

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-1-5-11>

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В УШКЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ
ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ

Ю.С.Кривошеев¹, С.З.Чуков², Д.С.Мкртычев², Д.И.Башта¹, Н.А.Тихонова¹,
Л.И.Виленский¹, В.Н.Колесников¹, А.Б.Романов³

¹ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», Ставрополь,

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина»

МЗ РФ, Новосибирск

Введение. Наиболее грозным осложнением фибрилляции предсердий (ФП) является тромбоэмболический синдром. Основным источником тромбообразования при ФП является ушко левого предсердия (УЛП). Увеличение объема УЛП, форма УЛП являются независимыми факторами риска тромбообразования в ушке.

Цель. Оценить частоты выявления макро- и микротромбов в УЛП в зависимости от его анатомической формы по данным аутопсии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 85 человеческих сердцах. Размеры УЛП измеряли в трех проекциях, оценивали форму УЛП в соответствии с классификацией Wang et al., изучали содержимое полости ушка. Патогистологическую оценку срезов проводили в условиях окрашивания гематоксилином-эозином.

Результаты. При макроскопическом исследовании тромб в просвете УЛП обнаружен в 4 случаях. Микротромбы на эндотелии ушка верифицированы в 46 (54,1%) случаях. Не выявлено статистически значимых различий в частоте обнаружения микротромбов в зависимости от морфологического типа УЛП ($p=0,3$) с тенденцией наиболее частого обнаружения микротромбов при форме ушка «куриное крыло» (65,2% ушек данной морфологии). Анализ нозологий, которыми страдали умершие при жизни показал, что в 54,3% случаев микротромбы в УЛП обнаруживались при отсутствии в анамнезе ФП. Среди всех больных с ОНМК и выявленными микротромбами на эндотелии ушка ФП наблюдалась только в 16 (45,7%) случаях.

Заключение. Не выявлено статистически значимых различий в частоте обнаружения микротромбов в УЛП в зависимости от морфологической формы ушка. Вероятно, существует общность морфофункциональных изменений в патогенезе тромбоза УЛП вне прямой зависимости от наличия, либо отсутствия ФП. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения, либо опровержения данного предположения.

Ключевые слова: ушко левого предсердия, тромбоз ушка левого предсердия, аутопсия сердца, фибрилляция предсердий

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Рукопись получена: 06.12.2019 **Рецензии получены:** 06.01.2020 **Принята к публикации:** 09.03.2020

Ответственный за переписку: Кривошеев Юрий Сергеевич, E-mail: littleredok@rambler.ru

Для цитирования: Кривошеев ЮС, Чуков СЗ, Мкртычев ДС, Башта ДИ, Тихонова НА, Виленский ЛИ, Колесников ВН, Романов АБ. Взгляд на проблему тромбообразования в ушке левого предсердия по данным аутопсии. *Вестник аритмологии*. 2020; 27(1): 5-11. DOI: 10.35336/VA-2020-1-5-11.

VIEW ON THE LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS ON THE HEART AUTOPSY

Y.S.Krivosheev¹, S.Z.Chukov², D.S.Mkrtychev², D.I.Bashta¹, N.A.Tikhonova¹,
L.I.Vilenskiy¹, V.N.Kolesnikov¹, A.B.Romanov³

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

Introduction. Thromboembolic syndrome is a dangerous complication of atrial fibrillation (AF). Left atrial appendage (LAA) is the most frequent location of the thrombus formation in AF. Enlargement of the LAA, special anatomical forms of the appendage are accepted as a risk factors of the LAA thrombosis.

Aim: to assess the revealing macro-/microthrombosis LAA in dependence of the morphological form of the appendage in autopsy.

Methods. 85 cadaveric hearts were investigated. LAA was measured in three dimensions, the anatomical form of the LAA were estimated by Wang et al. classification. Histological investigation of the LAA slices was made in Hematoxylin Eosin colouring.

