, для толщины правожелудочкового жира (ПЖЖ) как предикторов тромбоза ушка левого предсердия

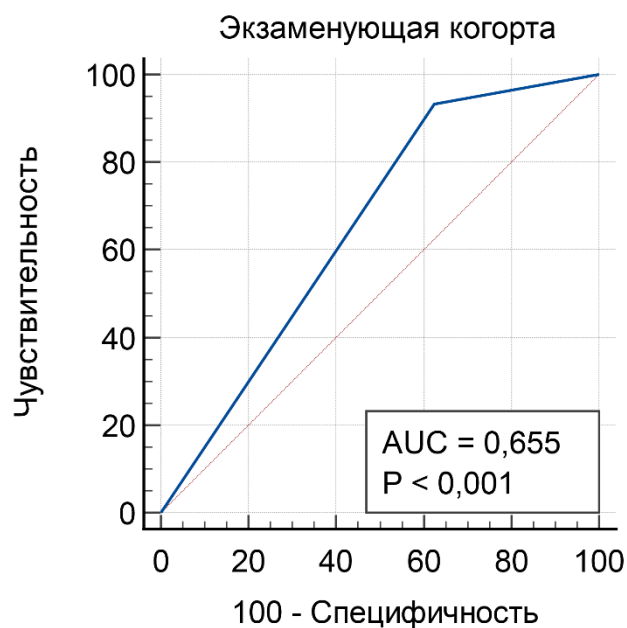


Рисунок 61 – Кривая ошибок, полученная на экзаменуемой когорте, для критерия «толщина правожелудочкового жира > 7,6 мм»

Таблица 28 – Распределение больных экзаменуемой когорты в зависимости от толщины правожелудочкового жира (ПЖЖ) и наличия тромба в ушке левого предсердия (УЛП)

Толщина ПЖЖ > 7,6 мм	Тромб в УЛП		Всего
	есть	нет	
Да	14	83	97
Нет	1	50	51
Всего	15	133	148

Чувствительность критерия составила 93,3 (70,2–98,8) %, специфичность – 37,6 (29,8–46,1) %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата – 14,4 (8,8–22,8) и 98,0 (89,7–99,7) %, отношение правдоподобия для положительного и отрицательного результата – 1,50 и 0,18. Таким образом, толщина ПЖЖ, не превышающая 7,6 мм, позволяет уверенно прогнозировать отсутствие тромбоза УЛП у больного персистирующей ФП.

Заключение к главе 7

Больные персистирующей ФП с тромбозом и без тромбоза УЛП не различаются по индексу массы тела, однако у больных с тромбозом УЛП толщина правожелудочкового жира в среднем на 0,50 (0,20–0,90) мм больше, чем у больных без тромбоза, а толщина левопредсердного жира больше на 1,60 (1,34–1,86) мм. Толщина правожелудочкового жира, не превышающая 7,6 мм, позволяет прогнозировать отсутствие тромбоза УЛП с вероятностью 98,0 (89,7–99,7) %.

ГЛАВА 8. ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР И ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

В предыдущей главе было показано, что толщина ЛПЖ не оказывает статистически значимого влияния на скорость изгнания крови из УЛП. Однако скорость кровотока в УЛП – не самый чувствительный показатель его функционального состояния. Вполне возможно, что влияние эпикардиального ожирения на функциональное состояние УЛП способны выявить иные методы исследования, например, speckle-tracking эхокардиография.

Изучение деформации миокарда УЛП при выполнении ЧП-ЭхоКГ – технически сложная, но решаемая задача. Однако информативность показателей деформации, полученных на фоне ФП, вызывает большие сомнения. Между тем связанные с ФП нарушения деформации миокарда могут быть выявлены и на фоне синусового ритма, а изменения, присущие левому предсердию в целом, могут быть экстраполированы и на его анатомическую часть, то есть на УЛП.

Учитывая сказанное, мы сочли целесообразным изучить взаимосвязь между эпикардиальным ожирением и состоянием деформации миокарда левого предсердия на фоне синусового ритма у больных персистирующей ФП.

8.1 Характеристика обследованных больных

Для изучения взаимосвязи между количеством эпикардиального жира и структурно-функциональным состоянием левого предсердия в исследование включены 85 больных персистирующей ФП, у которых при ЧП-ЭхоКГ, проводимой перед планируемой кардиоверсией, была измерена толщина МПП и кумадинова гребня, а при ТТ-ЭхоКГ, выполненной после успешного восстановления синусового ритма, определены показатели деформации миокарда левого предсердия.

С целью формирования максимально однородной по структурно-функциональному состоянию левого желудочка сердца группы в исследование включались только больные АГ, у которых

- 1) имелась ГЛЖ, то есть ИММЛЖ превышал 115 г/м^2 у мужчин и 95 г/м^2 у женщин;
- 2) ФВ левого желудочка была не ниже 50 %;
- 3) не было сопутствующих заболеваний, за исключением сахарного диабета 2-го типа.

Из исследования были исключены пациенты, у которых на момент проведения ТТ-ЭхоКГ (через 4–5 дней после восстановления синусового ритма) сохранялся стеноз левого предсердия. Характеристика обследованных больных представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Характеристика обследованных больных

Показатель	Значение
Число больных	85
Возраст, лет	64,0 [59,8; 70,0]
Мужчины, n (%)	52 (61,2)
Ожирение, n (%)	38 (44,7)
Сахарный диабет, n (%)	20 (23,5)
ИМТ, кг/м^2	29,4 [27,0; 33,7]
Толщина ПЖЖ, мм	8,40 [7,80; 9,85]
Толщина ЛПЖ, мм	8,15 [6,89; 9,00]
ИММЛЖ, г/м^2	$126,5 \pm 15,3$
E/e'	$11,2 \pm 3,15$
ИОЛП, мл/м^2	$43,2 \pm 9,02$
Стрейн резервуара, %	19,0 [17,0; 21,0]
МДЛП, %	2,670 [2,110; 3,163]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q₁; Q₃], среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$, абсолютного и относительного числа носителей признака – n (%). АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АК – антагонисты кальция, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИМТ – индекс массы тела, ПЖЖ – правожелудочковый жир, ЛПЖ – левопредсердный жир, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' – отношение скорости раннего трансмитрального кровотока к скорости смещения кольца митрального клапана, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия

Как следует из представленных в таблице данных, демографические и антропометрические характеристики включенных в эту выборку пациентов практически не отличались от показателей всей совокупности больных персистирующей ФП, обследованных в клинике Тверского ГМУ в 2019–2022 годах (см. таблица 19).

8.2 Сравнение тертильных групп

В зависимости от толщины ЛПЖ пациенты были разделены на три тертильные группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов с толщиной ЛПЖ от 5,60 до 7,15 мм, во 2-ю (29 пациентов) – от 7,20 до 8,90 мм, в 3-ю (27 пациентов) – от 8,95 до 10,85 мм. Выделенные группы оказались сопоставимы по половому составу, распространенности ожирения и сахарного диабета, а также по продолжительности диагностированной ФП, однако больные 1-й группы в среднем были младше, чем в двух других группах и имели менее продолжительный гипертензивный анамнез (таблица 26). Все больные получали комбинированную антигипертензивную терапию, как правило, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензина II. Пациенты 1-й группы реже, чем в других группах получали диуретики, частота назначения других антигипертензивных средств практически не различалась. При этом эффективность лечения, судя по уровню артериального давления на момент обследования, во 2-й группе была ниже, чем в других выделенных группах.

Средние значения оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc в выделенных группах не различались, однако доля лиц с высоким риском инсульта в 1-й группе была существенно ниже, чем в двух других. Все больные на момент обследования получали антикоагулянтную терапию: больные с высоким риском инсульта – постоянную, остальные – назначенную для подготовки к проведению кардиоверсии. Большинство пациентов (94,1 %) получали прямые оральные антикоагулянты – апиксабан (51 пациент), ривароксабан (28) или дабигатран (1).

Таблица 30 – Характеристика больных в тертильных группах, выделенных в зависимости от толщины левопредсердного жира

Показатель	Группа			p
	1-я (n = 29) ЛПЖ 5,60–7,15 мм	2-я (n = 29) ЛПЖ 7,20–8,90 мм	3-я (n = 27) ЛПЖ 8,95–10,85 мм	
Возраст, лет	60,0 [57,5; 65,3]	68,0 [62,5; 72,0] ¹	66,0 [61,3; 70,0] ¹	0,0082
Мужчин, n (%)	16 (55,2)	17 (58,6)	19 (70,4)	0,4769
Ожирение, n (%)	11 (37,9)	14 (48,3)	13 (48,1)	0,6645
Диабет, n (%)	5 (17,2)	7 (24,1)	8 (29,6)	0,5484
Анамнез АГ, лет	6,00 [3,75; 8,00]	8,00 [6,00; 12,0]	8,00 [5,00; 10,0]	0,0170
ИАПФ/БРА, n (%)	28 (96,6)	29 (100,0)	27 (100,0)	0,3764
Диуретики, n (%)	15 (51,7)	23 (79,3)	22 (81,5)	0,0226
АК, n (%)	13 (44,8)	15 (51,7)	10 (37,0)	0,5432
БАБ, n (%)	22 (75,9)	22 (75,9)	17 (63,0)	0,4693
Целевое АД, n (%)	21 (72,4)	12 (41,4)	17 (63,0)	0,0487
Анамнез ФП, мес.	12,0 [3,00; 24,0]	11,0 [3,50; 54,5]	7,00 [2,00; 24,0]	0,5408
СНА ₂ DS ₂ -VASC, баллы	2,00 [1,00; 2,25]	3,00 [1,75; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,1809
Высокий риск, n (%)	11 (37,9)	21 (72,4)	17 (63,0)	0,0233
ПОАК, n (%)	28 (96,6)	26 (89,7)	26 (96,3)	0,4527
ИМТ, кг/м ²	28,7 [26,4; 33,7]	29,8 [26,5; 33,3]	29,9 [28,0; 34,8]	0,4650
ПЖЖ, мм	8,00 [7,03; 8,88]	8,80 [7,88; 10,0]	9,10 [8,13; 10,2]	0,0038
ЛПЖ, мм	6,50 [6,15; 6,91]	8,15 [7,78; 8,61]	9,40 [9,01; 9,64]	<0,0001

Показатель	Группа			p
	1-я (n = 29) ЛПЖ 5,60–7,15 мм	2-я (n = 29) ЛПЖ 7,20–8,90 мм	3-я (n = 27) ЛПЖ 8,95–10,85 мм	
ИММЛЖ, г/м ²	118,1 (113,8–122,4)	128,6 (122,8–134,5)	133,4 (127,3–139,4)	<0,001
E/e'	10,8 (9,58–12,0)	10,9 (9,92–11,9)	11,9 (10,5–13,4)	<0,001
ИОЛП, мл/м ²	39,4 (36,8–42,0)	46,9 (43,4–50,4)	43,1 (39,4–46,9)	<0,001
Стрейн, %	20,0 [19,0; 24,0]	18,0 [16,0; 21,0]	17,0 [15,3; 18,4]	<0,0001
МДЛП, %	2,10 [1,90; 2,22]	2,79 [2,31; 3,14]	3,04 [2,74; 3,67]	<0,0001
<p>Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q1; Q3], среднего и 95 % доверительного интервала – M (95 % ДИ), абсолютного и относительного числа носителей признака – n (%). АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АК – антагонисты кальция, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ЛПЖ – левопредсердный жир, МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия, ПЖЖ – правожелудочковый жир, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, E/e' – давление наполнения левого желудочка, CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска инсульта.</p>				

Как следует из представленных в таблице 26 данных, увеличение толщины ЛПЖ не ассоциируется с изменением ИМТ, но сопровождается увеличением толщины ПЖЖ (рисунок 62).

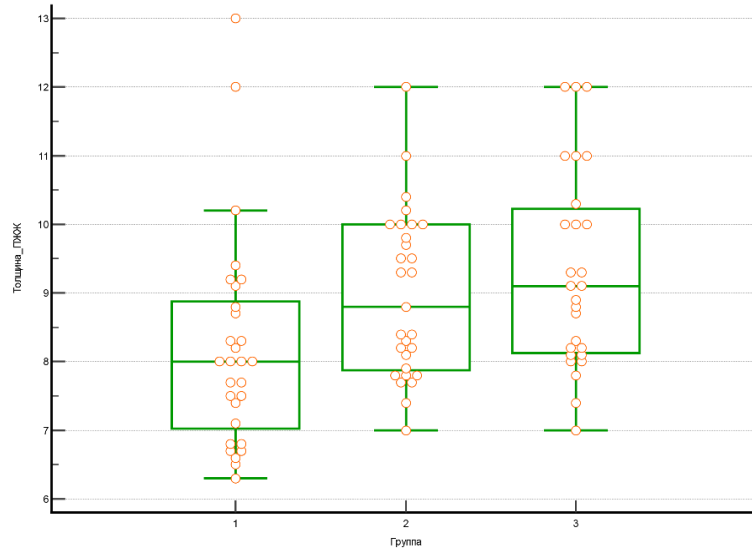


Рисунок 62 – Толщина правожелудочкового жира (ПЖЖ) в тертильных группах, выделенных в зависимости от толщины левопредсердного жира

Наряду с этим от 1-й группы к 3-й закономерно возрастают ИММЛЖ и МДЛП (рисунок 63), а стрейн левого предсердия в фазу резервуара столь же закономерно снижается (рисунок 64).

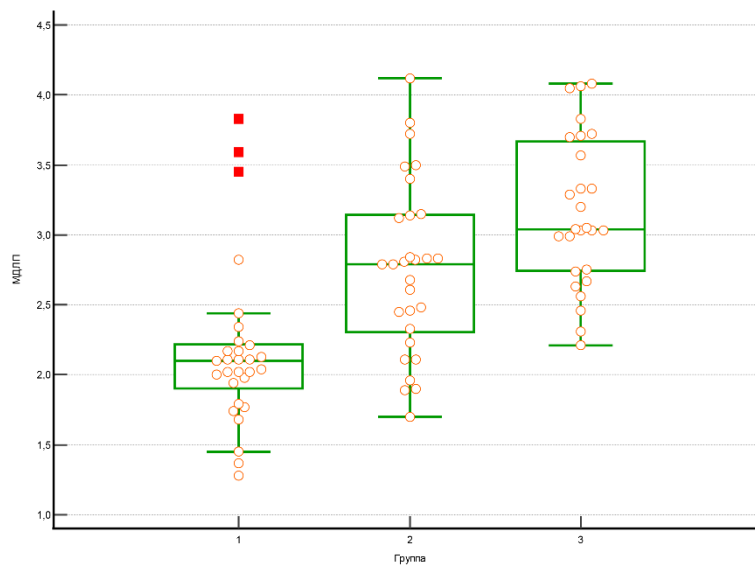


Рисунок 63 – Механическая дисперсия левого предсердия (МДЛП) в тертильных группах, выделенных в зависимости от толщины левопредсердного жира

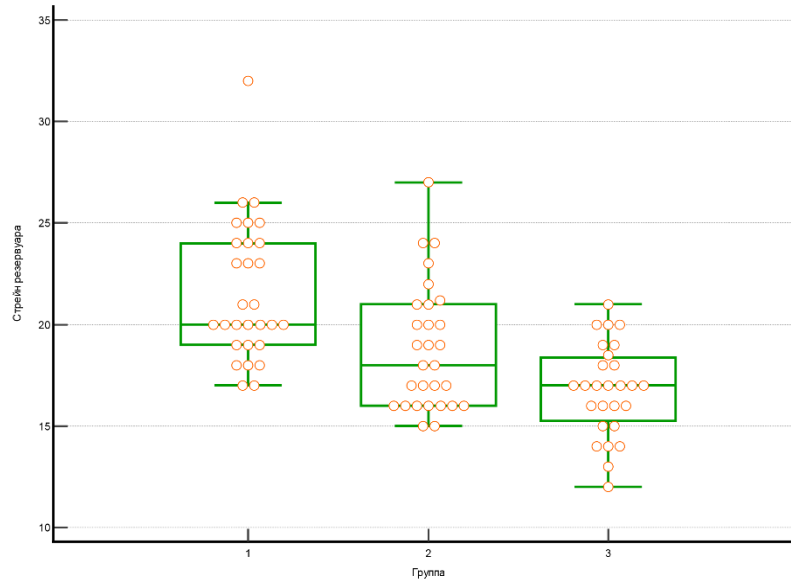


Рисунок 64 – Стрейн резервуара в тертильных группах, выделенных в зависимости от толщины левопредсердного жира

Во 2-й и 3-й группах ИОЛП в среднем был больше, чем в 1-й группе, при том, что давление наполнения левого желудочка (E/e') в выделенных группах статистически значимо не различалось.

Таким образом, сравнение тертильных групп показало, что увеличение толщины ЛПЖ ассоциируется с увеличением толщины ПЖЖ, возрастанием ИММЛЖ и МДЛП и снижением стрейна левого предсердия в фазу резервуара.

8.3 Анализ парной корреляции и множественной линейной регрессии

Корреляционный анализ рангов Спирмена подтвердил наличие статистически значимых связей толщины ЛПЖ с толщиной ПЖЖ ($r_s = 0,338$; $p = 0,0015$) и с ИММЛЖ ($r = 0,400$; $p = 0,0001$), однако наиболее тесной оказалась связь толщины ЛПЖ со стрейном резервуара ($r_s = -0,565$; $p < 0,0001$; рисунок 65) и с МДЛП ($r_s = 0,636$; $p < 0,0001$; рисунок 66). Увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм ассоциируется со снижением стрейна на 1,5260 (1,0226–2,0293) % и возрастанием МДЛП на 0,3408 (0,2461–0,4355) %. Статистически значимой связи между толщиной ЛПЖ и ИМТ выявлено не было ($r_s = 0,143$; $p = 0,1909$).

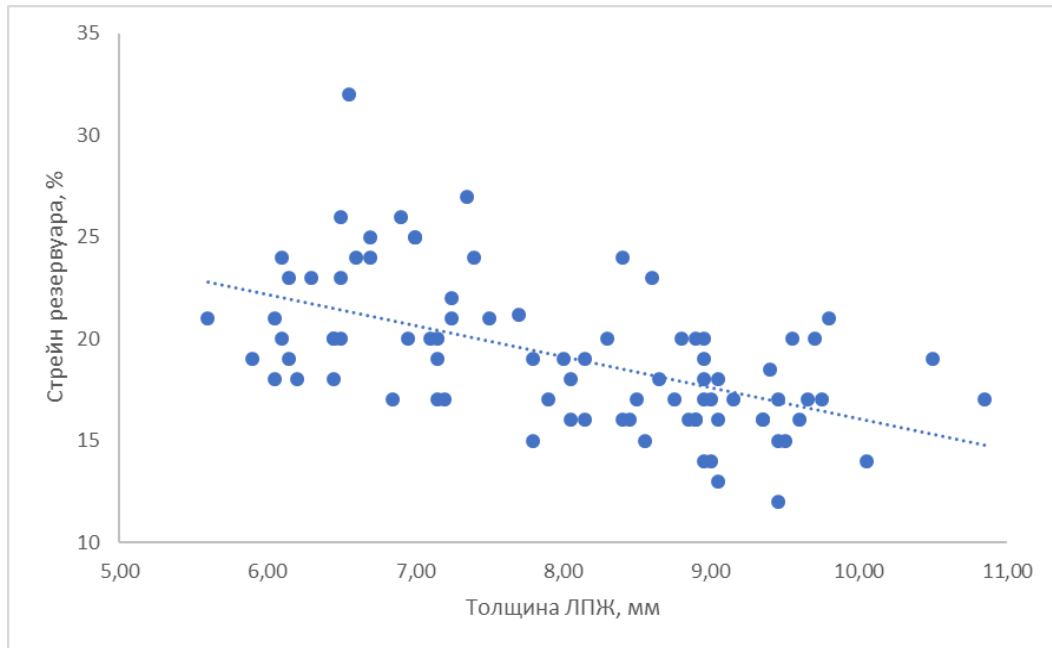


Рисунок 65 – Диаграмма рассеяния, отражающая взаимосвязь между толщиной левопредсердного жира (ЛПЖ) и стрейном левого предсердия в фазу резервуара

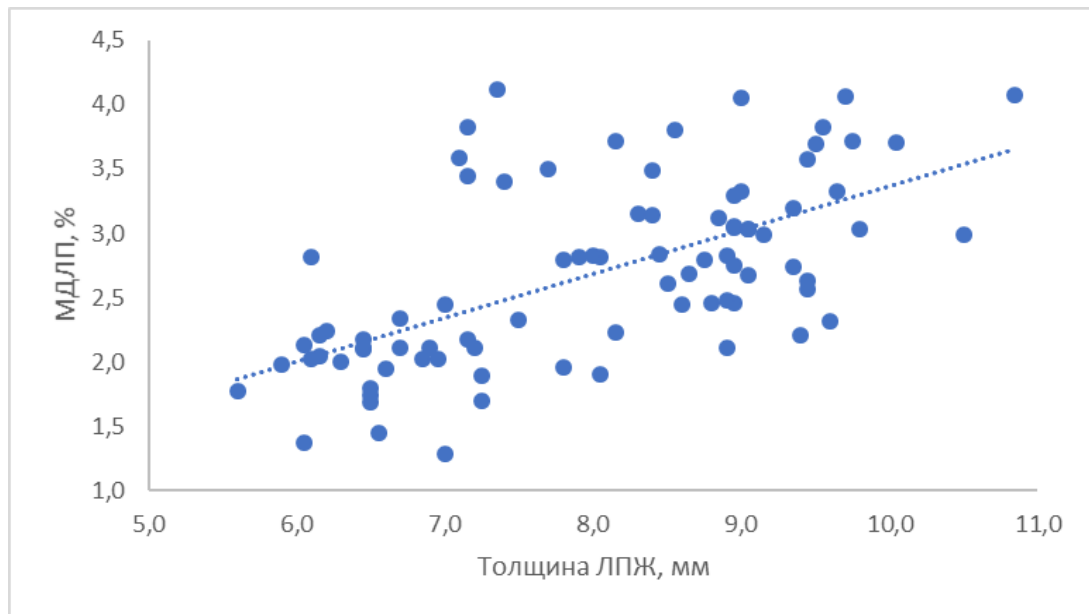


Рисунок 66 – Диаграмма рассеяния, отражающая взаимосвязь между толщиной левопредсердного жира (ЛПЖ) и механической дисперсией левого предсердия (МДЛП)

Таким образом, увеличение толщины ЛПЖ ассоциируется с изменением целого ряда показателей, отражающих как клинический статус пациента, так со-

стояние левых отделов сердца. Для выявления наиболее значимых взаимосвязей выполнен анализ множественной линейной регрессии (таблица 31), в который включены демографические характеристики пациента (пол, возраст), показатели жировоголожения (ИМТ, толщина ПЖЖ) и структурно-функционального состояния левого желудочка (ИММЛЖ, E/e') и левого предсердия (ИОЛП, стрейн резервуара, МДЛП).

