

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ЛИЗИСУ ТРОМБА
УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ:
РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

А.В.Белокурова, А.В.Мамарина, Н.Ю.Хорькова, Т.П.Гизатулина

*Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Россия, Томск, Россия, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111*

Цель. Изучить динамику тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) и определить факторы, ассоциирующие с резистентностью к лизису тромба УЛП у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в течение 12 месяцев наблюдения.

Материал и методы исследования. В проспективное исследование включено 83 пациента, у которых, по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ), выявлен тромбоз УЛП. Конечной точкой наблюдения явился лизис или сохранение тромба. Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование, анализ общего и биохимического анализов крови, коагулограмма, трансторакальная (ТТ) и чреспищеводная (Чп) эхокардиография (ЭхоКГ).

Результаты. По данным ЧпЭхоКГ пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n=45) с лизированным тромбом УЛП и группа 2 (n=38) с сохранившимся тромбом УЛП. Пациенты группы 2 чаще принимали бета-адреноблокаторы (57,9% и 31,1%, p=0,014), диуретики (60,5% и 35,6%, p=0,023) и ривароксабан (39,5% и 13,3%, p=0,010). По данным ТТ ЭхоКГ, пациенты группы 2 имели более высокий индекс объема правого предсердия (30,7 [24,7; 34,7] и 24,5 [21,0; 32,2] мл/м², соответственно, p=0,034). У пациентов группы 2 были выше уровень среднего объема тромбоцитов (MPV) (9,1 [8,3; 9,8] и 8,4 [7,9; 9,4] фл, p=0,035), относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) (15,9 [15,7; 16,2] и 15,7 [15,5; 15,9]%, p=0,007) и относительное число крупных тромбоцитов (P-LCR) (30,0±9,2 и 25,3±7,4%, p=0,014). Выявлены значимые прямые корреляционные связи MPV и P-LCR с индексированными объемами правого и левого предсердий, с систолическим давлением в легочной артерии, с уровнями эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, отмечена обратная связь MPV и P-LCR с количеством тромбоцитов.

Заключение. Резистентность тромбов УЛП к лизису у пациентов с неклапанной ФП ассоциирована с морфофункциональными показателями тромбоцитов, которые коррелируют со структурным ремоделированием предсердий. Необходимо продолжить исследования, направленные на изучение вклада функции тромбоцитов в резистентность к лизису тромбов УЛП, несмотря на прием пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: средний объем тромбоцитов; относительная ширина распределения тромбоцитов по объему; относительное число крупных тромбоцитов; тромбоз ушка левого предсердия; фибрилляция предсердий; чреспищеводная эхокардиография

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 02.10.2024 **Исправленная версия получена:** 17.12.2024 **Принята к публикации:** 20.01.2025

Ответственный за переписку: Белокурова Альфира Вагисовна, E-mail: alfira_m@inbox.ru

А.В.Белокурова - ORCID 0000-0002-6049-8985, А.В.Мамарина - ORCID 0000-0002-8160-7060, Н.Ю.Хорькова - ORCID 0000-0002-7083-3214, Т.П.Гизатулина - ORCID 0000-0003-4472-8821

Для цитирования: Белокурова АВ, Мамарина АВ, Хорькова НЮ, Гизатулина ТП. Факторы, ассоциированные с резистентностью к лизису тромба ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий: результаты 12-месячного наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2025;32(1): 24-31. <https://doi.org/10.35336/VA-1417>.

FACTORS ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO RESOLUTION OF LEFT ATRIAL APPENDAGE
THROMBUS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: 12-MONTH FOLLOW-UP RESULTS

A.V.Belokurova, A.V.Mamarina, N.Yu.Khorkova, T.P.Gizatulina

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russia, Tyumen, 111 Melnikaite str.

Aim. To study the dynamics of left atrial appendage (LAA) thrombosis and to determine the factors associated with resistant LAA thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) during 12 months of follow-up.

Methods. A prospective study included 83 patients with LAA thrombosis detected by transesophageal echocardiography (TEE). The end point was resolution or stability of the thrombus. All patients underwent clinical examination, complete blood count and biochemical blood test, coagulation testing, transthoracic echocardiography (TTE) and TEE.

Results. According to the results of TEE, the patients were divided into two groups: group 1 (n=45) with resolution LAA thrombus and group 2 (n=38) with resistant LAA thrombus. Group 2 patients were more likely to take beta-adreno-blockers (57.9% and 31.1%, $p=0.014$), diuretics (60.5% and 35.6%, $p=0.023$) and rivaroxaban (39,5% и 13,3%, $p=0,010$). According to TTE data, group 2 had a higher right atrial volume index (30.7 [24.7; 34.7] vs 24.5 [21.0; 32.2] ml/m², respectively, $p=0.034$). Laboratory data analysis showed that group 2 had higher mean platelet volume (MPV) levels (9.1 [8.3; 9.8] vs 8.4 [7.9; 9.4] fl, $p=0.035$), platelet distribution width (PDW) (15.9 [15.7; 16.2] vs 15.7 [15.5; 15.9] %, $p=0.007$) and platelet large cell ratio (P-LCR) (30.0±9.2 vs 25.3±7.4%, $p=0.014$).

