

БАЖЕНОВ Николай Дмитриевич

**ТРОМБОЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ:
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
И ЛЕЧЕНИЯ, ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Мазур Евгений Станиславович**

Официальные оппоненты:

Михин Вадим Петрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, заведующий кафедрой

Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2023 года в ___ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное устойчивое нарушение сердечного ритма, клиническое значение которого в значительной мере связано с риском развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь, кардиоэмболического инсульта [Мареев Ю.В. и соавт., 2022; Аракелян М.Г. и соавт., 2021]. Источником тромбоэмболии чаще всего становится ушко левого предсердия [Cresti A. et al., 2019], а единственным эффективным методом профилактики является адекватная антикоагулянтная терапия (АКТ), показанием к назначению которой служит высокая оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Таким образом, вопрос о профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с пароксизмальной и постоянной формой ФП можно считать решенным. Иначе обстоит дело с профилактикой инсульта у больных персистирующей ФП, которая предполагает проведение кардиоверсии, многократно повышающей риск развития тромбоэмболических осложнений. По данным A.L. Klein et al. (2001), у больных неклапанной ФП, не получающих АКТ, риск развития инсульта в течение первой недели после кардиоверсии возрастает в 50 раз.

Современные рекомендации по диагностике и лечению ФП предлагают два варианта профилактики посткардиоверсионных тромбоэмболических осложнений при продолжительности пароксизма более 48 часов: проведение перед кардиоверсией трехнедельной АКТ или выполнение перед кардиоверсией чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) для исключения противопоказаний к восстановлению синусового ритма. Выбор варианта ведения пациента оставлен на усмотрение лечащего врача, поскольку отсутствует доказательная база, позволяющая разработать обоснованные рекомендации по подготовке к кардиоверсии больных персистирующей ФП. Это делает актуальным продолжение исследований, направленных на выявление предикторов тромбоза УЛП у готовящихся к кардиоверсии больных персистирующей ФП.

Поиск надежных предикторов тромбоза УЛП невозможен без ясного понимания причин и механизмов его развития. В многочисленных исследованиях показано, что главной причиной развития тромбоза служит снижение скорости

изгнания крови из УЛП, вызванное выпадением систолической функции предсердий, а единственным эффективным методом его профилактики и лечения является антикоагулянтная терапия [Аракелян М.Г. и соавт., 2021]. Роль третьего компонента триады Вирхова – повреждения эндотелия (в случае предсердного тромбоза – эндокарда) – в развитии тромбоза УЛП практически не изучена. Между тем, пандемия COVID-19 показала, что вирусная инфекция может осложняться как сосудистыми, так и внутрисердечными тромбозами. В частности, персистенция в миокарде левого желудочка вируса SARS-CoV-2 способна привести к развитию миокардита и пристеночному тромбозу [Благова О.В. и соавт., 2021].

Вирусное воспаление – не единственная потенциальная причина повреждения эндокарда и развития пристеночного тромбоза. Так, имеются данные о роли избыточного отложения эпикардального жира в развитии воспалительного повреждения и фиброза миокарда левого предсердия, создающих предпосылки для возникновения ФП [Naemers P. et al., 2017]. Вопрос о роли эпикардального ожирения в развитии тромбоза УЛП остается открытым и требует изучения.

Весьма актуальным является и вопрос о тактике ведения пациентов с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП. Согласно действующим рекомендациям [Аракелян М.Г. и соавт., 2021], в таких случаях следует отложить планируемую кардиоверсию как минимум на 3 недели, в течение которых пациент должен получать адекватную АКТ. Перед кардиоверсией следует рассмотреть вопрос о проведении повторной ЧП-ЭхоКГ для подтверждения растворения тромба. Необходимость повторного исследования объясняется тем, что прием антикоагулянтов не гарантирует растворения выявленного тромба. Так, в исследовании X-TRA растворение тромба через 6 недель терапии ривароксабаном было констатировано лишь у 22 (41,5 %) из 53 включенных в исследование пациентов [Lip G.Y. et al., 2016].

Однако ряд вопросов, возникающих при выявлении у больного с персистирующей ФП тромба в УЛП, в настоящее время не регламентированы. Во-первых, отсутствуют рекомендации по коррекции АКТ в случае выявления предсердного тромбоза. В каких случаях следует сменить ранее назначенный антикоагулянт или его дозировку, а в каких – продолжить уже начатое лечение? Во-вторых, не опре-

делены оптимальные сроки проведения повторной ЧП-ЭхоКГ, позволяющие ожидать растворения большинства выявленных тромбов. В-третьих, не ясно, что следует делать в случае сохранения тромба при повторном исследовании: окончательно отказаться от восстановления синусового ритма или продолжать чреспищеводные исследования до тех пор, пока тромб не будет растворен? Нет ответа и на еще один практически важный вопрос: снижается ли риск развития тромбоэмболических осложнений после растворения тромба в УЛП?

