Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции

И.А. Заиграев, ORCID: 0000-0003-2581-3051, e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

И.С. Явлов[✉], ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

В обзоре представлены данные о возможностях использования лабораторных показателей для прогнозирования наличия тромба в левом предсердии (ЛП) и/или его ушке (УЛП) при неклапанной фибрилляции предсердий (НФП). Охарактеризована связь с наличием тромба в ЛП/УЛП группы крови, отдельных показателей периферической крови, уровней в крови мозгового натрийуретического пептида, гомоцистеина, асимметричного Д-метиларгинина, мочевой кислоты и Д-димера.

Представлены данные исследований, продемонстрировавших связь с наличием тромба в ЛП/УЛП отдельных показателей, получаемых при трансторакальной эхокардиографии: индекса массы миокарда левого желудочка, индекса объема левого предсердия, отношения ФВЛЖ/индекс объема левого предсердия, отношения E/e' , пиковой систолической деформации левого предсердия.

Охарактеризованы возможности различных шкал в оценке вероятности наличия тромбоза ЛП/УЛП при НФП.

Продemonстрирована недостаточная информативность шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc и охарактеризованы попытки их улучшения за счет добавления других факторов риска (шкалы CHA₂DS₂-VASc-MS, CHA₂DS₂-VASc-AFR, CHA₂DS₂-VASc-RAF, а также возможная роль дополнительного учета концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови). Показано, что перспективно добавление к шкале CHA₂DS₂-VASc информации о длительности пароксизма НФП и скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, возможна польза от учета наличия метаболического синдрома. В целом наиболее успешными оказались подходы с добавлением к шкале CHA₂DS₂-VASc сведений о длительности пароксизма НФП и скорости клубочковой фильтрации.

Представлены недостатки накопленной доказательной базы о связи изученных показателей с наличием тромба ЛП/УЛП, среди которых небольшое число обследованных больных, обычно ретроспективный характер изучения, поиск тромба в ЛП/УЛП перед планируемой катетерной аблацией или электроимпульсной терапией. В итоге неизвестно, насколько применимы изученные предикторы и шкалы к более широкому контингенту больных с НФП. Кроме того, большинство исследований выполнено на азиатской популяции и неясно, можно ли экстраполировать их результаты на другие этнические группы. Показано, что как минимум у трети больных тромбы не исчезают на фоне антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, левое предсердие, ушко левого предсердия, тромбоз, факторы риска, предикторы

Для цитирования: Заиграев И.А., Явлов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции. *Атеротромбоз*. 2020;(1):56–70. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-56-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction

Ivan A. Zaigraev, ORCID: 0000-0003-2581-3051, e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Igor S. Yavelov[✉], ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

The review presents data on the feasibility of using laboratory findings to predict the presence of left atrium (LA) and/or left atrial appendage (LAA) thrombus in non-valvular atrial fibrillation (NVAF). It describes the relationship between the presence of a blood clot in the LA/LAA and a blood group, certain parameters of peripheral blood, blood brain natriuretic peptide levels, homocysteine, asymmetric D-methylarginine, uric acid and D-dimer.

The authors presented data of studies to show a relationship between the presence of LA/LAA thrombus and individual parameters obtained during transthoracic echocardiography: left ventricular mass index, left atrial volume index, LVEF/left atrial volume index ratio, E/e' ratio, peak systolic deformity of the left atrium.

The capabilities of different scales in assessing the likelihood of the presence of LA/LAA thrombus in NVAF are evaluated.

Insufficient information capacity of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scales is demonstrated. The article described attempts to improve the scales by adding other risk factors (CHA₂DS₂-VASc-MS, CHA₂DS₂-VASc-AFR, CHA₂DS₂-VASc-RAF scales, as well as the possible role of additional consideration of blood brain natriuretic peptide levels). It is shown that it is feasible to add information on the duration of NVAF paroxysm and glomerular filtration rate to the CHA₂DS₂-VASc scale. In addition, consideration of the presence of metabolic syndrome may be beneficial. Overall, approaches with addition of information on the duration of NVAF paroxysm and glomerular filtration rate to the CHA₂DS₂-VASc scale proved to be most successful.

The authors presented the shortcomings of accumulated evidence base regarding the relationship between the studied parameters and the presence of LA/LAA thrombus, including a small number of examined patients, usually a retrospective character of the study, a search of LA/LAA thrombus before the planned catheter ablation or electropulse therapy. As a result, it is not known to what extent the studied predictors and scales may be applied to a wider contingent of patients with NVAF. In addition, most studies have been performed on the Asian population and it is unclear whether their results can be extrapolated to other ethnic groups. It was shown that thrombi do not disappear under pressure of anticoagulant therapy in at least one-third of patients.

Keywords: Atrial fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, left atrium, left atrial appendage, thrombosis, risk factors, predictors

For citation: Zaigraev I.A., Yavelov I.S. Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):56–70. (In Russ.) doi: 10.2518/2307-1109-2020-1-56-70.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одно из наиболее опасных осложнений фибрилляции предсердий (ФП) – кардиоэмболические осложнения, а среди них кардиоэмболический инсульт. Основным источником тромбов при ФП (90–95%) является левое предсердие (ЛП) и/или его ушко (уЛП) [1, 2].

Шкала CHA₂DS₂-VASc, рекомендуемая для оценки риска ишемического инсульта при неклапанной ФП (нФП), ориентирована на оценку клинических данных [3, 4]. Вместе с тем важным фактором риска кардиоэмболических осложнений, который не может быть выявлен при обычном обследовании больных, является тромб в ЛП/уЛП [5]. Его выявление переводит больного в группу высокого риска кардиоэмболических осложнений вне зависимости от наличия или отсутствия других факторов риска [6].

Тромбоз ЛП/уЛП у пациентов с нФП может быть выявлен с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭХО) или других методов визуализации [7]. Однако из-за недостаточной доступности, высокой стоимости и сложности

выполнения рутинное проведение подобного обследования нереально. Соответственно, актуален поиск предикторов тромбоза ЛП/уЛП, наличие которых может стать основанием для более углубленного инструментального обследования больных с нФП. Очевидно, это особенно актуально для больных с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 0–1 для мужчин или 1–2 для женщин, которые по современным представлениям могут не нуждаться в использовании антикоагулянтов [8, 9].

В ранее опубликованном сообщении были рассмотрены клинические факторы риска тромбоза ЛП/уЛП при нФП [10]. В этом обзоре представлены данные о роли лабораторных и инструментальных показателей, а также различных шкал, разработанных для прогнозирования тромбоза ЛП/уЛП у больных с нФП.

ГРУППА КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР ТРОМБОЗА ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Антигены системы АВО экспрессируются в основном на мембране эритроцитов [11]. Тем не менее

имеются сообщения о наличии эпитопов антигенов ABO в других тканях человека, в том числе и в эндотелии сосудов. Есть исследования о низкой экспрессии фактора фон Виллебранда (ФФВ), играющего важную роль в тромбообразовании, у пациентов с О группой крови (на 25% ниже) по сравнению с группами крови А, В и АВ [11–14].