Results. Macrothrombosis was revealed in 4 LAA. Microthrombus in the LAA were revealed in 46 (54,1%) specimens. We did not find statistical significance between frequency micro thrombosis of the LAA and morphology of the

appendage ($p = 0,3$) with the trend to revealing more microthrombus in anatomic form of the LAA «chicken wing» (65% of this morphological type). Analysis of the diseases died patients showed absence AF in 54,3% cases of the LAA microthrombosis group. AF was diagnosed only in 16 (45,7%) cases in stroke group with revealed micro thrombosis in the LAA.

Conclusion. The investigation did not show statistical significance between the anatomical form of LAA and revealing of appendage microthrombosis. Possibly, there is a common pathomorphological process of the LAA thrombosis independence of the AF presence. Further trials are needed to confirm this consumption.

Keywords: left atrial appendage, left atrial appendage thrombosis, heart autopsy, atrial fibrillation

Conflict of Interest: nothing to declare

Received: 06.12.2019 **Revision Received:** 06.01.2020 **Accepted:** 09.03.2020

Corresponding author: Krivosheev Yury, E-mail: littleredok@rambler.ru

For citation: Krivosheev YS, Chukov SZ, Mkrtychev DI, Bashta DI, Tikhonova NA, Vilenskiy LI, Kolesnikov VN, Romanov AB. View on the left atrial appendage thrombosis on the heart autopsy. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(1): 5-11. DOI: 10.35336/VA-2020-1-5-11.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) - одна из наиболее тяжелых патологий в группе сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующаяся высокими показателями инвалидизации и смертности [1]. В преобладающем большинстве случаев развитие ишемического инсульта обусловлено стенозирующим или окклюзирующим атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий. Однако приблизительно в 25-30% случаев сосудистая неврологическая катастрофа происходит по эмболическому механизму [2]. Как было продемонстрировано в клинических исследованиях, тромбоемболический инсульт практически всегда ассоциирован с наличием фибрилляции предсердий (ФП) [1, 3]. По этой причине детальное изучение патогенетических механизмов и предикторов развития данного типа ОНМК проводилась у пациентов, страдающих ФП.

В процессе поиска первоисточника тромбообразования при ФП было установлено, что основным местом формирования тромбов является ушко левого предсердия (УЛП) [4]. Назначение антикоагулянтной терапии снижает риск развития ишемического инсульта. Однако в ряде случаев тромбоз УЛП обнаруживается даже при регулярном приеме антикоагулянтов [5, 6]. В процессе изучения причин тромбоза УЛП при ФП было выявлено, что увеличение объема УЛП, замедление скорости кровотока в нем являются независимыми факторами риска тромбоза [7-10]. Группой исследователей под руководством L.Di Biase и A.Natale была разработана классификация морфологических форм УЛП, применение которой у пациентов с ФП, перенесших инсульт, позволило определить анатомический тип ушка, сопряженный с высоким риском развития ОНМК [12, 13]. Однако при дальнейшем применении выявленных факторов риска были получены противоречивые данные, что не позволило создать единую систему стратификации риска тромбообразования в УЛП [14, 15]. Более того, были описаны случаи развития тромбоемболического инсульта у пациентов без верифицированной ФП [16].

Известно, что тромбообразование в просвете сосуда происходит при реализации трех патогенетических звеньев, известных как триада Вирхова: снижении скорости кровотока (стаз крови), гиперкоагуляции (повышение свертывающего потенциала крови) и нарушении функции эндотелия [17]. В связи с этим, нами сделано предположение о том, что наряду с наличием ФП, увеличением объема полости УЛП и изменением характера кровотока в нем, морфофункциональные изменения эндотелиальной выстилки ушка с формированием первичных микротромбов могут играть важную роль в процессе тромбообразования. Изучению частоты обнаружения микротромбов на поверхности эндотелия УЛП во взаимосвязи с анатомической формой ушка посвящена настоящая работа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на сердцах, полученных при патологоанатомическом вскрытии пациентов, умерших ненасильственной смертью в ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» и ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3». Набор секционного материала проводился без учета нозологической патологии. После вскрытия полости пери-