Несмотря на достаточно большое число исследований, посвященных изучению лизиса предсердных тромбов на фоне АКГ [Кропачева Е.С., 2020; Melillo E. et al., 2019], информации для принятия детальных рекомендаций по ведению больных с выявленным предсердным тромбозом пока недостаточно, что делает актуальным продолжение исследований в данном направлении [Mumoli N., 2020].

Степень разработанности. К настоящему времени выполнено достаточно много исследований, имевших своей целью выявление предикторов тромбоза УЛП у больных ФП. В ряде работ была выявлена статистически значимая связь между оценкой риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и риском предсердного тромбоза [Wyrembak J. et al., 2017; Leo L.A. et al., 2019], однако в целом эта шкала оказалась недостаточно информативной для прогнозирования тромбоза УЛП [Заиграев И.А., Явелов И.С., 2020]. Многочисленные попытки модифицировать шкалу CHA₂DS₂-VASc за счет добавления в нее дополнительных предикторов не привели к кардинальному повышению ее прогностических возможностей в отношении тромбоза УЛП [Новикова Н.А. и соавт., 2019; Kapłon-Cieślicka A. et al., 2019]. В связи с этим активно изучается возможность использования в качестве предикторов тромбоза УЛП результатов инструментальных и лабораторных исследований, в частности, предложена оригинальная шкала, включающая в качестве предикторов тромбоза УЛП объем левого предсердия, уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в крови и фракцию выброса левого желудочка [Nishikii-Tachibana M. et al., 2015]. Связь тромбоза УЛП с содержанием в крови МНУП выявлена и в целом ряде других исследований [Kawabata M. et al., 2017; Y. Ochiuni et al., 2015]. Предикторами тромбоза УЛП могут служить также давление

наполнения левого желудочка [Doukky R. et al., 2016], индекс объема левого предсердия и его отношение к фракции выброса левого желудочка [Doukky R. et al., 2013], а также снижение глобальной пиковой деформации левого предсердия [Kur-zawski J. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020]. Несмотря на большой объем проведенных исследований, до сих пор не создано шкалы предикторов предсердного тромбоза, позволяющей оценить вероятность выявления тромба при ЧП-ЭхоКГ подобно тому, как шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет оценить вероятность развития инсульта.

Следует отметить, что на сегодняшний день практически не изучен вопрос о роли эпикардального ожирения в развитии тромбоза УЛП. Между тем показано, что избыточное отложение эпикардального жира ассоциируется с повышением риска кардиоэмболического инсульта [Cosansu K., Yilmaz S., 2020], причиной которого у больных ФП чаще всего становится тромбоз УЛП. Эпикардальный жир продуцирует большое количество биологически активных веществ [Григорян С.В. и соавт., 2018; Mazurek T. et al., 2014], оказывающих местное провоспалительное действие на миокард и, возможно, на эндокард предсердий, способствуя тем самым развитию тромбоза УЛП. Однако этот аспект предсердного тромбогенеза в настоящее время находится вне зоны активного внимания исследователей.

О поражении эндокарда, как возможной причине тромбоза УЛП, свидетельствуют результаты ряда исследований, выполненных в период пандемии COVID-19. Было показано, что COVID-19 может стать причиной развития тромбоза не только в острую фазу болезни [Cui S. et al, 2020; Klok F.A. et al., 2020], но и по прошествии достаточно большого времени после инфицирования [Fan B.E. et al., 2021], причем развитие внутрисердечного тромбоза может быть связано с длительной персистенцией вируса SARS-Cov-2 в миокарде и эндокарде левого желудочка [Благова О.В. и соавт., 2021]. Роль коронавирусной инфекции в развитии тромбоза УЛП у больных ФП практически не изучена, однако показано, что COVID-19 может провоцировать нарушения сердечного ритма [Арутюнов Г.П. и др., 2021; Подзолков В.И. и соавт., 2022; E.J. Coromilas et al., 2021] и ассоции-

руется с частым развитием ишемических инсультов при критическом течении заболевания (Zhang Y. et al., 2020/; Klok F.A. et al., 2020).