В ретроспективном исследовании у 125 больных с нФП и признаками повышенного тромбообразования в ЛП/уЛП при ЧПЭХО (спонтанное эхоконтрастирование (СЭК) в ЛП у 67, феномен сладжа/тромбоз в ЛП у 7, феномен сладжа/тромбоз в уЛП у 36, тромбоз уЛП у 15) при сопоставлении с группой контроля (n = 243) группа крови А достоверно чаще встречалась при наличии признаков повышенного тромбообразования в ЛП/уЛП (46,2% против 40,1%; $p = 0,005$) [14]. При многофакторном анализе эта закономерность сохранялась как при учете всех находок в целом (отношение шансов [ОШ] 2,99 при 95%-х границах доверительного интервала [ДИ] 1,4–6,4; $p = 0,005$), так и в отношении СЭК (ОШ 3,02 при 95%-х границах ДИ 1,2–7,4; $p = 0,015$) и сладжа/тромбоза в ЛП/уЛП (ОШ 2,7 при 95%-х границах ДИ 1,02–7,3; $p = 0,045$).

Вместе с тем при ретроспективном анализе электронных историй болезни 12363 больных с нФП, которым ЧПЭХО была выполнена перед кардиоверсией, частота выявления тромба уЛП у больных с О и другими группами крови не отличалась – 100 и 116 случаев соответственно, $p = 0,06$ (ОШ 1,19 при 95%-х границах ДИ 0,91–1,56; $p = 0,2$) [9]. Тем не менее у больных с О группой крови реже отмечались тромбоэмболические осложнения (102 и 212 случаев соответственно; $p = 0,007$), что подтверждено в многофакторном регрессионном анализе (ОШ 0,66 при 95%-х границах ДИ 0,52–0,84; $p < 0,001$).

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ТРОМБОЗ ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

В ряде исследований отмечена связь распределения эритроцитов по ширине (RDW), среднего объема эритроцита (MCV) и среднего объема

тромбоцита (MCV) с частотой выявления тромбоза ЛП/уЛП при нФП. Кроме того, в этих исследованиях выявлялась корреляция между RDW, хроническим воспалением и сердечно-сосудистыми осложнениями [15, 16].

Так, в ретроспективном исследовании у 619 больных с нФП тромбоэмболические изменения в ЛП/уЛП при ЧПЭХО выявлены в 325 случаях (СЭК у 51, тромб – у 274 больных). RDW было выше у больных со СЭК/тромбозом с ЛП/уЛП ($14,85 \pm 1,48\%$ против $13,77 \pm 1,30\%$; $p < 0,01$) и при многофакторном регрессионном анализе независимо ассоциировалось со СЭК/тромбозом с ЛП/уЛП (ОШ 1,67 при 95%-х границах ДИ 1,44–1,94; $p < 0,01$) [15]. Аналогичный результат получен у 247 больных с впервые выявленным эпизодом нФП, подвергшихся ЧПЭХО перед восстановлением синусового ритма [17]. Тромбоэмболические изменения в уЛП были выявлены в 87 случаев (СЭК у 67, тромб – у 20 больных). RDW $\geq 15\%$ и MCV $< 91,5$ fl являлись независимыми предикторами как СЭК (ОШ 1,83 при 95%-х границах ДИ 1,007–3,32; $p = 0,047$), так и тромба в уЛП (ОШ 2,59 при 95%-х границах ДИ 1,003–6,69; $p = 0,049$).

Связь MPV с тромбозом в уЛП отмечена также у 103 больных с нФП, которым перед кардиоверсией выполнялось ЧПЭХО [18]. Общая выборка была разделена на две группы: с наличием митральной регургитации (57 больных) и без нее. Тромбы в уЛП были выявлены только у 23 больных с митральной регургитацией. Средние значения MPV были выше в группе с тромбом ($11,91 \pm 0,75$ против $10,14 \pm 0,74$ соответственно; $p < 0,001$), и при корреляционном анализе отмечалась независимая связь MPV с тромбозом в уЛП ($r = 0,564$; $p < 0,001$).

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И ТРОМБОЗ ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) – нейrogормон, секретирующийся кардиомиоцитами, интенсивность выделения которого находится в прямой зависимости от давления

в полостях сердца. Основным источником МНУП при ФП являются кардиомиоциты уЛП [19, 20].

В исследовании Doukky R. et al. у 297 больных с нФП, которым перед катетерной аблацией (КА)/электроимпульсной терапией (ЭИТ) было выполнено ЧПЭХО, тромб/СЭК в уЛП выявили в 6,4% случаев [21]. При тромбозе/СЭК в уЛП средний уровень МНУП оказался выше (1949 ± 1787 против 819 ± 1067 пг/мл; $p = 0,001$), и у всех больных с тромбом в уЛП отмечались значения ≥ 500 пг/мл. Уровень МНУП в крови был независимым предиктором СЭК/тромбоза уЛП (ОШ 1,60 для каждых 500 пг/мл МНУП при 95%-х границах ДИ 1,20–2,13; $p = 0,001$). Чувствительность и специфичность повышенного уровня МНУП в крови в отношении тромба/СЭК в уЛП составляла 100 и 51% соответственно.

В дальнейшем теми же авторами в проспективном исследовании изучен 261 больной с нФП, которым было выполнено ЧПЭХО перед кардиоверсией [20]. Тромб/СЭК в уЛП обнаружен в 16 случаях. МНУП в группе контроля был ниже (384 ± 537 пг/мл против 775 ± 678 пг/мл; $p = 0,001$). При регрессионном анализе не было ассоциации между уровнем МНУП и наличием тромба в (ОШ 1,05 для каждых 100 пг/мл при 95%-х границах ДИ 0,99–1,12; $p = 0,13$), но сохранилась независимая связь с МНУП со СЭК (ОШ 1,08 при 95%-х границах ДИ 1,02–1,14; $p = 0,005$).

В большинстве аналогичных работ также отмечено, что МНУП является независимым предиктором тромбоза ЛП/уЛП. Например, в японском ретроспективном исследовании у 559 больных с затяжным пароксизмом нФП, находившихся на антикоагулянтной терапии как минимум 3 недели перед кардиоверсией, ЧПЭХО выявила 15 больных с тромбом уЛП (2,7%) [8]. МНУП был выше в группе с тромбом в уЛП (419 ± 474 пг/мл против 155 ± 379 пг/мл; $p = 0,008$). При многофакторном анализе только пороговое значение МНУП ≥ 173 пг/мл продемонстрировало независимую связь

с тромбозом уЛП (ОШ 6,10 при 95%-х границах ДИ 1,49–25,4; $p = 0,013$). В исследование Ochiuni Y. et al. были включены 204 пациента с нФП, проходящих ЧПЭХО перед ЭИТ, не получавшие антикоагулянты [22]. Тромбы в уЛП выявлены у 30 из них. Медиана МНУП у больных без тромба уЛП составляла 200,3 пг/мл, с тромбозом – 458,9 пг/мл ($p = 0,01$). Концентрация МНУП в крови $> 251,2$ пг/мл была независимым предиктором тромба в уЛП (ОШ 3,51 при 95%-х границах ДИ 1,08–10,7; $p = 0,046$).

