

ОЦЕНКА РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И.В. Зотова^{1,2}, М.Ю. Исаева², М.Н. Алехин¹, Б.А. Сидоренко¹, Д.А. Затейщиков^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» ФМБА России,

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы»

Мерцательная аритмия (МА) значительно ухудшает качество и продолжительность жизни больных из-за возможного развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Около 20% всех ишемических инсультов является осложнением МА [1]. Частота развития ишемических инсультов при МА неревматической этиологии у больных, не получающих антитромботической терапии, составляет в среднем 4,5% в год, что как минимум в два раза выше, чем у больных без МА. Кроме того, следует иметь в виду, что кроме тех эмболий, которые имеют четкие клинические проявления, происходит значительное количество бессимптомных эпизодов, о частоте которых мы можем лишь догадываться. В большинстве случаев источником тромбоэмболии служит левое предсердие (ЛП). По данным международных регистров, частота обнаружения тромбов в ЛП при МА колеблется около 10% (8–16%) [2]. Более 90% тромбов локализованы в ушке ЛП (УЛП) [3]. Проблема визуализации источника тромбоэмболии при МА широко обсуждается, однако до настоящего времени изучена недостаточно. Так, возможность безопасного выполнения процедуры восстановления синусового ритма под контролем чреспищеводного эхокардиографического исследования (ЧПЭхоКГ), несмотря на кажущуюся общепризнанность, была проверена лишь в одном исследовании, в которое вошли больные, имевшие относительно невысокий риск ТЭО. Недооценивается и частота тромбоза УЛП. Так, нами при обследовании 114 больных,

поступивших в Городскую клиническую больницу № 51 г. Москвы по поводу МА, продолжавшейся к моменту поступления более 48 часов [4], единственным критерием отбора которых была возможность проведения ЧПЭхоКГ и планируемая кардиоверсия. Тромб УЛП обнаружен у 25% больных, что существенно выше, чем частота обнаружения тромбов в ушке ЛП в других исследованиях. Иначе говоря, реальная частота обнаружения тромба и, возможно, развития ТЭО у госпитализированных больных может быть значительно больше, чем принято считать на основании данных международных регистров. Абсолютная частота инсультов значимо (до 25 раз) различается между отдельными группами больных с МА. У молодых больных с идиопатической МА частота инсультов составляет всего 0,5% в год, а у пожилых пациентов с инсультом в анамнезе достигает 12%. Назначение антитромботических препаратов позволяет значительно снизить риск развития ТЭО. Наиболее эффективными препаратами являются антикоагулянты. По данным многочисленных исследований, назначение антикоагулянтов позволяет уменьшить относительный риск развития ТЭО у больных с МА в среднем на 62%, в то время как прием антиагрегантных препаратов снижает риск развития ТЭО только на 22% [5]. Как и применение многих других профилактических средств, антитромботическое лечение основано на балансе между пользой от предотвращенных тромбоэмболий и риском осложнений в виде кровотечений.

Именно поэтому ключевым вопросом является выделение больных, имеющих высокий риск развития ТЭО. В настоящее время подходы к расчету тромбоэмболического риска базируются исключительно на оценке клинических факторов, различные комбинации которых используются в стратификационных шкалах. Наиболее популярны две таких шкалы – CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc. Несомненным их преимуществом является простота использования, а несомненным недостатком – недооценка риска развития ТЭО у целого ряда больных.

Шкалы для оценки риска развития ТЭО

Главная проблема существующих шкал произрастает из ключевого принципа их построения – простоты применения. С одной стороны, действительно, лишь небольшое число факторов определяет риск эмболий. Однако, и это особенно важно у больных, риск которых оценивается как невысокий, существует большое число других оснований, ведущих таких больных к тромбоэмболиям. Это ярко проявилось при использовании шкалы CHADS₂. Анализ группы промежуточного и низкого риска привел к созданию новой стратификационной схемы-шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 1).

Включение в нее дополнительных факторов дало возможность дифференцировать риск ТЭО, выделив группу больных, которых можно

вообще оставить без антитромботического лечения (включая назначение ацетилсалициловой кислоты). Предсказательная ценность шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc сопоставлена в целом ряде крупных национальных регистров. Например, по данным Датского популяционного регистра по МА (n = 73538), коэффициент корреляции между реальным и расчетным риском развития ТЭО составил 0,81 для шкалы CHADS₂ и 0,89 для шкалы CHA₂DS₂-VASc [6], Шведский регистр (n = 79844) – 0,66 для CHADS₂ и всего 0,67 для CHA₂DS₂-VASc [7]. В нашей стране инициировано несколько регистров, в которых, вероятно, будет проведена валидация этой шкалы, однако до настоящего времени эти данные отсутствуют.