Таблица 31 – Результаты анализа множественной линейной регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – толщина ЛПЖ		
	b	SE	p
Мужской пол	0,0978	0,2895	0,7366
Возраст, лет	0,0052	0,0129	0,6895
ИМТ, кг/м ²	-0,00002	0,0199	0,9993
Толщина ПЖЖ, мм	0,0901	0,0754	0,2359
ИММЛЖ, г/м ²	0,0181	0,0093	0,0546
E/e'	-0,0619	0,0395	0,1217
ИОЛП, мл/м ²	0,0001	0,0131	0,9951
Стрейн резервуара, %	-0,1307	0,0372	0,0008
МДЛП, %	0,7433	0,1586	<0,0001
Константа	5,7177	–	–
Для модели	$p < 0,0001; R^2 = 0,5706$		
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SEb – стандартная ошибка коэффициента, R ² – коэффициент детерминации, E/e' – давление наполнения левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ЛПЖ – левопредсердный жир, МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия, ПЖЖ – правожелудочковый жир.			

Как следует из представленных в таблице данных, независимое статистически значимое влияние на толщину ЛПЖ продемонстрировали только стрейн резервуара и МДЛП. Увеличение стрейна резервуара на 1 % ассоциируется со снижением толщины ЛПЖ на 0,1307 мм, а увеличение МДЛП на 1 % – с возрастанием толщины ЛПЖ на 0,7433 мм.

Аналогичный анализ был выполнен для выявления факторов, оказывающих независимое влияние на МДЛП (таблица 32). Единственным независимым факто-

ром, статистически значимо влияющим на МДЛП, оказалась толщина ЛПЖ, увеличение которой на 1 мм ассоциируется с возрастанием МДЛП на 0,3049 %.

Таблица 32 – Результаты анализа множественной линейной регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – МДЛП		
	b	SE	p
Мужской пол	-0,2851	0,1826	0,1227
Возраст, лет	-0,0026	0,0083	0,7571
ИМТ, кг/м ²	0,0116	0,0127	0,3634
Толщина ПЖЖ, мм	-0,0303	0,0486	0,5351
Толщина ЛПЖ, мм	0,3049	0,0650	<0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	0,0064	0,0061	0,2968
Е/е'	-0,0249	0,0256	0,3332
ИОЛП, мл/м ²	-0,0055	0,0084	0,5146
Стрейн резервуара, %	-0,0223	0,0256	0,3860
Константа	0,6334	–	–
Для модели	p < 0,0001; R ² = 0,4214		
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SEb – стандартная ошибка коэффициента, R ² – коэффициент детерминации, Е/е' – давление наполнения левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ЛПЖ – левопредсердный жир, МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия, ПЖЖ – правожелудочковый жир.			

Независимое статистически значимое влияние на стрейн левого предсердия в фазу резервуара оказывают возраст пациента, толщина ЛПЖ и давление наполнения левого желудочка (таблица 33). Увеличение возраста на 1 год ассоциируется со снижением стрейна резервуара на 0,0804 %, увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм – со снижением стрейна резервуара на 1,0807 %, а возрастание отношения Е/е' на единицу – со снижением стрейна на 0,3396 %.

Таблица 33 – Результаты анализа множественной линейной регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – стрейн резервуара		
	b	SE	p
Мужской пол	0,0812	0,8333	0,9226
Возраст, лет	-0,0804	0,0361	0,0288
ИМТ, кг/м ²	-0,0103	0,0574	0,8575
Толщина ПЖЖ, мм	-0,2163	0,2176	0,3234
Толщина ЛПЖ, мм	-1,0807	0,3078	0,0008
ИММЛЖ, г/м ²	0,0001	0,0274	0,9984
E/e'	-0,3396	0,1087	0,0025
ИОЛП, мл/м ²	-0,0400	0,0374	0,2893
МДЛП, %	-0,4499	0,5160	0,3860
Константа	41,7954	–	–
Для модели	p < 0,0001; R ² = 0,5354		
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SEb – стандартная ошибка коэффициента, R ² – коэффициент детерминации, E/e' – давление наполнения левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ЛПЖ – левопредсердный жир, МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия, ПЖЖ – правожелудочковый жир.			

Заключение к главе 8

У больных персистирующей ФП увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм ассоциируется со снижением стрейна на 1,5260 (1,0226–2,0293) % и возрастанием МДЛП на 0,3408 (0,2461–0,4355) %.

ГЛАВА 9. COVID-19 И ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Настоящее исследование отчасти совпало с пандемией COVID-19, за время которой, по данным Всемирной организации здравоохранения, коронавирусную инфекцию перенесли более 21 млн. (14,5 %) жителей России. Немалую часть переболевших COVID-19 составляют лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе больные ФП [33, 62]. В период с 1 января 2020 года по 30 июня 2022 года в исследование было включено 469 больных персистирующей ФП, из которых 131 (27,9 %) пациент перенес коронавирусную инфекцию.

9.1 Характеристика обследованных больных

Возраст обследованных больных варьировал от 23 до 88 лет, но подавляющее большинство пациентов (89,1 %) относились к категории лиц среднего или пожилого возраста (45–74 года). Среди обследованных преобладали мужчины, у большинства пациентов имелась сопутствующая АГ, у половины – ожирение, у каждого пятого – сахарный диабет (таблица 34). Значительно реже встречались ИБС и застойная ХСН. Высокая оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (более 1 балла у мужчин и более 2 баллов у женщин) отмечалась более чем у половины обследованных пациентов. Все пациенты не менее трех недель до ЧПЭхоКГ получали адекватную антикоагулянтную терапию, в подавляющем большинстве случаев (92,1 %) – прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК). Тромб в УЛП при ЧПЭхоКГ был выявлен у 39 (8,3 %) пациентов.

Таблица 34 – Характеристика обследованных больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий

Показатель	Значение
Число больных	469
Возраст, лет	64,0 [58,0; 70,0]
Мужчины, n (%)	269 (57,4)
Ожирение, n (%)	231 (49,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	325 (69,3)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	56 (11,9)
Застойная ХСН, n (%)	36 (7,7)
Сахарный диабет, n (%)	91 (19,4)
Высокий риск инсульта, n (%)	241 (52,5)
Перенесенный COVID-19, n (%)	131 (27,9)
Пароксизм, дней	67,0 [28,0; 117,0]
Терапия ПОАК, n (%)	432 (92,1)
Тромб в УЛП, n (%)	39 (8,3)
Кровоток в УЛП, см/с	31,0 [24; 40]
ФСЭК III–IV степени, n (%)	20 (4,3)
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q ₁ ; Q ₃] или абсолютного и относительно числа носителей признака – n (%). ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия, ФСЭК — феномен спонтанного эхоконтрастирования.	

9.2 Особенности больных персистирующей фибрилляцией предсердий, перенесших COVID-19

Между больными персистирующей ФП, перенесшими и не болевшими COVID-19, не выявлено статистически значимых различий по возрасту, распространенности ожирения, сопутствующей АГ, ИБС и застойной ХСН, а также доле лиц, получавших терапию ПОАК. Однако среди больных, перенесших COVID-19, было существенно меньше мужчин, но больше лиц с сопутствующим сахарным диабетом и высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (таблица 35).

Таблица 35 – Характеристика обследованных больных персистирующей фибрилляцией предсердий, перенесших и не болевших COVID-19

Показатель	Перенесенный COVID-19		p
	Нет (n = 338)	Да (n = 131)	
Возраст, лет	64,0 [58,0; 70,0]	64,0 [58,0; 71,0]	0,7687
Мужчины, n (%)	203 (60,1)	66 (50,4)	0,0616
Ожирение, n (%)	165 (48,8)	66 (50,4)	0,8370
АГ, n (%)	235 (69,5)	90 (68,7)	0,9112
ИБС, n (%)	40 (11,8)	16 (12,2)	0,8754
Застойная ХСН, n (%)	26 (7,7)	10 (7,6)	1,0000
Сахарный диабет, n (%)	56 (16,6)	35 (26,7)	0,0186
Высокий риск, n (%)	162 (47,9)	79 (60,3)	0,0386
Пароксизм, дней	56,0 [18,8; 110,3]	88,0 [68,0; 160,3]	<0,0001
Терапия ПОАК, n (%)	308 (91,1)	124 (94,7)	0,2534
Тромб в УЛП, n (%)	20 (5,9)	19 (14,5)	0,0045
Кровоток в УЛП, см/с	31,0 [24,0; 40,0]	31,0 [25,0; 37,8]	0,9800
ФСЭК 3–4, n (%)	15 (4,4)	5 (3,8)	1,0000
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q1; Q3] или абсолютного и относительно числа носителей признака – n (%). АГ – артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия, ФСЭК — феномен спонтанного эхоконтрастирования.			

Продолжительность пароксизма у перенесших COVID-19 пациентов в среднем была на месяц больше, чем в альтернативной группе. Тромбоз УЛП у постковидных пациентов отмечался в 2,451 (1,352–4,442) раза чаще, чем у пациентов, не болевших COVID-19. При этом средняя скорость изгнания крови из УЛП и распространенность ФСЭК III–IV степени не различалась.

Следует отметить, что при отсутствии тромба в УЛП скорость изгнания крови из него у не болевших и у перенесших COVID-19 пациентов также не различалась, равняясь, соответственно 32,5 [25,0; 41,0] и 31,5 [26,0; 39,0] см/с, $p = 0,8756$ (рисунок 67).

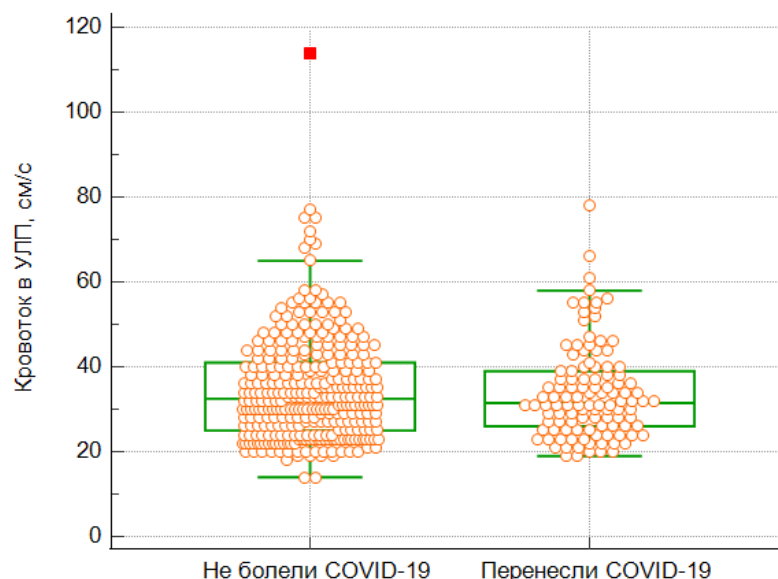


Рисунок 67 – Скорость кровотока в УЛП при отсутствии в нем тромба у пациентов, не болевших и перенесших COVID-19

Таким образом, отличительными особенностями перенесших COVID-19 пациентов были более высокая распространенность сахарного диабета, высокого риск инсульта тромбоза УЛП, а также большая, по сравнению с альтернативной группой, продолжительность последнего пароксизма ФП. Представленные данные порождают закономерный вопрос о характере причинно-следственных отношений между перечисленными переменными.

9.3 Сахарный диабет и высокий риск инсульта – факторы риска COVID-19 у больных персистирующей фибрилляцией предсердий

Высокая распространенность сахарного диабета среди перенесших коронавирусную болезнь ФП позволяет рассматривать сахарный диабет в качестве фактора риска заболевания COVID-19. У больных персистирующей ФП сопутствующий сахарный диабет повышает шансы заражения коронавирусной инфекцией в 1,836 (95 % ДИ 1,134–2,972) раза ($p = 0,0134$). Высокий риск инсульта повышает эти шансы в 1,557 (1,032–2,349) раза ($p = 0,0350$), что можно объяснить участием в оценке риска инсульта таких факторов, как пожилой возраст и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, которые относятся к факторам риска COVID-19.

При этом, по данным настоящего исследования, ни сахарный диабет, ни высокий риск инсульта нельзя рассматривать в качестве факторов риска тромбоза УЛП, поскольку отношение шансов выявления тромба у больных персистирующей ФП с сопутствующим сахарным диабетом и без такового равно 1,975 (0,959–4,067; $p = 0,0649$), а у больных с высоким и невысоким риском – 1,899 (0,925–3,896; $p = 0,0804$).

Продолжительность последнего пароксизма ФП также не оказывала статистически значимого влияния на вероятность выявления тромба в УЛП ни в группе обследованных пациентов в целом (рисунок 68 слева), ни в подгруппах пациентов, не болевших и перенесших COVID-19 (рисунок 68 справа).

В целом по группе обследованных больных площадь под кривой ошибок (AUC) равнялась 0,581 (95 % ДИ 0,534–0,628, $p = 0,0720$), а подгруппах больных, не болевших и перенесших COVID-19, – 0,560 (0,507–0,613; $p = 0,3043$) и 0,556 (0,446–0,661; $p = 0,4679$).

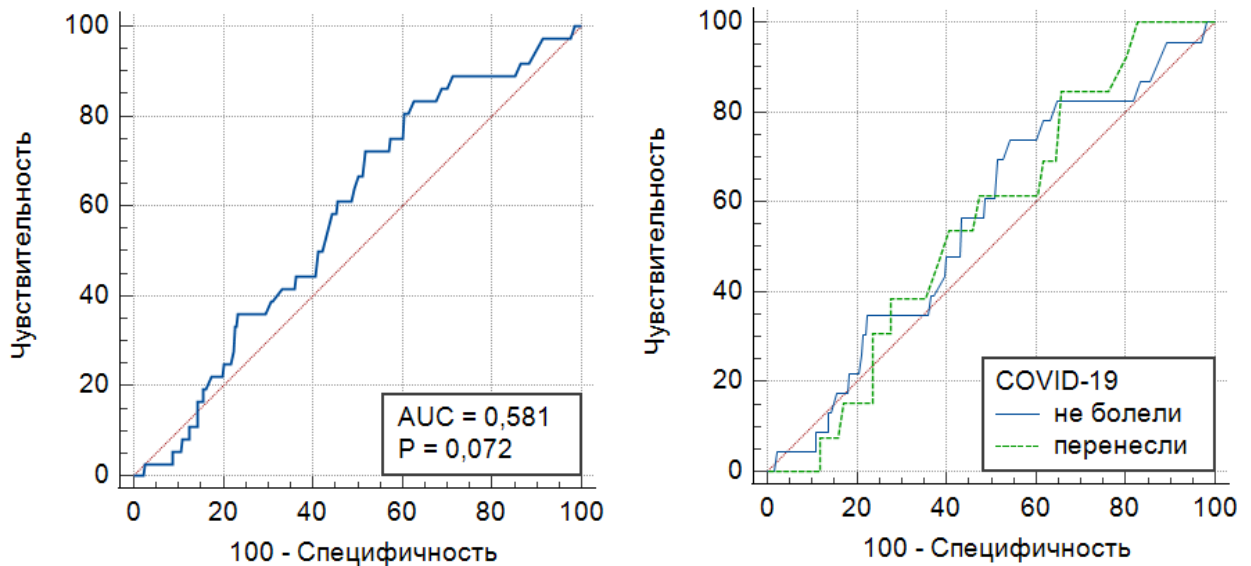


Рисунок 68 – ROC-кривые, демонстрирующие отсутствие влияния продолжительности пароксизма ФП на вероятность выявления тромба в УЛП в целом по группе обследованных (слева) и в подгруппах пациентов, не болевших и перенесших COVID-19 (справа)

Таким образом, сахарный диабет и высокая оценка риска инсульта у больных персистирующей ФП служат факторами риска заражения коронавирусной инфекцией, но не являются факторами риска тромбоза УЛП. Продолжительность последнего пароксизма ФП также не может рассматриваться в качестве фактора риска предсердного тромбообразования ни у больных ФП, перенесших COVID-19, ни у больных, не переносивших эту инфекцию.

9.4 COVID-19 – фактор риска тромбоза ушка левого предсердия

Анализ множественной логистической регрессии, выполненный методом одномоментного введения в модель всех независимых переменных, показал, что только перенесенный COVID-19 оказывает независимое статистически значимое влияние на шансы выявления тромба в УЛП (таблица 36).

Таблица 36 – Результаты множественной логистической регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромбоз УЛП			
	$b \pm SE$	p	ОШ = e^b	95 % ДИ для ОШ
COVID-19	1,0533 ± 0,3635	0,0038	2,8673	1,4062–5,8463
АГ	-0,2820 ± 0,5195	0,5872	0,7542	0,2724–2,0881
Возраст	-0,0063 ± 0,0217	0,7696	0,9936	0,9521–1,0370
Высокий риск	0,5160 ± 0,5581	0,3552	1,6754	0,5610–5,0030
ИБС	0,0093 ± 0,5593	0,9867	1,0094	0,3373–3,0209
Ожирение	-0,4211 ± 0,3987	0,2909	0,6563	0,3004–1,4339
Прием ПОАК	-0,6416 ± 0,6052	0,2891	0,5264	0,1607–1,7241
Мужской пол	-0,3388 ± 0,4071	0,4053	0,7126	0,3208–1,5827
Диабет	0,4146 ± 0,4715	0,3793	1,5138	0,6007–3,8147
Застойная ХСН	0,8861 ± 0,5805	0,1269	2,4259	0,7775–7,5690
Константа	-1,8138 ± 1,5524	0,2427	–	–
Для модели	$p = 0,0400$; $R^2 = 0,09599$; $AUC = 0,705$ (0,661–0,746)			
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ доверительный интервал, R^2 – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.				

При выполнении анализа методом последовательного исключения независимых переменных, наряду с влиянием перенесенного COVID-19 на шансы выявления тромба в УЛП было выявлено независимое и статистически значимое влияние ХСН (таблица 37). Другие учитываемые в настоящем исследовании факторы не продемонстрировали статистически значимого влияния на вероятность выявления тромбоза УЛП.

Таблица 37 – Результаты множественной логистической регрессии, выполненной методом последовательного исключения независимых переменных

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромбоз УЛП			
	$b \pm SE$	p	ОШ = e^b	95 % ДИ для ОШ
COVID-19	1,1494 ± 0,3540	0,0012	3,1565	1,5769–6,3182
Застойная ХСН	1,0081 ± 0,4970	0,0425	2,7406	1,0346–7,2598
Константа	-3,0274 ± 0,2636	<0,0001	–	–
Для модели	$p = 0,0011$; $R^2 = 0,06950$; $AUC = 0,662$ (0,617–0,706)			
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ доверительный интервал, R^2 – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.				

Регрессионная модель с двумя независимыми переменными обладает достаточно высокой статистической значимостью ($p = 0,0011$) и неплохими прогностическими возможностями: площадь под кривой ошибок (AUC) равна 0,662 (95 % ДИ 0,617–0,706).

Аналогичный анализ был выполнен в подгруппах пациентов, не болевших и перенесших COVID-19. В первом случае выявлено слабое, но статистически значимое влияние застойной ХСН на вероятность выявления тромба в УЛП: $AUC = 0,582$ (0,527–0,636), $p = 0,0405$, отношение шансов 4,042 (1,216–13,44), $p = 0,0227$. В группе больных, перенесших COVID-19, ни один из учитываемых в настоящем исследовании факторов не продемонстрировал статистически значимого влияния на вероятность предсердного тромбообразования. В частности, не было выявлено связи меж-

ду вероятностью тромбоза и тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции, оцениваемой по наличию и степени поражения легочной ткани.

Влияние ХСН на тромбообразование связано, по всей видимости, с более выраженным снижением скорости изгнания крови из УЛП. У больных без тромба в УЛП (430 пациентов) скорость изгнания крови из УЛП составила в среднем 32,0 [25,0; 40,0] см/с, причем у больных без ХСН (400 пациентов) она равнялась 33,0 [26,0; 40,0] см/с, а у больных с ХСН (30 пациентов) – 27,5 [23,0; 36,0] см/с ($p = 0,0430$).

Вопрос о механизме влияния коронавирусной инфекции на предсердное тромбообразования требует отдельного обсуждения, предпосылкой которого могут служить данные об особенностях тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 пациентов.

