

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.Ю.Хорькова, Т.П.Гизатулина, А.В.Белокурова, Е.А.Горбатенко, Д.В.Криночкин

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Цель. Изучить клинические и эхокардиографические показатели, ассоциирующиеся с тромбозом ушка левого предсердия (УЛП), и выявить независимые предикторы тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) перед планируемой катетерной аблацией (КА) или кардиоверсией.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 638 пациентов с неклапанной ФП, направленных на госпитализацию с 2014 по 2017 гг для проведения КА или кардиоверсии. Всем больным проводилось клинико-инструментальное обследование, в том числе трансторакальная и чреспищеводная эхокардиографии (ЧпЭхоКГ).

Результаты. По данным ЧпЭхоКГ пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 - 44 больных (7%) с наличием тромбоза УЛП и группа 2 - 594 (93%) без признаков тромбоза УЛП. Пациенты группы 1 имели более высокий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc, у них чаще встречались: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность стадии IIА, ожирение ≥II степени, персистирующая форма ФП. Пациенты обеих групп не различались по приему антикоагулянтной терапии. У пациентов с тромбозом УЛП отмечались больший диаметр левого предсердия и правого желудочка, больший объем правого предсердия, конечно-систолический и конечно-диастолический диаметры левого желудочка (ЛЖ), у них наблюдались более высокий индекс массы миокарда ЛЖ, более низкие значения фракции выброса ЛЖ и скорости кровотока в УЛП. С помощью логистической регрессии были выявлены такие независимые предикторы тромбоза УЛП, как наличие выраженного ожирения ≥II степени (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,33-5,68; $p=0,006$), персистирующая форма ФП (ОШ 2,31; 95% ДИ 1,07-4,99; $p=0,033$), увеличение диаметра левого предсердия (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,03-1,24; $p=0,009$), наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,04-9,40; $p=0,042$).

Заключение. Таким образом, в нашем исследовании были определены независимые предикторы развития тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, включающие клинические факторы (ожирение и персистирующая форма ФП) и эхокардиографические параметры (диаметр левого предсердия и эксцентрическая гипертрофия).

Ключевые слова: тромбоз ушка левого предсердия; фибрилляция предсердий; чреспищеводная эхокардиография

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рукопись получена: 02.06.2020 **Рецензии получены:** 15.06.2020 **Принята к публикации:** 20.06.2020

Ответственный за переписку: Хорькова Наталья Юрьевна, E-mail: nhorkova@bk.ru

Для цитирования: Хорькова НЮ, Гизатулина ТП, Белокурова АВ, Горбатенко ЕА, Криночкин ДВ. Дополнительные факторы тромбоза ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. *Вестник Аритмологии*. 2020;27(2): 26-32. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>.

ADDITIONAL FACTORS OF THROMBOSIS OF THE LEFT ATRIAL APPENDAGE IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

N.Yu.Khorkova, T.P.Gizatulina, A.V.Belokurova, E.A.Gorbatenko, D.V.Krinochkin

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

Aim. To study the clinical and echocardiographic parameters associated with thrombosis of the left atrial appendage (LAA) and identify independent predictors of LAA thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) before the planned catheter ablation (CA) or cardioversion.

Material and methods. A retrospective data analysis of 638 patients with nonvalvular AF directed to hospitalization from 2014 to 2017 for CA or cardioversion was performed. All patients underwent clinical and instrumental examination, including transthoracic and transesophageal echocardiography (TEE).

Results. According to TEE the patients were divided into 2 groups: group 1 - 44 patients (7%) with LAA thrombosis and group 2 - 594 patients (93%) without LAA thrombosis. Patients in group 1 had higher risk on CHA₂DS₂-VASc scale, they were more likely to have coronary artery disease, arterial hypertension, congestive heart failure (stage IIA), obesity ≥II class, persistent AF. Patients in both groups did not differ in anticoagulant therapy. Patients with LAA thrombosis had enlarged left atrium and right ventricle, increased right atrial volume, left ventricular (LV) end-systolic and end-diastolic

diameter, higher LV myocardial mass index, lower LV ejection fraction and blood flow velocity in LAA. Using logistic regression, such independent predictors of LAA thrombosis were detected as severe obesity \geq II class (OR 2.75; 95% CI 1.33-5.68; $p=0.006$), persistent AF (OR 2.31; 95 % CI 1.07-4.99; $p=0.033$), increased diameter of the left atrium (OR 1.13; 95% CI 1.03-1.24; $p=0.009$), eccentric LV hypertrophy (OR 3.13; 95% CI 1.04-9.40; $p=0.042$).