Выявление гендерных различий риска ТЭО дает основание предполагать, что для мужчин и женщин следует разрабатывать разные стратификационные схемы. Дискутируется вопрос о целесообразности назначения антитромботических препаратов женщинам моложе 65 лет с изолированной формой МА, т. е. имеющим риск по шкале CHA₂DS₂-VASc = 1. Попыткой ответа на этот вопрос явился анализ данных Шведского национального регистра выписанных из стационара больных, проведенный Friberg и соавт. [8]. Риск развития ТЭО был выше у женщин во всех возрастных категориях, однако у лиц моложе 65 лет различия были не значимы и не достигали статистической достоверности – 0,7% у женщин по сравнению

Таблица 1.
Шкала CHA₂DS₂-VASc (модифицированная бирмингемская схема 2009 г.)

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертония	1
Возраст 75 лет или старше	2
Сахарный диабет	1
Предшествующий инсульт, транзиторная ишемическая атака или эпизоды тромбоэмболий	2
Сосудистые заболевания – инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Таблица 2.

Параметры гемостаза у больных с тромбом УЛП и без тромба (собственные данные)

Показатель	Нет тромба, n = 69	Тромбоз УЛП, n = 23	P
Фибриноген	2,4 ± 0,21	2,6 ± 0,35	нд
Антитромбин III	83,3 ± 2,53	73,5 ± 4,14	0,027
D-димер	199,7 ± 19,51	287,7 ± 41,94	0,048
ИАП-1	3,5 ± 0,36	2,1 ± 0,41	0,025
Антиплазмин	101,8 ± 6,52	86,2 ± 7,22	нд
Протеин С	110,2 ± 5,35	95,8 ± 7,93	0,033

с 0,5% у мужчин ($p = 0,09$). Таким образом, женщинам до 65 лет, не имеющим других факторов риска, назначение антитромботических препаратов, по-видимому, нецелесообразно.

Другие факторы риска

В современные шкалы стратификации не включен целый ряд дополнительных факторов риска, например длительность МА, параметры системы гемостаза, структурные и функциональные особенности, генетические предикторы. Использование этих факторов может быть оправдано в целом ряде спорных клинических случаев (особенно в случае отнесения больного к группе низкого риска ТЭО).

Возможные лабораторные маркеры высокого риска тромбообразования и развития ТЭО при МА

Причины и клиническое значение повышения или снижения уровней того или иного маркера до сих пор не расшифрованы. Прямое измерение концентрации факторов свертывания при МА с целью прогнозирования тромбоэмболического риска в практике не используется. Тем не менее выявление маркеров внутрисердечного тромбоза при МА может, вероятно, помочь в комплексной оценке риска развития ТЭО.

Фибрин-мономер. В работе Н. Окуяма и соавт. [9] установлена ассоциация между повышением уровня фибрин-мономера с тром-

бозом ушка ЛП (независимо от наличия или отсутствия МА).

D-димер. В ряде работ выявлена связь между наличием тромба в ушке ЛП и высоким уровнем D-димера. Эти наблюдения подтвердились и нами при обследовании 114 больных с персистирующей формой МА. Была выявлена независимая ассоциация уровня D-димера с наличием тромба в ушке ЛП [10]. Уровень D-димера менее 1,15 мкг/мл может служить маркером отсутствия тромба в ушке ЛП при МА (прогностическая ценность отрицательного результата 97%). У больных с уровнем D-димера более 1,15 мкг/мл тромб ушка ЛП выявлялся в 21,8% случаев, а при уровне менее 1,15 мкг/мл – только в 3% [11]. Противоречивые результаты получены в работе S. Sugiura и соавт. [12]: у 19 из 23 больных с тромбозом ушка ЛП на фоне МА уровень D-димера не превышал 0,5 мкг/мл.

ИАП-1. Считается, что постоянная форма МА сопровождается повышением уровня ИАП-1. Повышенный уровень ИАП-1 связан с замедленной резорбцией тромба в ушке ЛП на фоне терапии варфарином, связь уровня ИАП-1 с образованием тромба оказалась недостоверной [13]. Таким образом, повышенный уровень ИАП-1, возможно, является фактором, способствующим тромбообразованию в ушке ЛП при МА. Однако каким образом меняется уровень ИАП-1 на фоне сформировавшегося тромба, в настоящее время не совсем ясно.