9.5 Особенности тромбоза ушка левого предсердия у перенесших COVID-9 больных персистирующей фибрилляцией предсердий

У больных персистирующей ФП, перенесших COVID-19, тромбы в УЛП не только чаще встречались (14,5 против 5,9 %, $p = 0,0045$), но и, в большинстве случаев, выглядели иначе, чем у больных без коронавирусной инфекции в анамнезе (рисунок 69 и 70). У пациентов, не болевших COVID-19, основание тромба, как правило, заполняло верхушку УЛП, а свободная часть находилась в его полости, образуя острый угол с его стенками (рисунок 69 а, б). При многосрезовой трехмерной эхокардиографии видно, что свободная часть тромба не прилегает к стенкам УЛП (рисунок 69 в). Такую ультразвуковую картину тромба в УЛП можно считать типичной для больных ФП.

У пациентов, перенесших COVID-19, тромб заполнял верхушку УЛП и распространялся к основанию УЛП, плотно прилегая к его стенкам (рисунок 70). Такой вариант тромбоза УЛП можно назвать пристеночным или атипичным. Атипичный характер носили 18 (94,7 %) из 19 тромбов, выявленных у перенесших COVID-19 больных, и лишь 5 (25,0 %) из 20 тромбов, выявленных у больных без коронавирусной инфекции в анамнезе ($p < 0,0001$).

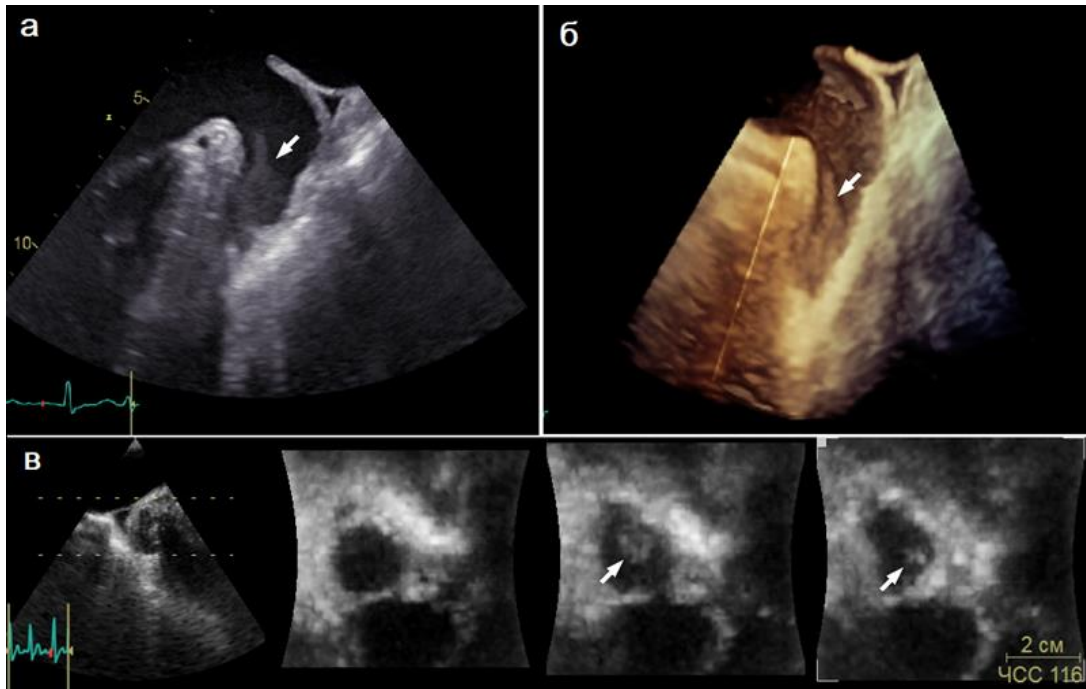


Рисунок 69 – Тромб УЛП (указан стрелкой) у пациента, не болевшего COVID-19 при двухмерной (а), трехмерной (б) и трехмерной многосрезовой (в) чреспищеводной эхокардиографии

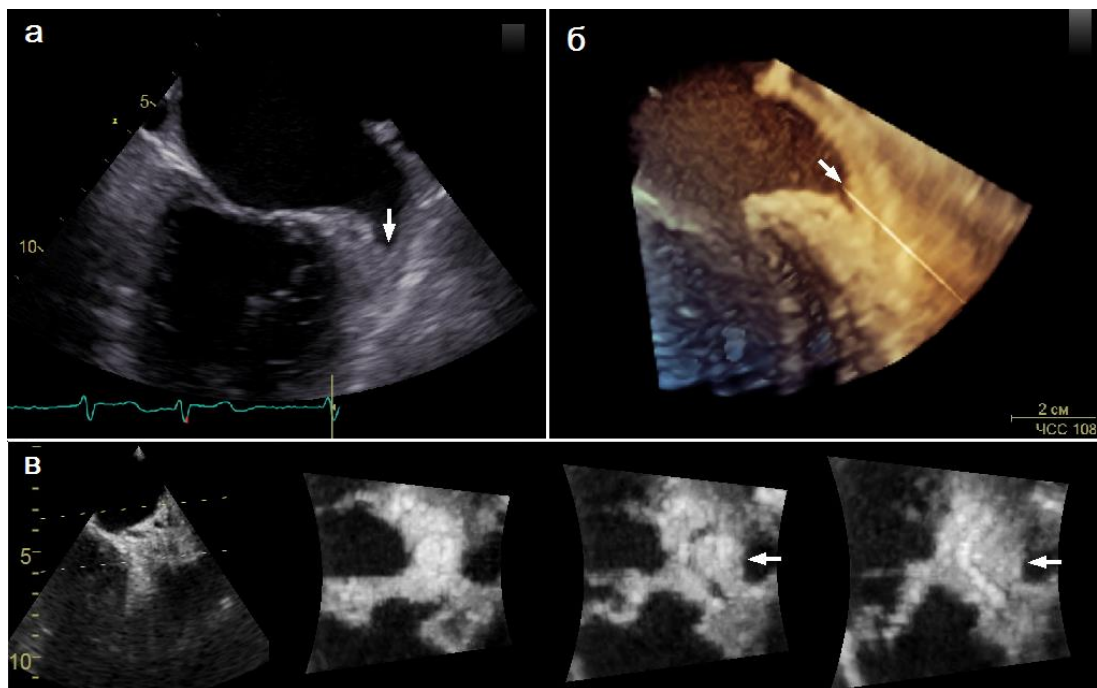


Рисунок 70 – Тромб УЛП (указан стрелкой) у пациента, перенесшего COVID-19 при двухмерной (а), трехмерной (б) и трехмерной многосрезовой (в) чреспищеводной эхокардиографии

Независимо от особенностей выявленного тромба, его наличие ассоциировалось со снижением скорости изгнания крови из УЛП (рисунок 71) и увеличением степени ФСЭК (рисунок 72).

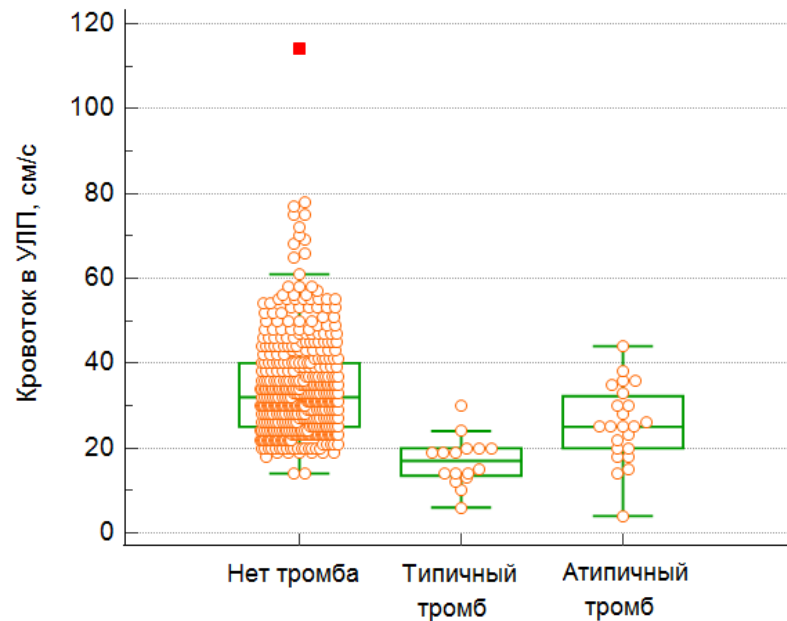


Рисунок 71 – Средняя скорость изгнания крови из УЛП при отсутствии в нем тромба и при наличии в УЛП типичного и атипичного тромба

Так, у больных без тромба в УЛП скорость изгнания крови из него равнялась в среднем 32,0 [25,0; 40,0] см/с, при наличии типичного тромба – 17,0 [13,5; 20,0] см/с, атипичного – 25,0 [20,0; 32,3] см/с (в обоих случаях $p < 0,0001$). При этом скорость изгнания крови из УЛП при наличии в нем атипичного тромба была статистически значимо больше, чем при наличии типичного тромба ($p = 0,0030$).

Как следует из представленных на рисунке 72 данных, у больных без тромба в УЛП чаще всего ФСЭК отсутствует (67,0 %), у больных с типичным тромбом доминирует ФСЭК высокой степени (62,5 %), а у больных с атипичным тромбом – ФСЭК невысокой степени (65,2 %; $p < 0,0001$).

Можно полагать, что связующим звеном между наличием и характером тромбоза, с одной стороны, и степенью ФСЭК, с другой, служит скорость изгнания крови из УЛП, что подтверждают результаты корреляционного анализа. Коэффициент корреляции рангов Спирмена между степенью ФСЭК и скоростью изгнания крови из УЛП равен -0,682 (95 % ДИ (-0,727)–(-0,630); $p < 0,0001$).

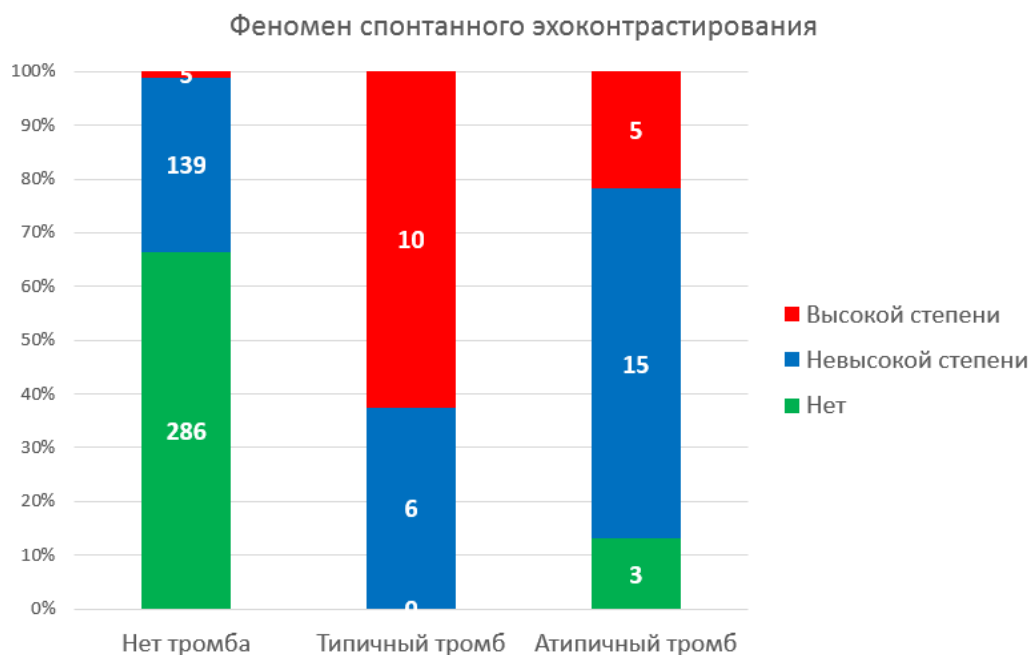


Рисунок 72 – Распределение пациентов в зависимости от наличия и характера тромбоза ушка левого предсердия и степени феномена спонтанного эхоконтрастирования

Таким образом, тромбоз УЛП ассоциируется со снижением скорости кровотока и возрастанием степени ФСЭК, причем при атипичном тромбе указанные изменения менее выраженные, чем при типичном.

9.6 Влияние пандемии COVID-19 на частоту выявления тромбов в ушке левого предсердия

Для изучения влияния пандемии COVID-19 на частоту выявления тромбов в УЛП было выделено 5 шестимесячных периодов включения больных в исследование: 1-й период – с 01.01.2020 года по 30.06.2020 года, 2-й – с 01.07.2020 года по 31.12.2020 года, 3-й – с 01.01.2021 года по 30.06.2021 года, 4-й – с 01.07.2021 года по 31.12.2021 года, 5-й – с 01.01.2022 года по 30.06.2022 года.

Как следует из представленных на рисунке 73 данных, первые пациенты, перенесшие COVID-19, появились во второй половине 2020 года (2-й период наблюдения) и в дальнейшем их число неуклонно увеличивалось. В первой половине 2022 года (5-й период) уже более половины обследованных пациентов имели COVID-19 в анамнезе.

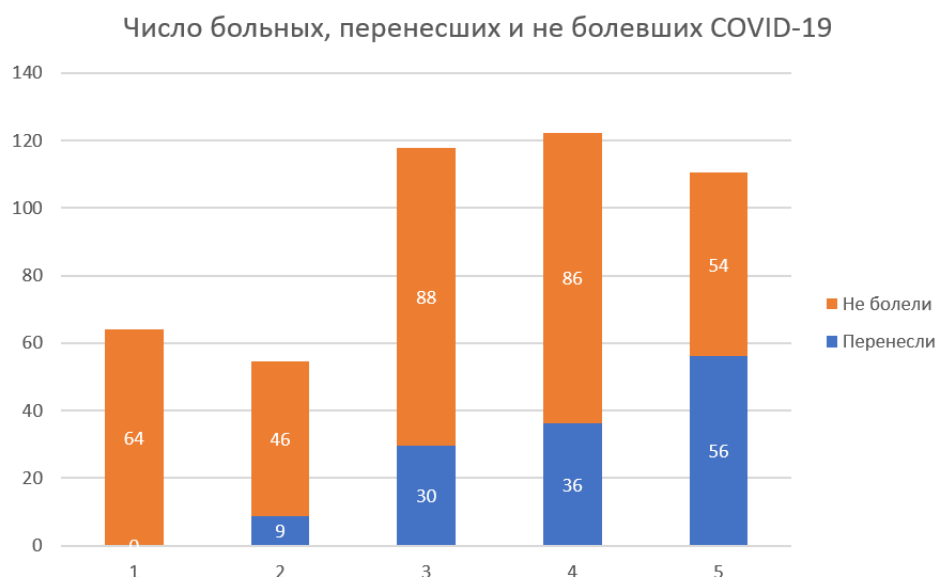


Рисунок 73 – Изменение на протяжении 5 полугодий числа обследованных больных персистирующей фибрилляцией предсердий, перенесших и не болевших COVID-19

Частота выявления тромбоза УЛП у больных, не болевших COVID-19, на протяжении пандемии существенно не менялась ($p = 0,6629$), варьируя в пределах 3,4–9,5 % (рисунок 74).

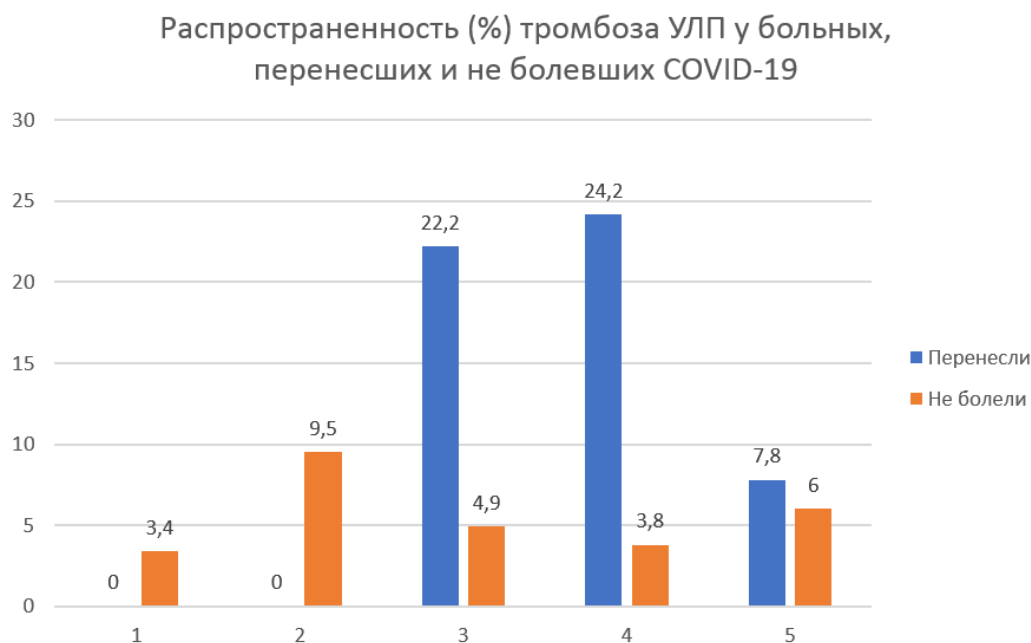


Рисунок 74 – Изменение на протяжении 5 полугодий частоты выявления тромбоза ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий, перенесших и не болевших COVID-19

У обследованных в 2021 году больных, перенесших COVID-19, частота выявления тромбоза УЛП составляла 23,3 %, более чем в пять раз превышая показатель больных, не болевших COVID-19 (4,38 %, $p = 0,0001$). Однако в первой половине 2022 года распространенность тромбоза у перенесших COVID-19 пациентов снизилась до 7,8 % ($p = 0,0514$) и практически сравнялась с показателем больных, не болевших COVID-19 (6 %, $p = 0,9783$).

Можно полагать, что резкое снижение в 2022 году распространенности тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 пациентов связано со сменой доминирующего штамма коронавируса. Пациенты, обследованные в 2021 году, были инфицированы исходным штаммом коронавируса, вызывавшим, как правило, тяжело протекающее заболевание с поражением легких и тромботическими осложнениями. Среди пациентов 2022 года преобладали, по-видимому, пациенты, инфицированные омикроном – вариантом коронавируса, более контагиозным, но вызывающим менее тяжелое заболевание.

9.7 Время растворения типичных и атипичных тромбов ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий

Тромб в УЛП был выявлен у 20 (5,9 %) из 338 пациентов, не болевших COVID-19, и у 19 (14,5 %) из 131 пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию ($p = 0,0045$). При этом у больных ФП, не переносивших коронавирусной инфекции, 15 (75 %) из 20 выявленных тромбов были типичными, то есть флотирующими в полости УЛП. У пациентов, перенесших COVID-19, 18 (94,7 %) из 19 выявленных тромбов плотно прилегли к стенкам УЛП, что позволило назвать их пристеночными или атипичными.

Больные с типичным и атипичным тромбозом УЛП были сопоставимы по всем клиническим показателям, кроме распространенности АГ и перенесенного COVID-19 (таблица 38).

Таблица 38 – Характеристика больных персистирующей фибрилляцией с типичным и атипичным тромбозом ушка левого предсердия

Показатель	Тромбоз УЛП	р	типичный (n = 16)
Возраст, лет		64,5 [62,0; 69,0]	64,0 [58,7 –71,3]
Мужчины, n (%)		6 (37,5)	12 (52,2)
Ожирение, n (%)		9 (56,2)	8 (34,8)
АГ, n (%)		14 (87,5)	13 (56,5)
ИБС, n (%)		2 (12,5)	5 (21,7)
Застойная ХСН, n (%)		2 (12,5)	4 (17,4)
Сахарный диабет, n (%)		4 (25,0)	8 (34,8)
COVID-19, n (%)		1 (6,2)	18 (78,3)
Высокий риск, n (%)		9 (64,3)	15 (68,2)
Терапия ПОАК, n (%)		14 (87,5)	20 (87,0)
Кровоток в УЛП, см/с		17,0 [13,5; 20,0]	25,0 [20,0; 32,3]
ФСЭК 3–4, n (%)		10 (62,5)	5 (21,7)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала или абсолютного и относительно числа носителей признака. АГ – артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия, СЭК — феномен спонтанного эхоконтрастирования.

АГ у больных с атипичным тромбозом встречалась несколько реже, а перенесенный COVID-19 значительной чаще, чем у больных с типичным тромбом в УЛП. По данным ЧПЭхоКГ, при атипичном тромбозе УЛП скорость изгнания крови из него была на 9,0 (4,0–14,0) см/с выше, а распространенность ФСЭК высокой степени в 2,875 (1,213–6,817) раза ниже, чем при типичном тромбозе УЛП.

Согласно действующим рекомендациям, в случае выявления тромба в УЛП пациенту следует продолжить прием ранее назначенных антикоагулянтов и через 3–5 недель выполнить повторную ЧПЭхоКГ. Повторные чреспищеводные исследования (от 1 до 5) были выполнены 29 из 39 больных с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП, в том числе 13 больным с типичным и 16 больным с атипичным тромбом.

Анализ Каплана – Майера показал, что для растворения половины выявленных тромбов требуется в среднем (медиана) 42,0 (95 % ДИ 35,0–68,0) дня. Причем атипичные тромбы растворяются быстрее, чем типичные (рисунок 75).

