УДК 616.125.2-005.6

Н.Д. Баженов, В.В. Мазур, Е.С. Мазур

ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Кафедра госпитальной терапии и профессиональных болезней
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В обзоре литературы представлена информация о патогенезе, предикторах и эффективности лечения тромбоза ушка левого предсердия – самой частой причине тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий.

***Ключевые слова**: фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, тромбоз, тромбоэмболия, антикоагулянтная терапия, чреспищеводная эхокардиография.*

THE LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS

N.D. Bazhenov, V.V. Mazur, E.S. Mazur
Tver State Medical University

The literature review provides information on the pathogenesis, predictors and treatment efficacy of left atrial appendage thrombosis – the most common cause of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

***Key words**: atrial fibrillation, left atrial appendage, thrombosis, thromboembolism, anticoagulant therapy, transesophageal echocardiography.*

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – единственная аритмия, клиническое значение которой связано не столько с гемодинамическими расстройствами и нарушениями самочувствия, сколько с тромбоэмболическими осложнениями, возникающими при попадании в системный кровоток тромбов, образовавшихся в левом предсердии. В 92–98% случаев местом образования предсердных тромбов при ФП служит ушко левого предсердия (УЛП) [1]. Такая избирательность в значительной мере объясняется особенностями его анатомии и физиологии.

Анатомия и физиология ушка левого предсердия

УЛП представляет собой относительно длинное и узкое выпячивание стенки левого предсердия, прилегающее своей верхушкой к свободной стенке левого желудочка (рис. 1). Длина УЛП у взрослых людей колеблется от 16 до 51 мм, диаметр – от 10 до 40 мм, объем полости – от 0,7 до 19,2 мл. Толщина стенки УЛП достигает 1 мм и отличается от стенки левого предсердия наличием трабекул и гребешковых мышц – мышечных пучков, выступающих в полость УЛП. В большинстве случаев тело УЛП делится на несколько долек – от 2 до 4 и более [2–4].

Мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют выделить четыре морфологических варианта УЛП: «кактус», «куриное крыло», «флюгер» и «цветная капуста» [5]. Первый вариант «кактус» (Cactus) встречается примерно в 30% случаев и характеризуется наличием основной центральной доли с отходящими от нее вторичными дольками, сохраняющими единое направление с центральной долей. При втором варианте («куриное крыло» – Chicken Wing) отмечается

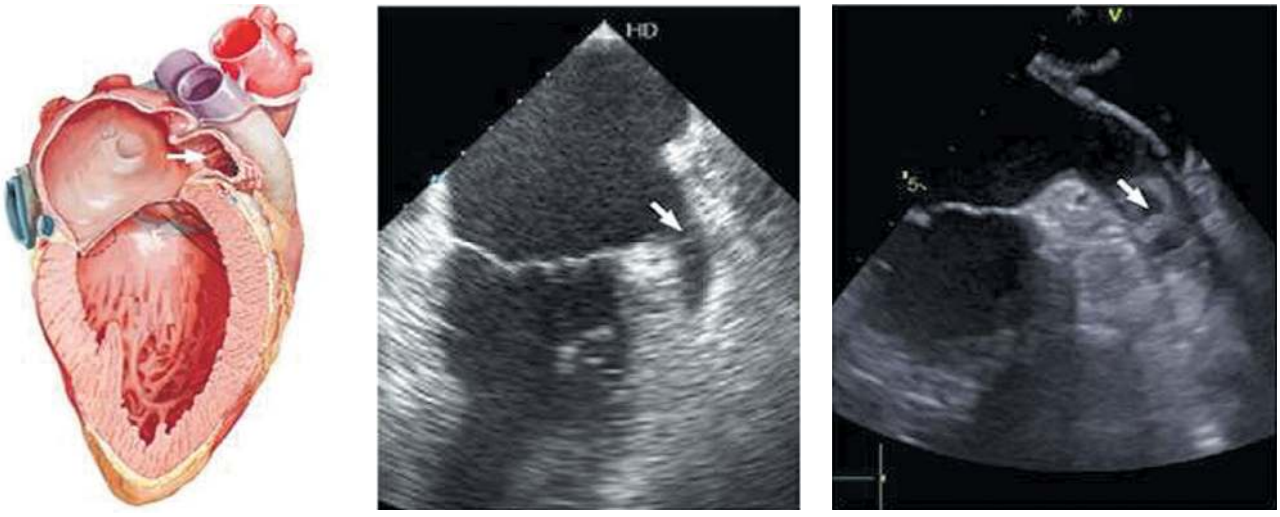


Рис. 1. Ушко левого предсердия (отмечено стрелкой). Слева – продольное сечение сердца, справа – чреспищеводная эхокардиограмма, справа – тромб в ушке левого предсердия

изгиб основной доли в проксимальной или средней части. Этот вариант УЛП встречается в 48% случаев. Вариант «флюгер» (Windsock) отмечается в 19% случаев и характеризуется наличием одной достаточно длинной основной доли, от которой в разных местах и разных направлениях «отпочковываются» вторичные и даже третичные дольки. Для четвертого варианта строения УЛП («цветная капуста» – Cauliflower) характерно наличие большого числа одинаковых по размеру долек, из которых сложно выбрать основную. Это самый редкий тип строения УЛП, частота его не превышает 3% [5].

УЛП, как и левое предсердие в целом, выполняет резервуарную функцию, то есть аккумулирует кровь, поступающую из легочных вен во время систолы желудочков, и освобождается от нее во время диастолы [6]. При синусовом ритме опорожнение УЛП в период раннего наполнения левого желудочка происходит пассивно, по градиенту давления между предсердием и желудочком, а в период предсердного наполнения – активно, за счет сокращения миокарда УЛП (рис. 2). В изгнании крови из УЛП может играть роль и его сдавливание левым желудочком в период диастолического наполнения. Скорость изгнания крови из УЛП при синусовом ритме превышает 50 см/с и нередко достигает 100 см/с [6].

Отток крови из УЛП ухудшается при повышении давления в левом предсердии, что служит стимулом к секреции натрийуретического пептида (НУП), до 30% которого продуцируется клетками УЛП [7–8]. Кроме НУП клетки УЛП продуцируют ряд биологически активных веществ, служащих маркерами эндотелиальной дисфункции – гомоцистеин, асимметричный Д-метил аргинин (АДМА), мочевую кислоту, а также фактор Виллебранда, играющий важную роль в процессах свертывания крови [8–9]. Таким образом, УЛП является не только дополнительным резервуаром для поступающей в левое предсердие крови, но и эндокринным органом, играющим важную роль в поддержании гомеостаза.

Скорость кровотока и тромбоз ушка левого предсердия

При ФП отмечаются частые и хаотичные сокращения различных участков миокарда предсердий, не способные обеспечить активное изгнание крови из предсердий в желудочки. Нарушается при этом и нормальное опорожнение УЛП, вследствие чего спектр кровотока становится нерегулярным и низкоамплитудным (рис. 3).

При трепетании предсердий (ТП) отмечаются координированные, но очень частые сокращения миокарда предсердий, также не обеспечивающие адекватного опорожнения УЛП. По данным A. Cresti et al. [10], скорость кровотока в УЛП при ФП составляет в среднем 38 ± 17 см/с, а при ТП – 41 ± 18 см/с ($p = 0{,}025$). При наличии тромба в УЛП скорость кровотока при ФП снижается до 23 ± 13 см/с, а при ТП – до 25 ± 12 см/с ($p = 0{,}05$).