Изучая гемостазиологические маркеры тромбоза ушка ЛП, мы получили довольно

неожиданные результаты [10]. Оказалось, что низкий уровень ИАП-1 ассоциирован с наличием тромба в ушке ЛП при МА. В исследование включено 92 больных (58 мужчин и 34 женщины), имевших МА длительностью более 48 часов. Средний возраст – 61,3 года, средняя длительность МА к моменту обследования составила 115 дней. Исследование параметров системы гемостаза проводилось до начала терапии антикоагулянтами. Определялись уровни фибриногена и D-димера, активности антитромбина III, протеина С, ИАП-1 и α 2-антиплазмина. Тромбоз ушка ЛП был выявлен у 23 больных (25%). В группе тромбоза достоверно ниже оказались уровни антитромбина III, ИАП-1 и протеина С, а уровень D-димера оказался достоверно выше (табл. 3). По данным многофакторного анализа, факторами, независимо связанными

с наличием тромба в ушке ЛП, оказались только уровни ИАП-1 (OR 0,51, 0,276–0,936, 95%, $p = 0,03$) и D-димера (OR 1,01, 1,001–1,014, 95%, $p = 0,026$). «Предикторные» уровни D-димера и ИАП-1 не удалось выявить, что возможно связано с небольшим числом наблюдений.

Выявленное снижение уровня ИАП-1 у больных с тромбом в ушке ЛП, вероятно, указывает на то, что формирование тромба является следствием своеобразного истощения факторов фибринолиза, и, соответственно, сопровождается повышенным потреблением ИАП-1. Это согласуется с результатами, полученными V. Roldan и соавт., согласно которым у больных кардиоэмболическим инсультом по сравнению с атеротромботическим уровень ИАП-1 снижен; возможно, это связано с формированием тромба в ушке ЛП [14]. Наши данные могут свидетель-

Таблица 3.

Связь полиморфных маркеров генов системы гемостаза с тромбозом ушка ЛП или ТЭО при МА

Исследование	Число больных	Параметр сравнения	Полиморфный маркер	Результат
М. Gokse и соавт. [23]	105	Тромб ушка ЛП	Лейденская мутация (фактор V)	Связи с тромбозом ушка ЛП не выявлено
Е. Hatzinikolaou-Kotsakou и соавт. [24]	72	Активация системы гемостаза	Лейденская мутация (фактор V) Маркер G20210A гена протромбина	Частота лейденской мутации и аллеля 20210A у больных с МА достоверно выше, чем при синусовом ритме
W. Feinberg и соавт. [25]	1531	ТЭО (инсульт и периферические эмболии)	Лейденская мутация (фактор V)	Связи с риском развития инсульта и периферических эмболий не выявлено
Е. Berge и соавт. [26]	849	Ишемический инсульт	Лейденская мутация (фактор V) Маркер G20210A гена протромбина Маркер C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы Маркер T1565C гена гликопротеида IIIa	Изученные полиморфизмы не связаны с риском развития инсульта при МА
А. Go и соавт. [27]	13559	Ишемический инсульт	Лейденская мутация (фактор V)	Связи с риском развития инсульта не выявлено
D. Poli и соавт. [28]	672	Церебральные и периферические эмболии	Маркер G20210A гена протромбина	Связи с риском развития эмболических осложнений не выявлено
А. Carter и соавт. [29]	942	Риск развития ишемического инсульта и смертность от инсульта	Маркер Thr312Ala гена фибриногена	Наличие аллеля 312Ala существенно увеличивало смертность от инсульта у больных с МА

Примечание. МА – мерцательная аритмия; ТЭО – тромбоемболические осложнения; ЛП – левое предсердие.

ствовать в пользу предположения, что тромбоз ушка ЛП, который удастся зарегистрировать с помощью современных ультразвуковых методов, – скорее следствие несостоятельности или относительного истощения системы фибринолиза. Если гипотеза верна, то воздействие на эту систему может в будущем стать дополнительной целью лечения больных МА.

Фактор Виллебранда (ФВБ). Повышение уровня ФВБ в плазме увеличивает риск развития ТЭО при МА [15]. Установлено, что уровень ФВБ достоверно выше при наличии участков адгезии тромбоцитов на эндокарде или тромба в ушке ЛП [16]. В крупном исследовании Roldan и соавт. изучено влияние уровня ФВБ на риск развития ТЭО у 829 больных, которые длительно (по меньшей мере 6 месяцев) получали непрямые антикоагулянты в стабильной дозе [17]. Установлено, что повышение уровня ФВБ $\geq 22,1$ МЕ/л является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Авторами показано, что добавление ФВБ в шкалу CHADS₂ позволяет повысить ее предсказательную ценность. Больные с промежуточным риском четко делились на две подгруппы. В первой подгруппе (уровень ФВБ $< 22,1$ МЕ/л) риск тромбоэмболий составлял 2,2%, во второй (уровень ФВБ $\geq 22,1$ МЕ/л) – 8%.