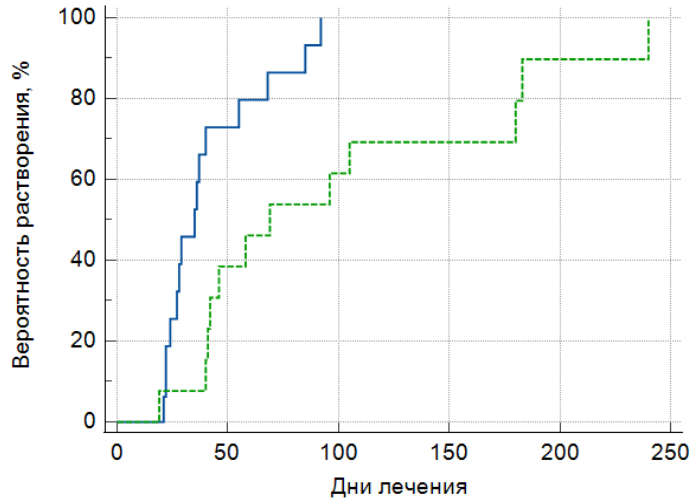


Рисунок 75 – Кривые Каплана-Майера, отражающие вероятность растворения на фоне антикоагулянтной терапии типичных и атипичных тромбов в ушке левого предсердия

Медиана растворения атипичных тромбов составила 35,0 (24,0–55,0) дней против 69,0 (41,0–180,0) дней для типичных тромбов ($p = 0,0018$). Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что при равной продолжительности антикоагулянтной терапии вероятность растворения атипичных тромбов в 4,190 (95 % ДИ 1,708–10,29) раза выше, чем у типичных тромбов.

Заключение к главе 9

У больных персистирующей ФП, перенесших COVID-19, тромбоз УЛП выявлялся в 2,45 (1,35–4,44) раза чаще, чем у больных без коронавирусной инфекции в анамнезе (14,5 против 5,9 %, $p = 0,0045$), и в большинстве случаев (94,7 %) носил пристеночный характер. У больных ФП, не болевших COVID-19, пристеночная локализация тромбов отмечается лишь в 25 % случаев ($p < 0,0001$). По сравнению с типичными, флотирующими тромбами, пристеночные тромбы ассо-

цируются с менее выраженным снижением скорости изгнания крови из УЛП. Если у больных без тромба в УЛП средняя скорость изгнания крови составляет 32,0 см/с, то при наличии типичного тромба – лишь 17,0 см/с, а при наличии атипичного – 25,0 см/с ($p = 0,0030$), но есть на 9,0 (4,0–14,0) см/с выше.

Медиана растворения атипичных тромбов составила 35,0 (24,0–55,0) дней против 69,0 (41,0–180,0) дней для типичных тромбов ($p = 0,0018$). Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что при равной продолжительности антикоагулянтной терапии вероятность растворения атипичных тромбов в 4,190 (95 % ДИ 1,708–10,29) раза выше, чем у типичных тромбов.

ГЛАВА 10. ПРИЧИНЫ И ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)

В настоящем исследовании изучались предикторы и причины развития тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП, а также сроки и последствия его растворения на фоне приема антикоагулянтов. Однако обсуждение результатов исследования целесообразно начать с данных о распространенности тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП, обследованных в разные годы и на разных клинических базах.

10.1 Распространенность тромбоза ушка левого предсердия

Тромб в УЛП был выявлен у 103 (18,6 %) из 553 больных, обследованных в 2012–2018 годах в ГБУЗ ОКБ г. Тверь и у 61 (9,0 %) из 617 больных, обследованных в 2019–2022 годах в клинике Тверского ГМУ. Таким образом, распространенность тромбоза в первой из указанных выборок оказалась в 2 раза выше, чем во второй. При этом у лиц, не болевших COVID-19, тромбоз УЛП отмечался еще реже – в 42 (8,6 %) случаях из 486.

По данным систематического обзора Y. Zhan et al. [100], частота выявления тромбов в УЛП у больных персистирующей ФП варьирует от 0,5 до 27,1 %, а по некоторым данным, может достигать 44,3 % [154]. Столь высокая вариабельность распространенности тромбоза УЛП является косвенным подтверждением его зависимости от воздействия разнообразных эндогенных и экзогенных факторов.

Сравниваемые выборки больных персистирующей ФП были сопоставимы по половому составу, распространенности АГ, ИБС, сахарного диабета и перенесенного инсульта, а также по доле лиц, адекватно подготовленных к восстановлению синусового ритма (рисунок 76).

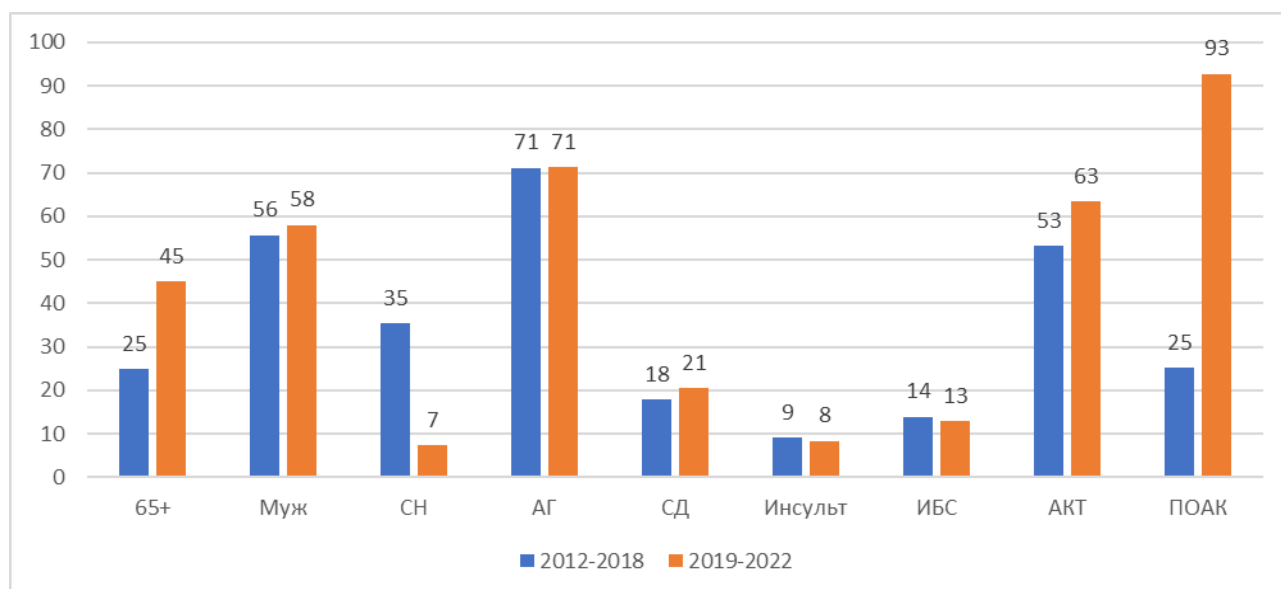


Рисунок 76 – Распространенность (в %) среди больных, обследованных в 2012–2018) и в 2019–2022 годах лиц старше 65 лет (65+), мужчин (Муж), больных с сердечной недостаточностью (СН), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), перенесенным инсультом и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также доля больных, получавших антикоагулянтную терапию (АКТ) более 3 недель, и доля больных, получавших прямые оральные антикоагулянты (ПОАК)

Среди больных, обследованных в 2019–2022 года, была существенно больше доля лиц старше 65 лет, однако различия среднего возраста были слишком малы (60,0 и 64,0 года), чтобы связать с ними различную распространенность тромбоза УЛП. Более того, «возрастные» больные преобладали в группе с невысокой распространенностью тромбоза УЛП.

Второе межгрупповое различие касается доли лиц с проявлениями сердечной недостаточности, распространенность которой среди больных, обследованных в 2019–2022 годах была в 5 раз ниже, чем у ранее обследованных пациентов.

В настоящем исследовании ХСН отмечалась у 160 (17,9 %) из 894 больных без тромба в УЛП и у 72 (49,7 %) из 145 больных с тромбозом УЛП. Таким образом, шансы выявления тромбоза УЛП при наличии у пациента ХСН в 4,5 (3,1–6,5) раза выше, чем при ее отсутствии. Это позволяет считать снижение распространенности ХСН одной из причин снижения распространенности тромбоза в 2019–2022 году, по сравнению с 2012–2018 годом.

Третье отличие сравниваемых контингентов больных касается частоты назначения ПОАК. В период 2012–2018 годов на ПОАК приходилась четвертая часть назначенных антикоагулянтов, в 2019–2022 годах – более 90 %. ПОАК получал 541 (60,5 %) из 894 пациентов, у которых не было выявлено тромбоза, и 48 (33,1 %) из 145 пациентов с тромбозом УЛП. Таким образом, шансы выявления тромба на фоне лечения ПОАК в 3,1 (2,9–4,5) раза ниже, чем на фоне лечения варфарином. Это позволит считать широкое использование ПОАК еще одной причиной снижения распространенности тромбоза УЛП в 2019–2022 годах.

Широкое использование ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП в значительной мере связано с активной маркетинговой политикой компаний-производителей, под эгидой которых проводились многочисленные занятия с практикующими врачами, формирующие приверженность к назначению АКТ вообще и ПОАК в частности [4, 34, 83]. Следует признать, что эта образовательная кампания, преследовавшая чисто коммерческие интересы, сыграла определенную роль в повышении компетентности практикующих врачей в вопросах профилактики тромбоэмболических осложнений, что, в конечном счете, позитивно сказалось на уровне оказываемой больным ФП медицинской помощи [22].

Главной причиной различий обследованных контингентов по распространенности ХСН, по всей видимости, служит не общее повышение уровня оказания медицинской помощи, а различия ее уровня в областном центре и районах области. Большинство больных, обследованных в 2012–2019 годах в ГБУЗ ОКБ г. Тверь, были жителями районных центров и сельских поселений, в то время как большинство больных, обследованных в 2019–2022 годах в клинике Тверского ГМУ, проживали в областном центре.

Таким образом, на распространенность тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП влияет как уровень оказания медицинской помощи данной категории пациентов, так и общий уровень здравоохранения в том или ином регионе.

10.2 Тромбоз и скорость изгнания крови из ушка левого предсердия

Согласно классическим представлениям Вирхова, в развитии тромбоза играют роль три фактора (триада Вирхова): снижение скорости кровотока, изменение свойств крови и повреждение сосудистой стенки. Однако со времен исследования SPAF-III доминирует мнение, что при ФП ведущую роль в развитии тромбоза УЛП играет снижение скорости изгнания крови из него [232]. Действительно, при синусовом ритме пиковая скорость изгнания крови из УЛП достигает 100 см/с [224], в то время как при ТП снижается в среднем до 41 ± 18 см/с, а при ФП до 38 ± 17 см/с ($p = 0,025$). При этом тромб в УЛП при ТП выявляется в 5,9 % случаев, а при ФП в 9,9 % случаев ($p < 0,07$) [195]. Аналогичные, но более выраженные различия выявлены и в настоящем исследовании (рисунок 77).

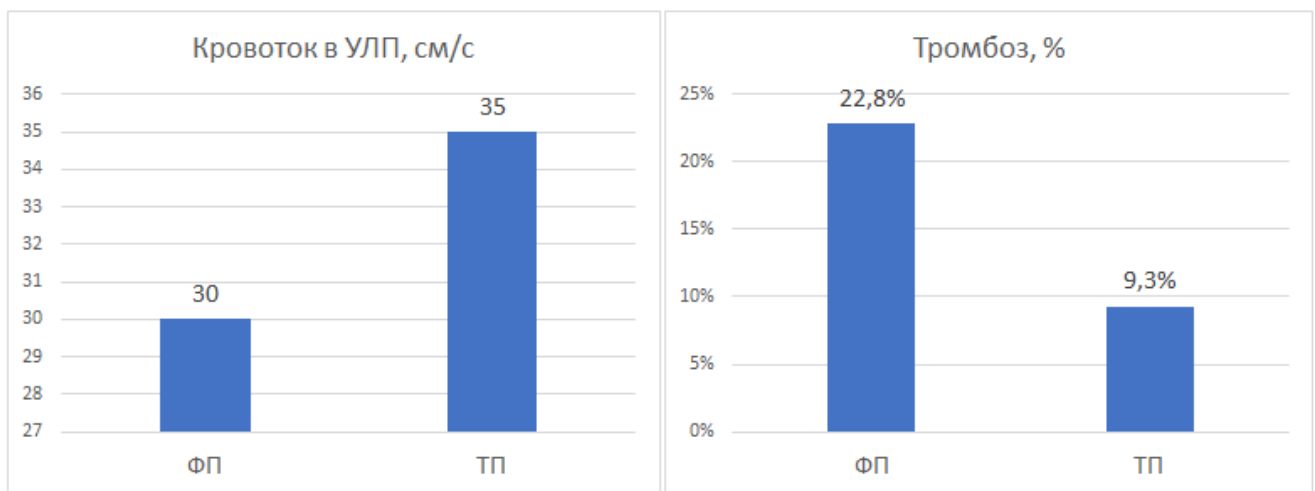


Рисунок 77 – Скорость изгнания крови из ушка левого предсердия при отсутствии в нем тромба и распространенность тромбоза у больных с фибрилляцией (ФП) и трепетанием предсердия (ТП)

Следует подчеркнуть, что мы сравниваем скорость кровотока в УЛП при отсутствии в нем тромба, поскольку его наличие очень сильно ее снижает. По нашим данным, скорость изгнания крови из УЛП при наличии в нем тромба в среднем на 19,0 (17,0–21,0) см/с меньше, чем при его отсутствии. Близкие различия скорости изгнания крови из УЛП при наличии и отсутствии в нем тромба были выявлены и в целом ряде ранее проведенных исследований. Так, по данным

Д.А. Затейщиков и соавт. [93], скорость изгнания крови из УЛП при наличии в нем тромба на 20 см/с ниже, чем при его отсутствии: $19,6 \pm 1,5$ против $39,0 \pm 2,7$ см/с ($p < 0,001$). По данным Н.Ю. Хорьковой и соавт. [16], обследовавших 638 больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, скорость изгнания крови из УЛП у больных без тромба равняется в среднем $42,5 \pm 5,3$ см/с, а у больных с тромбом – $26,4 \pm 7,5$ см/с ($p < 0,001$), то есть ниже на 16,1 см/с.

К сожалению, скорость кровотока, разделяющая больных с тромбом и без тромба в УЛП, нередко рассматривается в качестве критического уровня, ведущего к образованию тромба. Отсюда берет начало широко распространенное заблуждение, что тромбоз УЛП связан со снижением скорости изгнания ниже 20 см/с [177].

Настоящее исследование показало, что после растворения тромба скорость изгнания крови из УЛП возрастает в среднем на 8,5 (6,5–11,0) см/с, но при этом остается на 9,0 (7,0–12,0) см/с ниже, чем у больных без тромбоза УЛП (рисунок 78). Таким образом, очень низкая скорость изгнания крови из УЛП при наличии в нем тромба является не причиной, а следствием тромбоза, на что указывает ее возрастание после тромболизиса. Если допустить, что после растворения тромба скорость изгнания крови из УЛП возвращается к значениям, которые отмечались перед образованием тромба, то критической для образования тромба следует считать скорость, соответствующую точке разделения больных, растворивших тромб, и больных без тромба в УЛП. По данным настоящего исследования, эта скорость равна 27 см/с.

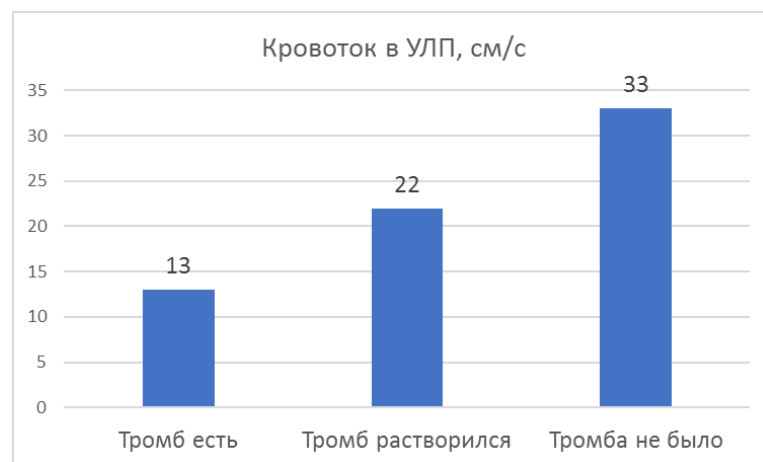


Рисунок 78 – Влияние тромбоза ушка левого предсердия на скорость изгнания крови из него

Таким образом, критическим для образования тромба является снижение скорости кровотока не до 20 см/с, как принято считать, а до 27 см/с. Впрочем, это значение также может оказаться заниженным, на что указывают, например, результаты исследования J.M. Lee et al. [92], изучавших связь между риском мозгового инсульта и скоростью кровотока в УЛП у больных ФП без предсердного тромбоза. Оказалось, что шансы развития инсульта возрастают в 2,80 (1,40–5,61) раза при скорости изгнания крови из УЛП менее 40 см/с. Очевидно, что связующим звеном между инсультом и скоростью изгнания крови из УЛП служит тромбоз, возникающий при снижении скорости изгнания ниже 40 см/с.

10.3 Предикторы тромбоза и скорость изгнания крови из ушка левого предсердия

В настоящем исследовании была продемонстрирована связь вероятности выявления тромбоза УЛП с длительностью АКТ (до 3 недель или более), видом аритмии (фибрилляция или трепетание предсердий), клинической оценкой риск инсульта (низкий, промежуточный или высокий) и толщиной ЛПЖ, измеренной при ЧП-ЭхоКГ.

Механизм влияния АКТ на вероятность выявления предсердного тромбоза в силу своей очевидности не требует обсуждения, влияние вида аритмии, как было показано в предыдущем разделе, реализуется через различие скорости изгнания крови из УЛП при трепетании фибрилляции предсердий. Остается рассмотреть возможные механизмы связи вероятности тромбоза УЛП с клинической оценкой риска инсульта и выраженностью левопредсердного жировоголожения.

Возможность использования оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc для прогнозирования вероятности выявления тромба в УЛП продемонстрирована в целом ряде исследований. Например, в работе J. Wyrembak et al. [152] было показано, что частота выявления тромбов в УЛП у подготовленных к катетерной абляции больных ФП с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc от 0 до 4 баллов составляет 0,14 %, а у больных с оценкой более 4 баллов – 2,8 %. Однако в общем шкала

CHA₂DS₂-VASc оказалась недостаточно информативной для прогнозирования тромбоза УЛП [19, 220], что породило многочисленные попытки ее модернизации путем добавления дополнительных предикторов, таких, например, как наличие метаболического синдрома [130] или хронической болезни почек [108, 212].

Наряду с попытками «приспособить» шкалу CHA₂DS₂-VASc для оценки вероятности выявления предсердного тромбоза предпринимались попытки создать оригинальные прогностические шкалы. Так, M. Nishikii-Tachibana et al. [193] предложили шкалу, включающую три предиктора тромбоза УЛП: объем левого предсердия ≥ 50 мл (2 балла), концентрация мозгового натрийуретического пептида в крови > 75 пг/мл и фракцию выброса левого желудочка < 56 %. Прогностическое значение имеет сумма баллов ≥ 2 . Чувствительность такого критерия составляет 100 %, специфичность – 37 %.

В настоящем исследовании показано, что для оценки вероятности выявления тромбоза УЛП может быть использована сумма баллов, начисленных за клиническую оценку риска инсульта (низкий – 0, промежуточный – 1, высокий – 2) и вариант аритмии (трепетание – 0, фибрилляция – 1). Чувствительность и специфичность критерия сумма баллов > 1 у больных, не получающих АКТ, равны соответственно 87,8 и 33,7 %, а у больных, получающих адекватную АКТ, – 96,6 и 29,7 %. Этот критерий, как и критерий M. Nishikii-Tachibana et al., обладает весьма высокой чувствительностью и очень низкой специфичностью, что характерно также для шкалы CHA₂DS₂VASc и ее модернизированных вариантов. Например, оценка более 2 баллов по модифицированной шкале CHA₂DS₂VASc-AFR (дополнительный предиктор – длительность пароксизма аритмии) имеет чувствительность 100 % и специфичность 54 % [212]. Таким образом, прогностические шкалы, базирующиеся на клинической оценке риска инсульта, пригодны не столько для диагностики тромбоза УЛП, сколько для его исключения. Иначе говоря, эти шкалы позволяют определить больных, у кого отсутствуют необходимые для образования тромба условия, но не позволяют определить тех, у кого имеются необходимые и достаточные условия для формирования тромба в УЛП.

При ФП отмечается снижение скорости изгнания крови из УЛП, выраженность которого в одних случаях может оказаться достаточной, а в других – недостаточной для образования тромба. Одним из факторов, влияющих на скорость изгнания крови из УЛП, служит вид аритмии, о чем шла речь выше. Судя по результатам настоящего исследования, еще одним фактором, влияющим на скорость кровотока в УЛП, является клиническая оценка риска инсульта (рисунок 79). Риск инсульта можно рассматривать в качестве интегральной оценки тяжести соматического состояния пациента, учитывающей возрастные изменения организма, половые особенности, метаболические расстройства и состояние сердечно-сосудистой системы. Механизмы влияния указанных факторов на скорость кровотока в УЛП могут стать предметом отдельного исследования, но возможность влияния соматического статуса на функциональное состояние левого предсердия и его ушка не вызывает сомнения.