Conclusion. Thus, in our study we determined independent predictors of LAA thrombosis in patients with nonvalvular AF including clinical factors (obesity and persistent AF) and echocardiographic parameters (diameter of the left atrium and eccentric hypertrophy).

Key words: thrombosis of the left atrial appendage; atrial fibrillation; transesophageal echocardiography

Conflict of Interest: nothing to declare.

Received: 02.06.2020 **Revision Received:** 15.06.2020 **Accepted:** 20.06.2020

Corresponding author: Khorkova Natalia, E-mail: nhorkova@bk.ru

For citation: Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, Gorbatenko EA, Krinochkin DV. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2): 26-32. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - прогностически неблагоприятная аритмия, грозным осложнением которой является тромбоэмболический синдром, возникающий примерно в 8-15% случаев [1]. Основной источник тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП - тромб в ушке левого предсердия (УЛП), который можно визуализировать с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ) [2]. По данным крупного литературного обзора Y.Zhan et al. (2018), включающего более ста публикаций, частота выявления тромбоза УЛП при отсутствии или неадекватной терапии как варфарином, так и прямыми оральными антикоагулянтами (ОАК) составляет 5,1-27,1% [3]. Подбор дозы варфарина под строгим контролем МНО крови, а также назначение прямых ОАК в рекомендованной дозе сопровождается снижением частоты обнаружения тромбов в УЛП до 0,5-8,3% по разным источникам, однако риск тромбообразования не устраняется полностью даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [3, 4].

В соответствии с современными рекомендациями для оценки риска ТЭО у конкретного пациента принято использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc [5], в которую включены известные кардиоваскулярные факторы риска. При этом распространенность тромбоза УЛП увеличивается с повышением количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [6], тем не менее, в современной литературе все чаще появляются публикации о выявлении тромба в УЛП и у больных с 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, по данным разных авторов до 0,5-1,9% случаев [7, 8]. Таким образом, накапливается все больше сведений о недооценке риска ТЭО с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc и необходимости определения дополнительных предикторов, связанных с повышенным тромбообразованием в УЛП.

Цель работы: изучить клинические и эхокардиографические показатели, ассоциирующиеся с тромбообразованием в ушке левого предсердия, и выявить независимые предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий перед планируемой катетерной аблацией или кардиоверсией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 638 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 24 до 82 лет (средний возраст 56,1±9,1 лет), в том числе 400 мужчин, госпитализированных в клинику за период 2014-2017 гг для проведения катетерной аблации (КА) или кардиоверсии. Все больные были включены в «Регистр результатов чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с ФП». Проведен ретроспективный анализ базы данных, в которую вошли: демографические и морфометрические показатели, клинико-anamnestические данные, основной и сопутствующий диагнозы, результаты лабораторно-инструментальных методов исследований, параметры трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и ЧпЭхоКГ, медикаментозная (базисная, антиаритмическая, антитромботическая) терапия, а также проведенные интервенционные вмешательства.

Всем больным, включенным в регистр, с целью исключения тромбоза УЛП выполняли ЧпЭхоКГ с использованием чреспищеводного датчика с рабочей частотой 5-7,5 МГц, с оценкой полости левого предсердия (ЛП), включая его ушко (наличие тромбоза, спонтанного эхоконтрастирования, определение скорости кровотока в УЛП). Трансторакальную ЭхоКГ проводили на аппарате Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с измерением полостей сердца, расчетом фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по методике Симсона и оценкой нарушения регионарной сократимости ЛЖ. Тип геометрии ЛЖ определяли на основании расчетов индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС). Расчет ОТС ЛЖ выполняли по формуле: $2 \times$ толщина задней стенки ЛЖ \div конечно-диастолический диаметр ЛЖ. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ. Тип 1 (нормальная геометрия сердца): нормальный ИММЛЖ (≤ 95 г/м² для женщин и ≤ 115 г/м² для мужчин) и ОТС $\leq 0,42$. Тип 2 (концентрическое ремоделирование): нормальный ИММЛЖ и ОТС $>0,42$. Тип 3 (концентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ и ОТС $>0,42$. Тип 4 (эксцентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,42$ [9]. При выполнении общего анализа крови дополнительно рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитар-

ный индекс (НЛИ), отражающий отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам.