Липопротеид (а). Повышение уровня липопротеида (а) отмечено у больных с постоянной формой МА и наличием тромбов в ЛП. Пороговый уровень липопротеида (а) более 30 мг% служит независимым предиктором как наличия тромба в ушке ЛП, так и развития ТЭО [18, 19].

Установлена ассоциация между повышением уровней *тропонина I* и *N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)* с риском развития тромбоэмболий при МА. Использование этих маркеров позволяло повысить предсказательную ценность шкалы CHADS₂ [20].

При оценке влияния уровня NT-proBNP на риск тромботических осложнений при МА может возникнуть одна сложность, которая связана со сроками возникновения аритмии. Известно, что сразу после начала аритмии уровень NT-proBNP значительно повышается, достигая максимума через 24–36 часов, а затем снижается, даже если синусовый ритм не был восстановлен [21]. Подобная закономерность установлена для больных без признаков сердечной недостаточности. Таким образом, если NT-proBNP определен непосредственно в первые 24–36 часов после начала МА, повышенный уровень данного маркера скорее будет свидетельствовать об отсутствии тромба в ЛП и о низком риске тромбоэмболий [22].

Генетические аспекты повышенного риска тромбообразования и ТЭО при МА

Данный вопрос изучен явно недостаточно, в *таблице 4* суммированы некоторые данные, касающиеся связи генетических особенностей факторов гемостаза с тромбозом ушка ЛП или с ТЭО при МА.

Результаты нашей работы демонстрируют важную роль фактора V в развитии тромбоза ЛП [30]. Среди 53 больных (33 мужчины и 20 женщин) с длительностью МА более 48 часов (максимальная длительность МА – 90 дней) изучена ассоциация полиморфных маркеров генов системы гемостаза – фактора свертывания V (маркер *C (-426)T* и лейденская мутация), гена β -цепи фибриногена (маркер *G (-455)A*) и гена ИАП-1 (маркер *4G (-675)5G*).

В *таблице 4* представлено распределение частот изученных полиморфных маркеров генов системы гемостаза в зависимости от наличия тромба в ЛП. Наличие гомозиготного носительства полиморфного маркера *-426 T* фактора V оказалось достоверно связано с наличием тромбоза (27,3 против 4,8%, $p = 0,025$). Различия в распределении других изученных полиморфных маркеров оказались недостоверны.

Таблица 4.

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров генов системы гемостаза в зависимости от наличия тромба в ЛП (собственные данные)

	Нет тромба	Тромбоз ушка ЛП	P
Полиморфный маркер G-455A гена фибриногена			
Генотипы	N = 41	N = 11	
GG	26 (63,4%)	7 (63,6%)	нд
GA	13 (31,7%)	3 (27,3%)	
AA	2 (4,9%)	1 (9,1%)	
GG+GA/AA	39 (95,1%)/2 (4,9%)	10 (90,9%)/1 (9,1%)	нд
GG/GA+AA	26 (63,4%)/15 (36,6%)	7 (63,6%)/4 (36,4%)	нд
Полиморфный маркер C-426T гена фактора 5			
Генотипы	N = 41	N = 11	
CC	22 (53,7%)	6 (54,5%)	0,055
CT	17 (41,5%)	2 (18,2%)	
TT	2 (4,8%)	3 (27,3%)	
CC/CT+TT	22 (53,7%)/19 (42,3%)	6 (54,5%)/5 (45,5%)	нд
CC+CT/TT	39 (95,2%)/2 (4,8%)	8 (72,7%)/3 (27,3%)	0,025
Полиморфный маркер G1691 A гена фактора 5			
Генотипы	N = 42	N = 11	
GG	40 (95,2%)	11 (%)	нд
AG	2 (4,8%)	0 (0%)	
Полиморфный маркер 4G (-675)5G гена ИАП-1			
Генотипы	N = 42	N=11	
4G4G	8 (19%)	2 (18,2%)	нд
4G5G	22 (52,4%)	7 (63,6%)	
5G5G	12 (28,6%)	2 (18,2%)	
4G4G+4G5G/5G5G	30 (71,4%)/12 (28,6%)	9 (71,8%)/2 (18,2%)	нд
4G4G/4G5G+5G5G	8 (19%)/34 (81%)	2 (18,2%)/9 (71,8%)	нд

Примечание. ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

При многофакторном анализе выявлены следующие независимые факторы риска тромбоза ушка ЛП: ИБС (ОШ 15,1 при 95% ДИ от 1,16 до 196,54; $p = 0,039$), генотип *TT* полиморфного маркера *C-426T* (ОШ 51,2 при 95% ДИ от 1,88 до 1396,39; $p = 0,02$) и уменьшение максимальной скорости изгнания крови из ушка ЛП менее 20 см/с (ОШ 29,17 при 95% ДИ от 2,32 до 366,85; $p = 0,009$). Низкая распространенность лейденской мутации в изученной группе (как и в целом в российской популяции) не позволила выявить достоверных различий.

