

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>

ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ю.С.Кривошеев¹, Д.И.Башта¹, С.Ю.Красильникова¹, Л.И.Виленский¹,
В.Н.Колесников¹, С.З.Чуков², А.Б.Романов³

¹ГБУЗ СК «Крайовой клинический кардиологический диспансер», Ставрополь, Россия,

²ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ставрополь, Россия,

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ,
Новосибирск, Россия

Выполнен обзор литературы по проблеме тромбоза ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий, рассмотрены морфо-функциональные характеристики ушка левого предсердия, определяющие высокий риск тромбообразования, приведены данные исследований по эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике и лечении тромбоза ушка левого предсердия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, тромбоемболические осложнения, антикоагулянтная терапия, чреспищеводная эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 16.08.2019 **Рецензии получены:** 01.09.2019 **Принята к публикации:** 20.09.2019

Ответственный за переписку: Кривошеев Юрий Сергеевич, e-mail: Littleredok@rambler.ru

Для цитирования: Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Колесников В.Н., Чуков С.З., Романов А.Б. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий - современное состояние проблемы // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 4 (98), с. 13-20; <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.

LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS IN ATRIAL FIBRILLATION - CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

Yu.S.Krivosheev¹, D.I.Bashta¹, S.Yu.Krasilnikova¹, L.I.Vilenskiy¹,
V.N.Kolesnikov¹, S.Z.Chukov², A.B.Romanov³

¹Stavropol Regional Cardiology Hospital, Stavropol, Russian Federation, ²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation, ³E.Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

This literature review looks at the current features left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation. Assesed morphologic and functional characteristics of the left atrial appendage as the risks of thrombosis. Viewed therapeutic options in anticoagulation therapy for the prophylactic and treatment of the left atrial appendage thrombosis.

Key words: atrial fibrillation, left atrial appendage thrombosis, thromboembolic complications, anticoagulant therapy, transesophageal echocardiography, multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging

Conflict of Interest: nothing to declare.

Received: 26.08.2019 **Revision Received:** 01.09.2019 **Accepted:** 20.09.2019

Corresponding author: Yury S. Krivosheev, e-mail: Littleredok@rambler.ru

For citation: Krivosheev Y.S., Bashta D.I., Krasilnikova S.Y., Vilenskiy L.I., Kolesnikov V.N., Chukov S.Z., Romanov A.B. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation - current status of the problem /// Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 4 (98), p. 13-20 (in Russ.); DOI: 10.35336/VA-2019-4-13-20.

Фибрилляция предсердий (ФП) - аритмия, занимающая 2 место по распространенности в популяции после экстрасистолии. Обсервационные исследования демонстрируют неуклонный рост количества пациентов, страдающих данной патологией: если в возрасте 65 лет диагноз ФП устанавливается 3-5% пациентам, то у людей старше 80 лет данный вид нарушения ритма сердца выявляется уже в 5-15% [1, 2]. Наиболее гроз-

ным осложнением ФП является тромбоемболический синдром, развивающийся приблизительно в 8-15% случаев, и как его вариант острое нарушение мозгового кровообращения - ОНМК (около 50% всех случаев тромбоемболий при ФП) [3]. Риск развития тромбоемболического события у конкретного пациента принято оценивать по разработанной шкале CHA₂DS₂-VASc [4]. Назначение антикоагулянтной терапии (АТ) сопро-

ждается снижением частоты развития инсульта. Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о том, что ОНМК при ФП развивается чаще по эмболическому механизму.

Известно, что основным источником тромбоэмболических осложнений при ФП является ушко левого предсердия (УЛП) [5, 6]. При этом важно заметить, что при обследовании пациентов с ФП частота обнаружения тромба в полости УЛП составляет 15-27% при отсутствии АТ, и у 1-8% на фоне приема препаратов этой категории. В связи с тем, что проведенный ряд клинических исследований по изучению морфофункциональных характеристик УЛП не определил ключевого звена патогенеза тромбообразования в полости ушка, можно предполагать сочетанное действие нескольких факторов в развитии данного процесса. Также не установлена причина формирования тромбов в УЛП на фоне АТ. Обзору известных на сегодняшний день факторов риска тромбоза УЛП и стратегии АТ при данной патологии посвящена настоящая статья.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