There were significant direct correlations of MPV and P-LCR with the following parameters: right atrial volume, left atrial volumes, pulmonary artery systolic pressure, red blood cell level, hemoglobin level and hematocrit. The inverse association of MPV and P-LCR was with platelet count.

Conclusions. Resistance of LAA thrombus to resolution in patients with non-valvular AF is associated with morphofunctional parameters of platelets, which correlate with atrial structural remodeling. The results obtained indicate the need to continue research aimed at studying the contribution of the platelet activity to resistance to LAA thrombus, despite taking oral antocoagulants.

Key words: mean platelet volume; platelet distribution width; platelet large cell ratio; left atrial appendage thrombus; atrial fibrillation; transesophageal echocardiography

Conflict of Interest: none.

Funding: none.

Received: 02.10.2024 **Revision received:** 17.12.2024 **Accepted:** 20.01.2025

Corresponding author: Belokurova Alfira, E-mail: alfira_m@inbox.ru

A.V.Belokurova - ORCID 0000-0002-6049-8985, A.V.Mamarina - ORCID 0000-0002-8160-7060, N.Yu.Khorkova - ORCID 0000-0002-7083-3214, T.P.Gizatulina - ORCID 0000-0003-4472-8821

For citation: Belokurova AV, Mamarina AV, Lhorkova NYu, Gizatuliba TP. Factors associated with resistance to resolution of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation: 12-month follow-up results. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(1): 24-31. <https://doi.org/10.35336/VA-1417>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - нарушение ритма сердца, которое ассоциируется с риском формирования тромбоза в ушке левого предсердия (УЛП). Развитие тромбоза УЛП происходит при участии факторов триады Вирхова: снижения скорости кровотока в УЛП, повреждения эндокарда и гиперкоагуляции. По данным современной литературы, частота встречаемости тромбоза УЛП варьирует от 1,1% до 8% [1-4]. При этом наличие тромба в УЛП является препятствием к восстановлению синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП и проведению катетерной абляции (КА). На настоящий момент времени не разработаны четкие рекомендации по ведению таких пациентов. Однако, учитывая необходимость восстановления синусового ритма и проведения КА для предотвращения прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), предпринимаются попытки лизиса тромба с помощью различных схем антикоагулянтной терапии: назначение орального антикоагулянта (ОАК) при отсутствии предшествующего приема, смена одного ОАК на другой, смена ОАК на парентеральный, назначение двукратного приема ривароксана в дозе 30 мг/сут или увеличение дозы варфарина для достижения МНО в диапазоне 2,5-3,5 [5-9]. В то же время, по данным литературы, несмотря на антикоагулянтную терапию, в ряде случаев тромбоз УЛП остается резистентным к лизису [10, 11, 12]. Это объясняет актуальность выявления факторов, препятствующих лизису тромба УЛП у пациентов с неклапанной ФП.

Цель исследования: изучить динамику тромбоза УЛП и определить факторы, ассоциирующиеся с

резистентностью к лизису тромба УЛП в течение 12 месяцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование включено 83 пациента из общего количества обратившихся последовательно пациентов с ФП в период с 2018 по 2024 гг., у которых, по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ), перед планируемым проведением КА или плановой электроимпульсной терапии выявлен тромбоз УЛП. ОАК принимали 76 (91,6%) пациентов. В первые 3 месяца ОАК не менялся, далее при повторном обнаружении тромба в УЛП при проведении ЧпЭхоКГ производилась смена одного ОАК на другой. Пациентам, не принимавшим ранее антикоагулянтную терапию, были назначены ОАК при поступлении в стационар.

Пациенты с тромбозом УЛП были включены в проспективное наблюдение, длительность которого зависела от времени лизиса тромба (от 3 до 12 месяцев) или была ограничена 12 месяцами. Конечной точкой наблюдения явился лизис или сохранение тромба УЛП. В случае лизиса тромба пациент выбывал из дальнейшего наблюдения.

Критерии включения.

- Наличие ФП, пароксизмальной или персистирующей, неклапанной этиологии длительностью более 30 секунд, подтвержденной с помощью ЭКГ или суточного ЭКГ-мониторирования, у пациентов любого пола и возраста.

- Впервые выявленный при проведении ЧпЭхоКГ тромбоз УЛП.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения.