Независимая связь между гомозиготным носительством полиморфного маркера *C-426T*

гена фактора V и наличием тромба в ушке ЛП обнаружена нами впервые. Ранее мы выявили связь гомозиготного носительства полиморфного маркера *C-426T* с атеротромбозом [31]. Изученный маркер расположен в промоторной области и, следовательно, может влиять на уровень экспрессии гена. Возможно, изменение именно скорости синтеза кодируемого белка, а не его структуры, может играть значимую роль в патогенезе тромбообразования в ушке ЛП у больных с МА. По-видимому, сегодня уже достаточно данных для того, чтобы обсуждать воздействие на фактор V как одну из возможных целей антитромботической терапии.

Структурные и функциональные факторы риска ТЭО

Снижение систолической функции левого желудочка, тромбоз, спонтанное контрастирование или снижение скорости кровотока в ушке ЛП, а также атеросклеротические бляшки в грудной аорте у больных МА из группы высокого риска повышают частоту ТЭО. В меньшей степени на риск тромбоэмболий влияют передне-задний размер ЛП и кальциноз клапанов.

Ушко ЛП вариабельно по форме, объему и количеству долек. До настоящего момента не получено убедительных доказательств связи строения ушка с тромбозом, однако имеются косвенные свидетельства. Di Biase и соавт. описали 4 основных морфологических типа УЛП – «крыло цыпленка», «цветная капуста», «кактус» и «вымпел», установив, что минимальный риск развития ТЭО отмечался у больных с ушком типа «крыло цыпленка» [32].

В связи с появлением доступных методов визуализации (МРТ с отсроченным контрастированием) активно изучается фиброз левого предсердия. И если связь фиброза левого предсердия с возникновением и рецидивами МА можно считать доказанной [33–35], то вопрос о его возможном влиянии на риск развития ТЭО остается открытым. Пока получены только косвенные свидетельства такого влияния. Например, Daccarett и соавт. [36] выявлена ассоциация между распространенностью фиброза ЛП и инсультом. Наличие распространенного фиброза (> 21,1 по сравнению с < 8,5%) увеличивало относительный риск инсульта почти в 4 раза. Ограничения работы в ее ретроспективном характере – нет достаточных оснований полагать, что степень распространенности фиброза, выявленная в момент включения в исследование, соответствует той, которая была у больного в момент развития инсульта.

Методы визуализации тромба в определении тактики антитромботической терапии

Примерно у 75% больных, у которых ишемический инсульт развивался на фоне МА, удается выявить внутрисердечный тромбоз. Остальные 25% инсультов обусловлены другими причинами (эрозией и отрывом атеросклеротических бляшек, расположенных в дуге аорты, сонных артериях, поражением мелких сосудов вследствие артериальной гипертензии, другими заболеваниями сердца).

Необходимость выявления тромба особенно остро появляется тогда, когда надо восстанавливать синусовый ритм у больного с длительностью пароксизма МА более 48 часов. До настоящего времени имеются два подхода:

- 1) восстановление ритма после трехнедельного курса антикоагулянтной терапии в эффективной дозе;
- 2) попытка обнаружения тромба, а в его отсутствие – восстановление ритма без предварительного применения антикоагулянтов.

В течение последних десятилетий создано несколько методов изучения структуры сердца, с помощью которых можно визуализировать внутрисердечный тромб.

Чреспищеводная эхокардиография. Считается, что ЧП-ЭхоКГ является методом выбора для изучения анатомии и функции предсердий, особенно ушка ЛП, и позволяет с достаточно высокой точностью выявлять тромбы и оценивать степень спонтанного контрастирования [37, 38]. Методика ЧП-ЭхоКГ имеет ряд ограничений связанных, прежде всего со сложной структурой ушка ЛП, что может приводить к неточности измерений объемов и структур ушка и регистрации артефактов. При поиске тромбоза ушка ЛП основным источником диагностических затруднений являются гребенчатые мышцы в ушке и реверберация от ткани между ушком ЛП и левой верхней легочной веной. Даже при использо-

вании многоплановых чреспищеводных датчиков существует некоторая вариабельность в оценке наличия тромба в ушке ЛП разными исследователями [39].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)

МСКТ с контрастированием является еще одним методом визуализации тромбоза ушка ЛП. Этот метод позволяет выявлять даже небольшие тромбы, которые выглядят как дефекты накопления. Введение контрастного вещества способно уменьшить артефакты, обусловленные движущимися структурами (устья легочных вен, гребенчатые мышцы) и спонтанным контрастированием [40].