Таким образом, полученные результаты указывают на перспективность учета уровня МНУП в качестве предиктора наличия тромба в ЛП/уЛП при нФП. Тем не менее уровень МНУП, выше которого стоит подозревать наличие тромбоза ЛП/уЛП, не ясен, что может быть связано с различием контингентов обследованных больных.

ПОКАЗАТЕЛИ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ЭХОКГ И ТРОМБОЗ ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Трансторакальная ЭХОКГ (ТТ ЭХОКГ) – рутинный, операторзависимый метод визуализации и оценки структуры и функции сердца, используемый в клинической практике [23, 24]. До настоящего момента нет универсальной методики ТТ ЭХОКГ для визуализации уЛП и измерения его потоков. Существующие попытки сложны и трудновоспроизводимы. Однако существует целый ряд исследований с использованием показателей, полученных при ТТ ЭХОКГ, для предсказания наличия тромба в уЛП [25–31].

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – один из показателей, увеличение которого сопряжено с ростом сердечно-сосудистого риска. В ретроспективном исследовании 165 больных с ФП (нФП только в 6% случаев) тромбоз в уЛП был выявлен при ЧПЭХО перед ЭИТ у 36 [25]. Среднее значение ИММЛЖ было выше в группе с тромбом уЛП (132 ± 40 против 68 ± 17 г/м²; $p < 0,001$), и эта связь сохранялась при многофакторном анализе ($p < 0,001$).

Индекс объема левого предсердия (ИОЛП) – показатель, характеризующий отношение объема ЛП к площади поверхности тела. ИОЛП находится в тесной зависимости с давлением наполнения ЛЖ, лежащим в основе патогенеза дисфункции уЛП [23–26]. Faustino A. et al. среди 500 больных с нФП при ЭХОКГ перед КА/ЭИТ верифицировали 148 больных с дисфункцией/тромбозом уЛП (тромб в уЛП у 55, замедленная скорость опорожнения уЛП у 66, СЭК в 120 случаях) [26]. ИОЛП значимо отличался в группе с дисфункцией/тромбозом уЛП ($16,9 \pm 4,1$ мл/м² против $14,2 \pm 4,1$ мл/м² соответственно; $p < 0,001$) и являлся независимым предиктором как для всех случаев дисфункции/тромбоза уЛП (ОШ 1,15 при 95%-х границах ДИ 1,09–1,21; $p < 0,001$), так и для тромба в уЛП (ОШ 1,13 при 95%-х границах ДИ 1,06–1,2; $p < 0,001$), СЭК (ОШ 1,12 при 95%-х границах ДИ 1,06–1,19; $p < 0,001$) и замедленной скорости опорожнения уЛП (ОШ 1,14 при 95%-х границах ДИ 1,07–1,21; $p < 0,001$).

Отношение ФВЛЖ/ОИЛП. Одно из первых исследований, показавших значимость этого показателя, было выполнено на 334 больных с нФП, у которых при ЧПЭХО перед КА/ЭИТ выявлено 52 тромба в уЛП [27]. Чувствительность и специфичность отношения ФВЛЖ/ОИЛП $< 1,5$ для выявления тромбоза уЛП составляли 100 и 53% соответственно, а площадь под характеристической кривой была достаточно большой (0,88). Другая группа исследователей оценивала данный показатель проспективно у 215 больных с нФП перед КА. При ЧПЭХО перед процедурой тромб в уЛП был выявлен у 19 пациентов [28]. Значения ФВЛЖ/ОИЛП $< 1,5$ чаще встречались в группе больных с тромбом уЛП (100% против 44,4%; $p < 0,001$).

Чувствительность и специфичность отношения ФВЛЖ/ОИЛП $< 1,5$ для выявления тромбоза уЛП составляли 100 и 55,6% соответственно, площадь под характеристической кривой составляла 0,83 при 95%-х границах ДИ 0,76–0,90.

Отношение E/e' . В ряде исследований изучалось соотношение скорости трансмитрального потока в период быстрого наполнения ЛЖ (E) и скорости расслабления латеральной и митральной части фиброзного кольца митрального клапана (e') [23, 29–31]. В ретроспективном исследовании Garcia-Sayan E. et al. были проанализированы данные 297 электронных медицинских карт больных с нФП, которым перед КА/ЭИТ была выполнена ЧПЭХО [30]. Тромб в уЛП был выявлен у 19 (6,4%) пациентов. Среднее значение отношения E/e' у пациентов с тромбом в уЛП было значительно выше, чем в группе контроля ($16,6 \pm 6,1$ против $12,0 \pm 5,4$ соответственно; $p = 0,001$). При значениях $E/e' \geq 12$ тромб у уЛП отмечался достоверно чаще (84 против 46%; $p = 0,001$), и отношение E/e' было независимым предиктором тромбоза уЛП (ОШ 1,14, при 95%-х границах ДИ 1,03–1,3; $p = 0,009$). Значения $E/e' \geq 9,4$ имели 100%-ю чувствительность и 38%-ю специфичность в отношении тромбоза уЛП, площадь под характеристической кривой составляла 0,72 (при 95%-х границах ДИ 0,63–0,82).

Теми же авторами выполнено проспективное наблюдение с аналогичными критериями включения и невключения у 266 больных с нФП перед КА/ЭИТ, у 17 из которых при ЧПЭХО идентифицирован тромб в уЛП [31]. Среднее значение E/e' было существенно выше в группе с тромбом в уЛП ($19,4 \pm 10,1$ против $10,2 \pm 5,6$; $p = 0,002$) и являлось независимым предиктором тромбоза уЛП (ОШ 1,13 при 95%-х границах ДИ 1,06–1,20; $p < 0,001$). Значения $E/e' \geq 9$ обладали 100%-й чувствительностью и 51%-й специфичностью в отношении тромбоза в уЛП, площадь под характеристической кривой составляла 0,83 (при 95%-х границах ДИ 0,75–0,91).

«Спекл-трекинг» эхокардиография. В исследовании Saaki S. et al. у 120 больных, поступавших в стационар с ТИА/инсультом, выполнено ЧПЭХО, при которой тромбоз/СЭК в уЛП выявлены у 48 [32]. При наличии тромбоза/СЭК

в уЛП чаще отмечались нФП (98% против 38%; $p < 0,0001$) и была выше пиковая систолическая деформация левого предсердия (ПСДЛП) ($32,3 \pm 13,7$ против $12,1 \pm 7,2$; $p < 0,0001$). ПСДЛП являлась независимым предиктором тромботических изменений в уЛП (ОШ 0,061 для 95%-х границ ДИ 0,09–0,22; $p < 0,0001$).