- Постоянная форма ФП.
- Отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились общеклиническое исследование, анализ общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ЭКГ, трансторакальная (ТТ) и ЧпЭхоКГ. ТТ ЭхоКГ выполнялась на аппаратах General Electric “Vivid E9” и General Electric “Vivid S70” с мультисекторным секторным датчиком (частота 2,5-5,0 МГц). ЧпЭхоКГ проводилась на аппаратах General Electric “Vivid E9” и General Electric “Vivid S70” с транспищеводным датчиком исходно и в динамике с временными интервалами от 3 месяцев до разрешения тромбоза УЛП или достижения времени наблюдения 12 месяцев. При ЧпЭхоКГ оценивали наличие тромбоза УЛП, феномена спонтанного эхоконтрастирования и скорость кровотока в УЛП. При наличии тромба в УЛП его размер на данном этапе исследования не учитывался. Общий анализ крови выполнялся с помощью автоматического анализатора MindrayBC-5800 (Китай), биохимический анализ крови - на автоматическом анализаторе MindrayBC-480 (Китай), коагулограмма - на коагулометре Destiny Plus (Ирландия). Исследование ЭКГ проводили на аппарате Поли-спектр (Нейрософт).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ IBM SPSS. Оценку соответствия распределения нормальному закону проводили критерием Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения количественных признаков, а в случае ненормального распределения - в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). Значимость различий в двух группах при нормальном распределении количественных данных определяли t -критерием Стьюдента, при другом распределении - критерием Манна-Уитни. При сравнении качественных признаков использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Значимыми считались различия показателей при значении $p < 0,05$. Анализ корреляционных связей между количественными признаками выполнен при нормальном распределении с использованием корреляционного анализа Пирсона, при распределении, отличающемся от нормального, с помощью анализа Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике (протокол №136 от 06.04.2018 г). Информированное согласие на участие в исследовании получено от всех субъектов исследования.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В окончательный анализ включено 83 пациента с ФП и тромбозом УЛП. Клинико-демографи-

ческая характеристика общей группы пациентов представлена в табл. 1. Среди пациентов с диагностированным тромбозом УЛП преобладали мужчины, больше половины пациентов имели персистирующую форму ФП. Практически все пациенты страдали артериальной гипертензией. У каждого шестого пациента была хроническая болезнь почек. С учетом того, что у пациентов с тромбозом УЛП часто встречались сердечно-сосудистые заболевания

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, лет	62 [55,5; 65,5]
Мужской пол, n (%)	49 (59)
Женский пол, n (%)	34 (41)
АГ, n (%)	79 (95,2):
АГ 1 ст, n (%)	8 (10,1)
АГ 2 ст, n (%)	30 (38)
АГ 3 ст, n (%)	41 (51,9)
ИБС, n (%)	53 (63,9)
Перенесенный ИМ, n (%)	2 (2,4)
СД, n (%)	14 (16,9)
Ожирение, n (%):	55 (66,3):
Ожирение 1 ст, n (%)	32 (58,2)
Ожирение 2 ст, n (%)	19 (34,5)
Ожирение 3 ст, n (%)	4 (7,3)
ХБП, n (%)	14 (16,9)
ХСН IIА ст. и выше, n (%)	6 (7,2)
Пароксизмальная ФП, n (%)	39 (47)
Персистирующая ФП, n (%)	44 (53)
Не курят, n (%)	56 (67,5)
Ранее курили, но прекратили, n (%)	14 (16,9)
Курили на момент исследования, n (%)	13 (15,7)
Средний балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	2 [2; 3]
Низкий риск, n (%)	1 (1,2)
Умеренный риск, n (%)	27 (32,5)
Высокий риск, n (%)	55 (66,3)
HAS-BLED	1 [0; 1]
HAS-BLED 0 баллов, n (%)	41 (49,4)
HAS-BLED 1 балл, n (%)	37 (44,6)
HAS-BLED 2 балла, n (%)	5 (6)

Примечание: здесь и далее АГ - артериальная гипертензия; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИМ - инфаркт миокарда; СД - сахарный диабет; ХБП - хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² по формуле EPI); ХСН - хроническая сердечная недостаточность. Низкий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA₂DS₂-VASc: 0 баллов для мужчин и 1 балл для женщин; умеренный риск: 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин; высокий риск: 2 и более баллов для мужчин и 3 и более баллов для женщин.

ния, у большинства пациентов был высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA₂DS₂-VASc, при этом ни у одного пациента не было в анамнезе ТЭО и высокого риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Следует отметить, что у 1 пациента был низкий риск ТЭО.

Медиана срока лизиса тромбов УЛП составила 6 [3; 6] месяцев, у большинства пациентов (n=24) растворение тромба УЛП произошло в первые 3 месяца, в последующие 3 месяца еще у 14 больных и до конца года еще у 7 больных. По результатам ЧпЭхоКГ в дина-

мике, пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n=45), у которых произошел лизис тромба в течение 12 месяцев, и группа 2 (n=38), у которых лизиса тромба не отмечено.