Проведено множество исследований по сопоставлению эффективности визуализации тромбоза при помощи ЧП-ЭхоКГ и МСКТ, результаты ЧП-ЭхоКГ принимались за эталонные. Часть работ [41–44] указывает на абсолютную (100%) чувствительность МСКТ в выявлении тромбов ушка ЛП и спонтанного контрастирования при специфичности исследования от 84 [41] до 96% [42]. Однако в некоторых исследованиях чувствительность мультиспиральной КТ оказалась невысокой (50%) [45] или чувствительность и специфичность существенно варьировала между исследователями (чувствительность – от 100 до 50%, специфичность – от 85 до 44%) [46]. Такие результаты, полученные на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе, привели Gottlieb и соавт. [46] к выводу о том, что визуальная оценка компьютерных томограмм не позволяет надежно выявить тромбоз ушка ЛП.

Нами проведено непосредственное сопоставление двух методик выявления тромба в ушке ЛП [4]. Мы решили исходно не считать эталонным никакой из методов. В связи с этим с первых шагов выполнения такой работы выявились определенные трудности. Как доказать, что выявленное образование – именно тромб, а не структура самого предсердия? Было

решено считать тромбом только те структуры, которые на фоне антикоагулянтной терапии подвергались обратному развитию. При обследовании 43 больных МА вначале наличие тромба заподозрили у 21 больного. При дальнейшем наблюдении у 7 человек после проведения повторного обследования исходное предположение было отвергнуто. Таким образом, всего у 14 из 43 больных выявлены достоверные признаки тромба в ушке ЛП.

Принципиальным результатом работы оказался тот факт, что данные МСКТ и ЧП-ЭхоКГ совпали далеко не полностью. Часть тромбов, визуализированных при эхокардиографии, остались невидимы при МСКТ и наоборот. В том случае, когда тромбы были видны обоими методами, размеры, плотность и динамика размеров этих структур на фоне проведения антикоагулянтной терапии хорошо коррелировали. Таких больных было 6 из 43. У 2 из них при МСКТ удалось распознать признаки фрагментации тромба. Однако большая часть тромбов выявлялась только одним из двух методов. Так, только при ЧП-ЭхоКГ тромб подтвердился у 5 больных, а только при МСКТ – у 3 больных.

Из 14 больных с доказанным тромбозом ушка ЛП по результатам хотя бы одного из методов у 11 больных тромбы полностью лизировались после 8 недель адекватной варфаринотерапии. У 3 больных тромбы регистрировались при проведении повторного обследования (16 недель варфаринотерапии), а у одного из них и при третьем (24 недели терапии варфарином), что потребовало проведения 4-го обследования. В результате у всех наших больных на фоне антикоагулянтной терапии тромбы подверглись резорбции. После растворения тромбов всем этим больным была проведена успешная кардиоверсия.

Таким образом, ЧП-ЭхоКГ и МСКТ позволяют оценить динамику тромбоза ушка ЛП на фоне лечения антикоагулянтами и при необходимости дают основания для продления сроков подготовки к восстановлению рит-

ма. Необходимость проведения длительной антикоагулянтной терапии, с одной стороны, затягивает время до восстановления синусового ритма, увеличивая риск рецидива МА после кардиоверсии, а также сопровождается возрастанием риска кровотечений. С другой стороны, как показывают результаты нашей работы, восстановление синусового ритма под контролем ЧП-ЭхоКГ без предварительной терапии антикоагулянтами, как сейчас это принято во многих лечебных учреждениях, может быть опасным из-за риска нормализационной тромбоэмболии нераспознанным тромбом, если одновременно не учитывать факторы риска ТЭО.

Заключение

Итак, на сегодняшний день проблема оценки риска развития ТЭО при МА не может считаться окончательно решенной. Рекомендательные экспертными сообществами стратификационные шкалы не включают целый ряд дополнительных факторов риска – особенности функционирования системы гемостаза, структурные и функциональные предикторы, генетические тромбофилии, что может приводить к недооценке риска у значительного числа больных МА.