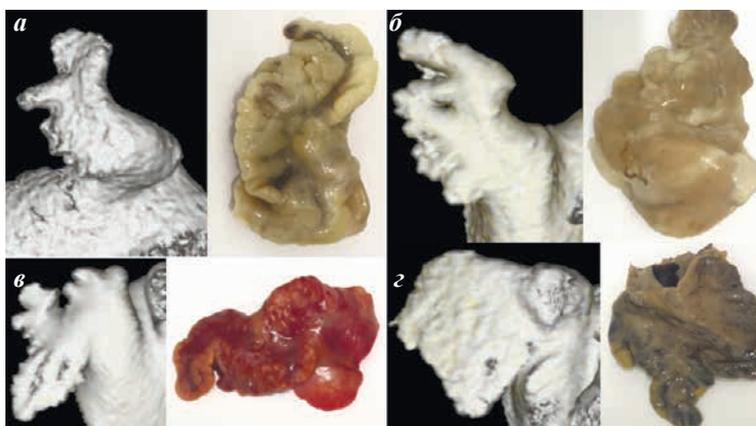


Рис. 1. Морфологические типы ушка левого предсердия по данным мультиспиральной компьютерной томографии и аутопсии: а - «сачок»; б - «кактус»; в - «куриное крыло»; г - «капуста».

карда и извлечения сердца проводили изучение ушка левого предсердия с оценкой его формы в соответствии с классификацией, предложенной Y.Wang et al., основанной на прижизненной оценке морфологии УЛП по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), либо магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [12]. Далее ушко измерялось в трёх проекциях, отмечалось состояние полости (наличие жидкой крови, посмертных кровяных сгустков, тромбов). Для последующей гистологической оценки УЛП целиком фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего подвергали стандартной гистологической обработке с получением парафиновых срезов толщиной 5 мкм. Патогистологическую оценку срезов проводили в условиях окрашивания гематоксилином-эозином. Критерием обнаружения тромбов при микроскопическом исследовании являлось выявление форменных элементов крови и нитей фибрина с характерным послойным распределением. Доказательством прижизненного образования тромбов являлось обнаружение характерного соотношения форменных элементов крови и фибрина. При микроскопической оценке прижизненное образование микротромбов подтверждалось обнаружением их плотной фиксации к поверхности эндотелия УЛП (микротромбы, образовавшиеся после смерти, не были фиксированы к эндотелию).

Результаты выполненной работы представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Количественные переменные сравнивались с помощью критерия Крускала-Уоллиса, качественные переменные - с помощью критерия χ^2 . Для оценки взаимосвязи между

одной и более непрерывными или категориальными переменными и риском микротромбообразования в УЛП применялся регрессионный анализ Кокса. Все представленные значения p были основаны на двустороннем тесте и значение $p < 0,05$ считалось достоверным. Статистические расчеты проводились с помощью программы STATISTICA (версия 13.3, Чикаго, Иллинойс, США).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование выполнено на 85 сердцах. Средняя длина УЛП составила $4,3 \pm 0,8$ см, ширина - $2,8 \pm 0,5$ см, высота - $0,5 \pm 0,1$ см. При анализе анатомической формы УЛП выявлено полное соответствие классификации, предложенной Y.Wang et al. (рис. 1). Согласно ей, морфологические типы УЛП распределились следующим образом: «куриное крыло» - 23 (27,1%), «кактус» - 13 (15,2%), «сачок» - 30 (35,3%), «цветная капуста» - 19 (22,4%). Статистических значимых различий в размерах УЛП в зависимости от морфологического типа выявлено не было (табл. 1).