При сравнении клинико-демографических показателей (табл. 2) отмечено, что группы 1 и 2 были сопоставимы по возрасту и полу, статистически значимые различия по частоте встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний также не выявлены. Анализ групп показал, что пациенты, у которых не произошел лизис тромба УЛП, чаще принимали бета-адреноблокаторы и диуретики, что, вероятно, связано с необходимостью выбора стратегии «контроль частоты сердечных сокращений» и большего риска развития ХСН. По остальным группам препаратов статистически значимые различия не выявлены.

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ (табл. 3) между группами обнаружил у пациентов с сохраняющимся тромбом в УЛП более высокий индекс объема правого предсердия, в то время как индекс объема левого предсердия не различался. Также у них отмечена тенденция к большей толщине задней стенки левого желудочка. В группе 1 после лизиса тромба эффект спонтанного эхоконтрастирования сохранялся у 11 пациентов (24,4%).

При анализе лабораторных данных (табл. 4) выявлены статистически значимые различия показателей общего анализа крови, характеризующих тромбоцитарное звено гемостаза: у пациентов с сохранившимся тромбом в УЛП были выше уровень среднего объема тромбоцитов (MPV), относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) и относительное число крупных тромбоцитов (P-LCR). Общий уровень лейкоцитов, хотя и находился в пределах референсных значений, у пациентов с сохранившимся тромбом был выше, в основном за счет лимфоцитов, но также имелась тенденция и к более высокому уровню нейтрофилов. Целевое МНО было достигнуто лишь у 4 пациентов, принимавших варфарин: 1 (14,3%) из группы 1 и 3 (75%) из группы 2.

Статистически значимые корреляции показателей, характеризующих морфологические особенности тромбоцитов, с другими лабораторными показателями и данными ЭхоКГ, представлены в табл. 5. Выявлены значимые прямые корреляционные связи MPV и P-LCR с индексированными объемами обоих предсердий и диаметром левого предсердия, с систолическим давлением в легочной артерии, а также с уровнями эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Отмечена обратная связь MPV и P-LCR с количеством тромбоцитов. Полученные нами результаты показали, что

Таблица 2.

Клинико-демографические данные пациентов с лизированным и сохраняющимся тромбом в УЛП

Показатель	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=38)	p
Возраст, лет	61,1±8,4	59,9±7,3	0,490
Мужской пол, n (%)	26 (57,8)	23 (60,5)	0,800
Женский пол, n (%)	19 (42,2)	15 (39,5)	
ИМТ, кг/м ²	31,6±5,7	32,7±4,6	0,332
АГ, n (%)	43 (95,6)	36 (94,7)	0,617
АГ 1 ст, n (%)	6 (14)	2 (5,5)	
АГ 2 ст, n (%)	15 (34,9)	15 (41,7)	
АГ 3 ст, n (%)	22 (51,1)	19 (52,8)	
ИБС, n (%)	30 (66,7)	23 (60,5)	0,562
ИМ в анамнезе, n (%)	1 (2,2)	1 (2,6)	0,904
ХСН IIa ст и более, n (%)	3 (6,7)	3 (7,9)	0,688
СД, n (%)	7 (15,6)	7 (18,4)	0,775
ХБП, n (%)	7 (15,6)	7 (18,4)	0,775
Кровотечение в анамнезе, n (%)	2 (4,4)	1 (2,6)	0,564
Анемия в анамнезе, n (%)	2 (4,4)	4 (10,5)	0,405
Пароксизмальная ФП, n (%)	24 (53,3)	15 (39,5)	0,208
Персистирующая ФП, n (%)	21 (46,7)	23 (60,5)	
Медикаментозная терапия			
Амиодарон, n (%)	6 (13,3)	1 (2,6)	0,118
Пропафенон, n (%)	2 (4,4)	4 (10,5)	0,405
Соталол, n (%)	14 (31,1)	6 (15,8)	0,127
Аллапинин, n (%)	4 (8,9)	4 (10,5)	0,801
Бета-адреноблокаторы, n (%)	14 (31,1)	22 (57,9)	0,014
иАПФ / БРА, n (%)	34 (75,6)	31 (81,6)	0,398
Статины, n (%)	30 (66,7)	26 (70,3)	0,727
Диуретики, n (%)	16 (35,6)	23 (60,5)	0,023
Антагонисты Са, n (%)	7 (15,6)	13 (35,1)	0,069
Оральные антикоагулянты			
Варфарин, n (%)	7 (15,6)	4 (10,5)	0,538
Апиксабан, n (%)	15 (33,3)	11 (28,9)	0,668
Ривароксабан, n (%)	6 (13,3)	15 (39,5)	0,010
Дабигатран, n (%)	13 (28,9)	5 (13,2)	0,111

Примечание: ИМТ - индекс массы тела; иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА - блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов.