УЛП является рудиментом эмбрионального левого предсердия. Анатомически УЛП располагается на передне-латеральной поверхности левого предсердия между верхней левой легочной веной и свободной стенкой левого желудочка. По своей форме УЛП похоже на пальцевидное «выпячивание» левого предсердия. Тело и верхушка УЛП в большинстве случаев распространяются в передне-верхнем направлении, перекрывая выходной тракт правого желудочка, основание легочной артерии и ствол левой коронарной артерии. У взрослого человека анатомические параметры УЛП достаточно вариативны: длина колеблется в пределах 16-51 мм, диаметр оставляет 10-40 мм, объем полости - 0,7-19,2 мл. Тело ушка может делиться на несколько долек: в большинстве случаев (54%) присутствуют две доли, в 23% случаев - 3, в 3% - 4 и более. У 20% пациентов имеется только 1 доля. Толщина стенки УЛП 1 мм, внутренняя поверхность полости выстлана эндокардом. Мышечные пучки, располагающиеся продольно, обеспечивают сократимость ушка, а также формируют трабекулярные складки, выдающиеся в его полость. Способность УЛП к сокращению наиболее хорошо видна на фоне синусового ритма. Наличие ФП характеризуется снижением силы и скорости сокращения УЛП, что может способствовать тромбообразованию.

УЛП выполняет ряд функций. В первую очередь - резервуарную. Являясь дополнительным объемом, ушко обеспечивает податливость левого предсердия, принимая часть объема крови в момент систолы левого желудочка и опорожняясь в диастолу. Иссечение УЛП при кардиохирургических вмешательствах сопровождается повышением давления в полости левого предсердия, а также ускорением трансмитрального кровотока. Вторая функция УЛП - эндокринная. Около 30% натрийуретического пептида секретируется клетками УЛП. В-третьих, УЛП является «хранилищем» стволовых клеток, которые принимают участие в регенерации сердца при состоявшемся инфаркте миокарда [7-9].

РОЛЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Первые работы по выявлению взаимосвязи тромбоза УЛП и развития ОНМК у пациентов с ФП относятся на период 1991-1999 гг., когда в клиническую практику была внедрена чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ). В 1999 г. N.M.Al-Saady et al. представили обзорную статью по данной проблеме, в которой отметили, что тромбообразование в полости УЛП обусловлено особенностями его анатомического строения, дилатацией со снижением скорости кровотока, а также изменениями в системе гемостаза. Частота обнаружения тромба в полости УЛП составила 8-15%. Было также отмечено, что среди всех случаев тромбообразования в полостях сердца в 90-91% его локализация - это УЛП [7].

В ACUTE Ancillary Study по результатам ЧП ЭхоКГ у больных с ФП длительностью более 48 часов тромб в полостях сердца был обнаружен у 79 человек (13,8%), и в 90% случаев он локализовался в УЛП. В заключении статьи авторы рекомендуют обязательное выполнение ЧП ЭхоКГ пациентам высокого тромбоэмболического риска [5].

В последующем по вопросу роли УЛП в развитии ОНМК у больных с ФП был выполнен ряд клинических исследований, в которых было продемонстрировано, что пациенты с ФП и перенесенным ОНМК имеют большие размеры УЛП в сравнении с больными ФП без инсульта [10, 11]. В одной из работ последних лет W.K.Jeong et al. изучали морфофункциональные характеристики УЛП у пациентов с ФП и ОНМК в сравнении с идентичными параметрами, полученными при обследовании больных с ФП без мозговой катастрофы. По итогам анализа результатов обследований было показано, что увеличенный объем УЛП и расширенный диаметр его устья являются независимыми факторами риска развития кардиоэмболического инсульта [12].

Ключевой точкой в изучении взаимосвязи УЛП и ОНМК при ФП явился период 2010-2012 гг. Исходно группа интервенционных аритмологов из Италии под руководством L.Di Biase и A.Natale организовала обзорное исследование УЛП у пациентов с ФП для визуализации особенностей его анатомии перед имплантацией окклюдера в УЛП [13]. Авторами впервые была предложена классификация формы УЛП по морфологическому типу: «куриное крыло», «кактус», «сачок», «цветная капуста» (см. рис. 1), а также даны подробные морфологические и размерные характеристики устья УЛП, измеренные с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Позднее, в 2012 г., используя разработанную классификацию морфологии УЛП, L.Di Biase et al. провели анализ взаимосвязи анатомического типа ушка и перенесенного ранее инсульта [14]. Изучив результаты МСКТ и/или МРТ сердца у пациентов с ФП, истории их заболеваний, исследователи получили следующие результаты: распределение наличия в анамнезе ОНМК в зависимости от морфологии УЛП было следующим: форма «кактус» - 12%, «куриное крыло» -

4%, «сачок» - 10%, «цветная капуста» - 18%. По итогам выполненного однофакторного регрессионного анализа, в котором в качестве референтного значения была использована группа с анатомическим типом УЛП «куриное крыло», было установлено, что в группе морфологии УЛП «кактус» ОНМК встречалось чаще в 4 раза, в группе «сачок» - в 4,5 раза, а при морфологии «цветная капуста» - в 8 раз чаще. В выводах своей работы авторы приводят следующий тезис: тип УЛП «куриное крыло» наименее часто сопряжен с наличием в анамнезе ОНМК, что может иметь значение при проведении АТ у пациентов с низким / умеренным риском тромбоэмболических осложнений.