Исследование соответствует положениям Хельсинской Декларации, протокол исследования одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Методы статистики

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета Statistica 12.0 и IBM SPSS Statistics 23. Распределение количественных данных проверялось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. В зависимости от распределения при сравнении количественных показателей между группами использовался t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При сравнении качественных показателей применялся точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для поиска предикторов тромбоза УЛП и получения модели использовалась логистическая регрессия с методом пошагового отбора с включением. Качество и эффективность модели оценивались с помощью ROC-анализа. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов ЧпЭхоКГ пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 - 44 больных (7%) с выявленным тромбозом УЛП и группа 2 - 594 (93%) без признаков тромбоза УЛП. По данным сравнительного анализа клинико-демографических показателей (табл. 1), пациенты обеих групп не различались по возрасту, полу, риску кровотечений по шкале HAS-BLED. У пациентов группы 1 был выше средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, и чаще наблюдались такие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) стадии ПА, ожирение \geq II степени (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²). В группе пациентов с наличием тромбоза УЛП достоверно реже встречалась пароксизмальная форма ФП по сравнению с группой 2 (31,8% и 67,0%, соответственно, $p < 0,001$).

При сравнении обеих групп в зависимости от риска ТЭО в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc показателей в группе с тромбозом УЛП пациенты статистически значимо чаще имели высокий риск ТЭО (≥ 2 баллов) (70,4% и 53,7%, соответственно, $p = 0,032$) и реже низкий риск ТЭО (0 баллов) (2,3% и 16,5%, соответственно, $p = 0,009$) (рис. 1). Следует отметить, что у 30% пациентов

с наличием тромбоза УЛП риск ТЭО был невысоким и составил 0-1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc.

При оценке лабораторных показателей общего анализа крови, в том числе среднего значения НЛИ, в обеих группах значимых различий не было выявлено.

С целью изучения структурно-функциональных особенностей сердца был проведен сравнительный анализ параметров ЭхоКГ в группах с тромбозом УЛП и без тромбоза УЛП (табл. 2). Пациенты группы 1 отличались большим диаметром ЛП и правого желудочка, объемом правого предсердия, конечно-систолическим и конечно-диастолическим диаметрами ЛЖ, более высоким ИММЛЖ. У больных этой группы чаще встречались более низкие значения фракции выброса ЛЖ и скоростные показатели в УЛП, а также признаки спонтанного эхоконтрастирования УЛП. У пациентов с тромбозом УЛП чаще наблюдался такой тип геометрии ЛЖ, как эксцентрическая гипертрофия ЛЖ и реже - нормальная геометрия ЛЖ.

Медикаментозная терапия пациентов в группах с тромбозом УЛП и без тромбоза УЛП представлена в табл. 3. Пациенты группы 1 чаще принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, диуретики и β -блокаторы, что обусловлено большей распространенностью кардиоваскулярных заболеваний, а также преобладанием персистирующей формы ФП. При сравнительном анализе антикоагулянтной терапии (как варфарином, так и прямыми ОАК) среди пациентов обеих групп значимых различий не отмечено. В группе больных с тромбозом УЛП, получающих варфарин, в сравнении с группой без тромбоза, отмечалась тенденция к более частому достижению

Таблица 1.

Результаты сравнения клинико-демографических показателей в группах с наличием и отсутствием тромбоза ушка левого предсердия

	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=594)	p
Возраст, лет	58,7 \pm 7,1	55,9 \pm 9,1	0,090
Мужчины/женщины, n (%)	30/14 (68,2/31,8%)	370/224 (62,3/37,7%)	0,435
АГ, n (%)	42 (95,5%)	470 (79,1%)	0,009
ИБС, n (%)	31 (70,5%)	313 (52,7%)	0,023
ИМ в анамнезе, n (%)	4 (9,1%)	26 (4,4%)	0,145
ХСН стадии ПА, n (%)	10 (22,7%)	49 (8,2%)	0,004
Сахарный диабет, n (%)	4 (9,1%)	47 (7,9%)	0,772
Тромбоз эмболия в анамнезе, n (%)	2 (4,5%)	24 (4,0%)	0,698
Индекс массы тела (кг/м ²)	33,94 \pm 5,95	31,12 \pm 5,26	0,001
Ожирение \geq II степени, n (%)	21 (47,7%)	127 (21,4%)	<0,001
СКФ*, мл/мин/1,73м ²	85,75 \pm 17,11	86,32 \pm 18,22	0,841
ХБП**, n (%)	3 (6,8%)	17 (2,9%)	0,153
Средний балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,14 \pm 1,09	1,73 \pm 1,24	0,026
Средний балл по HAS-BLED	1,36 \pm 0,65	1,21 \pm 0,80	0,155
Пароксизмальная ФП, n (%)	14 (31,8%)	398 (67,0%)	<0,001
Персистирующая ФП, n (%)	30 (68,2%)	196 (33,0%)	