В ретроспективном исследовании 249 больных с нФП, поступавшим в стационар для КА, выявлено 120 случаев дисфункции уЛП (тромб/СЭК у 43, замедление скорости опорожнения уЛП < 40 см/с в 118 случаях) [33]. ПСДЛП была ниже в группе с дисфункцией уЛП ($18,6 \pm 8,9$ против $33,0 \pm 12,9$; $p < 0,001$) и являлась независимым предиктором этих нарушений (ОШ 0,90 при 95%-х границах ДИ 0,85–0,95; $p < 0,0005$).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЛП И ТРОМБОЗ УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Все чаще перед проведением эндоваскулярной окклюзии уЛП больным с нФП используется 3-D-компьютерная томография сердца (3-D КТС), которая позволяет оценить морфологию и конфигурацию уЛП [34–36]. Наиболее часто выделяют четыре формы уЛП: «флажок», «цветная капуста», «кактус» и «куриное крыло» (наиболее распространенная) [37]. По некоторым данным, форма уЛП в виде «куриного крыла» сопряжена с меньшей частотой тромботических осложнений, тогда как формы «кактуса» и «флажка» являются независимыми предикторами кардиоэмболических осложнений (КЭИ)/ТИА (ОШ 4,8; $p = 0,038$ и 4,08; $p = 0,046$ соответственно) [38]. Также описана независимая связь между выраженной трабекулярностью и малым диаметром устья уЛП и частотой КЭИ/ТИА [39].

В ретроспективном исследовании He J. et al. у 336 больных с нФП перед КА при помощи ЧПЭХО и 3-D КТС было выявлено 46 случаев тромбоза уЛП [40]. Форма уЛП в виде «куриного крыла» встречалась чаще, чем «флажок», «цветная капуста» или «кактус» (46,1 против 12,8%, 27,1, 14,0% соответственно). Установлено,

что в группе больных с уЛП по типу «куриное крыло» в сравнении с объединенными остальными типами тромб в уЛП встречался реже: 9% против 17,7% ($p = 0,022$), а сочетание анатомических типов уЛП, отличных от «куриного крыла», было независимым фактором риска тромба уЛП (ОШ 4,216 для 95%-го ДИ 1,82–9,7; $p = 0,001$).

Важность другого анатомического параметра уЛП – количества его долей – была оценена в исследовании на 472 больных с нФП, у которых при ЧПЭХО перед КА было выявлено 80 случаев тромбоза/СЭК в уЛП [41]. В группе больных с тромбом/СЭК в уЛП отмечалось большее количество долей уЛП ($1,67 \pm 0,77$ против $1,25 \pm 0,50$; $p < 0,0001$), и эта особенность являлась независимым предиктором тромботических изменений в уЛП (ОШ 2,37 для 95%-х границах ДИ 1,37–4,09; $p = 0,002$). Отмечено также, что одна доля уЛП чаще регистрировалась при типе уЛП «куриное крыло» [42].

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ВОСПАЛЕНИЯ, ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ТРОМБОЗ ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Представления о патогенезе дисфункции и тромбогенеза в уЛП дало старт ряду исследований по оценке возможностей прогнозирования тромбоза уЛП [43].

Гомоцистеин. Гомоцистеин – промежуточная аминокислота в анаболизме метионина, получающая метильную группу посредством деметилирования 5-метилтетрагидрофалата. В настоящее время доказано, что высокий уровень гомоцистеина взаимосвязан с венозным и артериальными тромбозами [44]. В исследовании Yao Y. вошло 888 больных с низким риском кардиоэмболических осложнений согласно шкале CHA₂DS₂-VASc (0–1 балл), у 32 из которых при ЧПЭХО перед проведением ЭИТ был выявлен тромб в уЛП [45]. Уровень гомоцистеина был выше у больных с тромбом в уЛП ($16,5 \pm 4,8$ против $13,4 \pm 4,1$ ммоль/л; $p = 0,009$)

и концентрация гомоцистеина в крови $\geq 13,5$ ммоль/л была независимым предиктором тромбоза уЛП (ОШ 11,79 при 95%-х границах ДИ 1,44–96,75; $p = 0,022$ для суммы баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0$ и ОШ 2,26 при 95%-х границах ДИ 1,007–5,15; $p = 0,048$ для суммы баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$).

Асимметричный D-метил аргинин (АДМА) подавляет синтазу оксида азота (НО-синтазу), одного из главных протективных субстратов повреждения сосудистой стенки. Повышенный уровень АДМА в сыворотке крови является показателем эндотелиальной дисфункции. Недавние исследования показали его независимую связь с ишемическим инсультом у пациентов с ФП [46, 47]. В проспективном исследовании, выполненном на 223 пациентах с нФП, подвергнутых ЧПЭХО перед КА/ЭИТ, тромб в уЛП был обнаружен у 27 пациентов, причем 18 из них находились на терапии варфарином с целевым уровнем МНО [48]. Средние значения АДМА были выше в группе с тромбом в уЛП ($2,5 \pm 0,6$ против $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,001$), и АДМА являлся независимым предиктором тромбоза уЛП (ОШ 4,0 при 95%-х границах ДИ 1,2–1360; $p = 0,003$). Значения АДМА $\geq 2,1$ мкмоль/л обладали чувствительностью 82% и специфичностью 77% в отношении наличия тромба в уЛП, площадь под характеристической кривой составляла 0,84 при 95%-х границах ДИ 0,74–0,93.

Мочевая кислота (МочК) – конечный продукт катаболизма пуриновых оснований, который может считаться одним из маркеров эндотелиальной дисфункции за счет ее участия в оксидативном стрессе и воспалительных реакциях [49–51]. Tang R.-B. et al. [49] обследовали 1359 больных с нФП перед КА, у которых при ЧПЭХО был идентифицирован 61 тромб в ЛП. Сывороточный уровень МочК в группе пациентов с тромбом ЛП был существенно выше ($413,5 \pm 98,8$ против $366,7 \pm 94,3$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,001$) и являлся

независимым предиктором тромбоза ЛП (ОШ 1,004 при 95%-х границах ДИ 1,0–1,008; $p = 0,028$). Аналогичный результат получен в ретроспективном исследовании 284 пациентов с нФП, у 61 из которых при ЧПЭХО перед КА выявлены тромбоз/СЭК в ЛП [51]. Среднее значение МочК у больных с тромбозом/СЭК ЛП было выше ($331,2 \pm 93,3$ против $385,0 \pm 85,9$ ммоль/л; $p < 0,001$), и МочК была независимым предиктором тромбоза/СЭК в ЛП/уЛП (ОШ 1,005 при 95%-х границах ДИ 1,001–1,009, $p = 0,026$). Наконец, у 1198 больных с нФП перед КА/ЭИТ повышенный уровень МочК также являлся независимым предиктором выявления тромба/СЭК в ЛП, который был выявлен при ЧПЭХО у 97 обследованных (ОШ 1,69 при 95%-х границах ДИ 1,06–2,69, $p = 0,027$) [50].