При макроскопической визуальной оценке тромб в просвете УЛП был обнаружен в 4 (4,7%) случаях, по одному в каждой из анатомических форм УЛП. Микроскопическое исследование гистологических срезов выявило признаки пристеночного тромбоза в 46 ушках (54,1%). На рис. 2 представлена частота обнаружения микротромбов в зависимости от анатомического типа УЛП. Как видно на диаграмме, при морфологических типах УЛП «сачок», «цветная капуста», «кактус» микротромбы на поверхности эндотелия обнаруживались приблизительно в 50% случаев с преобладанием выявления микротромбов при анатомическом типе «куриное крыло» (65,2% образцов). Однако статистический анализ не выявил значимой разницы в частоте выявления микротромбов в зависимости от анатомического типа УЛП ($p=0,3$) при имеющейся тенденции более частого обнаружения микротромбоза УЛП в форме «куриного крыла». Анализ планиметрических размеров УЛП в зависимости от анатомического типа ушка и наличия признаков микротромбообразования также не продемонстрировал статистически значимых различий ($p=0,7$).

Таблица 1.

Планиметрические размеры УЛП в зависимости от морфологического типа

Форма ушка	n (%)	Ширина, см	Длина, см	Высота, см
«Куриное крыло»	23 (27,1%)	$2,9 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,1$
«Цветная капуста»	19 (22,4%)	$3,0 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,2$
«Сачок»	30 (35,3%)	$2,6 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,1$
«Кактус»	13 (15,2%)	$2,9 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,1$
	85 (100%)	$p=0,06$	$p=0,08$	$p=0,6$

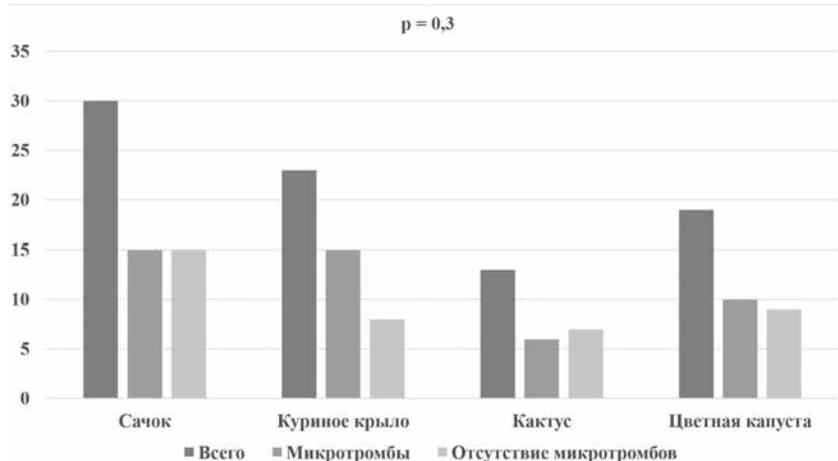


Рис. 2. Частота обнаружения микротромбов на поверхности эндотелия в зависимости от морфологического типа УЛП.

По завершению патологоанатомического этапа мы дополнительно провели анализ заболеваний, которыми страдали умершие при жизни (табл. 2). Также были проанализированы дополнительные факторы риска тромбообразования (табл. 3). У всех 85 больных летальный исход наступил в результате неблагоприятного течения основного заболевания. Практически у всех пациентов (44 из 46 случаев) с выявленными признаками микротромбоза УЛП была диагностирована патология

сердечно-сосудистой системы: в 26 случаев регистрировалось ОНМК, у 17 пациентов был верифицирован острый инфаркт миокарда, 1 пациент страдал миокардитом. В 1 случае микротромбы в УЛП были обнаружены при тяжелом течении внебольничной пневмонии и у 1 больного с перитонитом и полиорганной недостаточностью на фоне острого венозного мезентериального тромбоза.