Учитывая значимую разницу в российских и международных медицинских стандартах, этнические и генетические особенности российских пациентов, актуальным является проведение широкомасштабного проспективного исследования на российской группе больных с МА. Разработка индивидуализированных стратификационных шкал, включающих помимо классических факторов риска информацию о воспалительных и гемостазиологических маркерах, генетических особенностях, позволит улучшить результаты антитромботической терапии при МА в реалиях российского здравоохранения.

Открытым также остается вопрос целесообразности визуализации тромба в ЛП. По мне-

нию авторов статьи, ответ звучит следующим образом. Если речь идет о восстановлении ритма, то следует пытаться искать тромб, используя доступные современные методы визуализации. Они позволяют отобрать больных для более длительной антикоагулянтной терапии, т. к. стандартных трех недель может не хватить для растворения тромба. В этом случае проведение повторных исследований позволяет следить за динамикой тромбоза и минимизировать риск ТЭО после кардиоверсии. Сроки растворения тромба в соответствии с нашими результатами могут колебаться от 3 до 8 и более недель. Правда, пока нет исследований, которые бы подтвердили необходимость более длительной антикоагулянтной терапии при выявлении тромба, однако трудно решиться на восстановление ритма, зная, что тромб еще не растворился. Вторая часть ответа – если тромб не найден, все равно лечить антикоагулянтами необходимо. Стандартный срок такого лечения – три недели.

Если кардиоверсия не предполагается, то применение методик визуализации тромба показано тем больным, у которых риск ТЭО, определенный по соответствующим шкалам, оказывается низким. В этом случае для назначения антикоагулянтной терапии нужны дополнительные основания, главным из которых и будет отсутствие внутрисердечного тромба.

Литература

1. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland P.A, Van Melle G, Kappenberg L. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: the lausanne stroke registry. *Neurology*. 1991; 41: 855–9.
2. Hart R, Halperin J.L. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. 1999; 131:688–695, Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. 2002; 33: 2722–27.

3. Рыкунов И.Е., Сандриков В.А., Буравихина Т.А. и др. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике объемных образований сердца и паракардиального пространства. Кардиология 1996; 12: 95–101.
4. Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н. и соавт. Выявление тромбоза ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. Кардиология. 2007; 47 (5): 40–45.
5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–67.
6. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011; 342: 124–32.
7. Friberg L., Rosenqvist M., Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J 2012; 33: 1500–10.
8. Friberg L., Benson L., Rosenqvist M., Lip GYH. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. BMJ 2012; 344: e3522–32.
9. Okuyama H., Hirono O., Liu L. et al. Higher Levels of Serum Fibrin-Monomer Reflect Hypercoagulable State and Thrombus Formation in the Left Atrial Appendage in Patients With Acute Ischemic. Circ J 2006; 70: 971–976.
10. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Ваниева О.С. и др. Система гемостаза у больных с мерцательной аритмией: маркеры тромбоза ушка левого предсердия. Кардиология. 2008; 2: 36–40.
11. Habara S., Dote K., Kato M. et al. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J 2007; 28: 2217–2222.
12. Sugiura S., Fujii E., Senga M. et al. Clinical features of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. J Interv Card Electrophysiol 2012; 34: 59–63.
13. Sakai M., Hamamatsu A., Kuboki K. et al. Examinations to detect left atrial thrombus and blood coagulation test analyses in aged patients with atrial fibrillation. Japan J Geriatr 1994; 31: 447–455.
14. Roldan V., Marin F., Marco P. et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. Am Heart J 1998; 136: 956–960.
15. Conway D.S., Pearce L.A., Bernard S. et al. Prognostic Value of Plasma von Willebrand Factor and Soluble P-Selectin as Indices of Endothelial Damage and Platelet Activation in 994 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation 2003; 107: 3141–3145.
16. Fukuchi M., Watanabe J., Kumagai K. et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1436–1442.
17. Roldan V., Marin F., Muica B. et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 2496–504.
18. Igarashi Y., Yamaura M., Ito M. et al. Elevated serum lipoprotein (a) is a risk factor for left atrial thrombus in patients with chronic atrial fibrillation: A transesophageal endocardiographic study. Am Heart J 1998; 136: 965–971.
19. Igarashi Y., Kasai H., Yamashita F. et al. Lipoprotein (a), left atrial appendage function and thromboembolic risk in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation. Japan Circ 2000; 64: 93–98.
20. Hijazi Z., Oldgren J., Andersson U. et al. Cardiac Biomarkers are Associated with an Increased Risk of Stroke and Death in Patients with Atrial Fibrillation: A RELY Substudy. Circulation 2012; 125: 1605–16.
21. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Short-term fluctuations of plasma NT-proBNP levels in patients with new-onset atrial fibrillation: a way to assess time of onset? Heart 2010; 96: 1033–36.