Применив разработанную классификацию анатомических вариантов УЛП в своих работах, Т. Kimura et al., М. Anselmino et al., М. Korhonen et al. показали, что среди всех морфологий УЛП только «цветная капуста» является независимым фактором риска развития ОНМК [15-17].

J.M. Lee et al. на 360 пациентах с ФП проанализировали морфологию УЛП, его размеры, а также скорость кровотока в ушке и распределили данные в зависимости наличия или отсутствия в анамнезе инсульта. Результаты оказались следующими: у больных с ФП + ОНМК в сравнении с группой ФП без инсульта регистрировались статистически большие размеры УЛП, площади его устья при меньших показателях скорости кровотока. В данной группе больных реже встречалась анатомическая форма УЛП «куриное крыло» (34% против 50%). По итогам работы авторы сделали вывод, что морфология УЛП «куриное крыло» у больных с ФП сопряжена с низким риском развития ОНМК [18].

В работах E.E. Gul et al., H. Kishima et al. было продемонстрировано, что при персистирующей форме ФП морфологический тип УЛП «куриное крыло» встречается реже, чем при пароксизмальной форме. При этом ОНМК в анамнезе наблюдалось чаще в группе больных с персистирующей ФП. На основании анализа результатов авторы пришли к выводу, что анатомический тип УЛП «куриное крыло» характеризуется более низким риском развития мозговой катастрофы [19, 20].

В публикации Y. Lee et al. приводятся схожие данные: анализ морфофункциональных характеристик УЛП у пациентов с ФП без ОНМК и с ФП + ОНМК показал, что тип УЛП «цветная капуста» чаще встречается в группе больных с ФП и перенесенным инсультом. При многофакторном регрессионном анализе диаметр устья УЛП и низкая скорость кровотока в ушке явились независимыми факторами риска развития ОНМК [21].

Помимо оценки анатомических особенностей УЛП в отношении риска тромбоэмболических событий, в данном аспекте также исследовались функциональные показатели кровотока в ушке. Одной из первых работ по данной проблеме является исследование SPAF-III, опубликованное в 1999 г. Изучив взаимосвязь скорости кровотока в УЛП и наличия в анамнезе тромбоэмболического события, авторы установили, что показатель антеградного кровотока в УЛП менее 20 см/с является независимым предиктором тромбообразования в УЛП и, как следствие, развития ОНМК [22].

В 2012 г. K. Ono et al. представили результаты исследования фракции выброса УЛП, измеренной с помощью ЧП ЭхоКГ, у пациентов с ФП двух групп: с тромбозом УЛП и без такового. Авторами было продемонстрировано, что тромбоз

УЛП зависит от сократимости ушка - снижение фракции выброса УЛП менее 21% ассоциировалось с высоким риском тромбообразования [23]. По данным R. Beigel et al. снижение скорости кровотока в УЛП менее 40 см/с приводит к развитию феномена псевдоконтрастирования, а снижение скорости менее 20 см/с связано с формированием тромба в УЛП и крайне высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [8].

J.M. Lee et al., изучив взаимосвязь показателей кровотока в УЛП и развития ОНМК у пациентов с ФП, показали, что снижение скорости потока крови в УЛП менее 37 см/с является независимым фактором развития ОНМК [24].

В исследованиях M. Petersen et al., K. Fukushima et al. продемонстрировано, что наилучшие характеристики кровотока в УЛП наблюдаются