ФП в группе выявленных микротромбов ушка наблюдалась только у 21 (45,6%) пациента. Важно отметить, что из 35 больных с ОНМК, наличие ФП диагностировалось только в 16 случаях (45,7%), в то время как у остальных 19 пациентов, умерших от инсульта, данный вид нарушения ритма сердца при жизни не регистрировался. Таким образом, у 54,3% больных, погибших от мозговой катастрофы, при микроскопическом анализе на поверхности эндотелия ушка были обнаружены микротромбы при отсутствии ФП в анамнезе. При этом, из группы пациентов с верифицированной ФП у 4 умерших (16%) как при макроскопической оценке, так и по данным микроскопии тромбов на поверхности эндотелия УЛП выявлено не было.

В табл. 3 представлена частота обнаружения микротромбов на поверхности эндотелия УЛП при наличии дополнительных факторов тромбообразования. По результатам многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса наличие ФП, артериальной гипертензии повышали риск микротромбообразования в УЛП, в то время как проведение адекватной антикоагулянтной терапии на госпитальном этапе снижало риск обнаружения микротромбов в ушке (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование в очередной раз подтвердило сложность и многокомпонентность процесса тромбообразования в УЛП. Как известно, в 90% случаев кардиоэмболических инсультов источником тромбов является УЛП [15]. Основной нозологической формой, сопряженной с высоким риском тромбоза УЛП, считается ФП. Частота обнаружения тромбов в просвете УЛП при данном виде нарушения ритма сердца колеблется в пределах 8-23% [18, 19]. В связи с этим, предшествующие патологоанатомические исследования по изучению морфологических особенностей тромбоза УЛП проводились на сердцах пациентов, страдавших при жизни ФП.

Так, в работе N.Masawa et al. представлены результаты аутопсии 31 пациента с ФП, умерших от тромбоза эмболического инсульта [20]. При макроскопической оценке тромб в по-

лости УЛП был обнаружен в 33,3% случаев, в то время как микроскопическое исследование срезов УЛП выявило микротромбы в 81% образцов. В преобладающем большинстве случаев регистрировались как пристеночные, так и интрамуральные тромбы. Детальный анализ тканей УЛП, выполненный авторами, показал наличие эдематозно-фиброзного утолщения стенки с мелкими и крупными гранулематозными включениями, формирующими «морщинистость» эндотелиальной выстилки. Эти изменения были названы в публикации как «шероховатый» эндокард. Статистический анализ данных продемонстрировал положительную корреляционную связь между наличием «шероховатого» эндокарда и обнаружением тромбов на поверхности эндотелия УЛП ($p < 0,001$).

K.Yamajia et al., детально изучив сердца 76 пациентов, умерших от кардиоэмболического инсульта, показали, что при наличии ФП в 66,7% случаев в УЛП обнаруживаются эмболоопасные тромбы [21]. В работе T.Saito et al. представлены результаты патогистологического исследования 56 ушек ЛП, иссеченных при оперативном лечении патологии митрального клапана у пациентов с клапанной ФП. По данным авторов в 86% случаев были верифицированы интрамуральные

Таблица 2.

Основная соматическая патология, которой при жизни страдали пациенты

Нозология	Количество пациентов	Обнаружение микротромба
Острый инфаркт миокарда	24	17
Острый миокардит	1	1
Острый мезентериальный тромбоз	2	1
Синдром Лериша*	1	0
Ишемический инсульт	33	25
Геморрагический инсульт	2	1
Субарахноидальное кровоизлияние	2	0
Паразитарная киста печени**	1	0
Внебольничная пневмония	3	1
Абсцесс поддиафрагмального пространства	1	0
Гепатоцеллюлярная карцинома	1	0
Лимфома	1	0
Аденокарцинома мочевого пузыря	2	0
Карцинома желчного пузыря	1	0
Аденокарцинома прямой кишки	1	0
Рак лёгкого	1	0
Системный васкулит	1	0
Диссеминированное поражение лёгких	1	0
Саркоидоз	1	0
Панкреонекроз, перитонит	2	0
Эмпиема плевры	1	0
Дивертикулярная болезнь, перитонит	1	0
Цирроз печени	1	0

Примечание, где * - с тромбозом правой общей подвздошной артерии, ** - с формированием абсцесса печени

тромбы, и в 35% образцов наряду с внутрисстеночными тромбами наблюдались микротромбы на поверхности эндотелия УЛП [22]. Необходимо отметить, что ни в одном из представленных исследований при патоморфологическом анализе не изучалась взаимосвязь частоты обнаружения тромбоза и морфологического типа УЛП.