у пациентов с тромбозом УЛП морфологические особенности тромбоцитов ассоциируются со структурным ремоделированием обоих предсердий.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема эффективного лизиса тромба УЛП у пациентов с неклапанной ФП вызывает много вопросов, т.к. в современной литературе нет четких рекомендаций о способах и сроках лечения таких пациентов. По результатам нашего исследования, тромбоз УЛП в течение 12-месячного наблюдения сохранился у 45,8% пациентов, что сопоставимо с результатами исследования P.Bernhardt с соавт., в котором лизис тромба также отсутствовал у 44% пациентов в течение 1 года наблюдения, несмотря на антитромботическую терапию [11]. В исследовании Е.С.Кропачевой с соавт. результаты оказались хуже: адекватная терапия антагонистами витамина К в течение года привела к лизису только 43,7% тромбов УЛП [12]. В отличие от представленных выше исследований, высокая эффективность антикоагулянтной терапии в отношении растворения тромба УЛП была представлена в исследовании М.С.Saaed с соавт.: тромб был выявлен у 67 (12,9 %) из 520 больных неклапанной ФП; при повторном исследовании 20 пациентов через четыре недели приема варфарина у 18 (90%) пациентов было констатировано растворение тромба [13].

Что касается сроков растворения тромбов УЛП, по нашим данным медиана составила 6 [3; 6] месяцев, при этом у 24 пациентов (53%) лизис отмечен в течение первых 3-х месяцев. В исследовании А.Д.Niku с соавт. у 60% пациентов по данным ЧпЭхоКГ, выполненной через 96±72 дня, отмечалось растворение тромба УЛП [14]. В исследовании Е.С.Мазур с соавт. была установлена медиана лизиса тромба, равная 30 [22,0-41,0] дням, что значительно меньше полученного нами результата [15].

При изучении принимаемой антикоагулянтной терапии выявлено, что пациенты с сохраняющимся тромбом чаще принимали ривароксабан, чем пациенты группы 1: 39,5% и 13,3% соответственно ($p=0,010$). Это согласуется с результатами исследования А.Lenart-Migdalska с соавт., которые выявили повышение уровня циркулирующих микрочастиц, вырабатываемых тромбоцитами и эндотелием и играющих протромботическую роль при пиковой концентрации ривароксана в плазме крови [16]. Мы склонны объяснять полученные результаты высокой разницей в концентрации препарата на пике и в конце его действия вследствие одно-

кратного приема. По приему остальных видов ОАК различия не выявлены, что соответствует ранее опубликованным работам [14, 17, 18].

Выявленная нами тенденция к более высокому уровню NT-proBNP у пациентов с сохраняющимся тромбом УЛП свидетельствует о более выраженной субклинической систолической дисфункции левого желудочка, хотя значимых различий объемов левого желудочка и фракции выброса левого желудочка не отмечено. Можно также предположить, что у пациентов группы 2 отмечалась более выраженная диастолическая дисфункция, что подтверждается статистически значимыми различиями индексированного объема правого предсердия. В исследовании А.Watanabe с соавт. пациенты с тромбами в УЛП, резистентными к приему варфарина, имели более низкую фракцию выброса, в сравнении с пациентами с растворившимся тромбом [19]. Подобные результаты были получены М.Nautmann с соавт.: при сравнении 450 пациентов с тромбом в УЛП и 481 пациента без тромба в УЛП была выявлена более высокая частота прогрессирования ХСН и дилатации полостей сердца у пациентов с тромбозом УЛП [20].

Основные особенности у пациентов с устойчивым к лизису тромбозом УЛП выявлены при сравнении лабораторных данных. Более высокий уровень лейкоцитов за счет лимфоцитов и в меньшей степени нейтрофилов у пациентов группы 2, в целом соответствовал референсным значениям, не ассоциировался с повышением С-реактивного белка и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса. В связи с этим мы не правомочны расценивать эти особенности

Таблица 3.

Эхокардиографические показатели пациентов с лизированным и сохраняющимся тромбом в УЛП

	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=38)	p
Индекс объема ПП, мл/м ²	24,5 [21,0; 32,2]	30,7 [24,7; 34,7]	0,034
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36,6 [30,9; 46,4]	38,5 [31,3; 45,1]	0,942
Индекс КСР ЛЖ, мм/м ²	17,0±3,0	17,0±2,0	0,997
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	24,5±2,8	24,3±3,1	0,869
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	49,9±11,0	52,8±16,1	0,334
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	18,1 [15,7; 24,6]	19,8 [15,4; 25,7]	0,759
МЖП, мм	12 [11; 12]	12 [11; 13]	0,233
ЗСЛЖ, мм	10 [10; 11]	11 [10; 12]	0,060
ММЛЖ, г	207 [181; 227]	218 [185; 249]	0,271
Индекс ММЛЖ, г/м ²	100,0±17,6	107,4±28,2	0,146
УОЛЖ, мл	60,1±13,7	65,4±20,8	0,173
ФВ ЛЖ, %	60 [57; 64]	59,5 [55; 64]	0,787
СДЛА, мм рт. ст.	27 [25; 30]	28 [25; 35]	0,173
Скорость в УЛП, см/с	35 [30; 42]	32 [30; 36]	0,113

Примечание здесь и далее: ПП - правое предсердие; ЛП - левое предсердие; КСР, КДР, КДО и КСО - конечно-диастолические размеры и объемы; ЛЖ - левый желудочек; МЖП - межжелудочковая перегородка; ЗС - задняя стенка; ММ - масса миокарда; УО - ударный объем; ФВ - фракция выброса; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии; СК - скорость кровотока; УЛП - ушко левого предсердия.