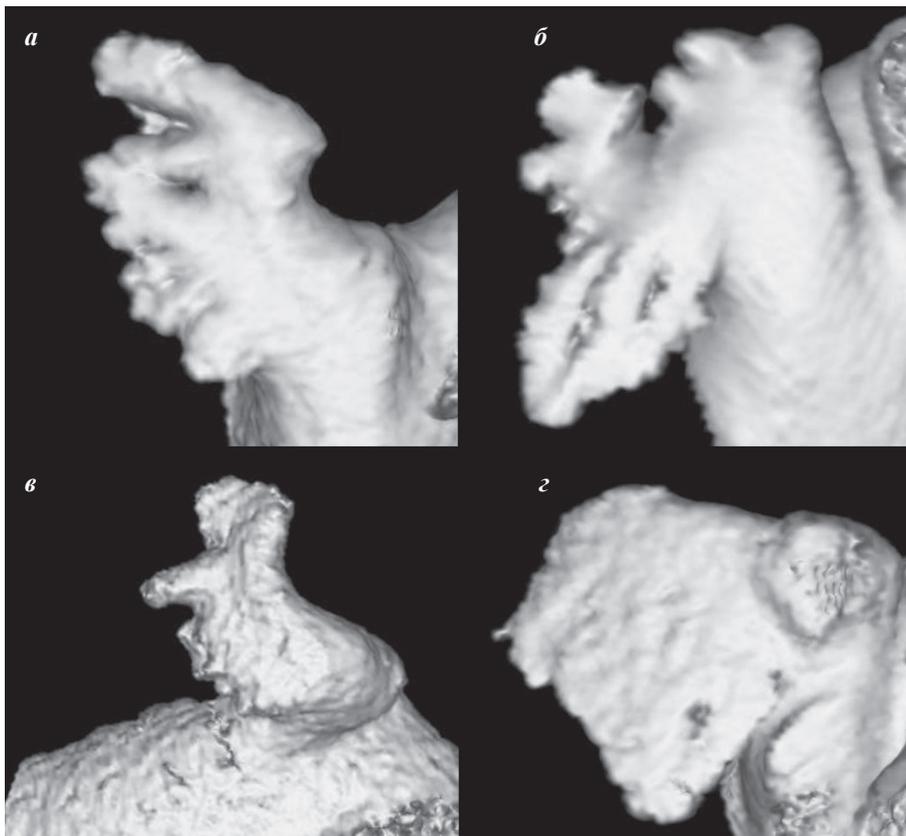


Рис. 1. Варианты строения ушка левого предсердия: а - «кактус», б - «куриное крыло», в - «сачок», г - «цветная капуста». Объяснения в тексте.

при морфологическом типе «куриное крыло». По мнению авторов, это может иметь значение при расчете риска тромбообразования [25, 26].

И.Н.Алексеевская с коллегами, проведя сравнительный анализ пациентов с персистирующей ФП в зависимости от наличия либо отсутствия тромбоза УЛП, показали, что дилатация левого предсердия со снижением пиковой скорости кровотока в нем, наличие феномена спонтанного контрастирования ассоциированы с высоким риском формирования тромба в УЛП [27].

Группа исследователей под руководством Д.А.Затейщикова в 2010 г. опубликовала результаты работы, показав, что снижение скорости кровотока в УЛП менее 20 см/с. у пациентов с ФП, также как и снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, возраст более 75 лет являются независимыми факторами риска тромбоза УЛП [28]. Е.З.Голухова с коллегами в 2017 г. сообщили результаты определения предикторов тромбоза УЛП у пациентов с ФП без клапанной патологии сердца и без ишемической болезни сердца. По данным ЧП ЭхоКГ 112 пациентов с ФП тромбоз УЛП был выявлен у 15 человек (13%). Регрессионный анализ клинических характеристик пациентов, морфофункциональных параметров сердца, измеренных при ЧП ЭхоКГ, выявил следующее: помимо общепринятых факторов риска, включенных в шкалу CHA₂DS₂-VASc, форма ФП, снижение скорости кровотока в ушке также являются предикторами тромбоза УЛП [29].

В мета-анализе исследований по оценке анатомии УЛП, изученной с помощью МСКТ и/или МРТ, в отношении риска развития инсульта у больных с ФП сделаны следующие заключения: 1) частота встречаемости тромбоза УЛП при ФП составляет 16%; 2) при анатомическом типе УЛП «куриное крыло» риск развития тромбоэмболического события на 54% меньше в сравнении с другими анатомическими формами ушка, что позволяет считать тип УЛП «куриное крыло» наименее тромбогенным; 3) морфология УЛП определяет диаметр устья и скорость кровотока в ушке; 4) трабекулярность ушка также является фактором риска тромбоза УЛП, при том, что вид УЛП «куриное крыло» характеризуется низкой трабекулярностью. В выводах исследователи говорят о том, что анатомический тип УЛП может быть критерием стратификации риска развития тромбоэмболии и может иметь значение в планировании антикоагулянтной терапии у больных низкого тромбоэмболического риска [30].

Однако, в литературе имеются работы, в которых как минимум не была подтверждена наименьшая тромбогенность морфологии УЛП «куриное крыло», а как максимум - не обнаружена статистически значимая взаимосвязь между морфологией ушка и частотой формирования тромбов в нем. Так в ретроспективном исследовании I.M.Khurram et al., не выявлено корреляции между анатомической формой УЛП и наличием ОНМК в анамнезе, в то время как степень выраженности трабекулярности ушка представлена как независимый фактор риска тромбоза [31]. Статистически значимой взаимосвязи морфологии УЛП и риска инсульта не выявили M.Korghonen et al. [32]. В исследовании F.R.Kelly et al. продемонстрировано, что анатомическая форма

УЛП «куриное крыло» является независимым фактором риска развития ОНМК после операции изоляции легочных вен [33].