Впервые выраженные различия в скорости кровотока в УЛП при наличии и отсутствии в нем тромба были выявлены в исследовании SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III) [10], а позже подтверждены в целом ряде исследований. Так, по дан-

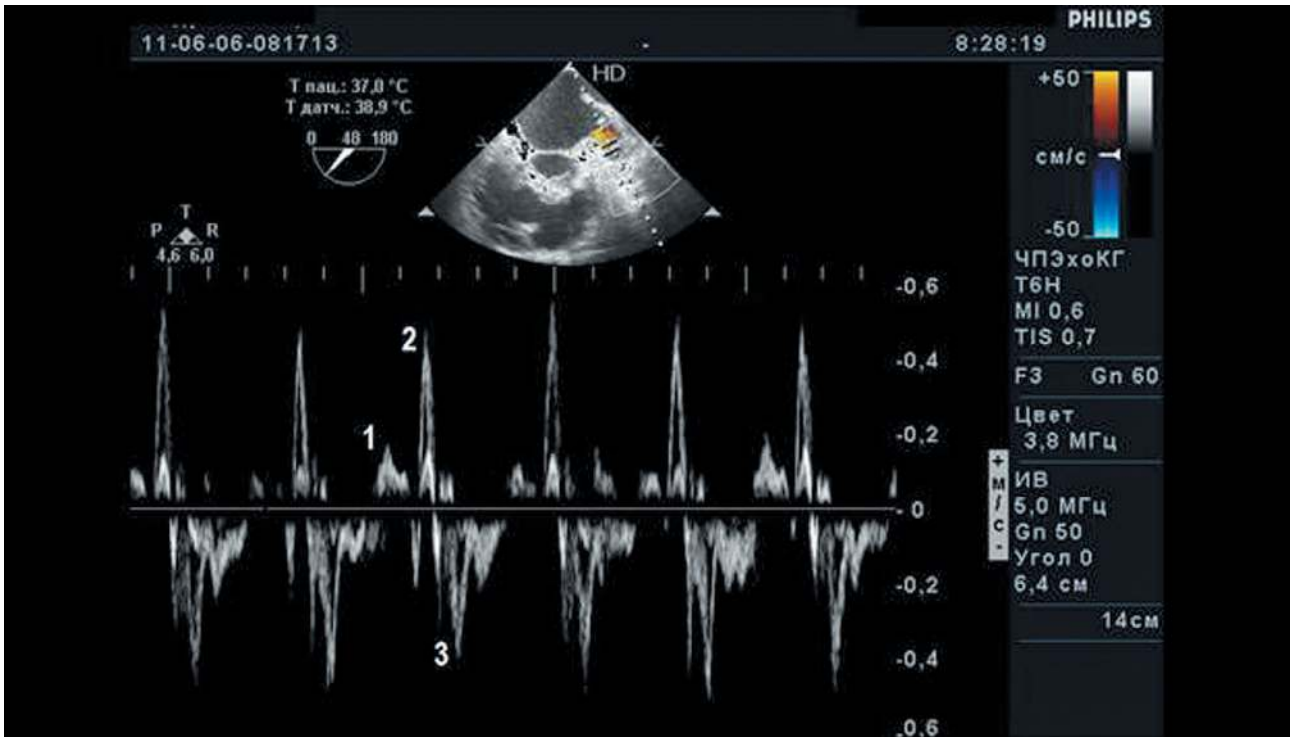


Рис. 2. Доплеровское исследование скорости кровотока в ушке левого предсердия (синусовый ритм): 1 – пассивный отток крови из УЛП в период раннего наполнения, 2 – активное изгнание крови из УЛП при его сокращении, 3 – поступление крови в УЛП во время систолы желудочков

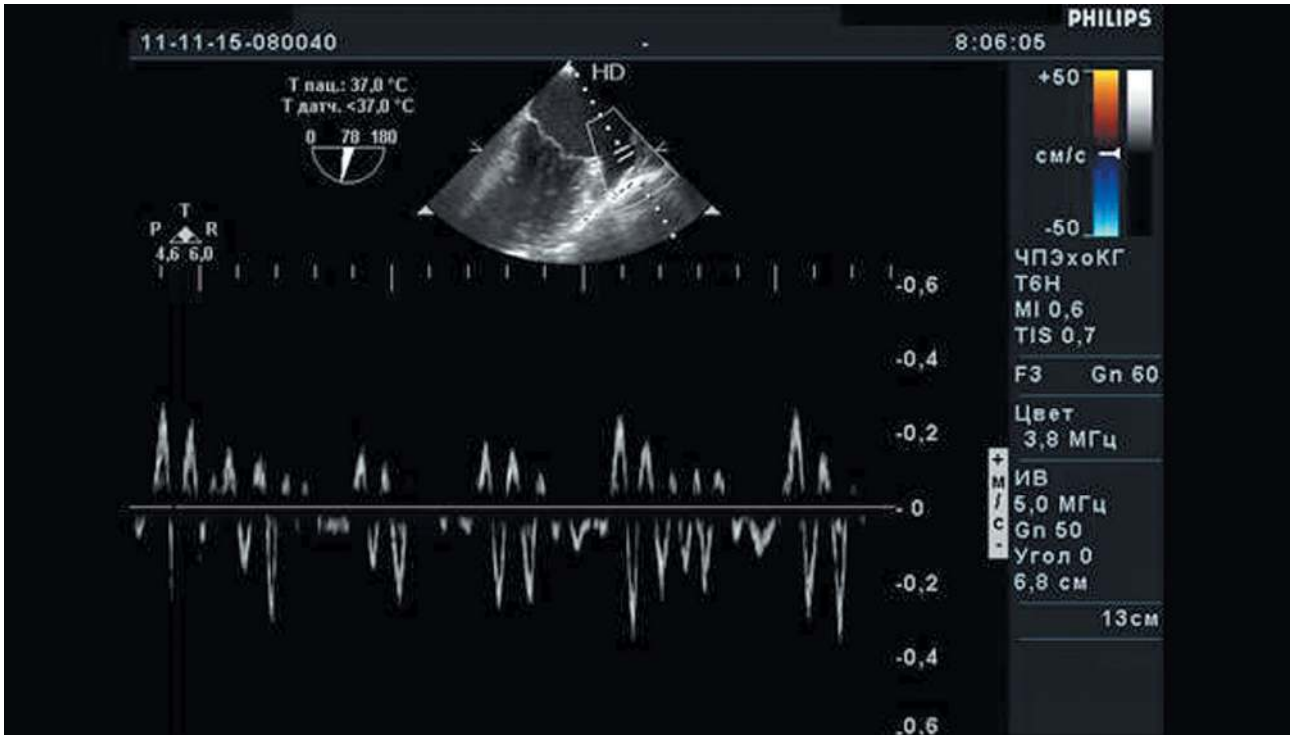


Рис. 3. Кровоток в ушке левого предсердия при фибрилляции предсердий

ным И.Н. Алексеевской и др. [11], скорость кровотока в УЛП при наличии и отсутствии в нем тромба равняется в среднем 31 ± 11 и 52 ± 16 м/с ($p < 0,001$), по данным Д.А. Затейщикова и др. [12] – 19,6 ± 1,5 и 39,0 ± 2,7 см/с ($p < 0,001$), а по данным Н.Ю. Хорьковой и др. [13] – 26,4 ± 7,5 и 42,5 ± 5,3 см/с ($p < 0,001$). На основании такого рода данных нередко делается вывод, что формирование тромба в УЛП связано со снижением скорости кровотока до 20 см/с и ниже [14–15] (рис. 4).