Д-димер является продуктом разрушения фибрина и свидетельствует об активации свертывания крови. Есть данные о его повышении при формировании тромбоза уЛП у больных с нФП [52–54]. В проспективном исследовании Sugiyama S. et al. было изучено 225 больных нФП, получавших антикоагулянты как минимум 3 месяца [53]. При ЧПЭХО перед проведением первичной КА тромб в ЛП выявили у 23. В группе с тромбозом ЛП отмечались более высокие уровни Д-димера ($0,55 \pm 0,70$ против $0,22 \pm 0,22$ мкмоль/л; $p < 0,05$), и Д-димер являлся независимым предиктором тромба в ЛП (ОР 4,18; $p = 0,001$). Уровень Д-димера $< 0,125$ мкмоль/л обладал чувствительностью 83,3% и специфичностью 61,6% в отношении тромбоза уЛП, площадь под характеристической кривой составила 0,81 при 95%-х границах ДИ 0,72–0,90. Вместе с тем при обследовании 107 пациентов с нФП, у которых при ЧПЭХО перед КА/ЭИТ тромб в ЛП выявили у 27, Д-димер тоже был выше при тромбозе ЛП ($0,72 \pm 0,97$ против $0,13 \pm 0,12$ мкмоль/л; $p = 0,02$), однако не вошел в состав независимых предикторов тромбоза [54].

ШКАЛЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТРОМБОЗА В ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Клинические шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, предназначенные для оценки риска инсульта при НФП, недостаточно информативны для прогнозирования наличия тромба в ЛП/уЛП [10], поэтому идет активный поиск возможностей их усовершенствования, прежде всего за счет добавления других факторов риска (предикторов) тромбоза ЛП/уЛП.

Chen Y.-Y. et al. продемонстрировали более высокую прогностическую способность шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc при дополнительном учете наличия метаболического синдрома (МС), особенно для больных с относительно низким риском кардиоэмболических осложнений [55]. Работа выполнена на 294 больных с НФП, ранее не получавших пероральные антикоагулянты (ОАК) и липидснижающую терапию. Всем пациентам выполнялась ЧПЭХО, тромб в уЛП был выявлен у 56 человек (19,0%). Медианы суммы баллов по шкале CHADS₂ и шкале CHA₂DS₂-VASc составляли 1,2 и 2,3 соответственно. По диагностической ценности модифицированные шкалы, учитывающие наличие МС (CHADS₂-MS и CHA₂DS₂-VASc-MS), превосходили исходные шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc – площадь под характеристической кривой составила 0,73 (при 95%-х границах ДИ 0,67–0,78) для шкалы CHADS₂ и 0,81 (при 95%-х границах ДИ 0,76–0,85) для шкалы CHADS₂ ($p = 0,0019$)), а также 0,71 (при 95%-х границах ДИ 0,65–0,76) для шкалы CHA₂DS₂-VASc и 0,79 (при 95%-х границах ДИ 0,74–0,84) для шкалы CHA₂DS₂-VASc-MS ($p = 0,0007$).

Польскими исследователями продемонстрировано повышение информативности шкалы CHA₂DS₂-VASc при добавлении к ней дополнительных баллов за наличие хронической болезни почек и длительности пароксизма НФП [56]. Исследование проводилось на 151 пациенте с НФП перед КА, у которых при ЧПЭХО тромб в уЛП или сильное подозрение на него

отмечены в 10 случаях. Модернизированная по результатам регрессионного анализа шкала CHA₂DS₂-VASc-AFR (AF – персистирующая форма ФП (> 7 дней) добавляет 1 балл; R – скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² добавляет 1 балл) немного превосходила шкалу CHA₂DS₂-VASc по диагностической значимости: площадь под характеристической кривой для шкалы CHA₂DS₂-VASc составляла 0,79 при 95%-х границах ДИ 0,72–0,86, для шкалы CHA₂DS₂-VASc-AFR – 0,84 при 95%-х границах ДИ 0,78–0,89, однако это различие не достигало статистической значимости ($p = 0,062$). При сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc-AFR ≥ 2 чувствительность в отношении тромбоза уЛП составляла 100%, специфичность – 54%.

Более успешной оказалась вторая попытка модифицировать шкалу CHA₂DS₂-VASc с использованием тех же дополнительных факторов риска [57]. В ретроспективное исследование вошли 1033 больных с НФП, среди которых при ЧПЭХО перед КА/ЭИТ тромб в уЛП выявлен в 59 (5,7%) случаях. Модернизированная по результатам регрессионного анализа шкала имела вид CHA₂DS₂-VASc-RAF (R – скорость клубочковой фильтрации < 56 мл/мин/1,73 м² добавляет 2 балла, AF – персистирующая форма ФП (> 7 дней) добавляет 4 балла, длительно персистирующая или постоянная форма добавляют 10 баллов) и заметно превосходила шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc по диагностической значимости. Так, площадь под характеристической кривой для шкалы CHA₂DS₂-VASc-RAF составляла 0,81 и была заметно выше, чем у шкал CHADS₂ (0,71; $p = 0,0003$) и CHA₂DS₂-VASc (0,70; $p = 0,0003$) в исходной и валидирующей когортах (0,88 против 0,63 и 0,60, соответственно; $p < 0,001$).

В другом ретроспективном исследовании 543 больных с НФП, среди которых при ЧПЭХО перед КА тромб в уЛП обнаружен у 35, по результатам регрессионного анализа была предложена шкала, учитывающая объем

левого предсердия ≥ 50 мл (2 балла), концентрацию МНУП в крови > 75 пг/мл и ФВ ЛЖ $< 56\%$ (1 балл) [58]. Значение для прогнозирования тромбозы уЛП имела сумма баллов по этой шкале ≥ 2 ; чувствительность составляла 100%, специфичность 37%. Более детального анализа в публикации не представлено.