как проявления хронического воспаления у пациентов с резистентным тромбозом УЛП. Тем не менее, по ранее опубликованным данным Y.Deng с соавт., нейтрофильно-лимфоцитарный индекс проявил себя как независимый предиктор наличия тромба в УЛП

Сравнение лабораторных показателей пациентов с лизированным и сохраняющимся тромбом в УЛП

	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=38)	p
Общий анализ крови			
Лейкоциты, 109/л	5,7±1,7	6,7±1,8	0,014
Эритроциты, 109/л	4,8±0,5	5,0±0,5	0,097
Гемоглобин, г/л	140,6±15,7	146,5±14,0	0,083
Гематокрит, %	43,8±5,3	45,3±4,4	0,160
Тромбоциты, 109/л	211,0±45,4	224,3±64,3	0,276
Тромбоциты, %	0,17 [0,15; 0,19]	0,20 [0,15; 0,22]	0,266
MPV, фл	8,4 [7,9; 9,4]	9,1 [8,3; 9,8]	0,035
PDW, %	15,7 [15,5; 15,9]	15,9 [15,7; 16,2]	0,007
P-LCR, %	25,3±7,4	30,0±9,2	0,014
Нейтрофилы, 109/л	3,0 [2,4; 4,0]	3,6 [3,0; 4,3]	0,065
Лимфоциты, 109/л	1,7 [1,4; 2,2]	2,1 [1,6; 2,6]	0,033
НЛИ	1,8 [1,2; 2,2]	1,7 [1,4; 2,0]	0,981
Биохимический анализ крови			
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,2; 6,2]	5,6 [5,3; 6,4]	0,955
Креатинин, мкмоль/л	86 [79; 91]	85,4 [77; 101]	0,531
СКФ, мл/мин/1,73м ²	75,8±15,2	73,7±12,7	0,507
АСТ, ед/л	23,4 [19,8; 27,5]	22,2 [17,6; 27,4]	0,635
АЛТ, ед/л	24,5 [20,2; 38,5]	26,1 [19,4; 37,1]	0,680
ОХС, ммоль/л	4,3±1,0	4,5±1,0	0,294
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,2 [1,0; 1,4]	0,512
ЛПНП, ммоль/л	2,4 [1,9; 2,9]	2,6 [2,1; 3,1]	0,162
ТГ, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,1; 1,8]	0,457
СРБ, мг/л	1,9 [1,1; 4,4]	1,9 [0,9; 3,7]	0,563
NT-proBNP, пг/мл	280 [78; 639]	599 [128; 1656]	0,058
Коагулограмма			
АЧТВ	33,7 [30,8; 38,7]	34,5 [30,8; 40,5]	0,625
Фибриноген	3,1±0,5	3,0±0,6	0,652
Тромбиновое время	18,6 [17,0; 26,6]	18,6 [17,1; 26,0]	0,731
Д-димер	0,29 [0,18; 0,37]	0,29 [0,23; 0,40]	0,374
Антитромбин III, %	93,2±20,8	93,4±21,4	0,974
ПТИ	82,9 [72,6; 91,6]	78,6 [67,5; 87,0]	0,235

Примечание здесь и далее: MPV - средний объем тромбоцитов; PDW - относительная ширина распределения тромбоцитов по объему; НЛИ - нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; P-LCR - относительное число крупных тромбоцитов; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; АСТ - аспартатаминотрансфераза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; ОХС - общий холестерин; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ТГ - триглицериды; СРБ - С-реактивный белок; NT-proBNP - мозговой натрийуретический пептид; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ - протромбиновое время; МНО - международное нормализованное отношение.

или спонтанного эхоконтрастирования у пациентов с неклапанной ФП [21]. В связи с этим заслуживает внимания исследование Y.Feng с соавт. с применением менделевской рандомизации, в котором было продемонстрировано, что генетически предсказанное увеличение количества CD4+ Т-лимфоцитов ассоциировано с повышенным риском развития ФП [22].

Таблица 4.

Согласно результатам нашего исследования, в группе пациентов с сохраняющимся тромбом УЛП были выше морфофункциональные показатели тромбоцитов: MPV, PDW и P-LCR. Как известно, MPV отражает степень зрелости тромбоцитов, циркулирующих в кровотоке, PDW - степень анизоцитоза и указывает на наличие агрегатов тромбоцитов или их фрагментов, P-LCR - содержание клеток, характеризующихся высокой активностью процессов тромбообразования [23].