Примечание: АГ - артериальная гипертензия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИМ - инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, * - по формуле MDRD, ХБП - хроническая болезнь почек, ** - СКФ < 60 мл/мин/1,73м², ФП - фибрилляция предсердий.

целевых значений МНО (64,3% против 36,6%, $p=0,08$). Следует отметить, что 31% всех пациентов, направленных для проведения КА или кардиоверсии, на момент поступления в стационар не принимали ОАК. При этом 109 больных группы высокого риска по ТЭО, несмотря на современные рекомендации [5], не получали постоянной антикоагулянтной терапии. У 1 пациента с 0 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc на фоне приема дабигатрана был обнаружен тромбоз УЛП.

С целью выявления независимых предикторов тромбоза УЛП применялся метод логистической регрессии. Для соблюдения условия независимости объясняющих переменных в модели, среди показателей статистически значимо различающихся ($p < 0,05$) в обеих

группах, в качестве независимых переменных выбирали переменные, линейно сильно не связанные друг с другом ($r < 0,70$). В качестве зависимой переменной выступало наличие тромбоза УЛП. В пошаговый анализ были включены такие показатели, как наличие ИБС, ожирения $\geq II$ степени (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²), персистирующая форма ФП, диаметр ЛП и правого желудочка, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, нормальная геометрия ЛЖ, ФВ ЛЖ $< 55\%$, а также НЛИ $\geq 2,5$. Показатель НЛИ $\geq 2,5$ включили на основании данных современных литературы, указывающих о его влиянии на неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ТЭО, а также тромбоза УЛП у пациентов с ФП [10, 11]. Так, по данным Y.Fukuda et al. (2018), у пациен-

тов с пароксизмальной формой ФП при наличии церебральной эмболии или спонтанного эхоконтрастирования в УЛП уровень НЛИ был значимо выше, при этом точкой отсечения для НЛИ с целью выявления предикторов церебральной эмболии стало значение 2,5 [11]. В нашем наблюдении в группе пациентов с тромбозом УЛП отмечалось увеличение доли больных, имеющих НЛИ $\geq 2,5$ (35,7% и 21,2% соответственно, $p=0,029$). Мы также включили этот показатель в пошаговый анализ в поисках моделей предикторов тромбоза УЛП, однако при многофакторном анализе его связь с тромбозом УЛП не подтвердилась.

В результате анализа были отобраны следующие независимые предикторы тромбоза УЛП: наличие выраженного ожирения $\geq II$ степени, персистирующая форма ФП, увеличение диаметра ЛП и наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ (табл. 4). Для определения качества полученной модели, оценки специфичности и чувствительности применялся ROC-анализ (рис. 2). Площадь под кривой АUC составила 0,806 ($p < 0,001$), что показывает очень хорошее качество модели. Чувствительность модели составила 75%, специфичность - 70%, предсказывающая точность - 71%.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современных рекомендациях для оценки риска ТЭО принято использование шкалы CHA_2DS_2-VASc [5], однако, согласно многочисленным публикациям [7, 8] и нашим данным, тромбы в УЛП встречаются и у пациентов с 0 баллов, что ставит под сомнение способность точного прогнозирования ТЭО с помощью данной шкалы. Так, согласно нашему наблюдению практически треть больных с выявленным

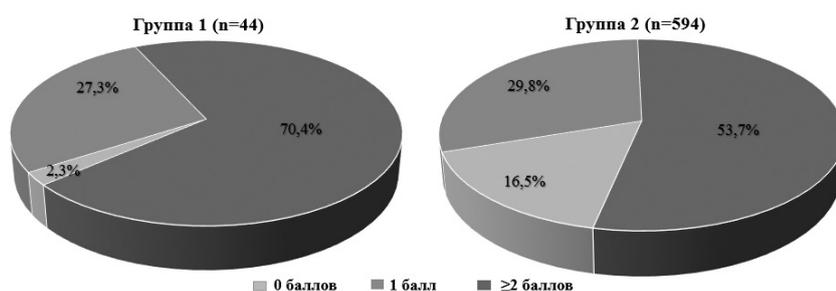


Рис. 1. Распределение пациентов в группах с наличием и отсутствием тромбоза ушка левого предсердия в зависимости от количества баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc .

Таблица 2.

Результаты сравнения эхокардиографических параметров среди пациентов обеих групп

	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=594)	p
Диаметр ЛП, мм	45,5±4,9	41,5±4,1	<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	43,3±9,2	35,3±7,5	<0,001
Диаметр ПЖ, мм	26,9±2,8	25,5±2,2	<0,001
Объем ПП, мл	31,8±9,0	25,3±6,4	<0,001
КСД ЛЖ, мм	36,3±7,2	33,3±3,9	0,006
КДД ЛЖ, мм	53,0±7,5	49,3±4,0	0,001
МЖП, мм	11,9±2,2	11,1±1,4	0,007
ЗС ЛЖ, мм	10,8±1,3	10,1±1,0	0,001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	115,6±32,3	96,7±20,0	<0,001
Фракция выброса ЛЖ, %	53,8±11,5	60,0±6,4	<0,001
Относительная толщина стенки	0,44±0,09	0,43±0,05	0,995
Типы геометрии сердца, n (%):			
Нормальная геометрия	10 (23,8%)	259 (46,3%)	0,005
Концентрическое ремоделирование	11 (26,2%)	184 (33,0%)	0,369
Концентрическая гипертрофия	12 (28,6%)	98 (17,5%)	0,074
Эксцентрическая гипертрофия	9 (21,4%)	18 (3,2%)	<0,001
Скорость в УЛП, см/с	26,4±7,5	42,5±5,3	<0,001
СЭЖ в УЛП, n (%)	35 (79,5%)	51 (8,6%)	<0,001

Примечание: ЛП - левое предсердие, ПЖ - правый желудочек, ПП - правое предсердие, КСД ЛЖ - конечно-систолический диаметр, ЛЖ - левый желудочек, КДД - конечно-диастолический диаметр, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗС - задняя стенка, УЛП - ушко левого предсердия, СЭЖ - спонтанное эхоконтрастирование.

тромбозом УЛП относились к невысокому риску ТЭО и имели лишь 0 или 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc. В доступной литературе в последнее время появляется все больше данных в пользу отягощающих факторов, способствующих повышению риска тромбообразования у пациентов с неклапанной ФП, включающих как дополнительные клинические параметры (ожирение, синдром ночного апноэ, форма клинического течения и т.д.), так и структурно-функциональные особенности сердца, различные лабораторные показатели. В нашей работе мы провели поиск независимых предикторов тромбообразования УЛП у пациентов с неклапанной ФП, не входящих в шкалу CHA₂DS₂-VASc, с применением рутинного клинико-инструментального обследования в условиях реальной практики.

По нашим данным среди пациентов с тромбозом УЛП чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания (АГ, ИБС, ХСН), ожирение. При этом взаимосвязь этих нозологий с возникновением ФП хорошо изучена, а по данным многих исследований эти факторы, предрасполагающие к развитию ФП, являются также и независимыми предикторами формирования тромба в УЛП [5, 8]. Среди них ожирение - дополнительный клинический фактор, не входящий в шкалу CHA₂DS₂-VASc. Согласно нашим результатам, риск выявления тромбоза УЛП у пациентов с выраженным ожирением \geq II степени увеличивался в 2,8 раз. В современной литературе есть публикации, посвященные ассоциации метаболического синдрома, составной частью которого является ожирение, с наличием тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП [8, 12]. Так, по данным Yu-Yang Chen et al. (2016) метаболический синдром достоверно чаще наблюдался в группе больных с тромбозом УЛП (57,1% против 13,4%, соответственно, $p < 0,001$) [12]. Возможными механизмами тромбообразования при сочетании метаболического синдрома с ФП авторы рассматривают: аномальный фибринолиз, приводящий к состоянию гиперкоагуляции крови; воспаление, сопровождающееся фиброзом с последующим ремоделированием ЛП; эндотелиальную дисфункцию; а также снижение анти-тромботической активности в поврежденном эндокарде предсердий на фоне ФП [12]. Кроме того, в настоящее время появляются многочисленные исследования, посвященные изучению эктопической жировой ткани как активного эндокринного органа, участвующего в патогенезе ФП, у пациентов с ожирением [13]. По данным публикаций, эпикардиальный жир может оказывать липотоксическое, профибротическое, протромботическое, а также атерогенное действие на миокард, вызывая развитие гипертрофии, доклиническое снижение диастолической и систолической функции ЛЖ, увеличение размеров, а также структурное и электрофизиологическое ремоделирование ЛП [13, 14], тем самым, способствуя прогрессированию ФП и развитию ТЭО.