22. *Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C. et al.* Estimation of atrial fibrillation recency of onset and safety of cardioversion using NTproBNP levels in patients with unknown time of onset. *Heart* 2011; 97: 914–17.
23. *Gokce M, Ucar F, Kucukosmanoglu M. et al.* Factor V Leiden Mutation and Its Relation to Left Atrial Thrombus in Chronic Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Jpn Heart J* 2003; 44: 481–491.
24. *Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D. et al.* Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16: 155–161.
25. *Feinberg W.M., Pearce L.A., Hart R.G. et al.* Markers of Thrombin and Platelet Activity in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 1999; 30: 2547–2553.
26. *Berge E, Haug K, Sandset E.C. et al.* The Factor V Leiden, Prothrombin Gene 20210G, Methylenetetrahydrofolate Reductase 677CT and Platelet Glycoprotein IIIa 1565TC Mutations in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Stroke* 2007; 38: 1069–1071.
27. *Go A.S., Reed G.L., Hylek E.M. et al.* Factor V Leiden and risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 15: 41–46.
28. *Poli D, Antonucci E, Cecchi E. et al.* Thrombophilic mutations in high-risk atrial fibrillation patients: high prevalence of prothrombin gene G20210A polymorphism and lack of correlation with thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003; 90: 1158–1162.
29. *Carter A.M., Catto A.J., Grant P.J. et al.* Association of the alpha-Fibrinogen Thr312Ala Polymorphism With Poststroke Mortality in Subjects With Atrial Fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2423–2426.
30. *Zotova I, Brovkin A, Isaeva M. et al.* Factor V polymorphism associated with left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Atherosclerosis thrombosis and vascular biology annual conference. 2008. Atlanta, April 16–18: 125.*
31. *Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А., Чудакова Д.А. и др.* Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2005; 12: 17–24.
32. *Di Biase L, Gaita F, Salvetti I. et al.* Left atrial appendage morphology correlates with a reduced risk for stroke in patients with AF. *Eur Heart J* 2011; 32; 7: Abstract 133.
33. *Xu J, Cui G, Esmailian F. et al.* Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 363–68.
34. *Oakes R.S., Badger T.J., Kholmovski E.G. et al.* Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 119: 1758–67.
35. *Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S. et al.* Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1475–81.
36. *Daccarett M., Badger T.J., Akoum N. et al.* Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *JACC* 2011; 57: 831–8.
37. *Manning W.J., Weintraub R.M., Wakmonski C.A. et al.* Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 817–22.
38. *Alizadeh A., Maleki M., Bassiri H. et al.* Evaluation of atrial thrombus formation and atrial appendage function in patients with pacemaker by transesophageal echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29 (11): 1251–54.
39. *Schneider B., Stollberger C., Schneider B. et al.* Diagnosis of Left Atrial Appendage Thrombi by Multiplane Transesophageal Echocardiography In terlaboratory Comparative Study. *Circ J* 2007; 71: 122–25.
40. *Yoshida H., Tsunoda K., Yamada Z. et al.* Evaluation of intracardiac thrombus with computed

tomography. Am J Cardiol 1996; 51 (5): 843–52.

41. *Martinez M.W., Kirsch J., Williamson E.E.* et al. Utility of nongated multidetector computed tomography for detection of left atrial thrombus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2: 69–76.

42. *Singh N.K., Nallamothu N., Zuck V.P., Issa Z.F.* Left atrial appendage filling defects on 64-slice multidetector computed tomography in patients undergoing pulmonary vein isolation: predictors and comparison to transesophageal echocardiography. J Comput Assist Tomogr 2009; 33: 946–51.

43. *Kapa S., Martinez M.W., Williamson E.E.* et al. ECG-gated dual-source CT for detection of left atrial appendage thrombus in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2010; 29: 75–81.

44. *Sawit S.T., Garcia-Alvarez A., Suri B.* et al. Usefulness of cardiac computed tomographic delayed contrast enhancement of the left atrial appendage before pulmonary vein ablation. Am J Cardiol 2012; 109: 677–84.

45. *Patel A., Au E., Donegan K.* et al. Multidetector row computed tomography for identification of left atrial appendage filling defects in patients undergoing pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation: comparison with transesophageal echocardiography. Heart Rhythm 2008; 5: 253–60.

46. *Gottlieb I., Pinheiro A., Brinker J.A.* et al. Diagnostic accuracy of arterial phase 64-slice multidetector CT angiography for left atrial appendage thrombus in patients undergoing atrial fibrillation ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 247–51.