Такой вывод представляется достаточно спорным, поскольку низкая скорость кровотока в УЛП, регистрируемая при наличии в нем тромба, может быть не только причиной, но и следствием его образования. В этой связи вызывают интерес данные об изменении скорости кровотока в УЛП после фор-

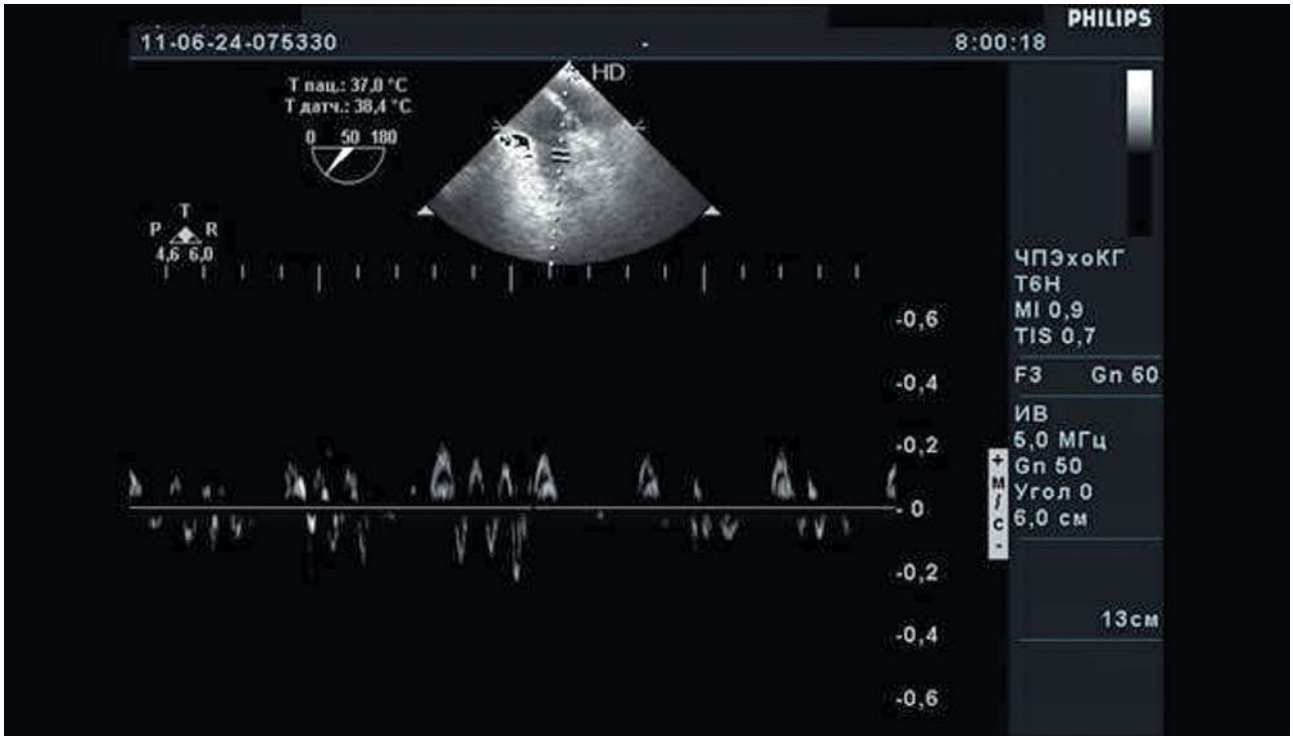


Рис. 4. Кровоток в ушке левого предсердия при наличии в нем тромба

мирования (или после растворения) тромба, но такого рода исследования пока не проводились. Однако было выполнено несколько исследований, в которых изучалась связь между скоростью кровотока в УЛП при отсутствии в нем тромба и риском тромбоэмболических осложнений.

J.M. Lee et al. [16] обследовали 66 больных ФП, госпитализированных в связи с острым нарушением мозгового кровообращения, и 213 пациентов с ФП без тромбоэмболических осложнений. Скорость кровотока в УЛП в указанных группах в среднем равнялась 41,9 ± 22,7 и 54,4 ± 19,9 см/с (p = 0,001). Анализ логистической регрессии показал, что скорость кровотока в УЛП ниже 40 см/с повышает шансы развития инсульта в 2,80 (1,40–5,61) раза. В более раннем, но схожем по дизайну исследовании, было показано, что независимым фактором риска развития инсульта у больных ФП является скорость кровотока в УЛП ниже 37 см/с [17].

R.M. Melduni et al. [18] перед проведением кардиоверсии определили скорость кровотока в УЛП у 3251 больного ФП. В зависимости от скорости кровотока больные были разделены на квартили: ≤20,2 см/с, 20,3–33,9 см/с, 34–49,9 см/с и ≥50 см/с. Пятилетняя кумулятивная частота инсульта в первом-четвертом квартилях составила 7,5%, 7,0%, 4,1% и 4,0% (p = 0,01). Многофакторный регрессионный анализ Кокса выявил независимую связь частоты инсульта с первым и вторым квартилем (p = 0,03 и p = 0,04 соответственно), то есть со скоростью кровотока в УЛП менее 34 см/с. Заметим, что Е.З. Голухова и др. [19] на основании результатов собственного исследования также приходят к выводу о возрастании риска тромбоэмболических осложнений в 2,79 (1,03–7,21) раза при снижении кровотока в УЛП ниже 30 см/с.

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

Состояние ушка левого предсердия и риск тромбоза

Связь между анатомическими особенностями УЛП и частотой тромбоэмболических осложнений у больных ФП впервые была продемонстрирована в исследовании L.D. Biase et al. [5], выделивших четыре морфологических типа УЛП – «кактус», «куриное крыло», «флюгер» и «цветная капуста». Распространенность инсульта в указанных морфологических типах составила 12, 4, 10 и 18% соответственно (p = 0,003). В многомерной логистической модели было обнаружено, что морфология «куриного крыла» на 79% снижает вероятность инсульта в анамнезе (отношение шансов: 0,21, 95% ДИ 0,05–0,91). В отдельной многомерной модели было показано, что по сравнению с морфологическим типом «куриное крыло» вероятность инсульта при типе «кактус» выше в 4,08 раза (p = 0,046), при типе «флюгер» – в 4,5 раза (p = 0,038), а при типе «цветная капуста» – в 8,0 раз (p = 0,056). Низкий риск инсульта у больных ФП с морфологическим типом УЛП «куриное крыло» позже был подтвержден в исследовании J.M. Lee et al. [20], а высокий риск при морфологическом типе «цветная капуста» – в исследовании Y. Lee et al [21].

Связь морфологического типа УЛП с частотой развития тромбоза продемонстрировало ретроспективное исследование J. He et al. [22], в котором 336 больным с неклапанной ФП перед катетерной абляцией были выполнены компьютерная томография и чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ). Выявлено 46 случаев тромбоза УЛП, причем при морфологическом типе «куриное крыло» тромбоз встречался в 9% случаев, а при других морфологических типах – в 17,7% случаев (p = 0,022). Анализ логистической регрессии показал, что анатомические типы УЛП, отличные от «куриного крыла», повышают шансы развития тромбоза в 4,22 (1,82–9,7) раза.