Возможность использования антикоагулянтов для растворения тромбов в УЛП продемонстрирована в целом ряде исследований [Hwang J.J. et al., 1993; Scardi S. et al., 1997], однако оптимальные сроки лечения до сих пор не определены [Заиграев И.А., Явелов, И.С. 2020; Кропачева Е.С., 2020; Melillo E. et al., 2019]. В литературе представлены данные о растворении 90 % тромбов через 4 недели лечения варфарином [Saeed M. et al., 2006] и данные о растворении 43,7 % тромбов через год лечения антагонистами витамина К [Кропачева Е.С. и соавт., 2004]. Появление прямых оральных антикоагулянтов поставило вопрос о сравнении их эффективности, как средства лечения предсердного тромбоза, с эффективностью традиционно используемого варфариана. Результаты выполненных исследований оказались достаточно противоречивыми. По данным исследования X-TRA и анализа регистра CLOT-AF, через 6–8 недель приема ривароксабана полное исчезновение тромба констатировано в 41,5 % случаев, а через 3–12 недель лечения варфарином в 62,5 % случаев [Lip G.Y. et al., 2016]. По данным другого исследования, частота растворения тромба при использовании ПОАК и варфариана не различается, и через 67 дней лечения составляет соответственно 77 и 74 % [Hussain A. et al., 2019]. Не выявлено различий в эффективности ПОАК и варфариана и в ряде других исследований [Мазур В.В. и др., 2015; Niku A.D. et al., 2019]. Обсуждая эффективность АКТ у больных ФП, участники дельфийской панельной дискуссии пришли к выводу, что информации для принятия детальных рекомендаций по ведению больных с выявленным предсердным тромбозом пока недостаточно [Mumoli N. et al., 2020].

Выявление тромба в УЛП свидетельствует о высоком риске развития тромбоэмболических осложнений даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Риск инсульта в течение года после выявления тромба составляет 13–16 %, а в течение трех лет достигает 51 % [Strach K. et al., 2005; Bernhardt P. et al., 2006]. При этом возрастает и риск иных неблагоприятных исходов, в частности, увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, не связанной с кардиоэмболическим

инсультом [Dawn B. et al., 2005]. Данных о риске развития сердечно-сосудистых осложнений после растворения тромба в УЛП в литературе не представлено.

Цель исследования. Изучить предпосылки и механизмы развития тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП, выявить доступные для определения в рутинной клинической практике предикторы тромбоза УЛП, сравнить эффективность растворения тромбов в УЛП при использовании различных антикоагулянтов и оценить риск развития тромбоэмболических осложнений после растворения тромба в УЛП.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности больных персистирующей неклапанной ФП, влияющие на вероятность выявления у них тромба в УЛП при ЧП-ЭхоКГ.
2. Выявить особенности структурно-функционального состояния УЛП, ассоциированные с его тромбозом у больных персистирующей неклапанной ФП.
3. Выявить факторы, влияющие на структурно-функциональное состояние УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП.
4. Выявить факторы, влияющие на сроки растворения тромбов УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП.
5. Изучить изменение структурно-функционального состояния УЛП после растворения тромба и выявить признаки перенесенного тромбоза УЛП у больных ФП.
6. Изучить влияние перенесенного тромбоза УЛП на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных персистирующей неклапанной ФП.
7. Изучить связь эпикардального ожирения с тромбозом УЛП и функциональным состоянием левого предсердия у больных персистирующей неклапанной ФП.
8. Изучить распространенность и особенности тромбоза УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП, перенесших COVID-19.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных персистирующей неклапанной ФП влияние клинической оценки риска инсульта и вида аритмии (фибрилляция или трепетание) на вероятность выявления тромбоза реализуется через изменение скорости изгнания крови из УЛП.
2. В развитии тромбоза УЛП играет роль увеличение количества эпикардального жира, депонированного в межпредсердной перегородке и левом боковом (кумадиновом) гребне. Связь между эпикардальным жиротложением и тромбозом реализуется без участия скорости кровотока в УЛП.
3. У больных персистирующей неклапанной ФП, перенесших коронавирусную инфекцию, причиной образования тромба может быть повреждение эндокарда УЛП.
4. У больных персистирующей неклапанной ФП на вероятность растворения выявленного в УЛП тромба влияют его исходный размер, а также продолжительность и характер антикоагулянтной терапии.
5. После растворения тромба УЛП скорость изгнания крови из него возрастает, но остается существенно ниже, чем у больных без выявленного тромба. Это позволяет использовать определение скорости кровотока в УЛП для диагностики перенесенного тромбоза.
6. Перенесенный тромбоз УЛП резко повышает риск развития тромбоэмболических осложнений у больных персистирующей неклапанной ФП, особенно в первый год после растворения тромба.