Подводя итог вышеизложенным данным, можно сказать, что в настоящее время нам известны только корреляционные взаимосвязи между морфологией УЛП, показателями кровотока в нем и риском тромбообразования. Однако, мы не имеем в своем распоряжении узкоспецифичного и прогностически надежного морфофункционального критерия, характеризующего УЛП, применив который мы бы могли выделить группу пациентов с ФП с высокой вероятностью тромбоза УЛП. Такая позиция побуждает к дальнейшей работе в данном направлении и позволяет сделать предположение о возможном комбинированном действии нескольких как структурных, так и функциональных факторов, обуславливающих формирование тромба в полости УЛП.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ И ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

На сегодняшний день катетерная изоляция устьев легочных вен является «золотым стандартом» терапии ФП. Однако в течение 5 лет после операции устойчивый синусовый ритм сохраняется только у 45-50% пациентов [34]. В связи с этим, на данном этапе ключевое место в схеме лечения пациента с ФП занимает профилактика развития осложнений, в первую очередь, тромбоэмболических. Назначение АТ обеспечивает снижение риска развития событий данной категории [35]. Однако, как показывает клиническая практика,

Таблица 1.

Частота тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий без антикоагулянтной терапии, либо при антикоагулянтной терапии в субтерапевтическом режиме по Zhan Y. et al. [44].

Автор, год	n	АТ	ЧТ УЛП
Brown, 1993	48	НП	27,1%
Li, 1994	29	СТД	10,3%
Manning, 1995	230	НП	14,8%
Corrado, 1999	123	НП	8,9%
Klein, 2001	549	НП	13,8%
Shen, 2002	182	СТД	9,9%
Corrado, 2004	41	СТД	9,8%
Wysokinski, 2010	497	НП	22,1%
Zateyschikov, 2010	212	НП	20,8%
Fukuda, 2011	148	СТД	8,8%
Providencia, 2014	180	СТД	9,4%
Wantanade, 2014	993	СТД	5,1%
Malik, 2015	600	СТД	11,7%
Cohoon, 2016	400	НП	17%

Примечание. Здесь и далее, n - количество пациентов, АТ - антикоагулянтная терапия, НП - не проводилась, СТД - субтерапевтическая доза, ЧТ - частота тромбоза, УЛП - ушко левого предсердия.

прием пероральных антикоагулянтов не обеспечивает полной защиты от тромбообразования в УЛП.

О возможности развития тромбоза УЛП на фоне приема варфарина указывают в статье N.M.Al-Saady et al. [7]. K.Seidl et al. в своем исследовании эффективности и безопасности проведения электроимпульсной терапии после предварительного выполнения ЧП ЭхоКГ у пациентов с персистирующей формой ФП продемонстрировали, что даже на фоне приема варфарина у 7,7% пациентов при обследовании выявлялся тромб в полости УЛП [36].

При реализации стандартного протокола предоперационной подготовки перед катетерной аблацией ФП D.Scherr et al. обнаружили тромбоз УЛП у 1,6% больных, принимавших варфарин в подобранной дозе не менее 4 недель [37]. По данным T.Wallace et al. частота выявления тромба УЛП у пациентов с ФП на фоне приема антикоагулянтов составляет 3,6% [38]. В работе H.Mitamura et al. по оценке эффективности терапии дабигатраном в отношении профилактики тромбообразования в УЛП частота выявления тромбоза УЛП составила 4% (8 пациентов) [39].

В этом же году M.M.Zylla et al. представили результаты исследования сравнительной эффективности терапии антагонистом витамина К (фенопрокумон) и новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК) в отношении профилактики тромбоза УЛП при ФП. Обследование проводилось у 643 пациентов, принимавших в течение предшествующих 3 недель АТ. При ЧП ЭхоКГ тромб в полости ушка ЛП был диагностирован у 68 больных (10,6%). В зависимости от принимаемого антикоагулянтного препарата выявление тромбоза УЛП распределилось следующим образом: в группе приема фенопрокумона тромб обнаруживался у 17,8% пациентов, на фоне приема дабигатрана - у 3,8% больных, при приеме ривароксабана - у 4,1%. Частота тромбообразования в УЛП

была статистически значимо больше в группе приема антагониста витамина К [40].

Обсервационная работа D.Frenkel et al., напротив, не показала статистически значимой разницы терапии варфарином или НОАК в отношении профилактики тромбоза УЛП у пациентов с ФП (2,9% против 4,4%, $p=0,45$) [41]. Достоверных различий в частоте выявления тромбоза УЛП на фоне терапии варфарином либо НОАК не представлено и в публикации A.D.Da Costa et al. [42]. Среди 576 пациентов, включенных в исследование, тромб в полости ушка был обнаружен у 5 больных (2,6%), принимавших варфарин, и у 8 больных (2,1%), находившихся на терапии НОАК. M.Kawabata et al., оценив данные ЧП ЭхоКГ 559 пациентов с ФП, также не обнаружили преимущества НОАК перед варфарином в профилактике тромбоза УЛП [43]. Группа исследователей под руководством J.Wyrembak в 2017 году обнародовала результаты работы, в которой продемонстрирована статистически значимо большая частота выявления тромбоза УЛП на фоне приема варфарина в сравнении с терапией НОАК (1,55% против 0,24%, $p=0,047$) [44].