Можно полагать, что связь морфологического типа УЛП с вероятностью возникновения в нем тромба реализуется через влияние анатомических особенностей УЛП на скорость изгнания крови из него [23]. Показано, в частности, что наилучшие характеристики кровотока в УЛП наблюдаются при морфологическом типе «куриное крыло» [24–25], а наихудшие – при морфологическом типе «цветная капуста» [21].

На вероятность развития тромбоза и риск тромбоэмболических осложнений влияет не только морфологический тип УЛП, но и его размеры. Так, в исследовании J.M. Lee et al. [16] было показано, что площадь отверстия УЛП более 4,0 см^2 повышает шансы развития инсульта у больных ФП в 9,89 (4,0–24,4) раза. По данным И.Н. Алексеевской и др. [11], при наличии тромба в УЛП его площадь в среднем составляет 5,9 ± 0,97 см^2, а при отсутствии тромбоза – 5,06 ± 1,69 см^2 (p = 0,039). При этом остается неясным, как реализуется связь между размерами УЛП и вероятностью образования в нем тромба.

С одной стороны, размер УЛП может быть связан с такими врожденными анатомическими особенностями, как морфологический тип, число долек и трабекулярность [23–25]. Все эти факторы влияют на скорость кровотока в УЛП, опосредуя связь между размерами УЛП и вероятностью образования тромба. Показано, например, что у больных ФП перенесенный инсульт ассоциируется с морфологическим типом «цветная капуста», большим диаметром устья УЛП и низкой скоростью кровотока в нем [15, 20, 21].

С другой стороны, будучи частью левого предсердия, УЛП вместе с ним увеличивает свой объем при поступлении крови из легочных вен во время

систолы желудочков и уменьшает его – при оттоке крови из левого предсердия в левый желудочек в период его диастолического наполнения. Затруднение поступления крови в левый желудочек, например, при его диастолической дисфункции, приводит к повышению давления в левом предсердии и секреции НУП, в том числе и клетками УЛП [7–8]. Связующим звеном между повышением давления наполнения и секрецией НУП может служить деформация клеток эндокарда УЛП, вызванная его дилатацией. Возможно, что дилатация УЛП может стимулировать секрецию не только НУП, но и других биологически активных веществ, способных оказывать протромботическое действие.

Так, в работе K. Kumagai et al. [26] было показано, что тромбоз УЛП ассоциируется с увеличением левого предсердия и повышением содержания в его эндокарде фактора Виллебранда. По данным Y. Yao et al. [27], у больных ФП наличие тромба в УЛП ассоциируется с повышением в крови уровня гомоцистеина (16,5 ± 4,8 против 13,4 ± 4,1 ммоль/л; p = 0,009), играющего важную роль в развитии венозных тромбозов [28]. По данным X. Wei et al. [29], у больных с тромбом в УЛП отмечается повышенный уровень АДМА (2,5 ± 0,6 против 1,8 ± 0,4 ммоль/л; p < 0,001). Показано также, что повышение уровня АДМА связано с повышенным риском развития инсульта у больных ФП [30–31]. Известно, что АДМА подавляет активность NO-синтазы, обеспечивающей защиту сосудистой стенки от повреждения. В связи с этим уместно отметить, что повреждение эндокарда УЛП, предрасполагающее к тромбозу in situ, было документально подтверждено у больных с ФП при электронной микроскопии. В частности, был идентифицирован «грубый эндокард» с отеком, большим количеством фибрина и зонами денудации (обнажения) [32].

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

Антикоагулянтная терапия и тромбоз ушка левого предсердия

Достаточно полное представление о влиянии антикоагулянтной терапии (АКТ) на частоту тромбоза УЛП у больных персистирующей ФП дают данные, представленные в систематическом обзоре Y. Zhan et al. [33]. Авторы проанализировали более 100 работ, выполненных с 1993-го по 2016 год, и выделили те из них, в которых контингент обследованных больных был однороден по характеру проводимой АКТ. В исследованиях, где больные не получали АКТ, частота выявления тромба в УЛП варьировала от 27,1 до 8,9%, в исследованиях, где пациенты получали субтерапевтические дозы антикоагулянтов – от 11,7 до 5,1%, а в исследованиях, где была назначена адекватная АКТ – от 8,3 до 0,5%. В среднем частота выявления тромба в УЛП в указанных популяциях больных ФП составила 17,3%, 8,1% и 2,8%. Таким образом, адекватная АКТ снижает шансы образования тромба в УЛП в 7,35 (6,08–8,89) раза.

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

Предикторы тромбоза ушка левого предсердия

Общепризнанным инструментом прогнозирования риска тромбоэмболических осложнений при ФП служит шкала CHA_2DS_2-VASc, учитывающая 8 клинических факторов риска [34]. Поскольку при ФП возникновению тромбоэмболии предшествует образование тромба в полости или УЛП, можно предположить, что оценка по шкале CHA_2DS_2-VASc отражает не только вероятность развития тромбоэмболических осложнений, но и вероятность выявления тромба при ЧПЭхоКГ. Действительно, в целом ряде исследований была выявлена статистически значимая связь между оценкой риска инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc и риском предсердного тромбообразования [35]. Так, в работе J. Wyrembak et al. [36] было показано, что частота выявления тромбов в УЛП у подготовленных к катетерной абляции больных ФП с оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc от 0 до 4 баллов составляет 0,14%, а у больных с оценкой более 4 баллов – 2,8%. В целом, шкала CHA_2DS_2-VASc оказалась недостаточно информативной для прогнозирования тромбоза УЛП [9], что побудило одних исследователей модифицировать ее за счет добавления дополнительных предикторов [37–39], а других – разработать собственные прогностические шкалы [40].

Так, Y.-Y. Chen et al. [37] показали, что при начислении дополнительных баллов за наличие у пациента метаболического синдрома (шкала CHA_2DS_2-VASc-MS) площадь под характеристической кривой возрастает с 0,71 до 0,79 (p = 0,0007), что свидетельствует о более высоких прогностических возможностях модифицированной шкалы. A. Sikorska et al. [38] добавили к оценке по шкале CHA_2DS_2-VASc дополнительные баллы за наличие хронической болезни почек и длительность пароксизма ФП (шкала CHA_2DS_2VASc-AFR), что привело к возрастанию площади под характеристической кривой с 0,79 до 0,84 (p = 0,062). В исследовании A. Kapłon-Cieślicka et al. [39] аналогичный подход (шкала CHA_2DS_2VASc-RAF) привел к статистически значимому возрастанию площади под кривой с 0,70 до 0,81 (p = 0,0003).

Оригинальную прогностическую шкалу предложили M. Nishikii-Tachibana et al. [40] на основании

регрессионного логистического анализа результатов обследования 543 больных неклапанной ФП, у 35 (6,4%) из которых при ЧПЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП. Шкала включает три предиктора тромбоза УЛП: объем левого предсердия ≥ 50 мл (2 балла), концентрация мозгового НУП (МНУП) в крови > 75 пг/мл и фракция выброса (ФВ) левого желудочка < 56%. Прогностическое значение имеет сумма баллов ≥ 2. Чувствительность такого критерия составляет 100%, специфичность – 37%.

Отличительной особенностью шкалы M. Nishikii-Tachibana et al. является то, что все учитывающиеся в ней предикторы выявляются при инструментальных или лабораторных исследованиях. Заметим, что попытки модернизации шкалы CHA_2DS_2-VASc также сводятся к добавлению предикторов, определяемых с помощью дополнительных методов исследования.