Другим клиническим предиктором тромбообразования в нашем исследовании оказалась персистирующая форма ФП. Многочисленные публикации [7, 15, 16] подтверждаются нашими данными, согласно которым при наличии персистирующей ФП риск выявления тромбоза УЛП увеличивается в 2,3 раза. Так, по данным крупного мета-анализа A.N.Ganesan et al. (2016) пациенты с непа-

роксимальной формой ФП имели более высокий риск ТЭО (ОР 1,384; 95%ДИ 1,191-1,608; $p < 0,001$) и смертности от всех причин (ОР 1,217; 95% ДИ: 1,085-1,365, $p < 0,001$) по сравнению с пароксизмальной ФП [15].

Таблица 3.

Результаты сравнения медикаментозной терапии пациентов обеих групп

	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=594)	p
ИАПФ или сартаны	39 (88,6%)	377 (63,5%)	0,001
β -блокаторы	27 (61,4%)	234 (39,4%)	0,004
Диуретики	28 (63,6%)	243 (40,9%)	0,003
Стадины	29 (65,9%)	328 (55,2%)	0,168
Антикоагулянты			
Без антикоагулянтов	11 (25,0%)	187 (31,5%)	0,467
Варфарин	14 (31,8%)	153 (25,7%)	
Дабигатран	9 (20,5%)	119 (20,0%)	
Ривароксабан	6 (13,6%)	109 (18,4%)	
Апиксабан	4 (9,1%)	26 (4,4)	

Примечание: ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 4.

Независимые предикторы тромбоза ушка левого предсердия

	ОШ	95% ДИ	p
Ожирение (\geq II степени)	2,75	1,33-5,68	0,006
Персистирующая ФП	2,31	1,07-4,99	0,033
Диаметр ЛП, мм	1,13	1,03-1,24	0,009
ЭГЛЖ	3,13	1,04-9,40	0,042

Примечание: ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал, ФП - фибрилляция предсердий, ЛП - левое предсердие, ЭГЛЖ - эксцентричная гипертрофия левого желудочка.

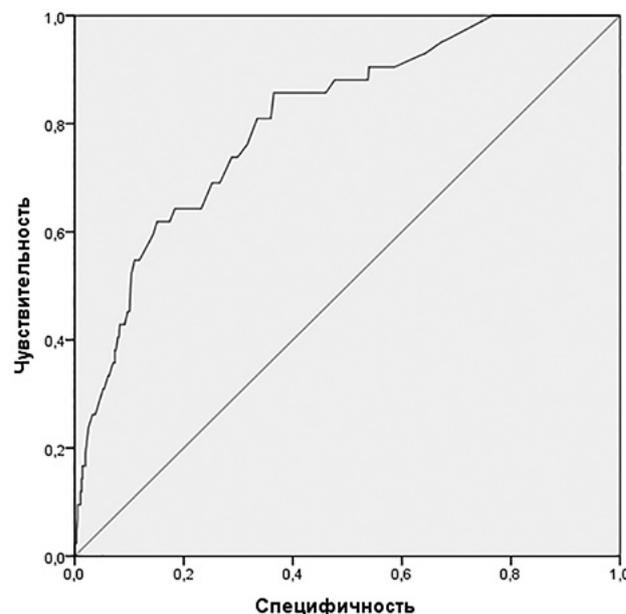


Рис. 2. Результаты ROC-анализа.

Польские исследователи A.Sikorska et al. (2015) предложили форму ФП добавить в шкалу CHA₂DS₂-VASc с целью улучшения стратификации риска ТЭО [16].