Y.Zhan et al. в Канадском кардиологическом журнале опубликовали большую обзорную статью по проблеме тромбоза УЛП при ФП [45]. Авторами было проанализировано более 100 работ по данной теме. Как оказалось, частота выявления тромба в полости УЛП при отсутствии АТ, либо ее проведении в субтерапевтическом режиме колеблется в пределах 5,1-27,1% (табл. 1). Причем, это имеет отношение как к приему варфарина, так и НОАК. Правильный подбор дозы антагонистов витамина К с тщательным контролем МНО, а также назначение НОАК в рекомендованной дозировке и обеспечение регламентированного режима приема препаратов сопровождается меньшей частотой выявления тромбоза УЛП - 0,5-8,3% случаев (табл. 2). Тем не менее и в данной ситуации не наблюдается полного устранения риска формирования тромба в УЛП.

Неоднозначной остается стратегия терапии диагностированного тромбоза УЛП. В большинстве представленных исследований в случае выявления тромба в полости ушка назначалась терапия варфарином с достижением более высоких показателей МНО - 3-4. Эффективность данного подхода по заключению ряда экспертов колеблется в пределах 50-95% [38, 41, 43]. В литературе представлено достаточно большое количество клинических случаев лизирования тромба УЛП на фоне терапии НОАК [46-50]. Однако, проспективное рандомизированное исследование по данной проблеме проведено пока только одно - в 2016 г. в American Heart Journal G.Y.H.Lip et al. изложили результаты исследования X-TRA [51]. В работу было набрано 53 пациента, у которых оценивалась эффективность применения ривароксабана в терапии тромбоза УЛП. При ЧП ЭхоКГ, выполнявшейся через 6-8 недель антикоагулянтной терапии, лизирование тромба УЛП достигнуто только у 22 пациентов (41,5%), что, естественно, не может рассматриваться как удовлетворительный результат терапии. На сегодняшний день продолжается ряд рандомизированных исследований (RE-LATED AF, AFNET 7 trial) по изучению эффективности применения НОАК в лечении пациентов с тромбозом УЛП.

Таблица 2.

Частота тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии в терапевтической дозе по Zhan Y. et al. [44].

Автор, год	n	ЧТ УЛП
Puwanant, 2009	1058	0,6%
Scherr, 2009	732	1,6%
Wallace, 2010	192	3,6%
McCready, 2010	635	1,9%
Yamashita, 2010	446	2,9%
Fukuda, 2011	83	3,6%
Herring, 2012	586	0,5%
Zoppo, 2012	430	2,3%
Dorenkamp, 2013	329	2,1%
Watanabe, 2014	431	2,3%
Kishima, 2014	230	8,3%
Yamamoto, 2014	564	6,4%
Nishikii-Tachibana, 2015	543	6,4%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбообразование в УЛП - сложный многокомпонентный процесс, реализуемый взаимодействием целого ряда факторов. Представленные клинические исследования по проблеме говорят о взаимосвязи морфологии УЛП и риска тромбоза. Однако, сегодня мы все-таки не имеем надежного морфофункционального критерия, который бы позволил выделить группу больных высокого риска тромбоза УЛП. Разработанная классификация морфологии УЛП основана только на результатах МСКТ и/или МРТ.

На данный момент наилучшим способом профилактики тромбоза УЛП, как основного источника тромбоемболий, является назначение АТ, которая позволяет снизить частоту тромбоемболических событий, но, к сожалению, не полностью устранить их. В арсенале мы имеем специальные шкалы, позволяющие рассчитать тромбоемболический риск для конкретного пациента и определить стратегию АТ. Назначая антикоагулянты, важно не забывать, что частота возникновения геморрагических осложнений, в том числе фатальных, при АТ достигает 5,2%.