Число предикторов тромбоза УЛП, определяемых при лабораторных или инструментальных исследованиях, чрезвычайно велико [9]. Показано, например, что шансы выявления признаков повышенного тромбообразования у больных ФП с группой крови А в 2,99 (1,4–6,4) раза выше, чем у больных с иной группой крови [41]. Показано также, что у больных персистирующей ФП увеличение распределения эритроцитов по ширине (RDW) свыше 15% ассоциируется с возрастанием шансов выявления тромботических изменений в УЛП в 1,67 (1,44–1,94) раза [42].

В ряде исследований выявлена связь тромбоза УЛП с содержанием в крови МНУП, основным источником которого при ФП служат кардиомиоциты УЛП [7–8]. Так, в исследовании R. Doukky et al. [43] было показано, что повышение уровня МНУП в крови больных ФП на каждые 500 пг/мл сопровождается возрастанием шансов выявления тромба в УЛП в 1,60 (1,20–2,13) раза. По данным M. Kawabata et al. [44], уровень МНУП ≥ 173 пг/мл повышает шансы тромбоза в 6,10 (1,49–25,4) раза, а по данным Y. Ochiumi et al. [45], шансы тромбоза возрастают в 3,51 (1,08–10,7) раза при уровне МНУП в крови > 251,2 пг/мл.

Предиктором тромбоза УЛП у больных ФП может служить не только уровень МНУП, но и другие маркеры сердечной недостаточности, в частности, давление наполнения левого желудочка, уровень которого тесно коррелирует с величиной отношения скорости трансмитрального потока в период раннего наполнения левого желудочка к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (E/e′) [46]. Так, в ретроспективном исследовании E.D. Garcia-Sayan et al. [47] было показано, что отношения E/e′ у пациентов с тромбом в УЛП в среднем значительно выше, чем в группе контроля (16,6 ± 6,1 против 12,0 ± 5,4; p = 0,001). Площадь под характеристической кривой составляет 0,72 (0,63–0,82), а прогностический критерий E/e′ ≥ 9,4 в отношении тромбоза УЛП обладает чувствительностью 100% и специфичностью 38%. В более позднем проспективном исследовании, выполненном теми же авторами, средние величины отношения E/e′ у больных с тромбом и без тромба в УЛП составили 19,4 ± 10,1 против 10,2 ± 5,6 (p = 0,002), площадь под характеристической кривой равнялась 0,83 (0,75–0,91), а критерий E/e′ ≥ 9 в отношении тромбоза УЛП показал чувствительность 100% и специфичность 51% [48].

Предиктором тромбоза УЛП может служить и индекс объема левого предсердия (ИОЛП), поскольку, по данным A. Faustino et al. [49], увеличение ИОЛП на 1 мл/м^2 ассоциируется с возрастанием шансов выявления тромба в УЛП в 1,13 (1,06–1,20) раза. Еще более выраженным прогностическим значением в отношении тромбоза УЛП обладает отношение фракции выброса левого желудочка к ИОЛП. По данным S. Ayirala et al. [50], чувствительность и специфичность отношения ФВ/ИОЛП < 1,5 в отношении тромбоза УЛП составляют 100 и 53% соответственно, а по данным R. Doukky et al. [51] – 100 и 55,6%. Площадь под характеристической кривой отношения ФВ/ИОЛП составляет 0,83 (0,76–0,90).

Спектр потенциальных предикторов тромбоза УЛП расширяется в связи с появлением новых диагностических технологий. В частности, использование технологии отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (speckle tracking) показало, что снижение глобальной пиковой деформации левого предсердия служит предиктором тромбоза УЛП [6, 52–54].

Однако, несмотря на большой объем проведенных исследований, до сих пор не создано шкалы предикторов предсердного тромбоза, позволяющей оценить вероятность выявления тромба при ЧПЭхоКГ подобно тому, как шкала CHA_2DS_2-VASc позволяет оценить вероятность развития инсульта.

Эффективность растворения тромбов ушка левого предсердия

Возможность растворения тромбов в УЛП на фоне приема антикоагулянтов впервые была продемонстрирована более 20 лет назад [55], однако до сих пор нет ясности в вопросе об эффективности различных схем лечения и его продолжительности [2, 9, 56–57].

До появления прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) единственной возможностью проведения пероральной АКТ было назначения антагонистов витамина К, в первую очередь, варфарина. При этом дозу варфарина у больных с выявленным тромбом в УЛП, как правило, увеличивали до достижения целевого МНО в пределах 3–4, что обеспечивало растворение 50–95% выявленных тромбов. Так, в исследовании M. Saaed et al. [58] тромб в УЛП при ЧПЭхоКГ, выполненной перед кардиоверсией, был выявлен у 67 (12,9%) из 520 больных неклапанной ФП. Через четыре недели приема варфарина 20 пациентам с выявленным при первом исследовании тромбом было проведено повторное исследование, при котором у 18 (90%) пациентов было констатировано его растворение.

После появления ПОАК было проведено несколько исследований, позволяющих сравнить эффективность растворения тромбов УЛП при использовании варфарина и ПОАК. Так, G.Y. Lip et al. [59] сравнили данные об эффективности растворения тромба на фоне приема ривароксабана и варфарина, полученные в проспективном исследовании X-TRA и при анализе регистра CLOT-AF. В рамках исследования X-TRA повторная ЧПЭхоКГ выполнена 53 пациентам с неклапанной ФП, у которых при первом исследовании был выявлен тромб в УЛП. Повторное исследование проводилось через 6–8 недель приема ривароксабана в суточной дозе 20 мг (81,7%) или 15 мг (18,3%) при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин. Полное исчезновение тромба констатировано в 22 (41,5%) случаях, исчезновение или уменьшение его размера – в 32 (60,4%) случаях. По данным регистра CLOT-AF, растворение тромба через 3–12 недель лечения антагонистами витамина К отмечено у 60 (62,5%) из 96 больных неклапанной ФП с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП. Проведенное сравнение позволило авторам сделать вывод о возможности использования ривароксабана для лечения предсердного тромбоза.

В исследовании A. Hussain et al. [60] повторная ЧПЭхоКГ была выполнена 45 больным неклапанной ФП с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП. После выявления тромба 23 пациента получали варфарин, 22 – ПОАК (апиксабан – 3, дабигатран – 13, ривароксабан – 6). При повторной ЧПЭхоКГ, которая проводилась в среднем через 67 дней после первого исследования, растворение тромба было констатировано у 74% больных, получавших варфарин, и у 77% больных, получавших ПОАК. Различий между ПОАК и варфарином по частоте растворения тромба в УЛП не было выявлено и в исследовании A.D. Niku et al. [61], в котором при повторной ЧПЭхоКГ, выполненной через 96 ± 72 дня после первого исследования, растворение тромба было констатировано у 37 (58,7%) из 63 обследованных больных персистирующей ФП.

В исследовании В.В. Мазур и др. [62] 44 пациентам с выявленным при ЧПЭхоКГ тромбом в УЛП было проведено от 1 до 5 повторных исследований, результаты которых позволили провести анализ «выживаемости» тромбов на фоне лечения варфарином и ПОАК. Оказалось, что в целом эффективность растворения тромбов на фоне лечения варфарином и ПОАК не различается, но на фоне лечения ПОАК тромбы в среднем растворяются быстрее, чем на фоне лечения варфарином (медианы «выживаемости» тромбов равны соответственно 1 и 2 месяцам). Стоит отметить, что даже пятимесячная антикоагулянтная терапия варфарином не гарантирует растворения тромба в УЛП. Об этом свидетельствуют и результаты исследований P. Bernhardt et al. [63–64], согласно которым в 44% случаев тромб в УЛП не исчезает через год антитромботического лечения, а у 28% больных сохраняется и через 3 года наблюдения. По данным Е.С. Кропачевой и др. [65], адекватная терапия антагонистами витамина К в течение года приводит к лизису лишь 43,7% тромбов УЛП.