В настоящей работе тромб в просвете УЛП при макроскопической оценке был обнаружен только в 4,7% случаях (n=4), в то время как микроскопическое исследование поверхности эндотелия ушка выявило микротромбы в 54,1% (n=46) образцов. Дополнительный анализ основной патологии, которой страдали умершие, показал, что лишь в 45,7% случаев наличие микротромбов на эндотелии ушка ассоциировалось с ФП. То есть, более чем в половине случаев микротромбообразование в УЛП происходило при отсутствии такого фактора риска тромбоза, как ФП.

При изучении вопроса прижизненной антикоагулянтной терапии было установлено, что в период стационарного лечения преобладающее большинство

пациентов (n=70, 82,4%) принимали антикоагулянтные препараты. Из них 19 больным (27,1%) проводилась терапия в лечебной дозировке, в то время как 51 пациент (72,5%) получали антикоагулянты в профилактическом режиме.

В настоящей работе частота встречаемости морфологических типов УЛП (по классификации Y.Wang et al.) имеет распределение схожее с данными, представленными в других публикациях [23, 24]. Помимо классического морфологического анализа нами был впервые выполнен поиск взаимосвязи между анатомическим типом УЛП и обнаружением микротромбов в ушке. Анализ полученных результатов не продемонстрировал статистически значимых различий в частоте обнаружения микротромбов на эндотелии УЛП в зависимости от его морфологического типа, что, вполне возможно, обусловлено небольшим объемом выборки. Для подтверждения достоверности полученных результатов настоящей работы необходимо проведение дальнейших исследований.

Таблица 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы, влияющие на риск тромбообразования

	Количество пациентов	Обнаружение микротромба
Фибрилляция предсердий	25	21
Гипертоническая болезнь	66	39
Сахарный диабет	13	5
ХСН ПА	51	29
ХСН ПБ	19	14
Избыточная масса тела	22	11
ДВС-синдром	4	2
Полиорганная недостаточность	16	9
Прием антикоагулянтов*	12	5
Прием антикоагулянтов**	70	36

Примечание, где ХСН - хроническая сердечная недостаточность, * - на догоспитальном этапе, ** - на госпитальном этапе

В настоящем исследовании проведена оценка частоты обнаружения микротромбов на поверхности эндотелия УЛП в зависимости от морфологического типа ушка. По результатам работы установлено:

1. частота обнаружения микротромбов на эндотелиальной выстилке УЛП составила 54,1%;
2. не выявлены статистически значимые различия в частоте обнаружения микротромбов на эндотелии УЛП в зависимости от морфологического типа УЛП с тенденцией наиболее частого обнаружения микротромбоза ушка при анатомическом типе «куриное крыло»;
3. в 54,3% случаев образование микротромбов на поверхности эндотелия зарегистрировано при отсутствии ФП в анамнезе;
4. подтверждено полное соответствие анатомических типов УЛП прижизненной классификации форм ушек ЛП по Y.Wang et al. (основанной на данных МСКТ/МРТ сердца).

Таблица 4.