Частота выявления тромбоза УЛП у пациентов с ФП по литературным данным составляет 15-20%. У остальных 80-85% пациентов тромбообразования в полости ушка не происходит несмотря на то, что примерно половина из этих больных не принимают антикоагулянты, либо принимают их в субтерапевтической дозировке. Памятуя об описанном Р.Вирховым механизме тромбообразования, который включает в себя 3 звена, не исключено, что тромбообразование в ушке ЛП также происходит при сочетанной реализации нескольких механизмов [52]. В такой ситуации можно предполагать, что наряду с анатомическими особенностями УЛП в создании благоприятных условий для тромбообразования свою лепту вносят электрофизиологические характеристики ФП и изменения в системе гемостаза. Мнения о роли дисбаланса в свертывающей системе крови в отношении тромбоза ушка высказывались ранее, и даже был реализован ряд работ по поиску лабораторных маркеров риска тромбоза, который, однако, не определил единого критерия стратификации риска [44]. Комплексная оценка влияния морфофункциональных, электрофизиологических и лабораторных факторов в отношении тромбоза УЛП - тема будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*;2014; 383(9921): 999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3).
2. Wyndham C.R. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Texas Heart Institute Journal*. 2000;27(3):257-67.
3. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 121; e46-e215. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667>. Accessed May 10, 2019.
4. Lip G.Y. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *Journal Thrombosis and Hemostasis*. 2011; 9 (Suppl 1): 344-351. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04302.x>.
5. Thambidorai S.K., Murray R.D., Parakh K. et al. Utility of Transesophageal Echocardiography in Identification of Thrombogenic Milieu in Patients With Atrial Fibrillation (an ACUTE Ancillary Study). *American Journal of Cardiology*. 2005;96:935-941. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.05.051>.
6. Andrade J.G., Macle L., Nattel S. et al. Contemporary Atrial Fibrillation Management: A Comparison of the Current AHA/ACC/HRS, CCS, and ESC Guidelines. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33:965-76. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.002>.
7. Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82:547-555. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.82.5.547>.
8. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y. et al. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7(12):1251-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.08.009>.
9. Naksuk N., Padmanabhan D., Yogeswaran V., Asirvatham S.J. Left Atrial Appendage. *Embryology, Anatomy, Physiology, Arrhythmia and Therapeutic Intervention*. *Journal of American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(4):403-412. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.06.006>.
10. Beinart R., Heist E.K., Newell J.B. et al. Left Atrial Appendage Dimensions Predict the Risk of Stroke/TIA in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(1):10-15. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01854.x>.
11. Taina M., Vanninen R., Hedman M. et al. Left Atrial Appendage Volume Increased in More Than Half of Patients with Cryptogenic Stroke. *PLoS ONE*. 2013;8(11): e79519. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817123/>. Accessed April 10, 2019.
12. Jeong W.K., Choi J.H., Son J.P. et al. Volume and Morphology of Left Atrial Appendage as Determinants of Stroke Subtype in Patients with Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):820-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.12.026>.
13. Wang Y., Di Biase L., Horton R.P. et al. Left Atrial Appendage Studied by Computed Tomography to Help Planning for Appendage Closure Device Placement. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(9):973-82. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x>.
14. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M. et al. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? Results From a Multicenter Study. *Journal of American College of Cardiology*. 2012;60:531-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>.
15. Kimura T., Takatsuki S., Inagawa K. et al. Ana-

- tomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores. *Heart Rhythm*. 2013;10(6):921-5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.01.036>.
16. Anselmino M., Scaglione M., Di Biase L et al. Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:2-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.020>.
17. Korhonen M., Muuronen A., Arponen O et al. Left Atrial Appendage Morphology in Patients with Suspected Cardiogenic Stroke without Known Atrial Fibrillation. *PLoS ONE*; 2015;10(3):e0118822. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118822>. Accessed April 12, 2019.
18. Lee J.M., Seo J., Uhm J.S et al. Why Is Left Atrial Appendage Morphology Related to Strokes? An Analysis of the Flow Velocity and Orifice Size of the Left Atrial Appendage. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(9):922-927. <https://doi.org/10.1111/jce.12710>.
19. Gul E.E., Boles U., Haseeb S et al. Left Atrial Appendage Characteristics in Patients with Persistent Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation (Laapaf Study). *Journal of Atrial Fibrillation*. 2017;9(5). Available at: <http://www.jafib.com/published.php?type=full&id=1526>. Accessed April 20, 2019.
20. Kishima H., Mine T., Takahashi S et al. Morphologic remodeling of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1823-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.06.009>.
21. Lee Y., Park H.C., Lee Y., Kim S.G. Comparison of Morphologic Features and Flow Velocity of the Left Atrial Appendage Among Patients With Atrial Fibrillation Alone, Transient Ischemic Attack, and Cardioembolic Stroke. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(10):1596-1604. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.016>.
22. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G et al. Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study). *Journal of American Society of Echocardiography*. 1999;12:1080-7.
23. Ono K., Iwama M., Kawasaki M et al. Motion of left atrial appendage as a determinant of thrombus formation in patients with a low CHADS2 score receiving warfarin for persistent nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovascular Ultrasound*. 2012;10:50. Available at: <https://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-10-50>. Accessed April 20, 2019.
24. Lee J.M., Shim J., Uhm J S et al. Impact of Increased Orifice Size and Decreased Flow Velocity of Left Atrial Appendage on Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2014;113:963-969. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.058>.
25. Petersen M., Roehrich A., Balzer J et al. Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:539-545. <https://doi.org/10.1093/europace/euu347>.
26. Fukushima K., Fukushima N., Kato K. et al. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17:59-66. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev117>.
27. Алексеевская И.Н., Персидских Ю.А., Корнелюк И.В. и др. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2009;56:20-25. [Alekseevskaya I.N., Persidskikh Yu.A., Kornelyuk I.V. et al. Predictors of the left atrial appendage thrombosis in patients with persistent atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2009;56:20-25 (in Russ.)].
28. Zateyshchikov D.A., Brovkin A.N., Chistiakov D.A., Nosikov V.V. 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. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;30:192-199. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0440-1>.
29. Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г. и др. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца. *Креативная кардиология*. 2017;11(3):262-72. [Golukhova E.Z., Gromova O.I., Arakelyan M.G. et al. Risk factors of left atrial thrombus and/or thromboembolism in patients with nonvalvular, nonischemic atrial fibrillation. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2017;11(3):262-72 (in Russ.)]. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272.
30. Lupercio F., Ruiz J.C., Briceno D.F. et al. Left Atrial Appendage Morphology Assessment for Risk Stratification of Embolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. A Meta-Analysis. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1402-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.042>.
31. Khurram I. M., Dewire J., Mager M. et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:1843-1849. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.09.065.
32. Korhonen M., Parkkonen J., Hedman M. et al. Morphological features of the left atrial appendage in consecutive coronary computed tomography angiography patients with and without atrial fibrillation/*PLoS ONE* 2017 12(3): e0173703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173703>.
33. Kelly F. R., Hull R. A., Arrey-Mbi T.B. et al. Left atrial appendage morphology and risk of stroke following pulmonary vein isolation for drug-refractory atrial fibrillation in low CHA2DS2Vasc risk patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17:70. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0504-7>.
34. Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;10:275-444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
35. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisa-