Оценивая результаты двух последних исследований, нельзя не отметить, что год, а тем более 3 года – достаточный срок, для того чтобы тромб, выявленный при первом исследовании, растворился, а на его месте возник новый тромб, обнаруженный при повторном исследовании. Этим можно объяснить явное противоречие результатов исследования M. Saaed et al. [58], в котором через 4 недели лечения варфарином было констатировано растворение 90% тромбов, и исследования Е.С. Кропачевой и др. [65], в котором через год лечения антагонистами витамина К было констатировано растворение 43,7% выявленных тромбов. Высказанное предположение делает актуальным вопрос о прогностическом значении выявления тромба в УЛП как в плане развития тромбоэмболических осложнений у больных с выявленным тромбом, так и в плане вероятности повторного тромбообразования в случае успешного растворения выявленного тромба.

Прогностическое значение тромбоза ушка левого предсердия

По данным C. Keogh et al. [66], у больных неклапанной ФП вероятность развития инсульта в течение года варьирует от 0% при «нулевой» оценке риска по шкале CHA_2DS_2-VASc до 15,2% при максимально возможной оценке риска, равной 9 баллам. В проспективном исследовании K. Strach et al. [67] в течение года под наблюдением находились 32 пациента, у которых при ЧПЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП. За это время, несмотря на адекватную терапию варфарином, инсульт или транзиторная ишемическая атака развились у 13% больных. В исследовании P. Bernhardt et al. [63, 64] в течение 36 месяцев под наблюдением находились 43 пациента с верифицированным тромбом в УЛП, принимавшие антагонисты витамина К с целевым значением МНО 2,5. В течение года церебральные тромбоэмболии были зарегистрированы у 16% больных, а за 3 года – у 51%. Таким образом, прогностическое значение тромбоза УЛП сопоставимо с прогностическим значением максимально высокой оценки риска по шкале CHA_2DS_2-VASc.

Выявление тромба в УЛП ассоциируется не только с высоким риском тромбоэмболических осложнений, но и с высоким риском иных неблагоприятных исходов. Исследование B. Dawn et al. [68] показало, что у больных ФП с выявленным при ЧПЭхоКГ тромбом в УЛП риск сердечно-сосудистой смертности в 5,52 раза выше ($p = 0,024$), чем у больных без предсердного тромбообразования. При этом лишь в 3 (23,1%) из 13 зарегистрированных в этом исследовании случаев сердечно-сосудистой смерти ее причиной стал кардиоэмболический инсульт. В 4 (30,8%) случаях смерть наступила от прогрессирования ХСН, в 2 (15,4%) – от инфаркта миокарда, а в 4 (30,8%) случаях была констатирована внезапная сердечная смерть.

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

Заключение

Тромбоз УЛП – самая частая причина развития тромбоэмболических осложнений у больных ФП. Предпосылкой развития тромбоза служит снижение скорости изгнания крови из УЛП в связи с отсутствием при ФП регулярной сократительной активности миокарда предсердий. В развитии тромбоза могут играть роль нарушения свертывания крови и местные изменения в УЛП, однако это вопрос практически не изучен. АКТ снижает риск развития тромбоза УЛП, но не исключает его полностью, что делает актуальной предтестовую оценку вероятности тромбоза для решения вопроса о целесообразности проведения ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией. На сегодняшний день выявлено большое число предикторов тромбоза УЛП, но прогностической шкалы, позволяющей оценить вероятность выявления тромба при ЧПЭхоКГ у больных ФП, пока не создано. На фоне приема антикоагулянтов нередко отмечается растворение тромбов в УЛП, но оптимальные сроки лечения и факторы, препятствующие и способствующие тромболизису, пока не выяснены. Выявление тромба в УЛП указывает на высокий риск тромбоэмболических осложнений и других неблагоприятных исходов, однако неизвестно, улучшается ли прогноз после растворения тромба. Таким образом, число нерешенных вопросов, связанных с тромбозом УЛП, велико, что делает актуальным продолжение исследований в этой области.

Литература/References

1. Prevalence of extraappendage thrombosis in nonvalvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: A large Transeophageal Echo study / A. Cresti, M.A. GarcíaFernández, H. Sievert [et al.]. – Text: visual // EuroIntervention. – 2019. – Vol. 17. – P. e225e230.

2. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation / R. Beigel, N.C. Wunderlich, S.Y. Ho [et al.]. – Text: visual // Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. – 2014. – Vol. 7. – № 12. – P. 1251–1265.

3. Left Atrial Appendage. Embryology, Anatomy, Physiology, Arrhythmia and Therapeutic Intervention / N. Naksuk, D. Padmanabhan, V. Yogeswaran [et al.]. – Text: visual // Journal of American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology. – 2016. – Vol. 2. – № 4. – P. 403–412.

4. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий – современное состояние проблемы / Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, С.Ю. Красильникова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник аритмологии. – 2019. – Т. 26. – № 4. – С. 13–20.

Tromboz ushka levogo predserdiya pri fibrillyacii predserdij – sovremennoe sostoyanie problemy / Yu.S. Krivosheev, D.I. Bashta, S.Yu. Krasil'nikova [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Vestnik aritmologii. – 2019. – T. 26. – № 4. – S. 13–20.

5. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? Results From a Multicenter Study / L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino [et al.]. – Text: visual // Journal of American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60. – P. 531–538.

6. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism / G. Patti, V. Pengo, R. Marcucci [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38. – P. 877–887.

7. Predicting cardioembolic stroke with the Btype natriuretic peptide test: a systematic review and metaanalysis / H.L. Yang, Y.-P. Lin, Y. Long [et al.]. – Text: visual // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2014. – Vol. 23. – № 7. – P. 1882–1889.

8. Impact of Btype natriuretic peptide level on the risk of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study / R. Pant, M. Patel, E. GarciaSayan [et al.]. – Text: visual // Cardiovasc Ultrasound. – 2015. – Vol. 14. – P. 4.

9. *Заиграев, И.А.* Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции / И.А. Заиграев, И.С. Явелов. – Текст: непосредственный // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. – С. 56–70.

Zaigraev, I.A. Tromboz levogo predserdiya i/ili ego ushka pri neklapannoj fibrillyacii predserdij: ekhokardiograficheskie i laboratornye faktory riska, vozmozhnosti prognozirovaniya i korrekcii / I.A. Zaigraev, I.S. Yavelov. – Tekst: neposredstvennyj // Aterotromboz. – 2020. – № 1. – S. 56–70.

10. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17year transoesophageal echocardiographic study / A. Cresti, M.A. GarciaFernandez, F. De Sensi [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2016. – Vol. 18. – P. 450–456.

11. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / И.Н. Алексеевская, Ю.А. Персидских, И.В. Корнелюк [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник аритмологии. – 2009. – Т. 56. – С. 20–25.