Результаты оценки влияния переменных на риск микротромбообразования в ушке ЛП

	Вероятность риска	Доверительный интервал	P
Фибрилляция предсердий	2,81	1,03-7,65	0,04
Артериальная гипертензия	2,87	1,0-8,3	0,05
Сахарный диабет	0,87	0,55-1,78	0,65
ХСН ПА	0,75	0,27-2,13	0,59
ХСН ПБ	1,26	0,39-4,1	0,7
Избыточная масса тела	0,54	0,11-2,57	0,44
ДВС синдром	0,99	0,16-5,93	0,99
Полиорганная недостаточность	1,42	0,25-8,01	0,69
Антикоагулянтная терапия*	0,35	0,12-1,0	0,05

Примечание, где ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание, * - на госпитальном этапе

Настоящее исследование продемонстрировало высокую частоту микротромбообразования на поверхности эндотелия УЛП у умерших, страдавших при жизни различными видами сердечно-сосудистой патологии. Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между обнаружением микротромбов в УЛП, морфологическим типом УЛП, а также присутствием ФП позволяет предполагать, что ФП и анатомическая форма играют не первостепенную роль в патогенезе тромбоза УЛП. Результаты данной работы говорят о существовании некоторой общности морфофункциональных изменений в патогенезе тромбоза ушка ЛП вне прямой зависимости от на-

личия, либо отсутствия ФП. Планируемое проведение дальнейшего детального гистологического исследования полученного материала позволит подтвердить, либо опровергнуть данное предположение.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на небольшой группе пациентов. Набор материала проводился без первичного учета нозологических форм, что обу-

словило формирование разнородной по характеру клинических патологий группы. Гистологический анализ обнаруженных микротромбов, а также срезов стенки УЛП в месте фиксации тромбов продолжается в настоящий момент. Его результаты будут опубликованы позднее.

Исследование проведено в соответствии с требованиями ГОСТ Р от 02.12.2009 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics - 2019 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139: e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Telman G, Kouperberg E, Sprecher E, Yarnitsky D. Distribution of etiologies in patients above and below age 45 with first-ever ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2008;117(5): 311-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00953.x
3. Lip GY. 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>
4. Di Biase L, Natale A, Romero J. Thrombogenic and arrhythmogenic roles of the left atrial appendage in atrial fibrillation. Clinical implications. *Circulation*. 2018;138: 2036-2050. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034187
5. Zylla MM, 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.016
6. Рычков АЮ, Хорькова НЮ, Белокурова АВ, Ярославская ЕИ. Прямые оральные антикоагулянты при тромбозе левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2018;91: 60-63 [Rychkov AYu, Hor'kova NYu, Belokurova AV, Yaroslavskaya EI. Direct oral anticoagulants in the left atrial appendage thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2018;91: 60-63 (In Russ)].
7. 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>
8. 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.
9. Lee JM, Shim J, Uhm JS, 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>
10. Голухова ЕЗ, Громова ОИ, Аракелян МГ 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 EZ, Gromova OI, Arakelyan MG, 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
11. Naksuk N, Padmanabhan D, Yogeswaran V, Asirvatham SJ. 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>
12. Wang Y, Di Biase L, Horton RP, 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>
13. 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>
14. Khurram IM, 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
15. 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. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173703>
16. 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.
17. Watson T, Shantsila E, Lip GY. 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)
18. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82:547-555. <http://dx.doi.org/10.1136/>

hrt.82.5.547

19. 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>

20. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, et al. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Archiv A Pathol. Anat.* 1993;422: 67-71. doi: 10.1007/bf01605135

21. Yamajia K, Fujimoto S, Yutanic C, et al. Is the site of thrombus formation in the left atrial appendage associated with the risk of cerebral embolism? *Cardiology*. 2002;97:

104-110. doi: 10.1159/000057681

22. Saito T, Tamura K, Uchida D, et al. Histopathological evaluation of left atrial appendage thrombogenesis removed during surgery for atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2007;153(4): 704-711. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.036

23. Üçerler H, İkiz ZA, Özgür T. Human left atrial appendage anatomy and overview of its clinical significance. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(6): 566-72. doi: 10.5152/akd.2013.181.

24. Panyawongkhanit M, Fuktongphan P, Chentanez V. Morphometric study of the left atrial appendage related to closure device deployment: A cadaveric study in Thai population. *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;4: 1-13. doi: 10.5603/FM.a2019.0066