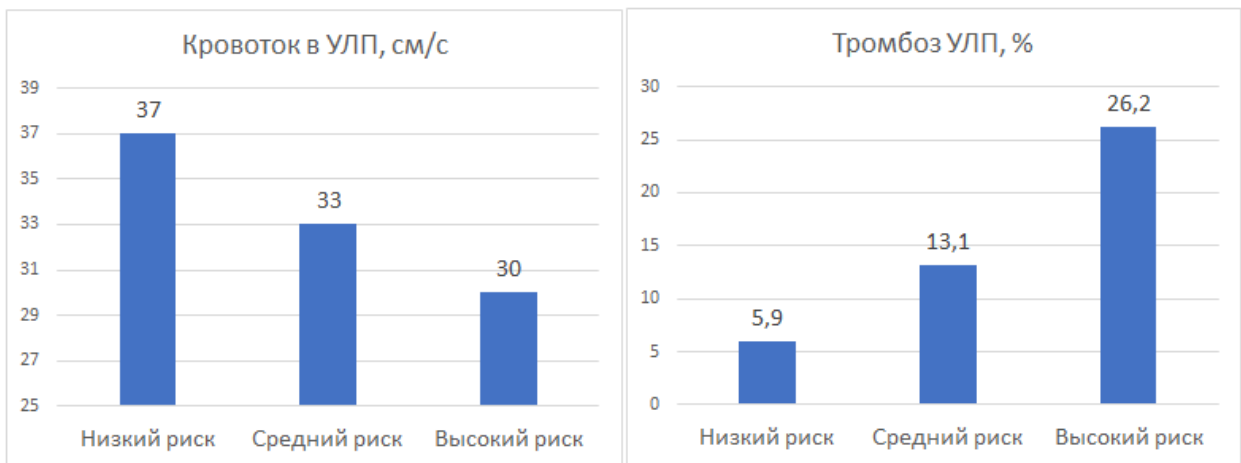


Рисунок 79 – Скорость изгнания крови из ушка левого предсердия (УЛП) при отсутствии в нем тромба и распространенность тромбоза у больных с различной клинической оценкой риска инсульта

Таким образом, риск инсульта и вид аритмии реализуют свое влияние на вероятность тромбоза УЛП через изменения скорости изгнания из него крови, чего нельзя сказать о третьем из выявленных в настоящем исследовании предикторов тромбоза – увеличении количества эпикардального жира, депонированного в МПП и кумадиновом гребне (80).

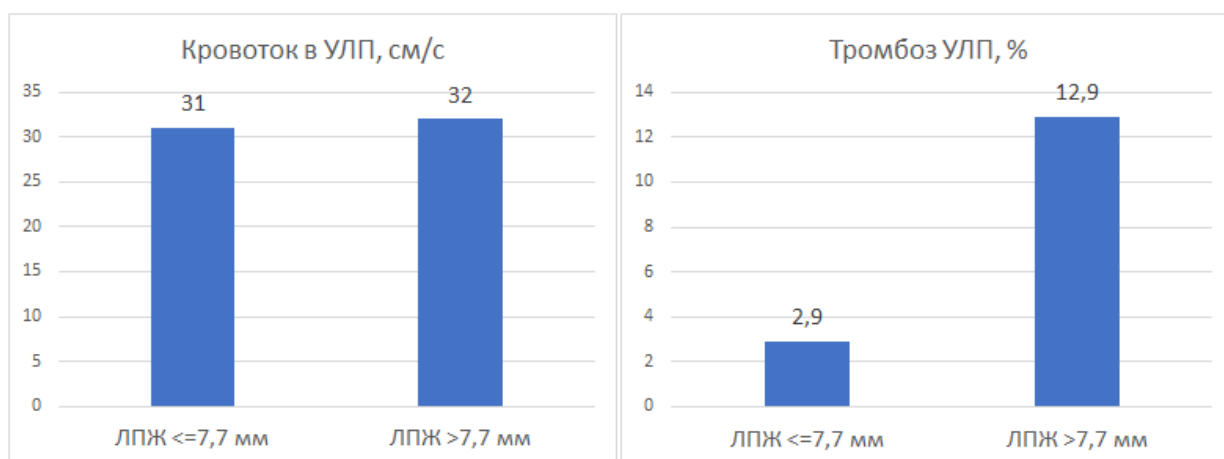


Рисунок 80 – Скорость изгнания крови из ушка левого предсердия (УЛП) при отсутствии в нем тромба и распространенность тромбоза в группах, выделенных по медианному значению толщины левопредсердного жира (ЛПЖ)

При отсутствии тромба в УЛП скорость изгнания крови из него в группах больных, выделенных по медианному значению толщины ЛПЖ, была практически одинаковой, в то время как распространенность тромбоза у больных с толщиной ЛПЖ ниже медианного значения оказалась в 4 раза ниже, чем у больных с толщиной ЛПЖ, превышающей медиану.

Таким образом, связь эпикардального ожирения с тромбозом УЛП реализуется не через изменение скорости кровотока, а посредством иного патогенетического механизма, которым, исходя из триады Вирхова, может быть повреждение эндокарда УЛП.

10.4 Повреждение эндокарда и тромбоз ушка левого предсердия

Связь морфологических особенностей УЛП с тромбозом УЛП и риском развития тромбоэмболических осложнений показана в целом ряде исследований [19]. Так, по данным L.D. Biase et al. [126], морфологический тип УЛП «куриное крыло» снижает шансы кардиоэмболического инсульта примерно в 5 раз, а по данным J.M. Lee et al. [92], площадь отверстия УЛП более 4,0 см² повышает эти шансы почти в 10 раз. Очевидно, что связь между размерами УЛП и риском инсульта реализуется через предсердное тромбообразование, в развитии которого может иг-

рять роль нарушение эндотелиальной функции эндокарда УЛП, обусловленное его дилатацией [19, 149, 224].

Несмотря на достаточно большой объем доказательств участия «местных» факторов в развитии тромбоза УЛП, их роль считается второстепенной, малозначимой по сравнению со снижением скорости кровотока и состоянием свертывающей системы крови. Такая оценка вполне справедлива для обычных условий жизнедеятельности, но в условиях необычных, подобных тем, что сложились в период пандемии COVID-19, «распределение ролей» между компонентами триады Вирхова может измениться в пользу местных факторов тромбообразования.

Настоящее исследование показало, что при отсутствии тромба в УЛП скорость изгнания крови из него у пациентов, не болевших и перенесших COVID-19, практически не различалась, но тромбоз УЛП у перенесших коронавирусную инфекцию больных отмечался в 2,5 раза чаще, чем у не болевших (рисунок 81).

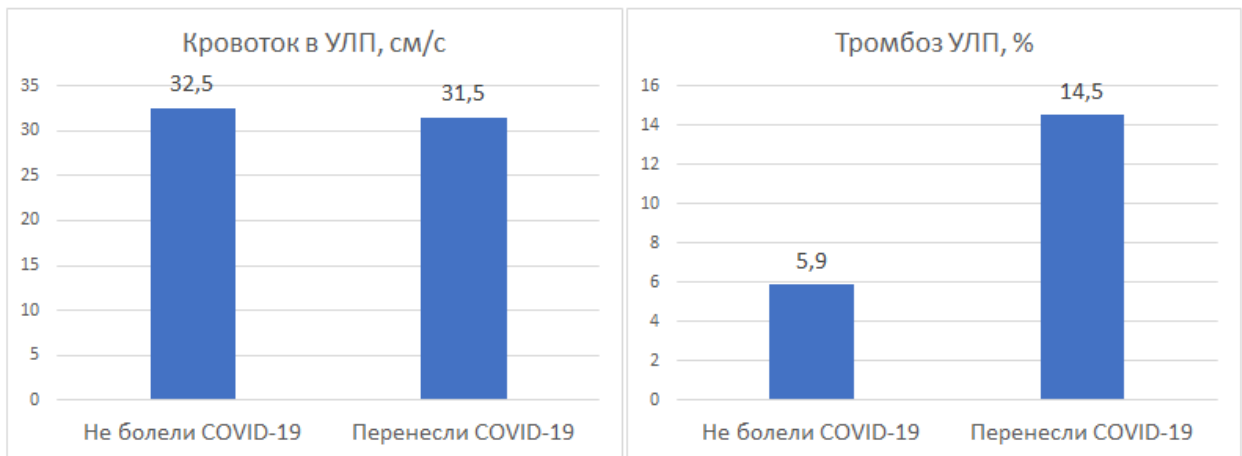


Рисунок 81 – Скорость изгнания крови из ушка левого предсердия (УЛП) при отсутствии в нем тромба и распространенность тромбоза в группах пациентов, не болевших и перенесших COVID-19

Таким образом, как и в случае с эпикардальным жиром, связь перенесенной коронавирусной инфекции с тромбозом УЛП реализуется не через изменение скорости кровотока, а посредством иного патогенетического механизма, на характер которого указывает пристеночная локализация 94,7 % тромбов, выявленных у перенесших COVID-19 пациентов (рисунок 82).

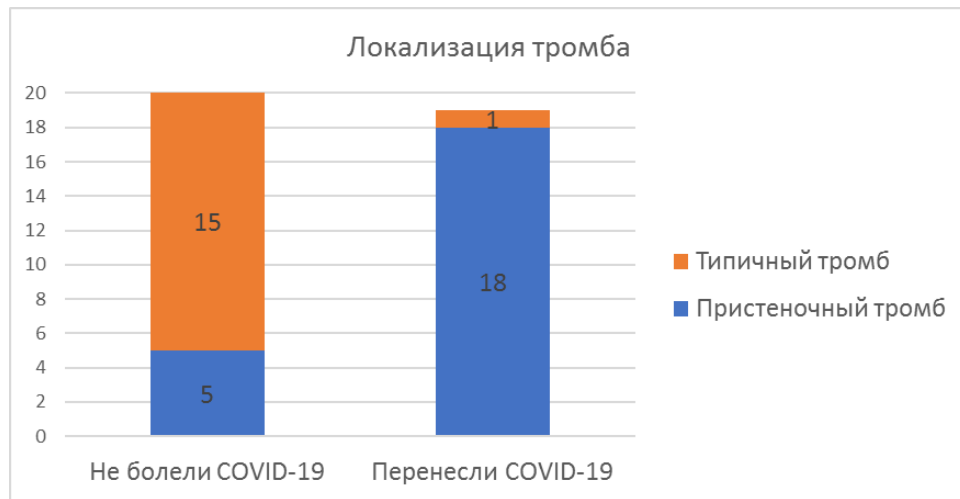


Рисунок 82 – Особенности тромбоза у пациентов, не болевших и перенесших COVID-19

Поскольку пристеночное расположение является характерной особенностью тромбов, возникших вследствие повреждения сосудистой стенки или эндокарда [176, 218], можно предположить, что у перенесших COVID-19 больных ведущую роль в развитии тромбоза УЛП играет повреждение эндокарда, вызванное персистенцией вируса SARS-Cov-2 в миокарде и/или эндокарде УЛП.

К сожалению, получить прямые доказательства высказанной гипотезы практически невозможно, поскольку для этого требуется выявление вируса SARS-Cov-2 в прижизненном биопсийном материале из УЛП. Косвенным доказательством можно считать результаты исследования О.В. Благовой и соавт. [44], выявивших РНК SARS-Cov-2 и пристеночный тромбоз у больных с морфологически верифицированным постковидным миокардитом.

Учитывая вышеизложенное, допустимо предположить, что повреждением эндокарда УЛП играет роль и в развитии тромбоза у больных с избыточным отложением эпикардального жира в области левого предсердия.

Настоящее исследование показало, что увеличение количества эпикардального жира, депонированного в МПП и кумадиновом гребне, сопровождается возрастанием МДЛП, отражающей асинхронность растяжения левого предсердия при наполнении его кровью (рисунок 83).

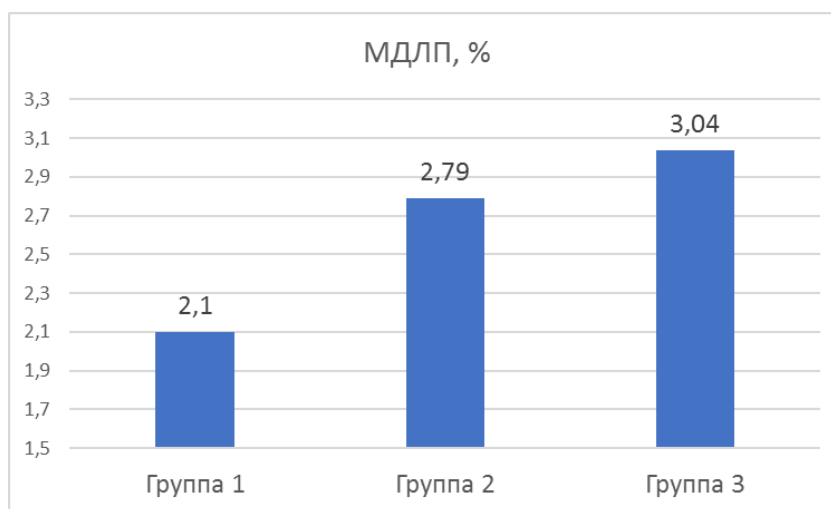


Рисунок 83 – Механическая дисперсия левого предсердия (МДЛП) в тертильных группах, выделенных в зависимости от толщины левопредсердного жира (5,6–7,1 мм; 7,2–8,9 мм; 9,0–10,8 мм)

МДЛП рассматривается в качестве эхокардиографического маркера фиброза левого предсердия [180], который, по мнению L. Ciuffo et al. [158], более точно отражает его выраженность, чем оценка по данным магнитно-резонансной томографии. Это позволяет трактовать полученные данные как проявления взаимосвязи между эпикардальным жиротложением и фиброзом миокарда левого предсердий.

Развитие фиброза при избыточном отложении эпикардального жира связано с жировой инфильтрацией миокарда [107] и действием продуцируемых адипоцитами биологически активных веществ, в частности, интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-1b) и фактора некроза опухоли альфа, обладающих местным провоспалительным действием [209, 215]. Учитывая анатомическую близость эпикардального жира и эндокарда УЛП (толщина миокарда УЛП не превышает 1 мм), можно предположить, что продуцируемые адипоцитами интерлейкины вызывают воспаление не только миокарда, но и эндокарда УЛП, что способствует образованию тромба в его полости. Повреждение эндокарда УЛП, предрасполагающее к тромбозу *in situ*, было документально подтверждено у больных с ФП при электронной микроскопии. В частности, был идентифицирован «грубый эндокард» с отеком, большим количеством фибрина и зонами денудации (обнажения) [124].

Таким образом, результаты настоящего исследования и данные литературы позволяют полагать, что протромботическое действие избыточного отложения эпикардального жира в области левого предсердия реализуется через изменение свойств эндокарда УЛП.

10.5 Антикоагулянтная терапия и вероятность растворения тромба

Настоящее исследование показало, что вероятность растворения выявленного в УЛП тромба зависит от его исходного размера, продолжительности антикоагулянтной терапии и используемых антикоагулянтов.

Нам не удалось найти опубликованных данных о влиянии размеров предсердного тромба на вероятность его растворения, однако в отношении тромбов левого желудочка такие данные имеются [98, 218]. Так, в исследовании J.K. Oh et al. [218] было показано, что увеличение на 1 мм размера апикального тромба левого желудочка снижает шансы его растворения в 1,06 (0,99–1,14) раза. По нашим данным, увеличение на 1 мм размера тромба в УЛП снижает шансы его растворения в 1,05 (1,04–1,08) раза. Таким образом, влияние размера внутрисердечного тромба на вероятность его растворения проявляется независимо от локализации тромбоза.

Проведенное исследование показало, что вероятность растворения выявленного в УЛП тромба достигает 50 % через 35 дней лечения антикоагулянтами, причем это время сокращается до 30 дней при использовании ПОАК и увеличивается до 45 дней при использовании варфарина. Судя по доступной литературе, аналогичные исследования ранее не проводились, но сопоставление результатов некоторых исследований подтверждает наличие влияния сроков лечения на частоту растворения тромбов в УЛП. Так, в исследовании X-TRA [208], через 6–8 недель приема ривароксабана полное растворение тромба отмечено в 41,5 % случаев, а в исследовании A. Hussain et al. [181] через 9–10 недель лечения ПОАК – в 77 % случаев.

Следует отметить, что построенная по результатам настоящего исследования кривая вероятности растворения тромбов позволяет ожидать к 6–8 недели лечения ПОАК растворения примерно 78 % тромбов, а к 9–10 неделе – 83 % (рисунок 84).

Растворения 41,5 % тромбов можно было бы ожидать через 4–5 недель лечения, а 77 % – через 6–7 недель. Расхождение результатов, полученных в настоящем и упомянутых выше исследованиях, может быть обусловлено различными факторами, в частности, и различием исходных размеров выявленных в УЛП тромбов.

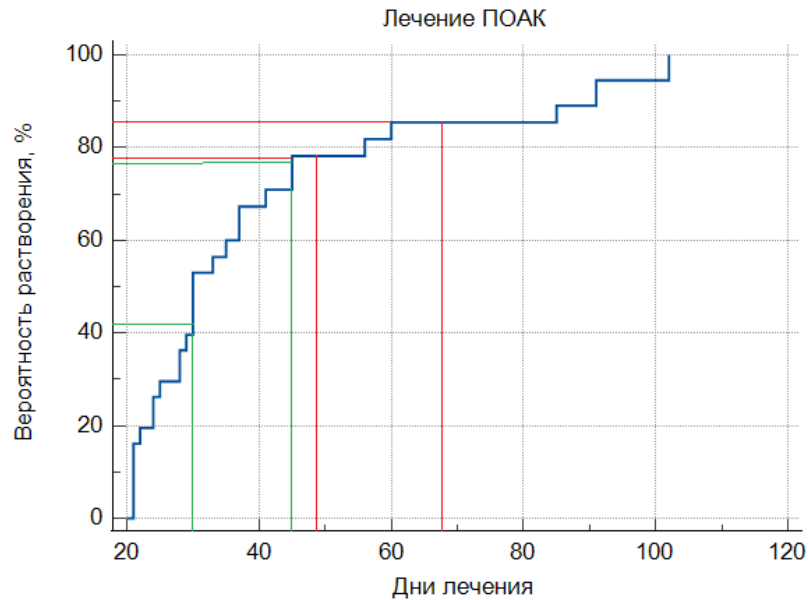


Рисунок 84 – Кривая растворения тромбов при лечении ПОАК, построенная по данным настоящего исследования, и фактические результаты лечения по данным исследования X-TRA и исследования A. Hussain et al.

Зависимость вероятности растворения тромба от его исходного размера и сроков лечения можно считать вполне ожидаемой, чего нельзя сказать о влиянии на эффективность тромболизиса используемых антикоагулянтов, то есть варфарина или ПОАК. На обследованной группе больных в целом ПОАК не продемонстрировали статистически значимого влияния на медиану растворения тромбов, но в подгруппах больных с небольшим тромбом (не более 18 мм), как и у больных с невысоким риском инсульта, такое влияние оказалось статистически значимым.

В настоящее время в литературе не представлено доказательств преимущества ПОАК перед варфарином в отношении эффективности растворения тромбов в УЛП. В единственном рандомизированном исследовании, посвященном этому вопросу (X-TRA), было показано, что ривароксабан может использоваться для растворения предсердных тромбов, но не превосходит по своей эффективности

варфарин [208]. В ряде нерандомизированных исследований также не было выявлено различий между ПОАК и антагонистами витамина К по эффективности растворения тромбов УЛП [98, 181, 216].

Учитывая нерандомизированный характер настоящего исследования и относительно небольшое число вошедших в него пациентов, следует весьма осторожно относиться к полученным в этом исследовании данным о большей эффективности ПОАК в отношении растворения тромбов УЛП.

10.6 Растворение тромба и риск сердечно-сосудистых осложнений

Настоящее исследование показало, что после растворения тромба в УЛП двухлетний риск ишемического инсульта составляет 22,5 %, что в 18 раз превышает показатель больных без тромбоза УЛП в анамнезе. При этом все случаи инсульта у растворивших тромб пациентов были зарегистрированы в течение первого года наблюдения.

В литературе не представлено результатов аналогичных исследований, однако частота развития инсультов у больных ФП с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП изучалась неоднократно. Так, в исследовании P. Bernhardt et al. [110] в течение 3 лет наблюдались 43 пациента с постоянной и персистирующей ФП, у которых при ЧПЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП. Всем больным был назначен варфарин с целевым показателем международного нормализованного отношения (МНО) 2,5. Ишемический инсульт развился у 22 (51 %) больных, из которых 5 умерли. С учетом времени наблюдения заболеваемость инсультом в этом исследовании составила 17 % в год. Это самый высокий из представленных в литературе показателей заболеваемости инсультом у больных ФП с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП.

В исследовании V. Dawn et al. [113] под наблюдением находились 87 больных с постоянной и персистирующей ФП и тромбом в УЛП или ФСЭЖ высокой степени, 67 % из которых получали варфарин. Тромбоэмболические осложнения развились у 21 (24 %) пациента, что с учетом времени наблюдения (28 ± 19 месяца) составляет почти 10 % в год. Значительно реже ишемические инсульты у

больных с тромбом в УЛП регистрировались в более позднем исследовании B.S. Lowe et al. [199] – 20 % в течение $6,4 \pm 3,6$ года наблюдения, или 3,2 % в год. Выраженное снижение частоты развития инсультов по сравнению с предыдущими исследованиями можно объяснить тем, что за разделяющее их десятилетие существенно изменился подход к назначению АКТ больным ФП, в частности, практически перестали применяться антитромбоцитарные препараты как средство профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП.