ЭхоКГ показатели в шкале CHA₂DS₂-VASc отсутствуют, однако ряд современных публикаций посвящен изучению кардиомиопатии при ФП, включающей в себя сложный комплекс изменений в структуре и функции как предсердий, так и желудочков [17]. Как правило, при ФП развитие кардиомиопатии происходит вследствие высокой частоты и нерегулярности желудочковых сокращений, что в дальнейшем сопровождается постепенной дилатацией полостей сердца, увеличением давления их наполнения, присоединением митральной недостаточности. При прогрессировании ФП наблюдается расширение полости ЛП, которое приводит к нарушению транспортной функции ЛП, способствуя уменьшению наполнения ЛЖ в диастолу и, соответственно, нарушению систолической функции ЛЖ. Одним из ведущих механизмов развития предсердной кардиомиопатии является снижение контрактильной функции, формирование станнинга («оглушенности») предсердий [17], образование очагов фиброза в ЛП, выявляемых с помощью магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием или низковольтажного электроанатомического картирования [18, 19]. Развивающиеся структурно-функциональные изменения миокарда ЛП в свою очередь, приводят к пристеночному стазу крови, и как следствие, возникновению ТЭО [17, 20]. В обзоре М.А. Батуровой и соавт. (2019) отражена роль далеко зашедшей межпредсердной блокады на электрокардиограмме, что также может свидетельствовать в пользу фиброза ЛП и повышенного риска тромбоэмболий [21]. В нашем наблюдении продолжительность зубца Р не различалась в обеих группах (120,27±27,77 мс и 120,99±15,69 мс, соответственно, р=0,784), однако углубленное изучение морфологии волны Р не представлялось возможным из-за ретроспективного анализа исследования. Таким образом, дилатация и фиброз предсердий, прежде всего ЛП сопровождается повышенным риском тромбообразования, что согласуется с данными литературы [7, 17, 20, 21] и нашими результатами, указывающими на повышение шанса развития тромбоза УЛП на 13% при увеличении диаметра ЛП на 1 мм.

Другим независимым ЭхоКГ предиктором развития тромбоза ЛП, представленным в нашем исследовании, оказалась эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Как известно, для данного типа ремоделирования желудочков характерно увеличение объема полости

желудочка вследствие выраженного удлинения кардиомиоцитов за счет присоединения новых саркомеров к существующим, при этом поперечные размеры и длина саркомера существенно не изменяются [22]. По данным литературы, перегрузка объемом, возникающая на фоне дилатации полостей сердца, митральной недостаточности, а также ожирения, индуцирует формирование эксцентрической гипертрофии [22]. При этом развивается систолическая дисфункция ЛЖ, прогрессирует увеличение полости ЛЖ, что сопровождается застоем в ЛП, а это, в свою очередь, повышает риск развития ФП [17, 20]. Данные о взаимосвязи эксцентрической гипертрофии ЛЖ, дилатации ЛП с высокой частотой развития ФП были представлены в статье Y.Seko et al. (2018) [23]. Согласно другой публикации A.C.Boyd et al. (2013) увеличение ИММЛЖ, являющегося одним из критериев эксцентрической гипертрофии ЛЖ, оказалось самым сильным предиктором развития тромбоза УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП [24]. Наблюдений, посвященных риску тромбообразования при эксцентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с неклапанной ФП, в доступной литературе нами не найдено. Ранее в исследовании, проведенном в нашем отделении, была получена ассоциация между выраженностью фиброза ЛП и наличием данного вида геометрии сердца [19]. Можно предположить, что существует связь между выраженностью фиброза и тромбогенезом, что требует дальнейшего изучения.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ базы данных в нашем исследовании не позволяет детально оценить анамнез заболевания, в том числе, длительность персистирующей ФП; ЭКГ-критерии, например, роль далеко зашедшей межпредсердной блокады; а также приверженность пациентов к терапии ОАК. В наблюдении не использованы методики по оценке выраженности фиброзных изменений в предсердиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании были определены независимые предикторы развития тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, включающие клинические факторы (ожирение ≥II степени и персистирующая форма фибрилляции предсердий) и эхокардиографические параметры (диаметр левого предсердия и наличие эксцентрической гипертрофии левого желудочка).