Высокий уровень MPV был ранее обнаружен N.Baуar с соавт. у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [24]. Подобные результаты были получены S.W.Choi с соавт.: при изучении 352 пациентов с ФП показатель MPV был определен как предиктор инсульта или наличия тромба в УЛП [25]. Кроме того, опубликованы данные о том, что пациенты с низким уровнем МНО (менее 2,0) имеют более высокий уровень MPV, PDW и P-LCR, в сравнении с пациентами с терапевтическим уровнем МНО [26].

По данным корреляционного анализа, морфофункциональные показатели тромбоцитов положительно коррелировали с количеством эритроцитов, уровнем гемоглобина, а также объемами обоих предсердий. В исследовании X.Zhou с соавт. был отмечен более высокий уровень эритроцитов у пациентов с тромбозом в сравнении с пациентами без тромбоза УЛП, при этом показатель RDW (ширина распределения эритроцитов) выступил предиктором наличия тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП [27].

Выявленная нами прямая корреляция MPV и P-LCR с объемами обоих предсердий подтверждает связь активации тромбоцитарного звена гемостаза со структурным ремоделированием предсердий. Ранее нашей исследовательской группой была отмечена связь между тромбозом УЛП и полиморфизмом генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену (интегрин A2, ITGA2) и фибриногену (интегрин B3, ITGB3). Наличие полиморфизма в обоих генах ассоциировалось с наиболее выраженным структурным ремоделированием левого предсердия [28]. Очевидно, что требуются дальнейшие исследования, направленные

на изучение развития резистентности к лизису тромба УЛП и разработку способов её преодоления.

Ограничение исследования

Основные ограничения связаны с небольшой численностью исследуемых пациентов и отсутствием унифицированного подхода к назначению антитромботической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резистентность тромбов УЛП к лизису у пациентов с неклапанной ФП ассоциирована с изменениями показателей периферической крови, прежде всего с морфофункциональными показателями тромбоцитов, которые коррелируют со структурным ремоделированием предсердий. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения исследований, направленных на изучение вклада тромбоцитарного

звена гемостаза в резистентность к лизису тромбов УЛП, несмотря на прием ОАК.

Таблица 5.

Результаты корреляционного анализа

	MPV		P-LCR	
	КК r	p	КК r	p
Гемоглобин	0,268	0,017	0,245	0,032
Гематокрит	0,280	0,012	0,300	0,008
Эритроциты	0,281	0,012	0,248	0,029
Тромбоциты	-0,313	0,005	-0,430	<0,001
ИОПП	0,262	0,022	0,282	0,015
ИОЛП	0,225	0,046	0,270	0,018
СДЛА	0,235	0,040	0,267	0,021

Примечание: КК - коэффициент корреляции.

ЛИТЕРАТУРА

- Cheng YY, Tan S, Hong CT, et al. Left Atrial Appendage Thrombosis and Oral Anticoagulants: A Meta-Analysis of Risk and Treatment Response. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2022;9(10): 351. <https://doi.org/10.3390/jcdd9100351>.
- Kaufmann D, Wabich E, Kapłon-Cieślicka A, et al. Echocardiographic predictors of thrombus in left atrial appendage-The role of novel transthoracic parameters. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9: 1059111. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1059111>.
- Karwowski J, Rekosz J, Mączyńska-Mazuruk R, et al. Left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation who underwent oral anticoagulation. *Cardiology journal*. 2024;31(3): 461-471. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0054>.
- Alqarawi W, Grose E, Ramirez FD, et al. Prevalence of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Anticoagulated With Direct Oral Anticoagulants: Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open*. 2020;24(5): 658-665. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.12.012>.
- Барбашина ТА, Махова ОЮ. Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин. *Атеротромбоз*. 2019;(2): 130-136. [Barbashina TA, Makhova OYu. A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation, previously treated with warfarin. *Atherothrombosis*. 2019;(2): 130-136. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/23071109-2019-2-130-136>.
- Xing XF, Liu NN, Han YL, et al. Anticoagulation efficacy of dabigatran etexilate for left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26): e11117. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011117>.
- Okada T, Takaekou Y, Idei N, et al. Resolution of Left Atrial Appendage Thrombus with Apixaban in a Patient with Heart Failure. *Internal medicine*. 2017;56(21): 891-894. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8893-17>.
- Piotrowski R, Zaborska B, Pilichowska-Paszkiel E, et al. RIVAroxaban TWICE daily for lysis of thrombus in the left atrial appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation: the RIVA-TWICE study. *Archives of medical science*. 2019;16(2): 289-296. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86616>.
- Katic J, Borovac JA. Treatment of Persistent Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Atrial Fibrillation on Adequate Oral Anticoagulation: Pathways of Care for All-comers and Heart Failure Patients. *Card Fail Rev*. 2023;15(9): e05. <https://doi.org/10.15420/cfr.2022.28>.
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, et al. Atrial thrombi-a prospective follow-up study over 3 years with transesophageal echocardiography and cranial magnetic resonance imaging. *Echocardiography*. 2006;23(5): 388-94. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2006.00225>.
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):801-804. <https://doi.org/10.1111/10.1016/j.amjcard.2004.06.010>.
- Кропачева ЕС, Панченко ЕП, Добровольский АБ. 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. *Кардиология*. 2004;44(6): 19-25. [Kropacheva ES, Panchenko EP, Dobrovolskiy AB. Long-term therapy with indirect oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation (prospective observation). Part I. The effect of 12-month therapy with acenocumarol on the level of D-dimer, the frequency of thrombosis and hemodynamic parameters in the auricle of the left atrium. *Cardiology*. 2004;44(6): 19-25. (In Russ.)]
- Saeed M, Rahman A, Afzal A, et al. Role of transeophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2006;113(3): 401-405. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.036>.
- Niku AD, Shiota T, Siegel RJ, et al. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Antico-

- agulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(1): 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.027>.
15. Мазур ЕС, Мазур ВВ, Баженов НД, и др. Предикторы растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий. *Архивъ внутренней медицины.* 2022;12(2): 129-135. [Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Predictors of Thrombus Dissolution in the Left Atrial Appendage in Patients with Persistent Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2022;12(2): 129-135. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-12-2-129-135>.
16. Lenart-Migdalska A, Drabik L, Kaźnica-Wiatr M, et al. Increased Levels of Platelets and Endothelial-Derived Microparticles in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation During Rivaroxaban Therapy. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* 2021;27: 10760296211019465. <https://doi.org/10.1177/10760296211019465>.
17. Мазур ВВ, Ковсар АВ, Савинкова ЕА, и др. Эффективность антикоагулянтной подготовки больных фибрилляцией предсердий к восстановлению синусового ритма в реальной клинической практике. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2015;20(3): 29-33. [Mazur VV, Kovsar AV, Savinkova EA, et al. The efficacy of anticoagulant preparation of patients with atrium fibrillation to sinus rhythm restoration in clinical practice. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii.* 2015;20 (3): 29-33. (In Russ.)]
18. Hussain A, Katz WE, Genuardi MV, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin for left atrial appendage thrombus resolution in nonvalvular atrial fibrillation or flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(9): 1183-1190. <https://doi.org/10.1111/pace.13765>.
19. Watanabe A, Yamashita N, Yamashita T. Blood stasis secondary to heart failure forms warfarin-resistant left atrial thrombus. *Int Heart J.* 2014;55(6): 506-11. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-133>.
20. Hautmann M, Zacher M, Fuchs S, et al. Left atrial appendage thrombus formation, potential of resolution and association with prognosis in a large real-world cohort. *Scientific reports.* 2023;13(1): 889. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27622-3>.
21. Deng Y, Zhou F, Li Q, et al. Associations between neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein ratio with left atrial spontaneous echo contrast or thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23: 234. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03270-3>
22. Feng Y, Liu X, Tan H. Causal association of peripheral immune cell counts and atrial fibrillation: A Mendelian randomization study. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2023;9: 1042938. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1042938>
23. Карпова ОВ, Образцов ИВ, Трахтман ПЕ, и др. Сравнение морфофункциональных свойств тромбоцитов в зависимости от различных способов процессинга. *Онкогематология.* 2014;9(4): 37-45. [Karpova OV, Obratsov IV, Trakhtman PE, et al. Comparison of platelets characteristics according to various processing methods. *Oncohematology.* 2014;9(4): 37-45. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2014-9-4-37-45>
24. Bayar N, Arslan S, Cagirci G, et al. Usefulness of mean platelet volume for predicting stroke risk in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis.* 2015;26(6): 669-672. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000334>.
25. Choi SW, Kim BB, Choi DH, et al. Stroke or left atrial thrombus prediction using antithrombin III and mean platelet volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2017;40(11): 1013-1019. <https://doi.org/10.1002/clc.22759>.
26. Chang C, Pan W, Wang Y, et al. A predictive study of multivariate factors affecting goal attainment of INR after anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of palliative medicine.* 2021;10(4): 4532-4538. <https://doi.org/10.21037/apm-21-549>.
27. Zhou X, Wang Z, Dou S, et al. Biomarkers for Predicting Left Atrial or Left Atrial Appendage Thrombus in Anticoagulated Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cardiology research and practice.* 2020;1683142. <https://doi.org/10.1155/2020/1683142>
28. Хорькова НЮ, Гизатулина ТП, Горбатенко ЕА, и др. Роль полиморфизма генов тромбофилии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом ушка левого предсердия. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2023;(4): 21-29. [Khorkova NYu, Gizatulina TP, Gorbatenko EA, et al. The role of thrombophilia gene polymorphisms in patients with non-valvular atrial fibrillation and left atrial appendage thrombosis. *Tromboz, gemostaz and reologiya.* 2023;(4): 21-29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25555/THR.2024.1.1083>.