- tion (ESO). *European Heart Journal*. 2016;3:2893-2962. <https://doi.org/10.1093/ehjcts/ezw313>.
36. Seidl K., Rameken M., Drögemüller A., Vater M. Embolic Events in Patients With Atrial Fibrillation and Effective Anticoagulation: Value of Transesophageal Echocardiography to Guide Direct-Current Cardioversion. Final Results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *American College of Cardiology*. 2002;39:1436-42. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01785-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01785-0).
37. Scherr D., Dalal D., Chilukuri K. et al. Incidence and Predictors of Left Atrial Thrombus Prior to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(4):379-84. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x>
38. Wallace T.W., Atwater B.D., Daubert J.P. et al. Prevalence and Clinical Characteristics Associated With Left Atrial Appendage Thrombus in Fully Anticoagulated Patients Undergoing Catheter-Directed Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(8):849-52. 2010 <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x>.
39. Mitamura H., Nagai T., Watanabe A. et al. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report. *Journal of Arrhythmia*. 2015; 31(4):226-231. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2014.12.010>.
40. Zylla M.M., Pohlmeier M., Hess A. et al. Prevalence of Intracardiac Thrombi Under Phenprocoumon, Direct Oral Anticoagulants (Dabigatran and Rivaroxaban), and Bridging Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Flutter. *American Journal of Cardiology*. 2015;115:635-640. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.016>.
41. Frenkel D., D'Amato S., Al-Kazaz M. et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography. A Comparison of Continuous Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Versus Warfarin Therapy in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(3):295-303. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.004>.
42. Da Costa A. D., Delolme C., Guichard J.B. et al. Comparison of Prevalence and Management of Left-Atrial Appendage Thrombi under Old and New Anticoagulants Prior to Left-Atrial Catheter Ablation. *American Heart Journal*. 2017;193:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.07.016>.
43. Kawabata M., Goya M., Sasaki T. et al. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circulation Journal*. 2017;81(5):645-651. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1089>.
44. Wyrembak J., Campbell K.B., Steinberg B.A. et al. Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated with Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Prior to Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(7):1017-1022. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.12.008>.
45. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.008>.
46. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34(4):545-7. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0747-1>.
47. Hammerstingl C., Pöttsch B., Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;109:583-584. doi: 10.1160/TH12-11-0821.
48. Takasugi J., Yamagami H., Okata T. et al. Dissolution of the Left Atrial Appendage Thrombus with Rivaroxaban Therapy. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;36:322-323. <https://doi.org/10.1159/000354315>.
49. Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H. et al. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thrombosis Journal*. 2013;11:26. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-26>.
50. Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю., Белокурова А.В., Ярославская Е.И. Прямые оральные антикоагулянты при тромбозе левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2018;91:60-63 [Rychkov A.Yu., Hor'kova N.Yu., Belokurova A.V., Yaroslavskaya E.I. Direct oral anticoagulants in the left atrial appendage thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2018;91:60-63 (In Russ)].
51. Lip G.Y.H., Hammerstingl C, Marin F. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *American Heart Journal*. 2016;178:126-34. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.007>.
52. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4).