ЛИТЕРАТУРА

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121: e46-e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
2. Posada-Martinez E, Trejo-Paredes C, Ortiz-Leon XA, et al. Differentiating spontaneous echo contrast, sludge, and thrombus in the left atrial appendage: can ultrasound enhancing agents help? *Echocardiography*. 2019;36(7): 1413-1417. DOI: 10.1111/echo.14405.
3. Zhan Y, Joza J, Al Rawahi M, et al. Assessment and management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(3): 252-261. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.
4. Кривошеев ЮС, Башта ДИ, Красильникова СЮ и др. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий - современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2019;4 (98): 13-20. [Krivosheev YS, Bashta DI, Krasilnikova SY, et al. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation - current status of the problem. *Journal of Arrhythmology*. 2019;4 (98): 13-20 (In

- Russ.)). DOI: 10.35336/VA-2019-4-13-20.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 6. Zhang E, Liu T, Li Z, et al. High CHA₂DS₂-VASc score predicts left atrial thrombus or spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2015;184(1): 540-542. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.109.
 7. Huang J, Wu SL, Xue YM, et al. Association of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores with left atrial thrombus with nonvalvular atrial fibrillation: a single center based retrospective study in a cohort of 2695 Chinese subjects. *Biomed Res Int*. 2017; Article ID 6839589:1-6. DOI: 10.1155/2017/6839589.
 8. Заиграев ИА, Явелов ИС. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019;(2): 68-79. [Zaigraev IA, Yavelov IS. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Atherothrombosis*. 2019;(2): 68-79 (In Russ.)] DOI: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79.
 9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendation for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28: 1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 10. Yalcin M, Aparci M, Uz O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21: 166-171. DOI:10.1177/1076029613503398.
 11. Fukuda Y, Okamoto M, Tomomori S, et al. In Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients, the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Is Related to Thrombogenesis and More Closely Associated with Left Atrial Appendage Contraction than with the Left Atrial Body Function. *Internal Medicine*. 2018;57(5): 633-640. DOI: 10.2169/internalmedicine.9243-17.
 12. Yu-Yang Chen, Qi Liu, Li Liu, et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification for left atrial or left 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.
 13. Дружиллов МА, Кузнецова ТЮ. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7): 178-184. [Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):178-184 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
 14. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;27: 13-18. DOI: 10.1016/j.coph.2016.01.004.
 15. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37: 1591-1602. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw007.
 16. Sikorska A, Baran J, Pilichowska-Paszkiel E, et al. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA₂DS₂-VASc score. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(12): 921-928. DOI: 10.20452/pamw.3213.
 17. Бокерия ЛА, Шенгелия ЛД. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий часть I. Кардиопатия фибрилляции предсердий: новые дилеммы и старые проблемы. *Анналы аритмологии*. 2016;13(3): 138-147. [Bockeria LA, Shengeliya LD. Changes in the heart associated with atrial fibrillation. Part I. Cardiopathy of atrial fibrillation: new dilemmas and old problems. *Annals of Arrhythmology*. 2016;13(3): 138-147 (in Russ.)]. DOI: 10.15275/annaritm.2016.3.2.
 18. Апарина ОП, Стукалова ОВ, Пархоменко ДВ и др. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых лиц по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Вестник аритмологии*. 2014;77: 5-12. [Aparina OP, Stukalova OV, Parkhomenko DV, et al. Characteristics of the left atrium myocardium structure in patients with atrial fibrillation and healthy volunteers according to the data of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of Arrhythmology*. 2014;77: 5-12 (In Russ.)].
 19. Гизатулина ТП, Мартыанова ЛУ, Павлов АВ и др. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(2): 47-53 [Gizatulina TP, Martyanova LU, Pavlov AV, et al. Predictors of Left Atrial Severe Fibrosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Kardiologiya*. 2020;60(2): 47-53 (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n850.
 20. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *J Arrhythm*. 2016; 32(4): 247-78. DOI: 10.1016/j.joa.2016.05.002.
 21. Батурова МА, Платонов ПГ, Медведев ММ. Межпредсердная блокада. *Вестник аритмологии*. 2019;4(98): 39-46. [Baturova MA, Platonov PG, Medvedev MM. Interatrial block. *Journal of Arrhythmology*. 2019;3(97): 39-46 (in Russ.)]. DOI: 10.35336/VA-2019-4-39-46.
 22. Копылов ФЮ, Иванов ГГ, Дворников ВЕ и др. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и прогноз. *Вестник РУДН*. 2002;3: 106-130. [Kopilov FYu, Ivanov GG, Dvornikov V.E. et al. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, diagnosis and prognosis. *RUDN Journal*. 2002;3: 106-130 (In Russ.)].
 23. Seko Y, Kato T, Haruna T, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Scientific reports*. 2018;8(1): 63-66. DOI: 10.1038/s41598-018-24875-1.
 24. Boyd AC, McKay T, Nasibi S, et al. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3): 269-75. DOI: 10.1093/ehjci/jes153.