Faktory, associirovannye s vozniknoveniem tromboza ushka levogo predserdiya u pacientov s persistiruyushchej fibrillyaciej predserdij / I.N. Alekseevskaya, Yu.A. Persidskih, I.V. Kornelyuk [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Vestnik aritmologii. – 2009. – T. 56. – S. 20–25.

12. Advanced age, low left atrial appendage velocity, and Factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation / D.A. Zateyshchikov, A.N. Brovkin, D.A. Chistiakov [et al.]. – Text: visual // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2010. – Vol. 30. – P. 192–199.

13. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий / Н.Ю. Хорькова, Т.П. Гизатулина, А.В. Белокурова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Аритмологии. – 2020. – Т. 27. – № 2. – С. 26–32.

Dopolnitel'nye faktory tromboobrazovaniya ushka levogo predserdiya pri neklapannoj fibrillyacii predserdij / N.Yu. Hor'kova, T.P. Gizatulina, A.V. Belokurova [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Vestnik Aritmologii. – 2020. – T. 27. – № 2. – S. 26–32.

14. Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAFIII] Study / M.E. Goldman, L.A. Pearce, R.G. Hart [et al.]. – Text: visual // Journal of American Society of Echocardiography. – 1999. – Vol. 12. – P. 1080–1087.

15. Left Atrial Appendage Studied by Computed Tomography to Help Planning for Appendage Closure Device

Placement / Y. Wang, L. Di Biase, R.P. Horton [et al.]. – Text: visual // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2010. – Vol. 21. – № 9. – P. 973–982.

16. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA2DS2VASc scores / J.M. Lee, J.-B. Kim, J.-S. Uhm [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14. – P. 1297–1301.

17. Impact of Increased Orifice Size and Decreased Flow Velocity of Left Atrial Appendage on Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation / J.M. Lee, J. Shim, J.-S. Uhm [et al.]. – Text: visual // American Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 113. – P. 963–969.

18. Realtime physiologic biomarker for prediction of atrial fibrillation recurrence, stroke, and mortality after electrical cardioversion: A prospective observational study / R.M. Melduni, H.-C. Lee, K.R. Bailey [et al.]. – Text: visual // Am Heart J. – 2015. – Vol. 170. – P. 914–922.

19. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца / Е.З. Голухова, О.И. Громова, М.Г. Аракелян [и др.]. – Текст: непосредственный // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11. – № 3. – С. 262–272.

Prediktory tromboza ushka levogo predserdiya i tromboembolicheskih oslozhnenij u bol'nyh s fibrillyaciej predserdij bez soputstvuyushchej klapannoj patologii i ishemicheskoj bolezni serdca / E.Z. Goluhova, O.I. Gromova, M.G. Arakelyan [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Kreativnaya kardiologiya. – 2017. – T. 11. – № 3. – S. 262–272.

20. Why Is Left Atrial Appendage Morphology Related to Strokes? An Analysis of the Flow Velocity and Orifice Size of the Left Atrial Appendage / J.M. Lee, J. Seo, J.-S. Uhm [et al.]. – Text: visual // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2015. – Vol. 26. – № 9. – P. 922–927.

21. Comparison of Morphologic Features and Flow Velocity of the Left Atrial Appendage Among Patients With Atrial Fibrillation Alone, Transient Ischemic Attack, and Cardioembolic Stroke / Y. Lee, H.C. Park, Y. Lee [et al.]. – Text: visual // American Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 119. – № 10. – P. 1596–1604.

22. The predictive value of a concise classification of left atrial appendage morphology to thrombosis in nonvalvular atrial fibrillation patients / J. He, Z. Fu, L. Yang [et al.]. – Text: visual // Clin Cardiol. – 2020. – Vol. 43. – № 7. – P. 789–795.

23. Left Atrial Appendage Morphology Assessment for Risk Stratification of Embolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. A MetaAnalysis / F. Lupercio, J.C. Ruiz, D.F. Briceno [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13. – № 7. – P. 1402–1409.

24. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation / K. Fukushima, N. Fukushima, K. Kato [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17. – P. 59–66.

25. Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation / M. Petersen, A. Roehrich, J. Balzer [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2015. – Vol. 17. – P. 539–545.

26. Expression of the von Willebrand factor in atrial endocardium is increased in atrial fibrillation depending on the extent of structural remodeling / K. Kumagai, M. Fukuchi, J. Ohta [et al.]. – Text: visual // Circ J. – 2004. – Vol. 68. – P. 321–327.

27. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation with low CHA2DS2VASc score / Y. Yao, M.-Sh. Shang, L.-J. Gao [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2018. – Vol. 20. – № 7. – P. 1093–1098.

28. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study / M. Herrmann, M.J. Whiting, A.S. Veillard [et al.]. – Text: visual // Clin Chem Lab Med. – 2012. – Vol. 50. – № 12. – P. 2213–2219.

29. Asymmetric dimethylarginine predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation / W. Xia, Y. Wang, T. Duan [et al.]. – Text: visual // Thromb Res. – 2015. – Vol. 136. – № 6. – P. 1156–1159.

30. A symmetrical dimethylarginine level in atrial fibrillation / A. Cengel, A. Sahinarslan, G. Biberoğlu [et al.]. – Text: visual // Acta Cardiol. – 2008. – Vol. 63. – № 1. – P. 33–37.

31. Plasma asymmetric dimethylarginine and adverse events in patients with atrial fibrillation referred for coronary angiogram / T.F. Chao, T.M. Lu, Y.J. Lin [et al.]. – Text: visual // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – № 8. – P. e71675.

32. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi / N. Masawa, Y. Yoshida, T. Joshita [et al.]. – Text: visual // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. – 1993. – Vol. 422. – P. 67–71.

33. Assessment and management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation / Y. Zhan, J. Joza, M. Al-Rawahi [et al.]. – Text: visual // Canadian Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 34. – № 3. – P. 252–261.

34. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factorbased approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.]. – Text: visual // Chest. – 2010. – Vol. 137. – P. 263–272.

35. *Sun, P.* CHA2DS2VASc Score as a Predictor for Left Atrial Thrombus or Spontaneous Echo Contrast in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A MetaAnalysis / P. Sun, Z.H. Guo, H.B. Zhang. – Text: visual // BioMed Research International. – 2020. – Vol. 7. – P. 1–8.

36. Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated With Nonvitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation / J. Wyrembak, K.B. Campbell, B.A. Steinberg [et al.]. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2017. – Vol. 119. – № 7. – P.1017–1022.

37. Effect of metabolic syndrome on risk stratification for left atrial or left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation / Y.-Y. Chen, Q. Liu, L. Liu [et al.]. – Text: visual // Chin Med J (Engl). – 2016. – Vol. 129. – № 20. – P. 2395–2402.

38. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2VASc score / A. Sikorska, J. Baran, E. PilichowskaPaszkiet [et al.]. – Text: visual // Pol Arch Inter Med. – 2015. – Vol. 125. – № 12. – P. 921–928.

39. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus / A. Kapłon-Cieślicka, M. Budnik, M. Gawałko [et al.]. – Text: visual // Heart. – 2019. – Vol. 105. – № 17. – P. 1310–1315.

40. Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Atrial Fibrillation Prior to Pulmonary Vein Isolation / M. Nishikii-Tachibana, N. Murakoshi, Y. Seo [et al.]. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2015. – Vol. 116. – № 9. – P. 1368–1373.

41. *Fu, Y.* AB0 blood groups: a risk factor for left atrial and left atrial appendage thrombogenic milieu in patients with nonvalvular atrial fibrillation / Y. Fu, K. Li, X. Yang. – Text: visual // Thromb Res. – 2017. – Vol. 156. – P. 45–50.