Таким образом, как показывают представленные работы, в качестве перспективных можно рассматривать добавления к шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ длительности пароксизма нФП и скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, возможна польза от учета наличия МС (хотя использование этого фактора будет затруднено многообразием критериев его диагностики). Не исключено, что в будущем в состав шкал попадут и другие обсуждаемые выше показатели, связанные с частотой выявления тромбоза ЛП/уЛП. Вместе с тем очевидно, что информативность новых предикторов и шкал оценки риска тромбоза ЛП/уЛП нуждается в проверке в более крупных, желательно проспективных многоцентровых исследованиях. Кроме того, изучение проводилось перед планируемыми КА/ЭИТ (когда массово выполняется визуализация ЛП/уЛП). В итоге неизвестно, насколько применимы изученные предикторы и шкалы у более широких контингентов больных с нФП. Наконец, большинство исследований выполнено на азиатской популяции и неясно, можно ли экстраполировать их результаты на другие этнические группы.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С НФП И ТРОМБОМ ЛП/УЛП

Возможности растворения тромба в ЛП/уЛП и причины неудач при использовании пероральных антикоагулянтов (ОАК) у подобных больных остаются до конца невыясненными. Так, в исследовании Saaed M. et al. 520 больных с нФП при ЧПЭХО перед ЭИТ тромб в уЛП был выявлен у 67 [59]. В последующие 4 недели все они получали варфарин. При контрольном

ЧПЭХО у 20 больных (остальные 47 не явились на прием) в 18 случаях (90%) отмечалось исчезновение тромба в уЛП. За 4 недели наблюдения у одного из повторно пришедших на ЧПЭХО произошла ТИА.

В проспективном исследовании у 32 больных с нФП и тромбозом уЛП, выявленным при ЧПЭХО перед ЭИТ, на фоне приема варфарина в ближайшие 12 месяцев у 13% развился инсульт/ТИА, и при контрольном ЧПЭХО только у 63% тромб в уЛП полностью растворился [60].

Так, при проспективном наблюдении за 43 больными с нФП (персистирующая или постоянная формы) и верифицированными тромбом в уЛП, принимавшими антагонисты витамина К с целевым значением МНО на протяжении 36 месяцев, частота кардиоэмболических осложнений оказалась очень высокой (16% церебральных тромбоэмболий по данным МРТ через 1 год, 40% за 3 года) [61, 62]. При этом в 44% случаев тромботическое образование в уЛП не исчезало через 1 год антитромботического лечения и у 28% больных сохранялось через 3 года наблюдения.

Много позже Lip G.Y.H. et al. охарактеризовали динамику тромбоза в ЛП/уЛП при различных режимах антикоагулянтной терапии в многоцентровых исследованиях CLOT-AF и X-TRA [63]. В проспективном исследовании X-TRA изучались возможности разрешения тромбоза ЛП по данным ЧПЭХО у 53 пациентов с нФП или трепетанием предсердий, в течение 6–8 недель принимающих прямой пероральный антикоагулянт (ПОАК) ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз/сут (81,7%) или 15 мг 1 раз/сут при скорости клубочковой фильтрации 15–49 мл/мин (18,3%). Частота полного исчезновения тромба составила 41,5%, исчезновение или уменьшение размера тромба отмечено в 60,4% случаев. За время наблюдения кардиоэмболических осложнений не было.

В ретроспективном исследовании CLOT-AF собраны данные об исходах лечения

у 96 пациентов с нФП или трепетанием предсердий и наличием тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭХО после 3–12-недельного лечения пероральными антикоагулянтами (в основном антагонистами витамина К) в повседневной врачебной практике [63]. Исчезновение тромба отмечено в 62,5% случаев. В настоящее время продолжается аналогичное исследование RE-LATED AF с применением дабегатрана этексилата [64].

Эффективности ПОАК и антагонистов витамина К при тромбозе уЛП оценивалась в ретроспективном одноцентровом исследовании у 45 больных с нФП и тромбом в уЛП по данным ЭХОКУ перед КА/ЭИТ [65]. Аликсабан был назначен трем больным, дабегатрана этексилат – 13, ривароксабан – 6, варфарин – 23. Медиана времени до повторного ЧПЭХО составила 67 дней. Тромб в уЛП не выявлялся в 77% получавших ПОАК и 74%, получавших антагонисты витамина К. Однофакторный анализ не выявил разницы между применением ПОАК или антагонистов витамина К (ОШ 1,20 при 95%-х границах ДИ 0,31–4,69; $p = 0,79$). Демографических факторов, ассоциированных с исчезновением тромба, также найдено не было.

Похожие результаты получены у 117 больных с ФП и тромбом в ЛП/уЛП, выявленном при ЧПЭХО перед КА/ЭИТ [66]. У 63 из них было выполнено повторное ЧПЭХО в течение ближайшего года (средний интервал 96 ± 72 дней) на фоне приема ПОАК. Исчезновение тромба отмечено у 37 (57%) больных, среди которых антикоагулянтная терапия была адекватной у 28. У 26 пациентов сохранялся тромб в ЛП, причем адекватную антикоагулянтную терапию получали 69% из них. Значимых различий между ПОАК и антагонистами витамина К по частоте растворения тромба не было. Многофакторный регрессионный анализ выявил независимую связь между сахарным диабетом и устойчивостью тромба в ЛП при использовании ОАК.

При анализе электронных баз данных 54 центров в Европе с целью определения оптимальных методов диагностики и лечения тромбоза уЛП у больных с нФП перед КА/ЭИТ было отмечено: после верификации тромба в 64% центров ПОАК были препаратом первого ряда у больных, не получавших ранее ОАК; в 50% центров после обнаружения тромба уЛП больные, уже получающие антикоагулянтную терапию, переходили на другой ОАК с последующим контролем ЧПЭХО через 6 и более недель (84%); при устойчивом тромбе в уЛП на фоне использования антагонистов витамина К его замена на ПОАК производилась в 42,5% случаев; при противопоказаниях к переходу на ПОАК 25,5% центров повышали целевой уровень МНО до 2,5–3,5 [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление тромбоза в ЛП/уЛП при повседневном скрининге с использованием шкал клинических шкал, предназначенных для оценки риска инсульта при нФП, невозможно. Это ограничение имеет особую значимость при низком риске кардиоэмболических осложнений по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, поскольку, по современным представлениям, подобные больные не являются кандидатами для антикоагулянтной терапии. Вместе с тем, по некоторым данным, частота тромбоза ЛП/уЛП у данной группы может превышать 5%. Также особого внимания заслуживают больные с сохраняющимся тромбом в уЛП, несмотря на проводимую адекватную антикоагулянтную терапию, доля которых по совокупным данным может достигать 7%.

Поскольку поголовная визуализация ЛП/уЛП нереальна, ведется активный поиск наиболее чувствительных и специфичных факторов риска тромбоза ЛП/уЛП, доступных в повседневной врачебной практике. Многие из них представляются многообещающими. Однако клинические исследования, продемонстрировавшие их диагностическую ценность, были

чаще всего одноцентровыми, ретроспективными, выполнены на малой выборке разнородных больных, что не дает возможности сформулировать какие-либо клинические рекомендации. То же относится и к шкалам оценки вероятности наличия тромба в ЛП/уЛП.

Для большей ясности необходимо проведение более масштабных многоцентровых проспективных исследований на разных группах больных с нФП. Возможно, результаты таких исследований позволят уточнить показания к использованию антикоагулянтов у больных с нФП и низким риском кардиоэмболических осложнений по клиническим данным, а также

уточнить индивидуальные показания к визуализации ЛП/уЛП для поиска их тромбоза.