Таким образом, растворение тромба в УЛП отнюдь не снижает риск развития инсульта, во всяком случае, в течение первого года после перенесенного тромбоза. Такой результат представляется неожиданным и труднообъяснимым, но весьма важными с практической точки зрения, поскольку указывает на необходимость проведения длительной антикоагулянтной терапии после растворения тромба даже больным с низким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Заключение к главе 10

Результаты проведенного исследования в определенной мере расширяют и углубляют существующие представления о причинах развития предсердного тромбоза, возможностях его прогнозирования и лечения. В частности, сопоставление полученных результатов с данными литературы позволяет считать, что у больных персистирующей неклапанной ФП связь клинической оценки риска инсульта с вероятностью выявления при ЧП-ЭхоКГ тромба в УЛП реализуется через изменение скорости изгнания из него крови, исходный размер тромба влияет на сроки его растворения, а растворение тромба ведет к возрастанию скорости кровотока в УЛП.

Наряду с этим проведенное исследование указало на нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения. Так, остается неясным механизм протромботического действия эпикардального жира, контактирующего с миокардом левого предсердия, и причины сохранения высокого риска инсульта после растворения выявленного в УЛП тромба. Можно полагать, что решение этих и ряда других вопросов позитивно скажется на эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений у больных персистирующей неклапанной ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое значение ФП в значительной мере связано с высоким риском тромбоэмболических осложнений, причиной которых, чаще всего, становится тромбоз УЛП. Несмотря на значительные успехи в профилактике и лечении тромбоза УЛП, многие из связанных с ним проблем не теряют своей актуальности. В настоящем исследовании сделана попытка ответить на ряд вопросов, имеющих как чисто научное, так и несомненное практическое значение.

В общей сложности в исследование включено 1170 больных персистирующей ФП, которым перед планируемой кардиоверсией была выполнена ЧП-ЭхоКГ. Больные с умеренным и выраженным митральным стенозом, а также больные с механическими протезами клапанов сердца в исследование не включались. Других ограничений на включение больных в исследование не накладывалось.

В зависимости от конкретной задачи, решаемой на том или ином этапе исследования, пациентам наряду с ЧП-ЭхоКГ проводились дополнительные исследования (измерение толщины содержащих эпикардальный жир структур левого предсердия, определение показателей глобальной продольной деформации левого предсердия и т. д.), либо осуществлялось наблюдение за включенными в когорту пациентами в течение заранее установленного времени.

Так, для изучения возможности использования клинической оценки риска инсульта в качестве предиктора тромбоза УЛП были проанализированы результаты обследования 553 больных персистирующей неклапанной ФП, которым в 2012–2018 годах в ГБУЗ ОКБ г. Тверь перед планируемой кардиоверсией была выполнена ЧП-ЭхоКГ. Тромб в УЛП был выявлен у 103 пациентов, то есть в 18,6% случаев. Анализ множественной логистической регрессии показал, что независимое статистически значимое влияние на вероятность выявления тромба в УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП оказывают клиническая оценка риска инсульта (низкий, промежуточный или высокий), вид аритмии (фибрилляция или

трепетание предсердий) и продолжительность приема антикоагулянтов (до 3 недель или более). Увеличение риска инсульта на одну градацию увеличивает шансы выявления тромбоза УЛП в 2,38 (1,63–3,47) раза, в то время как трепетание предсердий снижает эти шансы в 3,25 (1,79–5,89) раза, а АКТ длительностью более 3 недель – в 4,16 (2,55–6,79) раза. Полученные данные могут быть использованы для определения показаний к проведению ЧП-ЭхоКГ перед планируемым восстановлением синусового ритма.

Для изучения взаимосвязи между количеством эпикардального жира и тромбозом УЛП были проанализированы результаты обследования 486 больных персистирующей неклапанной ФП, у которых при ЧП-ЭхоКГ, выполненной перед планируемой кардиоверсией, были измерены толщина межпредсердной перегородки (МПП) и левого бокового (кумадинова) гребня, а при ТТ-ЭхоКГ измерена толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка (правопредсердный жир – ППЖ). Количество эпикардального жира, заключенного в структурах левого предсердия (левопредсердный жир – ЛПЖ), оценивалось по среднему значению толщины МПП и кумадинова гребня: $ЛПЖ = (\text{толщина МПП} + \text{толщина кумадинова гребня}) / 2$. Тромб в УЛП был выявлен у 42 (8,6%) из 486 обследованных больных.

Анализ множественной логистической регрессии выявил два фактора, оказывающих независимое статистически значимое влияние на вероятность выявления тромба в УЛП: толщина ЛПЖ и скорость изгнания крови из УЛП. Увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм повышает шансы выявления тромба в 35,8 (11,6–110,9) раза, а увеличение скорости кровотока на 1 см/с снижает эти шансы в 1,16 (1,08–1,24) раза. Следует подчеркнуть, что между толщиной ЛПЖ и скоростью кровотока в УЛП не выявлено статистически значимой связи. Коэффициент корреляции между толщиной ЛПЖ и скоростью кровотока в группе больных без тромбоза УЛП равен 0,009 ($p = 0,8452$), а в группе больных с тромбом в УЛП – 0,006 ($p = 0,9710$). Это означает, что влияние эпикардального жира на тромбоз УЛП реализуется не через изменение скорости кровотока, а через какие-то иные, пока еще не выясненные патогенетические механизмы.

В анализе множественной логистической регрессии толщина ПЖЖ не продемонстрировала статистически значимого влияния на вероятность выявления тромба в УЛП ($p = 0,2233$). Однако при исключении из анализа толщины ЛПЖ такая связь прослеживается вполне отчетливо. В частности, у больных с тромбозом УЛП толщина ПЖЖ в среднем была на 0,50 (0,20–0,90) мм больше, чем у больных без тромбоза. Анализ характеристических кривых показал, что толщина правожелудочкового жира, не превышающая 7,6 мм, позволяет прогнозировать отсутствие тромбоза УЛП с вероятностью 98,0 (89,7–99,7) %.

В период пандемии COVID-19 было отмечено резкое возрастание частоты выявления тромбоза УЛП у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию. С 1 января 2020 года по 30 июня 2022 года в исследование было включено 469 больных персистирующей ФП, из которых 131 (27,9 %) пациент перенес коронавирусную инфекцию. У больных персистирующей ФП, перенесших COVID-19, тромбоз УЛП выявлялся в 2,45 (1,35–4,44) раза чаще, чем у больных без коронавирусной инфекции в анамнезе (14,5 против 5,9 %, $p = 0,0045$), и в большинстве случаев (94,7 %) носил пристеночный характер. У больных ФП, не болевших COVID-19, пристеночная локализация тромбов отмечается лишь в 25 % случаев ($p < 0,0001$). По сравнению с типичными, флотирующими тромбами, пристеночные тромбы ассоциируются с менее выраженным снижением скорости изгнания крови из УЛП. Если у больных без тромба в УЛП средняя скорость изгнания крови составляет 32,0 см/с, то при наличии типичного тромба – лишь 17,0 см/с, а при наличии атипичного – 25,0 см/с ($p = 0,0030$), но есть на 9,0 (4,0–14,0) см/с выше. Представленные результаты позволяют предположить, что в развитии тромбоза УЛП у перенесших коронавирусную инфекцию пациентов ведущую роль играет повреждением эндокарда УЛП, возможно, связанное с персистенцией вируса SARS-CoV-2 в миокарде и эндокарде УЛП.

Наличие тромба в УЛП существенно изменяет структурно-функциональные характеристики последнего. Сравнение результатов обследования 403 больных без предсердного тромбоза и 103 больных с тромбом в УЛП показало, у последних в среднем на в среднем на 1,06 (0,80–1,30) см² больше площадь УЛП и на

19,0 (17,0–21,0) см/с меньше скорость изгнания крови из него. Причем выраженность указанных изменений нарастает при увеличении размеров тромба. Коэффициенты корреляции размера тромба с площадью УЛП и скоростью кровотока в нем соответственно равны 0,235 ($p = 0,0218$) и $-0,206$ ($p = 0,0450$).

При отсутствии тромба в УЛП скорость изгнания крови из него оказалась тесно связана с клинической оценкой риска инсульта и видом аритмии (трепетание или фибрилляция предсердий). У больных без тромба в УЛП и низким риском инсульта ($n = 79$) скорость кровотока равнялась 37,0 [28,0; 43,0] см/с, при промежуточном риске инсульта ($n = 165$) – 33,0 [25,0; 40,0] см/с, при высоком ($n = 206$) – 30,0 [23,0; 37,0] см/с ($p = 0,0003$). При трепетании предсердий ($n = 154$) скорость изгнания крови из УЛП в среднем была на 5,0 (3,0–7,0) см/с выше, чем при ФП ($n = 296$): 35,0 [28,0; 42,0] против 30,0 [23,0; 37,0] см/с ($p < 0,0001$).

Для выявления факторов, влияющих на время растворения выявленных в УЛП тромбов, были проанализированы результаты обследования 68 больных персистирующей ФП, у которых после выявления тромба при первой ЧП-ЭхоКГ было выполнено как минимум одно повторное исследование. Анализ Каплана-Майера показал, что медиана времени растворения тромбов на фоне приема антикоагулянтов составляет 35,0 (95% ДИ 30,0–40,0) дней. Анализ пропорциональных рисков Кокса выявил три фактора, влияющих на вероятность растворения тромба: исходный размер тромба, оценка риска инсульта по шкале CDA₂DS₂-VASc и характер антикоагулянтной терапии. Небольшой размер тромба (не более 18 мм) повышает вероятность его растворения в 2,19 (1,27–3,78) раза, невысокий риск инсульта – в 1,85 (1,08–3,15) раза, а терапия ПОАК – в 2,32 (1,31–4,11) раза. При лечении ПОАК больных с небольшим тромбом или с невысоким риском инсульта медиана растворения тромбов уменьшается до 24,0 (95% ДИ 21,0–30,0) дней.

После растворения тромба УЛП скорость изгнания крови из него возрастает в среднем на 8,5 (6,5–11,0) см/с, но при этом остается на 9,0 (7,0–12,0) см/с меньше, чем у больных без перенесенного тромбоза УЛП. Скорость изгнания крови более 27 см/с позволяет исключать перенесенный тромбоз УЛП с вероятностью 99,0 (94,3–99,8) %.

Двухлетнее наблюдение за 40 больными, у которых при первой ЧП-ЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП, а при повторном исследовании констатировано его растворение, и за 121 больным с умеренным или высоким риском инсульта, у которых при ЧП-ЭхоКГ не было выявлено тромба в УЛП, показало, что перенесенный тромбоз УЛП повышает риск нежелательных исходов (смерть от любых причин, сердечно-сосудистые заболевания и большие кровотечения) в 21,2 (5,03–89,2) раза, а риск ишемического инсульта в 18,1 (4,13–79,7) раза. При этом подавляющее число неблагоприятных исходов приходится на первый год наблюдения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Настоящее исследование подтвердило, что известные на сегодняшний день предикторы тромбоза УЛП позволяют достаточно надежно предсказывать отсутствие тромба в УЛП, но не его наличие. Иначе говоря, эти предикторы указывают на существование необходимых, но недостаточных для образования тромба условий. При ФП в роли необходимого условия для образования тромба в УЛП выступает снижение скорости изгнания из него крови, достаточным условием может стать изменение свертывающей системы крови и/или состояния эндокарда УЛП. В связи с этим представляется перспективным изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между количеством левопредсердного жира и частотой выявления тромбоза у больных персистирующей ФП. В настоящем исследовании показано, что эта связь реализуется не через изменение скорости изгнания крови из УЛП, а через какие-то иные патогенетические механизмы, скорее всего, связанные с изменением структурно-функционального состояния эндокарда левого предсердия. Вполне возможно, что причиной этих изменений служит воспалительный процесс, однако не инфекционный, как это имеет место у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, а спровоцированный гиперпродукцией провоспалительных цитокинов эпикардальной жировой тканью. Можно полагать, что данное направление исследований существенно расширит наши представления о механизмах тромбообразования при ФП и станет предпосылкой для совершенствования методов диагностики и лечения данного осложнения аритмии.

ВЫВОДЫ

1. У больных персистирующей неклапанной ФП на вероятность выявления тромбоза УЛП влияют клиническая оценка риска инсульта (низкий, промежуточный или высокий), вид аритмии (фибрилляция или трепетание предсердий) и продолжительность приема антикоагулянтов (до 3 недель или более). Увеличение риска инсульта на одну градацию увеличивает шансы выявления тромбоза в 2,38 (1,63–3,47) раза, трепетание предсердий снижает эти шансы в 3,25 (1,79–5,89) раза, а прием антикоагулянтов более 3 недель – в 4,16 (2,55–6,79) раза.
2. У больных персистирующей неклапанной ФП тромбоз УЛП ассоциируется с увеличением площади УЛП в среднем на 1,06 (0,80–1,30) см², снижением скорости изгнания крови из него на 19,0 (17,0–21,0) см/с и увеличением доли лиц с ФСЭК высокой степени в 8,41 (5,57–12,7) раза.
3. При отсутствии тромба в УЛП на его структурно-функциональное состояние влияют оценка риска инсульта (низкий, промежуточный или высокий) и вид аритмии (фибрилляция или трепетание). Повышение риска инсульта на 1 градацию ассоциируется с увеличением площади УЛП на 0,17 (0,05–0,30) см² и снижением скорости изгнания крови из него на 2,55 (1,34–3,76) см/с. При трепетании предсердий скорость изгнания крови из УЛП в среднем на 5,0 (3,0–7,0) см/с выше, чем при фибрилляции.
4. На вероятность растворения выявленного в УЛП тромба влияют его размер, клиническая оценка риска инсульта, характер и продолжительность АКТ. Небольшой размер тромба (не более 18 мм) повышает вероятность его растворения в 2,19 (1,27–3,78) раза, невысокий риск инсульта – в 1,85 (1,08–3,15) раза, а терапия ПОАК – в 2,32 (1,31–4,11) раза. Продолжительность АКТ, обеспечивающая 50 % вероятность растворения тромба в среднем составляет 35,0 [30,0–45,0] дней, но это время сокращается до 24,0 (21,0–30,0)

дней лечения ПОАК больных с небольшим тромбом или с невысоким риском инсульта.

5. После растворения тромба УЛП скорость изгнания крови из него возрастает в среднем на 8,5 (6,5–11,0) см/с, но при этом остается на 9,0 (7,0–12,0) см/с меньше, чем у больных без перенесенного тромбоза УЛП. Скорость изгнания крови более 27 см/с позволяет исключать перенесенный тромбоз УЛП с вероятностью 99,0 (94,3–99,8) %.
6. У больных персистирующей неклапанной ФП перенесенный тромбоз УЛП повышает двухлетний риск развития нежелательных исходов (смерть от любых причин, сердечно-сосудистые заболевания и большие кровотечения) в 21,2 (5,03–89,2) раза, а риск ишемического инсульта в 13,6 (3,07–60,4) раза. При этом подавляющее число неблагоприятных исходов приходится на первый год после растворения тромба.
7. У больных персистирующей неклапанной ФП с тромбозом УЛП толщина левопредсердного жира в среднем на 1,60 (1,34–1,86) мм больше, чем у больных без тромбоза, а толщина правожелудочкового жира больше на 0,50 (0,20–0,90) мм. Толщина правожелудочкового жира, не превышающая 7,6 мм, позволяет прогнозировать отсутствие тромбоза УЛП с вероятностью 98,0 (89,7–99,7) %.
8. Увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм ассоциируется со снижением стрейна левого предсердия в фазу резервуара на 1,53 (1,02–2,03) % и возрастанием МДЛП на 0,34 (0,25–0,44) %. Влияния толщины ЛПЖ на скорость изгнания крови из УЛП не выявлено.
9. У перенесших коронавирусную инфекцию больных персистирующей ФП тромбоз УЛП выявляется в 2,45 (1,35–4,44) раза чаще, чем у пациентов, не болевших COVID-19. У 94,7 (75,4–99,1) % постковидных больных тромб в УЛП располагается пристеночно, в то время как у не болевших COVID-19 пациентов такие тромбы встречаются лишь в 25,0 (11,2–46,9) % случаев. При атипичном тромбозе УЛП скорость изгнания крови из него на 9,0 (4,0–14,0)

см/с выше, а распространенность ФСЭК высокой степени в 2,88 (1,21–6,82) раза ниже, чем при типичном тромбе. При равной продолжительности антикоагулянтной терапии вероятность растворения атипичных тромбов в 4,19 (95 % ДИ 1,71–10,3) раза выше, чем у типичных тромбов. Медианы растворения атипичных и типичных тромбов составляют соответственно 35,0 (24,0–55,0) и 69,0 (41,0–180,0) дней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При решении вопроса о целесообразности выполнения ЧП-ЭхоКГ перед восстановлением синусового ритма больным персистирующей неклапанной ФП с длительностью пароксизма более 48 часов рекомендуется рассчитать оценку вероятности тромбоза (ОВТ), исходя из оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и варианта аритмии. Низкий риск инсульта оценивается 0 баллов, промежуточный – 1 баллом, высокий – 2 баллами, трепетание предсердий – 0 баллов, фибрилляция – 1 баллом. Сумма баллов может принимать значение от 0 до 3. Вероятность тромбоза считается низкой при сумме баллов не более 1 ($ОВТ \leq 1$) и высокой в противном случае ($ОВТ > 1$). Больным с низкой ОВТ и продолжительностью приема антикоагулянтов более 3 недель кардиоверсия может выполняться без предварительного проведения ЧП-ЭхоКГ. Больным с низкой ОВТ и продолжительностью антикоагулянтной подготовки менее 3 недель целесообразно немедленно выполнить ЧП-ЭхоКГ для решения вопроса о возможности восстановления синусового ритма до завершения антикоагулянтной подготовки. Больным с высокой ОВТ выполнять ЧП-ЭхоКГ следует только после завершения трехнедельной антикоагулянтной подготовки к кардиоверсии.
2. Планируя срок проведения повторной ЧП-ЭхоКГ больному персистирующей ФП с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП, следует учитывать, что вероятность растворения тромба достигает 50 % в среднем через 5 недель приема антикоагулянтов. Сроки растворения уменьшаются при лечении небольших тромбов (не более 18 мм) и использовании ПОАК. Так, вероятность растворения небольшого тромба при лечении ПОАК достигает 50 % уже через 3,5 недели.
3. После растворения тромба в УЛП антикоагулянтную терапию больным персистирующей неклапанной ФП следует продолжать не менее года даже при

низкой оценке риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Следует учитывать, что признаком возможно перенесенного тромбоза УЛП может быть скорость изгнания крови из него менее 28 см/с. Более высокая скорость изгнания крови практически исключает перенесенный тромбоз УЛП.

4. При выполнении чреспищеводного эхокардиографического исследования больным персистирующей ФП без тромба в УЛП рекомендуется измерить толщину межпредсердной перегородки и левого бокового (кумадинова) гребня и рассчитать среднее значение полученных величин. Среднее значение, превышающее 7,6 мм, следует рассматривать как фактор риска тромбоза УЛП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АДМА – асимметричный Д-метил аргинин

АКТ – антикоагулянтная терапия

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГМУ – государственный медицинский университет

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

КТ – компьютерная томография

ЛПЖ – левопредсердный жир

МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия

МНО – международное нормализованное отношение

МНУП – мозговой натрийуретический пептид

МПП – межпредсердная перегородка

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВТ – оценка вероятности тромбоза

ОКБ – областная клиническая больница

ОШ – отношение шансов

ПЖЖ – правожелудочковый жир

ПНУП – предсердный натрийуретический пептид

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ТП – трепетание предсердий
- ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
- УЛП – ушко левого предсердия
- ФВ – фракция выброса
- ФГБОУ ВО – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
- ФП – фибрилляция предсердий
- ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
- ЭПОХА – Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России
- ASE – Американская ассоциация эхокардиографии
- AUC – площадь под кривой ошибок (ROC-кривой)
- CHA₂DS₂-VASc – шкала оценки риска ишемического инсульта
- CLOT-AF – регистр больных ФП с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбозом УЛП, получавших варфарин или ривароксабан
- COVID-19 – новое инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2
- E/e' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу
- EACVI – Европейская ассоциация кардиоваскулярной визуализации
- LR – отношения правдоподобия
- M – среднее арифметическое значение
- Me – медиана
- p – вероятность ошибки первого рода
- PV – прогностическая ценность
- Q – квартиль
- r – коэффициент корреляции Пирсона

R^2 – коэффициент детерминации

ROC – анализ характеристических кривых (кривых ошибок)

r_s – коэффициент корреляции рангов Спирмена

SARS-CoV-2 – коронавирус, ставший причиной пандемии COVID-19

SD – стандартное отклонение

SE – стандартная ошибка

Se – чувствительность

Sp – специфичность

SPAF III – первое исследование, доказавшее эффективность варфарина в профилактике инсультов у больных ФП

X-TRA – первое проспективное исследование ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП и идентифицированными при ЧП-ЭхоКГ тромбами в УЛП

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы улучшения прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт / О.Д. Остроумова, Т.М. Остроумова, А.В. Араблинский [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 65–72. – DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1992.
2. Алехин, М.Н. Диастолическая функция левого желудочка: значение глобальной продольной деформации левого предсердия / М.Н. Алехин, А.О. Калинин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2020. – № 3. – С. 91–104. – DOI: 10.24835/1607-0771-2020-3-91-104.
3. Алёхин, М.Н. Значение показателей продольной деформации левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.Н. Алехин, А.О. Калинин // Медицинский алфавит. – 2020. – № 32. – С. 24–29. – <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-32-24-29>
4. Анализ структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в условиях коморбидности и их соответствие критериям STOPP/START / А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Н.А. Шаталова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 557–572. – DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-557-572.
5. Богданов, А.Р. Ожирение как фактор риска развития фибрилляции предсердий / А.Р. Богданов, Т.А. Романова // Креативная кардиология. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 278–288. – DOI: 10.24022/1997-3187-2022-16-3-278-288.
6. Бокерия, Л.А. Хирургическая анатомия сердца. Т. 1. Нормальное сердце и физиология кровообращения / Л.А. Бокерия, И.И. Беришвили. – Москва : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006. – 406 с.
7. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, ме-

- дикаментозное лечение и исходы / М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, Ю.В. Мареев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 6. – С. 816–824. – DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-05.
8. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА) / М. М. Лукьянов, Е. Ю. Андреев, С. Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 888–898. – DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-01.
 9. Взгляд на проблему тромбообразования в ушке левого предсердия по данным аутопсии / Ю.С. Кривошеев, С.З. Чуков, Д.С. Мкртычев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2020. – Т. 27, № 1(99). – С. 5–11. – DOI: 10.35336/VA-2020-1-5-11.
 10. Висцеральное ожирение: ключевые факторы риска и аспекты диагностики (обзор) / О.Н. Джигоева, Р.К. Ангарский, Е.Н. Шварц [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 234–239.
 11. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке структурно-функциональных изменений левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Д.Д. Моллаева, Е.З. Голухова, А.Г. Филатов [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2020. – Т. 21, № S6. – С. 68.
 12. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке структурно-функциональных изменений левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е. Голухова, Д.Д. Моллаева, Т.В. Машина [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2021. – Т. 22, № S3. – С. 128.
 13. Воловченко, А.Н. Использование прямых пероральных антикоагулянтов при проведении электрической кардиоверсии / А.Н. Воловченко, Д.А. Андреев, Д.Ф. Меситская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 104–110. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2939.

14. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования / А.Р. Мингалимова, О.М. Драпкина, М.А. Сагиров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 99–107. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3094.
15. Григорян, С.В. Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий / С.В. Григорян, Л.Г.И. Азарпетян, К.Г. Адамян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 26–31. – DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-26-31.
16. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий / Н.Ю. Хорькова, Т.П. Гизатулина, А.В. Белокурова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2020. – № 27(2). – С. 26–32. – DOI: 10.35336/VA-2020-2-26-32.
17. Драпкина, О.М. Толщина эпикардального жира – «визитная карточка» метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, Т.А. Деева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 29–34. – DOI: 10.14341/omet9295.
18. 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
19. Заиграев, И.А. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции / И.А. Заиграев, И.С. Явелов // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. – С. 56–70. – DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-56-70.
20. Изможерова, Н.В. Анализ эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий у полиморбидных больных / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, В.М. Бахтин // Кардиология. – 2020. – № 60 (2). – С. 61–68. – DOI: 10.18087/ cardio.2020.2.n524.

21. Ионин, В.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений при проведении кардиоверсии и катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий: обзор основных рандомизированных исследований / В.А. Ионин // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 99–106. – DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1289.
22. Канорский, С.Г. Лечение фибрилляции предсердий в России: работа над ошибками / С.Г. Канорский // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28, № 3 (105). – С. 1–4. – DOI: 10.35336/VA-2021-3-e1-e4.
23. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 4–14. – DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1532.
24. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (10). – С. 4708. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708.
25. Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования / Е.Ю. Петрищева, В.А. Ионин, О.И. Близнюк [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 391–99. – DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399.
26. Комплексный подход к ведению мультиморбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан / В.Н. Ларина, О.Ш. Ойноткинова, А.П. Майорова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 484–491. – DOI: 10.20996/1819-6446-2021-06-05.

27. 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 др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 40–46. – DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.
28. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С.7–13. – DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
29. Кропачева, Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении / Е.С. Кропачева // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. – С. 134–152. – DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.
30. Кропачева, Е.С. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть I. Влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на уровень Д-димера, частоту тромбоза и параметры гемодинамики в ушке левого предсердия / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский // Кардиология. – 2004. – № 44 (6). – С. 19–25.
31. Масленникова, Ю.В. Фатальные исходы у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий (по данным регистра РЕКВАЗА ФП-КУРСК) / Ю.В. Масленникова, В.П. Михин, М.М. Лукьянов // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 2–2. – С. 17.
32. Механизмы аритмогенеза и факторы риска тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева, М.Г. Аракелян // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 523–531. – DOI: 10.15690/vramn1337.
33. Напалков, Д.А. Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19: актуальные вопросы и возможные отве-

- ты / Д.А. Напалков, А.А. Соколова, А.И. Скрипка // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 32–34.
34. Новикова, Н.А. Использование прямых пероральных антикоагулянтов при подготовке к электрической кардиоверсии / Н.А. Новикова, А.Н. Воловченко // *Вестник аритмологии*. – 2017. – № 88. – С. 18–24.
35. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, Н.А. Захарова, М.М. Лукьянов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2015. – № 14 (5). – С. 48–52. – DOI: 10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
36. Новые способы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий / Н.А. Новикова, М.Ю. Гиляров, А.Ю. Суворов, А.Ю. Кучина // *Вестник аритмологии*. – 2019. – Т. 26, № 2(96). – С. 45–50. – DOI: 10.35336/VA-2019-2-45-50.
37. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением / О.Н. Джигоева, О.А. Максимова, Е.А. Рогожкина, О.М. Драпкина // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 12. – С. 98–104. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5243.
38. Острые изменения внутрипредсердной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий / В.В. Влодзяновский, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева [и др.] // *Вестник аритмологии*. – 2019. – Т. 26, № 1(95). – С. 24–30. – DOI: 10.25760/VA-2019-95-24-30.
39. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра таргет-ВИП) / М.М. Лукьянов, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 60–66. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4912.
40. Оценка факторов, определяющих клиническую результативность профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий / Л.В.

- Белокрылова, А.А. Пушников, Е.В. Лисина, М.А. Ребятникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № S1. – С. 31–32.
41. Пароксизмальная фибрилляция предсердий и структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных артериальной гипертензией / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 270–279. – DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-3-270-279.
42. Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования / К.Г. Ганаев, Э.Е. Власова, А.А. Авалян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (7). – С. 5026. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5026.
43. Польшакова, И.Л. Анализ факторов риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, наблюдающихся в медицинских организациях города Курска и районов области / И.Л. Польшакова, С.В. Поветкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 4.
44. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов / О.В. Благова, Е.А. Коган, Ю.А. Лутохина [и др.] // Кардиология. – 2021. – № 61 (6). – С. 11–27. – DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659.
45. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (7). – С. 5095. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5095.
46. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Т.П. Гизатулина, Л.У. Мартьянова, А.В. Павлов [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 47–53. – DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n850.

47. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен / В.А. Ионин, Е.Л. Заславская, Е.И. Барашкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (3S). – С. 5184. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5184.
48. Предикторы спонтанного эхоконтрастирования и тромбоза ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий / Н.Ю. Хорькова, Т.П. Гизатулина, А. В. Белокурова, Е.А. Горбатенко // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 40–47. – DOI: 10.15829/ 1560-4071-2020-3765.
49. Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий / И.А. Заиграев, И.С. Явелов, О.М. Драпкина, Е.В. Базаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 149–157. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3443.
50. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий / М.Г. Аракелян, Е.З. Голухова, Н.И. Булаева, О.И. Громова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т. 20, № S11. – С. 187.
51. 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 др.] // Креативная кардиология. – 2017. – № 11 (3). – С. 262–272. – DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272.
52. Применение двухмерной speckle tracking эхокардиографии для выявления нарушения резервуарной функции левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий после радиочастотной изоляции легочных вен в ближайшем послеоперационном периоде / И.Н. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур

- [и др.] // Вестник аритмологии. – 2018. – № 94. – С. 22–27. – DOI: 10.25760/VA-2018-94-22-27.
53. Прогностические факторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС / М.Г. Аракелян, Е.З. Голухова, Н.И. Булаева, О.И. Громова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2020. – Т. 21, № S6. – С. 211.
 54. Профилактика инсульта и тромбоэмболий при фибрилляции предсердий / В.Н. Ларина, М.Г. Головкин, В.Г. Ларин [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2019. – № 5. – С. 38–42.
 55. Прямые оральные антикоагулянты при тромбозе левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / А.Ю. Рычков, Н.Ю. Хорькова, А.В. Белокурова, Е.И. Ярославская // Вестник аритмологии. – 2018. – № 91. – С. 60–63.
 56. Результаты изучения показателей ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / Д.В. Дедов, А.Н. Ковальчук, В.П. Мазаев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 5–2. – С. 40–41.
 57. Роль кардиоспецифических биомаркеров и эпикардального жира в диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Д.В. Лосик, Е.В. Фишер, И.Л. Михеенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (4). С. 4882. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4882.
 58. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике / Т.Ю. Кузнецова, Г.А. Чумакова, М.А. Дружилов, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 144, № 4. – С. 81–87. – DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
 59. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Р.Г. Гатаулин [и др.] //

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 109–114. – DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
60. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии рецидивов после катетерной аблации у пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий / А.А. Абгарян, М.Г. Аракелян, О.И. Громова [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2022. – Т. 23, № S3. – С. 52.
61. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (6). – С. 2707. – DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2707.
62. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Г.П. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 129–148.
63. Современное представление о влиянии ожирения на кардиоваскулярный риск больных фибрилляцией предсердий / Д.А. Яхонтов, А.М. Валеева, Л.Д. Хидирова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № S. – С. 50.
64. Современные методы ультразвуковой диагностики в оценке структурно-функционального ремоделирования левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Д.Д. Моллаева, Т.В. Машина, Д.В. Мрикаев [и др.] // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 48–60. – DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60.
65. Сорокоумов, В.А. Антикоагулянтная терапия для профилактики повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: комплексное управление рисками / В.А. Сорокоумов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 93–100. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3122.
66. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия

- и исходы (данные регистров РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, Е.Ю. Андреев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 5. – С. 702–711. – DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-03.
67. Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров РЕГИОН) / Е.Ю. Окшина, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич [и др.] // Атеротромбоз. – 2019. – № 2. – С. 56–67. – DOI: 10.21518/2307-1109-2019-2-56-67.
68. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 538–545. – DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
69. Толстихина, А.А. Эхокардиографическая оценка тромбоза ушка левого предсердия / А.А. Толстихина // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 4 (341). – С. 32–41.
70. Тромбоз ушка левого предсердия и тромбоэмболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий: клинико-инструментальные коррелянты / М.Г. Аракелян, О.И. Громова, Н.И. Булаева [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № S6. – С. 192.
71. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий – современное состояние проблемы / Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, С.Ю. Красильникова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2019. – № 26 (4). – С. 13–20. – DOI: 10.35336/VA-2019-4-13-20.
72. Тромбоз ушка левого предсердия у пациента с синдромом Фредерика: клиническое наблюдение / Н.Ю. Хорькова, Т.П. Гизатулина, Г.В. Колунин, А.В.

- Белокурова // Вестник аритмологии. – 2022. – Т. 29, № 3 (109). – С. 48–53. – DOI: 10.35336/VA-2022-3-07.
73. Фактор роста фибробластов 23 в качестве предиктора тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и различным риском инсульта / Т.П. Гизатулина, Н.Ю. Хорькова, Е.А. Горбатенко [и др.] // Вестник аритмологии. – 2022. – Т. 29, № 4 (110). – С. 33–41. – DOI: 10.35336/VA-2022-4-05.
74. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / И.Н. Алексеевская, Ю.А. Персидских, И.В. Корнелюк [и др.] // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 20–25.
75. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (7). – С. 4594. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
76. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020 г.). – URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/382_1.
77. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, А.Г. Филатова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 192–201. – DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.
78. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии / А.В. Ардашев, Ю.Н. Беленков, М.Ч. Матюкевич, В.А. Снежицкий // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 91–98. – DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1348.
79. Функция почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом, воспалением и сократительной способностью миокарда / К.В. Протасов, В.З. Доржиева, Е.В. Бату-

- нова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 6. – С. 543–551. – DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551.
80. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Ю. Суворов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 18–24. – DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24.
81. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы / В.Н. Ларина, И.К. Скиба, А.С. Скиба [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 183–190. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5018.
82. Чухловина, М.Л. Этиологическая структура и коморбидность кардиоэмболического инсульта / М.Л. Чухловина, Т.М. Алексеева, Е.С. Ефремова // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 110–116. – DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-110-116.
83. Шубик, Ю.В. Особенности профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий в России / Ю.В. Шубик // Вестник аритмологии. – 2017. – № 87. – С. 5–6.
84. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста beta1 – факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? / Е.Л. Заславская, В.А. Ионин, С.Е. Нифонтов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 281–292. – DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292.
85. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 316–325. – DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12614>
86. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / М.Г. Аракелян, О.И. Громова, Н. И.Булаева [и др.] // Бюлле-

- ть НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № S6. – С. 193.
87. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 59–65. – DOI: 10.18087/cardio.2018.7. 10145.
 88. Эпикардиальный жир, MMP-9 и TIMP-1, как маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / О.И. Громова, Н.И. Булаева, А.З. Жолбаева [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № S3. – С. 116.
 89. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации / Ю.В. Мареев, Д.С. Поляков, Н.Г. Виноградова [и др.] // Кардиология. – 2022. – № 62 (4). – С. 12–19. – DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n1997.
 90. Эффективность антикоагулянтной подготовки больных фибрилляцией предсердий к восстановлению синусового ритма в реальной клинической практике / В.В. Мазур, А.В. Ковсар, Е.А. Савинкова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии – 2015. – № 20 (3). – С. 29–33.
 91. A longitudinal study on left atrial thrombosis in patients with non-rheumatic atrial fibrillation treated with anticoagulants / S. Scardi, C. Mazzone, C. Pandullo [et al.] // G Ital Cardiol. – 1997. – Vol. 27, № 10. – P. 1036–1043.
 92. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc scores / J.M. Lee, J.-B. Kim, J.-S. Uhm [et al.] // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 297–301. – DOI: 10.1016/j.hrthm. 2017.05.034
 93. 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, V.V. Nosikov // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2010. – Vol. 30. – P. 192–199. – <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0440-1>.

94. AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons / C.T. January, L.S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Circulation*/ – 2019. – Vol. 140. – P. 125–151. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
95. Al-Saady, N.M. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism / N.M. Al-Saady, O.A. Obel, A.J. Camm // *Heart*. – 1999. – Vol. 82. – P. 547–555. – <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.82.5.547>.
96. Analysis of adverse events in the treatment of patients with non - valvular atrial fibrillation with oral anticoagulants: Data from the “ANTEY” Observational study / S.Yu. Martsevich, Y.V. Lukina, N.P. Kutishenko [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15, № 10. – P. 1209. – DOI: 10.3390/ph15101209. – EDN BUXUMW.
97. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. CHEST guideline and expert panel report / G.Y.H. Lip, A. Banerjee, G. Boriani [et al.] // *CHEST*. – 2018. – Vol. 154. № 5. – P. 1121–1201. – DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040
98. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus / B. Lattuca, N. Bouziri, M. Kerneis [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 75. – P. 1676–1685. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.057>
99. Ashikhmin, Ya. Atrial contractile function and fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation in sinus rhythm / Ya. Ashikhmin, O.M. Drapkina // *Archivos de Cardiologia de Mexico*. – 2022. – Vol. 92, № 4. – P. 431–437. – DOI: 10.24875/ACM.21000135.
100. Assessment and management of the left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation / Y. Zhan, J. Joza, M. Al Rawahi [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 252–261. – DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.
101. Assessment of left atrial mechanical function and synchrony in paroxysmal atrial fibrillation with two-dimensional speckle tracking echocardiography / Z. Shang,

- D. Su, T. Cong [et al.] // *Echocardiography*. – 2017. – Vol. 34. – P. 176–183. [CrossRef]
102. Association between left atrial epicardial fat, left atrial volume, and the severity of atrial fibrillation / A.R. van Rosendael, J.M. Smit, M. El'Mahdiui [et al.] // *Europace*. – 2022. – Vol. 24. – P. 1223–1228. – <https://doi.org/10.1093/europace/euac031>
 103. 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.W. Michalski, D. Miskowiec [et al.] // *Anatol J Cardiol*. – 2017. – — Vol. 18. – P. 15–22. – DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7613
 104. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation / C. Wong, M. Sun, A. Odutayo [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 9. – P. e004378. – DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004378.
 105. Asymmetric dimethylarginine predicts left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation / Wei Xia, Yan Wang, Tongqing Duan [et al.] // *Thromb Res*. – 2015. – Vol. 136, № 6. – P. 1156–1159. – DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.021.
 106. Asymmetrical dimethylarginine level in atrial fibrillation / A. Cengel, A. Sahinarslan, G. Biberoglu [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 33–37. – DOI: 10.2143/ac.63.1.2025329.
 107. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria / P. Haemers, H. Hamdi, K. Guedj [et al.] // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 53–61. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv625.
 108. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus / A. Kapłon-Cieślicka, M. Budnik, M. Gawałko [et al.] // *Heart*. – 2019. – Vol. 105, № 17. – P. 1310–1315. – DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314492.

109. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria / N. Suffee, T. Moore-Morris, P. Farahmand [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2017. – Vol. 114. – P. 771–780. – DOI: 10.1073/pnas.1610968114.
110. Atrial thrombi – a prospective follow-up study over 3 years with transesophageal echocardiography and cranial magnetic resonance imaging / P. Bernhardt, H. Schmidt, C. Hammerstingl [et al.] // *Echocardiography*. – 2006. – Vol. 23. – P. 388–394. – DOI: 10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x.
111. Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients with atrial fibrillation / G. Corrado, G. Tadeo, S. Beretta [et al.] // *Chest*. – 1999. – Vol. 115, № 1. – P. 140–143. – DOI: 10.1378/chest.115.1.140.
112. B-type natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation / R. Doukky, H. Gage, V. Nagarajan [et al.] // *Echocardiography*. – 2013. – Vol. 30, № 8. – P. 889–895. – DOI: 10.1111/echo.12169.
113. Cardiovascular death in patients with atrial fibrillation is better predicted by left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast as compared with clinical parameters / B. Dawn, J. Varma, P. Singh et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2005. – Vol. 18. – P. 199–205. – DOI: 10.1016/j.echo.2004.12.003.
114. Cardiovascular magnetic resonance of total and atrial pericardial adipose tissue: a validation study and development of a 3-dimensional pericardial adipose tissue model / R. Mahajan, P. Kuklik, S. Grover [et al.] // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2013. – Vol. 15. – P. 73. – DOI: 10.1186/1532-429X-15-73.
115. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation: reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution / L.J. Collins, D.I. Silverman, P.S. Douglas, W.J. Manning // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, № 2. – P. 160–163. – DOI: 10.1161/01.cir.92.2.160.
116. Clinical utility of left atrial asynchrony and mechanical function in patients with hypertrophic cardiomyopathy / O. Candan, C. Gecmen, M. Kahyaolu [et al.] //

- Acta Cardiol Sin. – 2022. – Vol. 38. – P. 141–150. – DOI: 10.6515/ACS.202203_38(2).20210930A
117. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 17. – P. 38. – DOI: 10.1056 / NEJMc2007575.
118. Comparison of morphologic features and flow velocity of the left atrial appendage among patients with atrial fibrillation alone, transient ischemic attack, and cardioembolic stroke / Y. Lee, H.C. Park, Y. Lee, S.G. Kim // *American Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 119, № 10. – P. 1596–1604. – <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.016>.
119. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation / K. Fukushima, N. Fukushima, K. Kato [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* – 2016. – Vol. 17. – P. 59–66. – <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev117>
120. Cosansu, K. Is epicardial fat thickness associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation? / K. Cosansu, S. Yilmaz // *Journal of stroke and cerebrovascular disease.* – 2020. – Vol. 9. – P. 7. – DOI: 10.1016/j.strokecerebrovasdis.2020.104900.
121. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients / B.E. Fan, T. Umapathi, K. Chua [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 51, № 4. – P. 971–977. – DOI: 10.1007/ s11239-020-02332-z.
122. Derivation and validation of E/e' ratio as a parameter in the evaluation of left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation / E.D. Garcia-Sayan, M. Patel, M. Wassouf [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2016. – Vol. 32, № 9. – P. 1349–1356. – DOI: 10.1007/s10554-016-0916-y.
123. Diagnosis and management of left atrium appendage thrombosis in atrial fibrillation patients undergoing cardioversion / E. Melillo, G. Palmiero, A. Ferro [et al.] // *Medicina.* – 2019. – Vol. 55. – P. 511. – DOI: 10.3390/medicina55090511

124. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi / N. Masawa, Y. Yoshida, T. Joshita, G. Ooneda // *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* – 1993. – Vol. 422. – P. 67–71.
125. Direction-dependent conduction abnormalities in the chronically stretched atria / C.X. Wong, B. John, A.G. Brooks [et al.] // *Europace.* – 2012. – Vol. 14. – P. 954–961. – DOI: 10.1093/europace/eur428.
126. 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 [et al.] // *Journal of American College of Cardiology.* – 2012. – Vol. 60. – P. 531–538. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>.
127. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures / S.F. Naguen, K.J. Middleton, H.A. Kopelen [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 1527–1533
128. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation / E Donal., G.Y.H. Lip, M. Galderisi [et al.] // *Eur Heart J. – Cardiovasc Imaging.* – 2016. – Vol. 17. – P. 355–383. – DOI: 10.1093/ehjci/jev354.
129. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation / S. Ayirala, S. Kumar, D.M. O’Sullivan, D.I. Silverman // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24, № 5. – P. 499–505. – DOI: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
130. Effect of metabolic syndrome on risk stratification for left atrial or left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation / Y.-Y. Yu-Yang Chen, Q. Qi Liu, L. Liu [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2016. – Vol. 129, № 20. – P. 2395–2402. – DOI: 10.4103/0366–6999.191744.
131. Electroanatomical remodeling of the atria in obesity. Impact of adjacent epicardial fat / R. Mahajan, A. Nelson, R.K. Pathak [et al.] // *J Am Coll Cardiol EP.* – 2018. – Vol. 4. – P. 1529–1540. – DOI: 10.1016/j.jacep.2018.08.014.

132. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as consequence of sustained obesity / R. Mahajan, D.H. Lau, A.G. Brooks [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – P. 1–11. – DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
133. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc score / Yan Yao, Mei-Sheng Shang, Li-Jian Gao [et al.] // *Europace.* – 2018. – Vol. 20, № 7. – P. 1093–1098. – DOI: 10.1093/europace/eux189.
134. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction / G. Iacobellis, F. Assael, M.C. Ribaudo [et al.] // *Obes Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 304–310. – DOI: 10.1038/oby.2003.45
135. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 00. – P. 1–125. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
136. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population / Y.H. Lai, C.H. Yun, C.H. Su [et al.] // *Echo Research and Practice.* – 2016. – Vol. 3. – P. 5–16. – DOI: 10.1530/ERP-15-0031.
137. Expression of the von Willebrand factor in atrial endocardium is increased in atrial fibrillation depending on the extent of structural remodeling / K. Kumagai, M. Fukuchi, J. Ohta [et al.] // *Circ J.* – 2004. – Vol. 68. – P. 321–327.
138. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation / R. Doukky, A. Khandelwal, E. Garcia-Sayan, H. Gage // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 14, № 9. – P. 876–881. – DOI: 10.1093/ehjci/jes313.
139. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance Imaging / P.

- Bernhardt, H. Schmidt, C. Hammerstingl [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, № 6. – P. 801–804. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.010.
140. Fatkin, D. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo / D. Fatkin, R.P. Kelly, M.P. Feneley // *J Am Coll Cardiol.* —1994. – Vol. 23, № 4. – P. 961–969. – DOI: 10.1016/0735-1097(94)90644-0.
141. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients / J. Chen, X. Wang, S. Zhang [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* —2020. – Vol. 26. – P. 1–8. – DOI: 10.1177/1076029620936772.
142. Frequency and significance of right atrial appendage thrombi in patients with persistent atrial fibrillation or atrial flutter / A. Cresti, M.A. Garcia-Fernandez, G. Miracapillo [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27: – P. 1200–1207.
143. Further and extended data are needed to assess the efficacy and safety profile of NOACs for the treatment of LAA thrombosis. Clinical discussions in antithrombotic therapy management in patients with atrial fibrillation: a delphi consensus panel, / N. Mumoli, C. Amellone, G. Antonelli [et al.]. // *CJC Open.* – 2020. – Vol. 2. – P. 641–651. – <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.07.016>.
144. GARFIELD-AF: A worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke / J.P. Bassand, G. Kayani, K.S. Pieper [et al.] // *Future Cardiology.* – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 19–38. – DOI: 10.2217/fca-2020-0014.
145. Global peak left atrial longitudinal strain assessed by transthoracic echocardiography is a good predictor of left atrial appendage thrombus in patients in sinus rhythm with heart failure and very low ejection fraction – an observational study / J. Kurzawski, A. Janion-Sadowska, L. Zandecki [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound.* – 2020. – Vol. 18. – P. 7. – <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00188-0>
146. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139. – P. 56–528. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.

147. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases / N. Venteclef, V. Guglielmi, E. Balse [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 13. – P. 795–805. – DOI: 10.1093/eurheartj/eh099.
148. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H. Willens // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1311–1319. – DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
149. 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.] // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2015. – Vol. 14. – P. 4. – DOI: 10.1186/s12947-016-0047-6.
150. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study / R. Doukky, E. Garcia-Sayan, M. Patel [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 545–553. – DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.014.
151. Impact of increased orifice size and decreased flow velocity of left atrial appendage on stroke in nonvalvular atrial fibrillation / J.M. Lee, J. Shim, J.S. Uhm [et al.] // *American Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 113. – P. 963–969. – <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.058>.
152. 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.] // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 119, № 7. – P. 1017–1022. – DOI:10.1016/j.amjcard.2016.12.008
153. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M.J. Kruip, N.J. Van der Meer [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147. – DOI: 10.1016/j.thromres. 2020.04.013.
154. Increased levels of red cell distribution width is correlated with presence of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation / A. Kaya, C. Tukkan,

- A.T. Alper [et al.] // *North Clin Istanb.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 66–72. – DOI: 10.14744/nci.2017.72324.
155. Inflammation of left atrial epicardial adipose tissue is associated with paroxysmal atrial fibrillation / T. Kusayama, H. Furusho, H. Kashiwagi [et al.] // *Journal of Cardiology.* – 2016. – Vol. 68. – P. 406–411. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.11.005
156. Interatrial septal thickness as a marker of structural and functional remodeling of the left atrium in patients with atrial fibrillation / H.E. Lim, N.O. Na, S.I. Im [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2015. – Vol. 30. – P. 808–820 – DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.808
157. Interatrial septal thickness is associated with the extent of left atrial complex fractionated atrial electrograms and acute procedural outcome in patients with persistent atrial fibrillation / Y.M. Park, H.Ch. Park, J.-E. Ban [et al.] // *Europace.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1700–1707. – DOI: 10.1093/europace/euu40.3.
158. Intra-atrial dyssynchrony during sinus rhythm predicts recurrence after the first catheter ablation of atrial fibrillation / L. Ciuffo, S. Tao, E.G. Ipek [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2019 February. – Vol. 12, № 2. – P. 310–319. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.028.
159. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and metaanalysis / M. Gaeta, F. Bandera, F. Tassinari [et al.] // *Europace.* – 2017. – Vol. 19. – P. 747–752. – DOI: 10.1093/europace/euw398.
160. Klein, A.L. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation / A.L. Klein, R.D. Murray, R.A. Grimm // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 691–704. – DOI: 10.1016/s0735-1097(00)01178-5.
161. Larina, V.N. Possible effects of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system / V.N. Larina, M.G. Golovko, V.G. Larin // *Bulletin of Russian State Medical University.* – 2020. – № 2. – P. 5–12. – DOI: 10.24075/brsmu.2020.020.
162. Left atrial appendage. Embryology, anatomy, physiology, arrhythmia and therapeutic intervention / N. Naksuk, D. Padmanabhan, V. Yogeswaran, S.J. Asirvat-

- ham // Journal of American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology. – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 403–412. – <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.06.006>.
163. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis / F. Lupercio, J.C. Ruiz, D.F. Briceno [et al.] // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 1402–1409. – <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.042>.
164. Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation / M. Petersen, A. Roehrich, J. Balzer [et al.] // Europace. – 2015. – Vol. 17. – P. 539–545. – <https://doi.org/10.1093/europace/euu347>.
165. 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. – Vol. 21, № 9. – P. 973–982. – <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x>.
166. Left atrial appendage thrombi formation in japanese non-valvular atrial fibrillation patients during anticoagulation therapy warfarin vs. direct oral anticoagulants / M. Kawabata, M. Goya, T. Sasaki [et al.] // CirculationJournal. – 2017. – Vol. 81, № 5. – P. 645–651. – doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1089.
167. 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. Golia [et al.] // Int J Cardiol. – 2017. – Vol. 241. – P. 218–222. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.014.
168. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: A prospective cardiovascular magnetic resonance 3D dixon study / S. Nakamori, M. Nezafat, L.H. Ngo [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7. – P. 008232. – DOI: 10.1161/JAHA.117.008232.
169. Left atrial mechanical dispersion assessed by strain echocardiography as an independent predictor of new-onset atrial fibrillation: A case-control study / H. Kawakami, S. Ramkumar, M. Nolan [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2019. – Vol. 32. – P. 1268–1276.

170. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in chinese patients with atrial fibrillation / Y. Wang, M. Li, L. Zhong [et al.] // *Cardiology Research and Practice*, – 2020. – P. 1–8. – DOI: 10.1155/2020/5867617.
171. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke / S. Sasaki, T. Watanabe, H. Tamura [et al.] // *BBA Clin.* – 2014. – Vol. 2. – P. 40–47. – DOI: 10.1016/j.bbacli.2014.09.004.
172. Left atrial strain predicts pro-thrombotic state in patients with non-valvular atrial fibrillation / M. Cameli, S. Lunghetti, G.E. Mandoli [et al.] // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2017. – Vol. 10, № 4: – P. 1641–1646. – DOI: 10.4022/jafib.1641.
173. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction / L. Thomas, T.H. Marwick, B.A. Popescu [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 1961–1977. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.059>.
174. 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.] // *Am Heart J.* – 2016. – Vol. 178. – P. 126–134. – DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
175. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation / A.C. Boyd, T. McKay, S. Nasibi [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 269–275. – DOI: 10.1093/ehjci/jes153.
176. Levi, M. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy – either, neither, or both / M. Levi, J. Thachil // *Semin Thromb Hemost* – 2020. – Vol. 46. – P. 781–784. – DOI: 10.1055/s-0040-1712156.
177. Load dependency of left atrial strain in normal subjects / D. Genovese, A. Singh, V. Volpato [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2018. – Vol. 31. – P. 1221–1228.

178. Long-term fate of left atrial thrombi and incidence of cerebral embolism under continuous anticoagulation therapy / K. Strach, C. Meyer, M. Hackenbroch [et al.] // *Rofo.* – 2005. – Vol. 177, № 12. – P. 1706–1712. (In Germ.). – DOI: 10.1055/s-2005-858787.
179. Lopez-Candales, A. The importance of increased interatrial septal thickness in patients with atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study / A. Lopez-Candales, H. Grewal, W. Katz. // *Echocardiography.* – 2005. – Vol. 22, № 5. – P. 408–414. – DOI: 10.1111/j.1540-8175.2005.04088.x.
180. Mechanical and substrate abnormalities of the left atrium assessed by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and electroanatomic mapping system in patients with paroxysmal atrial fibrillation / Y. Watanabe; Y. Nakano; T. Hidaka [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12. – P. 490–497. [CrossRef]
181. Non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin for left atrial appendage thrombus resolution in nonvalvular atrial fibrillation or flutter / A. Hussain, W.E. Katz, M.V. Genuardi [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2019. – Vol. 42, № 9. – P. 1183–1190. – DOI: 10.1111/pace.13765.
182. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation / F. Bjorck, H. Renlund, G.Y.H. Lip [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1, № 2. – P. 172–180. – DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0199.
183. Özer, S. Relationship between epicardial fat thickness and cardioversion success in patients with atrial fibrillation / S. Özer, M. Şahin, M. Kutlu // *Sakarya Med J.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 125–130. – DOI: 10.31832/smj.486781.
184. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (the stroke prevention in atrial fibrillation [SPAF-III] Study) / M.E. Goldman, L.A. Pearce, R.G. Hart [et al.] // *Journal of American Society of Echocardiography.* – 1999. – Vol. 12. – P. 1080–1087.
185. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (the stroke prevention in atrial fibrillation [SPAF-III] Study) / R.W. Asinger, J. Koehler, L.A. Pearce [et al.]

- al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 1999. – Vol. 12, № 12. – P. 1088–1096.
186. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal / U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, A. Goette // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 265–325.
187. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the framingham heart Study / D.J. Friedman, N. Wang, J.B. Meigs [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3. – P. 000477. – DOI: 10.1161/JAHA.113.000477.
188. Plasma asymmetric dimethylarginine and adverse events in patients with atrial fibrillation referred for coronary angiogram / T.F. Chao, T.M. Lu, Y.J. Lin [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 71675. – DOI: 10.1371/journal.pone.0071675.
189. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study / M. Herrmann, M.J. Whiting, A.S. Veillard [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2012. – Vol. 50, № 12. – P. 2213–2219. – DOI: 10.1515/cclm-2012-0078.
190. Predicting cardioembolic stroke with the B-type natriuretic peptide test: a systematic review and meta-analysis / Hong-ling Yang, Yong-Ping Lin, Yan Long et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 23, № 7. – P. 1882–1889. – DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.014.
191. Predictive effect of hyperuricemia on left atrial stasis in non-valvular atrial fibrillation patients / F.Z. Liu, H.T. Liao, W.D. Lin [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 258. – P. 103–108. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.080.
192. Prevalence and clinical characteristics associated with left atrial appendage thrombus in fully anticoagulated patients undergoing catheter-directed atrial fibrillation ablation / T.W. Wallace, B.D. Atwater, J.P. Daubert [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 849–852. – <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x>.
193. Prevalence and clinical determinants of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation prior to pulmonary vein isolation / M. Nishikii-Tachibana,

- N. Murakoshi, Y. Seo [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2015. – Vol. 116, № 9. – P. 1368–1373. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
194. Prevalence and resolution of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation and flutter with oral anticoagulation / A.D. Niku, T. Shiota, R.J. Siegel, F. Rader // *Am J Cardiol.* – 2019. – Vol. 123, № 1. – P. 63–68. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
195. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17-year transoesophageal echocardiographic study / A. Cresti, M.A. Garcia-Fernandez, F. De Sensi [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol. 18. – P. 450–456. – DOI: 10.1093/europace/euv128.
196. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study / A. Cresti, M.A. García-Fernández, H. Sievert [et al.] // *EuroIntervention.* – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 225–230. – DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00128.
197. 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. D’Amato, M. Al-Kazaz [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology.* – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 295–303. – doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.004.
198. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / S. Cui, S. Chen, X. Li [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1421–1424. – DOI: 10.1111/jth.14830.
199. Prognostic significance of left atrial appendage “sludge” in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor / B.S. Lowe, K. Kusunose, H. Motoki [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27. – P. 1176–1183. – DOI: 10.1016/j.echo.2014.08.016.
200. Prosthetic heart valve thrombosis / G.D. Dangas, J.I. Weitz, G. Giustino [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, № 24. – P. 2670–2689. – DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.958.

201. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress / A. Salgado-Somoza, E. Teijeira-Fernandez, A.L. Fernandez [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2010. – Vol. 299. – P. 202–209. – DOI: 10.1152/ajpheart.00120.2010.
202. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global perspective from the GARFIELD-AF registry / S. Haas, H. ten Cate, G. Accetta [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 0164076. – DOI: 10.1371/journal.pone.0164076.
203. Real-time pathophysiologic correlates of left atrial appendage thrombus in patients who underwent transesophageal-guided electrical cardioversion for atrial fibrillation / R.M. Melduni, B.J. Gersh, W.E. Wysokinski [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2018 June 15. – Vol. 121, № 12: – P. 1540–1547. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.02.044.
204. Real-time physiologic biomarker for prediction of atrial fibrillation recurrence, stroke, and mortality after electrical cardioversion: A prospective observational study / R.M. Melduni, H-C. Lee, K.R. Bailey [et al.] // *Am Heart J*. – 2015. – Vol. 170. – P. 914–922. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.027>.
205. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16. – P. 233–271. – DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
206. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 412. – DOI: 10.1093/ehjci/jew041.
207. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth,

- C.P. Appleton [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 7. – P. 3–40. – DOI: 10.1093/ehjci/jew082.
208. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 263–272.
209. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation / T. Mazurek, M. Kiliszek, M. Kobylecka [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2014. – Vol. 113. – P. 1505–1508. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.005.
210. Resolution of left atrial thrombi after anticoagulant therapy in patients with rheumatic mitral stenosis: report of four cases / J.J. Hwang, P. Kuan, S.S. Tzou [et al.] // *J Formos Med Assoc*. – 1993. – Vol. 92, № 1. – P. 72–77.
211. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients / J.F. Xu, L. Wang, L. Zhao [et al.] // *Research Square*. – 2020. – DOI: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.
212. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA₂DS₂VASc score / A. Sikorska, J. Baran, E. Pili-chowska-Paszkiel [et al.] // *Pol Arch Inter Med*. – 2015. – Vol. 125, № 12. – P. 921–928. – DOI: 10.20452/pamw.3213.
213. Risk profiles and one-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation in India: Insights from the GARFIELD-AF Registry / J.P. Sawhney, V.A. Kothiwale, V. Bisne [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70, № 6. – P. 828–835. – DOI: 10.1016/j.ihj.2018.09.001.
214. 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.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2017. – Vol. 28, № 10. – P. 1127–1136. – DOI: 10.1111/jce.13279.

215. Role of epicardial fat in atrial fibrillation pathophysiology and clinical implications / A. Maan, M. Mansour, J. Ruskin [et al.] // *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. – 2013. – Vol. 4. – P. 1077–1082. – DOI: 10.19102/icrm.2013.040104.
216. Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation / M. Saeed, A. Rahman, A. Afzal [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2006. – Vol. 113, № 3. – P. 401–405. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.03.036
217. Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation / Ri-Bo Tang, Jian-Zeng Dong, Xian-Liang Yan [et al.] // *Can J Cardiol*. – 2014. – Vol. 30, № 11. – P. 1415–1421. – DOI:10.1016/j.cjca.2014.06.009.
218. Shape and mobility of a left ventricular thrombus are predictors of thrombus resolution / J.K. Oh, J-H. Park, J-H. Lee [et al.] // *Korean Circ J*. – 2019. – Vol. 49, № 9. – P. 829–837. – <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0346>.
219. Standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / L.P. Badano, Th. Koliass, D. Muraru [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 19: – P. 591–600. – DOI: 10.1093/ehjci/jev042.
220. Sun, P. CHA2DS2-VASc score as a predictor for left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A meta-analysis / P. Sun, Z.H. Guo, H.B. Zhang // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 7. – P. 1–8. – Article ID 2679539. – doi:10.1155/2020/2679539.
221. The abundance of epicardial adipose tissue surrounding left atrium is associated with the occurrence of stroke in patients with atrial fibrillation / H.M. Tsao, W.C. Hu, P.H. Tsai [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 14. – P. 1–8. – DOI: 10.1097/MD.0000000000003260.

222. The intrusive nature of epicardial adipose tissue as revealed by cardiac magnetic resonance / L.A. Leo, V.L. Paiocchi, S.A. Schlossbauer [et al.] // *Journal of Cardiovascular Echography*. – 2019. – Vol. 29, № 2. – P. 45–51. – DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_22_19.
223. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation / R. Beigel, N.C. Wunderlich, S.Y. Ho [et al.] // *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 7, № 12. – P. 1251–1265. – <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.08.009>.
224. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism / G. Patti, V. Pengo, R. Marcucci [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – P. 877–887. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw159.
225. The predictive value of a concise classification of left atrial appendage morphology to thrombosis in nonvalvular atrial fibrillation patients / J. He, Z. Fu, L. Yang [et al.] // *Clin Cardiol*. – 2020. – Vol. 43. – P. 789–795. – DOI: 10.1002/clc.23381.
226. The refinement of risk stratification for atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation / W. Ning, Y. Li, C. Ma [et al.] // *Int Heart J*. – 2017. – Vol. 58, № 6. – P. 885–893. – DOI: 10.1536/ihj.16-444.
227. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators committee on echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med*. – 1998. – Vol. 128. – P. 639–647.
228. Thomas, L. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance / L. Thomas, W.P. Abhayaratna // *J Am Coll Cardiol Img*. – 2017. – Vol. 10. – P. 65–77.
229. Three-dimensional speckle tracking imaging for assessing left atrial function in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation / A. Furukawa, K. Ishii, E. Hyodo [et al.] // *Int. Heart J*. – 2016. – Vol. 57. – P. 705–711. [CrossRef]

230. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness / G. Iacobellis, H.J. Willens, G. Barbaro, A.M. Sharma // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16. – P. 887–892. – DOI: 10.1038/oby.2008.6.
231. Transesophageal echocardiography facilitated early cardioversion from atrial fibrillation: Short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year / M.J. Weigner, L.R. Thomas, U. Patel [et al.] // *Am J Med*. – 2001. – Vol. 110. – P. 694.
232. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation / M. Zabalgoitia, J.L. Halperin, L.A. Pearce [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 31. – P. 1622–1626. – DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00146-6.
233. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation / Y. Ochiuni, E. Kagawa, M. Kato [et al.] // *J Arrhythm*. – 2015. – Vol. 31. – P. 307–312. – DOI: 10.1016/j.joa.2015.04.002.
234. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis / C. Keogh, E. Wallace, C. Dillon [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2011. – Vol. 106. – P. 528–538.
235. Validation of the echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue thickness at the Rindfleisch fold for the prediction of coronary artery disease / V. Parisi, L. Petraglia, R. Formisano [et al.] // *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 99–105. – DOI: 10.1016/j.numecd.2019.08.007
236. Vyas, V. Obesity and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and novel therapeutic opportunities / V. Vyas, P. Lambiase // *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 28–36. – DOI: 10.15420/aer.2018.76.2.
237. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation? / A. Fausti-

- no, R. Providência, S. Barra [et al.] // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2014. – Vol. 12. – P. 28. – DOI: 10.1186/1476-7120-12-28.
238. Why is left atrial appendage morphology related to strokes? An analysis of the flow velocity and orifice size of the left atrial appendage / J.M. Lee, J. Seo, J.S. Uhm [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2015. – Vol. 26, № 9. – P. 922–927. – <https://doi.org/10.1111/jce.12710>.
239. Worldwide survey of COVID-19-Associated Arrhythmias / E.J. Coromilas, S. Kochav, I. Goldenthal [et al.] // *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. – 2021. – Vol. 14, № 3. – P. 285–295. – DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458.
240. Yuan Fu. ABO blood groups: a risk factor for left atrial and left atrial appendage thrombogenic milieu in patients with non-valvular atrial fibrillation / Yuan Fu, Kuibao Li, Xinchun Yang // *Thromb Res*. – 2017. – Vol. 156. – P. 45–50. – DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.018.