42. Increased levels of red cell distribution width is correlated with presence of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation / A. Kaya, C. Tukkan, A.T. Alper [et al.]. – Text: visual // North Clin Istanb. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 66–72.

43. Btype natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation / R. Doukky, H. Gage, V. Nagarajan [et al.]. – Text: visual // Echocardiography. – 2013. – Vol. 30. – № 8. – P. 889–895.

44. Left atrial appendage thrombi formation in Japanese nonvalvular atrial fibrillation patients during anticoagulation therapy – Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants / M. Kawabata, M. Goya, T. Sasaki [et al.]. – Text: visual // Circ J. – 2017. – Vol. 81. – № 5. – P. 645–651.

45. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation / Y. Ochiumi, E. Kagawa, M. Kato [et al.]. – Text: visual // J Arrhythm. – 2015. – Vol. 31. – P. 307–312.

46. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. MorAvi [et al.]. – Text: visual // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 16. – P. 233–271.

47. Derivation and validation of E/e′ ratio as a parameter in the evaluation of left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation / E.D. GarciaSayan, M. Patel, M. Wassouf [et al.]. – Text: visual // Int J Cardiovasc Imaging. – 2016. – Vol. 32. – № 9. – P. 1349–1356.

48. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study / R. Doukky, E. GarciaSayan, M. Patel [et al.]. – Text: visual // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29. – № 6. – P. 545–553.

49. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation? / A. Faustino, R. Providência, S. Barra [et al.]. – Text: visual // Cardiovasc Ultrasound. – 2014. – Vol. 12. – P. 28.

50. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation / S. Ayirala, S. Kumar, D.M. O'Sullivan [et al.]. – Text: visual // J Am Soc Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – № 5. – P. 499–505.

51. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation / R. Doukky, A. Khandelwal, E. GarciaSayan [et al.]. – Text: visual // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2013. – Vol. 14. – № 9. – P. 876–881.

52. Left atrial strain as evaluated by twodimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke / S. Sasaki, T. Watanabe, H. Tamura [et al.]. – Text: visual // BBA Clin. – 2014. – Vol. 2. – P. 40–47.

53. Association between left atrial function assessed by speckletracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation / K. Kupczynska, B.W. Michalski, D. Miskowiec [et al.]. – Text: visual // Anatol J Cardiol. – 2017. – Vol. 18. – P. 15–22.

54. Global peak left atrial longitudinal strain assessed by transthoracic echocardiography is a good predictor of left atrial appendage thrombus in patients in sinus rhythm with heart failure and very low ejection fraction – an observational study / J. Kurzawski, A. JanionSadowska, L. Zandecki [et al.]. – Text: visual // Cardiovascular Ultrasound. – 2020. – Vol. 18. – № 7. – P. 1–8. https://doi.org/10.1186/s12947-020-00188-0

55. Resolution of left atrial thrombi after anticoagulant therapy in patients with rheumatic mitral stenosis: report of four cases / J.J. Hwang, P. Kuan, S.S. Tzou [et al.]. – Text: visual // J Formos Med Assoc. – 1993. – Vol. 92. – № 1. – P. 72–77.

56. *Кропачева, Е.С.* Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении / Е.С. Кропачева. – Текст: непосредственный // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. – С. 134–152.

Kropacheva, E.S. Vnutriserdechnyj tromboz: chastota, faktory riska i mesto peroral'nyh antikoagulyantov v lechenii / E.S. Kropacheva. – Tekst: neposredstvennyj // Aterotromboz. – 2020. – № 1. – S. 134–152.

57. Diagnosis and Management of Left Atrium Appendage Thrombosis in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Cardioversion / E. Melillo, G. Palmiero, A. Ferro [et al.]. – Text: visual // Medicina. – 2019. – Vol. 55. – P. 511.

58. Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillatio, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation / M. Saeed, A. Rahman, A. Afzal [et al.]. – Text: visual // Int J Cardiol. – 2006. – Vol. 113. – № 3. – P. 401–405.

59. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (XTRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOTAF) / G.Y. Lip, C. Hammerstingl, F. Marin [et al.]. – Text: visual // Am Heart J. – 2016. – Vol. 178. – P. 126–134.

60. Nonvitamin K oral anticoagulants versus warfarin for left atrial appendage thrombus resolution in nonvalvular atrial fibrillation or flutter / A. Hussain, W.E. Katz, M.V. Genuardi [et al.]. – Text: visual // Pacing Clin Electrophysiol. – 2019. – Vol. 42. – № 9. – P. 1183–1190.

61. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation / A.D. Niku, T. Shiota, R.J. Siegel [et al.]. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. 63–68.

62. Эффективность антикоагулянтной подготовки больных фибрилляцией предсердий к восстановлению синусового ритма в реальной клинической практике / В.В. Мазур, А.В. Ковсар, Е.А. Савинкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20. – № 3. – С. 29–33.

Effektivnost' antikoagulyantnoj podgotovki bol'nyh fibrillyaciej predserdij k vosstanovleniyu sinusovogo ritma v real'noj klinicheskoj praktike / V.V. Mazur, A.V. Kovsar, E.A. Savinkova [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. – 2015. – T. 20. – № 3. – S. 29–33.

63. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance Imaging / P. Bernhardt, H. Schmidt, C. Hammerstingl [et al.]. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – № 6. – P. 801–804.

64. Atrial Thrombi – A Prospective Followup Study over 3 Years with Transesophageal Echocardiography and Cranial Magnetic Resonance Imaging / P. Bernhardt, H. Schmidt, C. Hammerstingl [et al.]. – Text: visual // Echocardiography. – 2006. – Vol. 23. – № 5. – P. 388–394.

65. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть I. Влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на уровень Д-димера, частоту тромбоза и параметры гемодинамики в ушке левого предсердия / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, Д.А. Добровольский [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2004. – Т. 44. – № 6. – С. 19–25.

Dlitel'naya terapiya nepryamymi antikoagulyantami u bol'nyh s mercatel'noj aritmiej bez porazheniya klapanov serdca (prospektivnoe nablyudenie). Chast' I. Vliyanie 12-mesyachnoj terapii acenokumarolom na uroven' D-dimera, chastotu tromboza i parametry gemodinamiki v ushke levogo predserdiya / E.S. Kropacheva, E.P. Panchenko, D.A. Dobrovol'skij [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Kardiologiya. – 2004. – T. 44. – № 6. – S. 19–25.

66. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis / C. Keogh, E. Wallace, C. Dillon [et al.]. – Text: visual // Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 106. – P. 528–538.

67. Longterm fate of left atrial thrombi and incidence of cerebral embolism under continuous anticoagulation therapy / K. Strach, C. Meyer, M. Hackenbroch [et al.]. – Text: visual // Rofo. – 2005. – Vol. 17. – № 12. – P. 1706–1712.

68. Cardiovascular Death in Patients with Atrial Fibrillation Is Better Predicted by Left Atrial Thrombus and Spontaneous Echocardiographic Contrast as Compared With Clinical Parameters / B. Dawn, J. Varma, P. Singh [et al.]. – Text: visual // J Am Soc Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18. – P. 199–205.

Баженов Николай Дмитриевич (контактное лицо) – к. м. н., проректор по лечебной работе, доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-903-695-52-7; e-mail: bazhenovnd@mail.ru.