Также необходимо определить механизмы недостаточной эффективности терапии и оптимальные лечебные подходы у больных с тромбом в ЛП/уЛП, поскольку как минимум у трети больных с нФП тромбы не исчезают на фоне приема пероральных антикоагулянтов, что сопряжено с высоким риском кардиоэмболических осложнений.

Поступила/Received 07.05.2020

Поступила после рецензирования/Revised 20.05.2020

Принята в печать/Accepted 20.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071–2104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
2. Scherr D., Dalal D., Chilukuri K., Dong J., Spragg D., Henrikson C.A. et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation 2009. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):379–384. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y., Arsanjani R., Siegel R.J. The Left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1251–1265. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
5. Frenkel D., D'Amato S.A., Markowitz S.M., Liu C.F., Thomas G., Ip J.E. et al. 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. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):295–303. doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.004.
6. Stoddard M.F., Singh P., Buddhadeb D., Longaker R. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2003;145(4):676–682. doi: 10.1067/mhj.2003.91.
7. Doukky R., Khandelwal A., Garcia-Sayan E. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):876–881. doi: 10.1093/ehjci/jes313.
8. Kawabata M., Goya M., Sasaki T., Maeda S., Shirai Y., Yoshitake T. et al. Left atrial appendage thrombi formation in Japanese non-valvular atrial fibrillation patients during anticoagulation therapy – Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circ J*. 2017;81(5):645–651. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1089.
9. Blustin J.M., McBane R.D., Mazur M., Ammash N., Sochor O., Grill D.E., Wysokinski W.E. The association between thromboembolic complications and blood group in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):216–223. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.11.013.
10. Заиграев И.А., Явелов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019(2):68–79. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79. Zaigraev I.A., Yavelov I.S. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of nonvalvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Aterotromboz = Atherothrombosis*.

- 2019;(2):68–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79.
11. Jenkins P.V., O'Donnell J.S. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion*. 2006;46(10):1836–1844. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00975.x.
 12. Guo Y., Lip G.Y.H., Apostolakis S. Inflammatory Biomarkers and Atrial Fibrillation: Potential Role of Inflammatory Pathways in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation-induced Thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(2):192–201. doi: 10.2174/1570161113116660165.
 13. Meus R., Son M., Sobczyk D. Prothrombotic state in patients with left atrial appendage thrombus of unknown origin and cerebrovascular events. *Stroke*. 2016;47(7):1872–1878. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012856.
 14. Yuan Fu, Kuibao Li, Xinchun Yang. ABO blood groups: a risk factor for left atrial and left atrial appendage thrombogenic milieu in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2017;156:45–50. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.018.
 15. Kaya A., Tukkan C., Alper A.T., Gungor B., Ozcan K.S., Tatlisu M.A. et al. Increased levels of red cell distribution width is correlated with presence of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *North Clin Istanb*. 2017;4(1):66–72. doi: 10.14744/nci.2017.72324.
 16. Lappe J.M., Horne B.D., Shah S.H., May H.T., Muhlestein J.B., Lappé D.L. et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23–24):2094–2099. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.018.
 17. Providência R., Ferreira M.J., Gonçalves L., Paiva L., Fernandes A., Barra S. et al. Mean corpuscular volume and red cell distribution width as predictors of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(2):91–102. Available at: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc3683407#abstract>.
 18. Ulu S.M., Ozkeçeci G., Akci O., Ahsen A., Altug A., Demir K., Acartürk G. Mean platelet volume, in predicting severity of mitral regurgitation and left atrial appendage thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):119–124. doi: 10.1097/MBC.0b013e328364c453.
 19. Hong-ling Yang, Yong-Ping Lin, Yan Long, Qing-ling Ma, Cheng Zhou. Predicting cardioembolic stroke with the B-type natriuretic peptide test: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(7):1882–1889. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.014.
 20. Pant R., Patel M., Garcia-Sayan E., Wassouf M., D'Silva O., Kehoe R.F., Doukky R. Impact of B-type natriuretic peptide level on the risk of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;14:4. doi: 10.1186/s12947-016-0047-6.
 21. Doukky R., Gage H., Nagarajan V., Demopoulos A., Cena M., Garcia-Sayan E. et al. B-type natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2013;30(8):889–895. doi: 10.1111/echo.12169.
 22. Ochiumi Y., Kagawa E., Kato M., Sasaki S., Nakano Y., Itakura K. et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2015;31:307–312. doi: 10.1016/j.joa.2015.04.002.
 23. 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;17(4):412. doi: 10.1093/ehjci/jew041.
 24. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redán J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925–1238. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
 25. Boyd A.C., McKay T., Nasibi S., Richards D.A.B., Thomas L. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):269–275. doi: 10.1093/ehjci/jes153.
 26. Faustino A., Providência R., Barra S., Paiva L., Trigo J., Botelho A. et al. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:28. doi: 10.1186/1476-7120-12-28.
 27. Ayirala S., Kumar S., O'Sullivan D.M., Silverman D.I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):499–505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.

28. Doukky R., Khandelwal A., Garcia-Sayan E., Gage H. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):876–881. doi: 10.1093/ehjci/jes313.
29. Doukky R., Garcia-Sayan E., Gage H., Nagarajan V., Demopoulos A., Cena M. et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:10. doi: 10.1186/1476-7120-12-10.
30. Garcia-Sayan E.D., Patel M., Wassouf M., Pant R., D'Silva O.J., Kehoe R.F., Doukky R. 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. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(9):1349–1356. doi: 10.1007/s10554-016-0916-y.
31. Doukky R., Garcia-Sayan E., Patel M., Pant R., Wassouf M., Shah S. et al. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):545–553. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.014.
32. Sasaki S., Watanabe T., Tamura H., Nishiyama S., Wanezaki M., Sato C. et al. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *BBA Clin*. 2014;2:40–47. doi: 10.1016/j.bbacli.2014.09.004.
33. Wang Y., Li M., Zhong L., Ren S., Li H., Tang Y. et al. Left Atrial Strain as Evaluated by Two-Dimensional Speckle Tracking Predicts Left Atrial Appendage Dysfunction in Chinese Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiology Research and Practice*, 2020;2020:1–8. doi: 10.1155/2020/5867617.
34. Piccini J.P., Sievert H., Patel M.R. Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patient selection. *Eur Heart J*. 2017; 21;38(12):869–876. doi: 10.1093/eurheartj/ehw330.
35. Tan N.Y., Yasin O.Z., Sugrue A., Sabbagh A.E., Foley T.A., Asirvatham S.J. Anatomy and Physiologic Roles of the Left Atrial Appendage: Implications for Endocardial and Epicardial Device Closure. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(2):185–199. doi: 10.1016/j.iccl.2017.12.001.
36. Tilz R.R., Potpara T., Chen J., Dobreanu D., Larsen T.B., Haugaa K.H., Dagres N. Left atrial appendage occlude implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2017;19(10):1737–1742. doi: 10.1093/europace/eux254.
37. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y., Arsanjani R., Siegel R.J. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1251–1265. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
38. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I., Gili S. et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531–538. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
39. Khurram I.M., Dewire J., Mager M., Maqboo F., Zimmerman S.L., Zipunnikov Z. et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1843–1849. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.09.065.
40. He J., Fu Z., Yang L., Liu W., Tian Y., Liu Q. et al. The predictive value of a concise classification of left atrial appendage morphology to thrombosis in non-valvular atrial fibrillation patients. *Clin Cardiol*. 2020. doi: 10.1002/clc.23381.
41. Wang F., Zhu M., Wang X., Zhang W., Su Y., Lu Y. et al. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):153. doi: 10.1186/s12872-018-0889-y.
42. Wang Y., Di Biase L., Horton R.P., Nguyen T., Morhanty P., Morhanty P., Natale A. Left Atrial Appendage Studied by Computed Tomography to Help Planning for Appendage Closure Device Placement. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(9):973–982. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x.
43. Breitenstein A., Glanzmann M., Falk V., Maisano F., Stämpfli S.F., Holy E.W. et al. Increased prothrombotic profile in the left atrial appendage of atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol*. 2015;185:250–255. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.092.
44. Herrmann M., Whiting M.J., Veillard A.S., Ehnholm C., Sullivan D.R., Keech A.C. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(12):2213–2219. doi: 10.1515/cclm-2012-0078.
45. Yan Yao, Mei-Sheng Shang, Li-Jian Gao, Jing-Hua Zhao, Xiao-Hui Yang, Tong Liu et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage

- thrombus in non-valvular atrial fibrillation withlow CHA2DS2-VASc score. *Europace*. 2018;20(7):1093–1098. doi: 10.1093/europace/eux189.
46. Cengel A., Sahinarslan A., Biberoglu G., Hasanoğlu A., Tavil Y., Tulmac M., Ozdemir M. Asymmetrical dimethylargininelevel in atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 2008;63(1):33–37. doi: 10.2143/ac.63.1.2025329.
 47. Chao T.F., Lu T.M., Lin Y.J., Tsao H.-M., Chang S.-L., Lo L.-W. et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and adverse events in patients with atrial fibrillation referred for coronary angiogram. *PLoS One*. 2013;8(8):e71675. doi: 10.1371/journal.pone.0071675.
 48. Wei Xia, Yan Wang, Tongqing Duan, Yuanyuan Rong, Yifan Chi, Yibing Shao. Asymmetric dimethylarginine predictsleft atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2015;136(6):1156–1159. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.021.
 49. Ri-Bo Tang, Jian-Zeng Dong, Xian-Liang Yan, Xin Du, Jun-Ping Kang, Jia-Hui Wu et al. Serum uric acid and risk ofleft atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(11):1415–1421. doi: 10.1016/j.cjca.2014.06.009.
 50. Liu F.Z., Liao H.T., Lin W.D., Xue Y.-M., ZhanX.-Z., Fang X.-H. et al. Predictive effect of hyperuricemia onleft atrial stasis in non-valvular atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol*. 2018;258:103–108. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.080.
 51. Ning W., Li Y., Ma C., Qiu L., Yu B. The Refinement of Risk Stratification for Atrial Thrombus or Spontaneous Echo Contrast in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2017;58(6):885–893. doi: 10.1536/ihj.16-444.
 52. Somló M., Tomcsányi J., Nagy E., Bodo I., Bexxegh A. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(1):85–87. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00476-4.
 53. Sugiura S., Fujii E., Senga M., Sugiura E., Nakamura M., Ito M. Clinical features of patients withleft atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;34(1):59–63. doi: 10.1007/s10840-011-9633-6.
 54. Pfluecke C., Tarnowski D., Plichta L., Berndt K., Schumacher P., Ulbrich S. et al. Monocyte-platelet aggregates and CD11b expression as markers for thrombogenicity in atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016. 105(4):314–322. doi: 10.1007/s00392-015-0922-4.
 55. YuYang Chen, Qi Liu, Li Liu, Shu Xiao-Rong, Su Zi-Zhuo, Zhang Hai-Feng et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification forleft atrial orleft atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2395–2402. doi: 10.4103/0366-6999.191744.
 56. Sikorska A., Baran J., Pilichowska-Paszkiel E., Sikora-Frac M., Kryński T., Piotrowski R. et al. Risk ofleft atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2VASc score. *Pol Arch Inter Med*. 2015;125(12):921–928. doi: 10.20452/pamw.3213.
 57. Kaplon-Cieslicka A., Budnik M., Gawalko M., Peller M., Gorczyca I., Michalska A. et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. *Heart*. 2019;105(17):1310–1315. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314492.
 58. Nishikii-Tachibana M., Murakoshi N., Seo Y., Xu D., Yamamoto M., Ishizu T. et al. Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Atrial Fibrillation Prior to Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1368–1373. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
 59. Saeed M., Rahman A., Afzal A., Agoston I., Jammula P., Birnbaum Y. et al. Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previousleft atrial thrombus and effective anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2006;113(3):401–405. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.036.
 60. Strach K., Meyer C., Hackenbroch M., Tiemann K., Haase J., Pizulli L. et al. Long-term fate ofleft atrial thrombi and incidence of cerebral embolism under continuous anticoagulation therapy. *Rofo*. 2005;177(12):1706–1712. (In Germ.) doi: 10.1055/s-2005-858787.
 61. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., Hackenbroch M., Sommer T., Lüderitz B., Omran H. Fate ofleft atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance Imaging. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):801–804. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.010.
 62. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., Lüderitz B., Omran H. Atrial Thrombi – A Prospective Follow-up Study over 3 Years with Transesophageal Echocardiography and Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography*. 2006;23(5):388–394. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x.
 63. Lip G.Y.H., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Ling Meng I., Kirsch B. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing base-

- line data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016;178:126–134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
64. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T., Deuster O., Meinertz T., von Bardeleben S. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF – AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus – Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(1):29–36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
65. Hussain A., Katz W.E., Genuardi M.V., Bhonsale A., Jain S.K., Kancharla K. et al. Non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin for left atrial appendage thrombus resolution in nonvalvular atrial fibrillation or flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(9):1183–1190. doi: 10.1111/pace.13765.
66. Niku A.D., Shiota T., Siegel R.J., Rader F. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
67. Farkowski M.M., Jubele K., Marín F., Gandjbakhch E., Ptaszynski P., Merino J.L. et al. Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: results of the European Heart Rhythm Association survey. *EP Europace.* 2020;22(1):162–169. doi: 10.1093/europace/euz257.

Информация об авторах:

Заиграев Иван Андреевич, аспирант отдела клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the authors

Ivan A. Zaigraev, Postgraduate Student, Department of Clinical Cardiology, Federal State Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com