Методология и методы исследования. Одноцентровое клиническое наблюдательное исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и стандартами надлежащей клинической практики. Объектом исследования являлись больные персистирующей ФП, которым перед планируемым восстановлением синусового ритма была выполнена ЧП-ЭхоКГ. В исследование не включались больные с умеренным и тяжелым митральным стенозом, а также больные с механическими протезами клапанов сердца. Дизайн исследования (одномоментное или проспективное), объем

обследования и методы статистического анализа выбирались в зависимости от решаемой на данном этапе исследования задачи. В частности, при ЧП-ЭхоКГ кроме констатации наличия или отсутствия тромба в УЛП проводилось измерение толщины межпредсердной перегородки и левого бокового гребня левого предсердия, служащих депо эпикардального жира, при трансторакальной ЭхоКГ измерялась толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка и определялись показатели продольной глобальной деформации миокарда левого предсердия. Статистический анализ выполнялся с помощью лицензионного программного обеспечения и включал в себя определение средних и выборочных долей, оценку статистической значимости межгрупповых различий, анализ характеристических кривых, линейной и логистической регрессии и пропорциональных рисков Кокса.

Научная новизна результатов исследования. В настоящем исследовании впервые показано, что у больных персистирующей неклапанной ФП:

- повышение клинической оценки риска инсульта ассоциируется со снижением скорости изгнания крови из УЛП;
- распространенность тромбоза УЛП возрастает при увеличении количества эпикардального жира, депонированного в межпредсердной перегородке и левом боковом (кумадиновом) гребне;
- размер выявленного в УЛП тромба влияет на сроки его растворения;
- после растворения тромба площадь УЛП уменьшается, а скорость изгнания крови из него возрастает;
- перенесенный тромбоз УЛП повышает риск развития инсульта, особенно в первый год после растворения тромба;
- перенесенный COVID-19 ассоциируется с высокой частотой выявления тромбов в УЛП и их пристеночной локализацией.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Проведенное исследование существенно расширило и углубило существующие представления о причинах и механизмах развития тромбоза УЛП, влиянии тромбоза на структурно-функциональное состояние УЛП, факторах, влияющих на время растворе-

ния тромбов, и клиническом значении перенесенного тромбоза УЛП. Результаты исследования стали научным обоснованием алгоритма оптимального использования ЧП-ЭхоКГ при подготовке больных персистирующей ФП к восстановлению синусового ритма. Определены толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка, указывающая на очень низкую вероятность выявления тромбоза в УЛП. Определены средние сроки растворения тромбов в УЛП и факторы, приводящие к их сокращению. Определена скорость изгнания крови из УЛП, позволяющая с высокой степенью вероятности исключить перенесенный тромбоз УЛП. Показано, что больные с невысоким риском инсульта после растворения тромба в УЛП должны принимать антикоагулянты не менее года.

Степень достоверности и апробация результатов. Объект, предмет и дизайн исследования полностью соответствуют его цели и задачам. Обследование пациентов проводилось с помощью высокотехнологичных, хорошо валидизированных методов, обеспечивающих получение объективной и максимально полной информации об изучаемом объекте. Статистический анализ выполнялся на лицензированном программном обеспечении, использованные методы соответствовали характеру исходных данных и дизайну исследования. Полученные результаты не противоречат фундаментальным патофизиологическим закономерностям и в целом согласуются с представленными в литературе результатами ранее проведенных исследований. Учитывая вышесказанное, результаты исследования можно считать достоверными, а сделанные на их основе выводы – обоснованными.

Материалы диссертации представлены на Межрегиональной образовательной и научно-практической конференции «Системные проявления постковидного синдрома» (Тверь, 02.12.2021), 59-й межрегиональной образовательной и научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов «Актуальные вопросы терапии и общеврачебной практики» (Тверь, 19–20.10.2021), Международном форуме здорового образа жизни (Орша, Республика Беларусь, 30.06–02.07.2022), XXVII международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 3–4.10.2022) и Первом съезде терапевтов Центрального федерального округа (Рязань, 8–9.06.2023).

Материалы диссертации заслушаны и обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (03.02.2023) с участием 12 докторов и 7 кандидатов медицинских наук.

Личное участие автора в проведении исследования. Автор принимал активное участие в планировании исследования, определении его цели, задач, объекта, предмета и дизайна исследования. Лично осуществлял отбор пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование. Систематизировал результаты обследования, вносил информацию в электронные таблицы Excel. Участвовал в статистической обработке исходных данных, интерпретировал и описывал результаты статистического анализа. Активно участвовал в подготовке к печати всех опубликованных работ по теме исследования. Лично написал весь текст диссертационной работы, подготовил ее автореферат и доклад с изложением результатов исследования.

Внедрение результатов исследования в практическую работу. Основные результаты исследования представлены в лекционном курсе для клинических ординаторов, обучающихся по специальности «Кардиология» на кафедре госпитальной терапии и профессиональных болезней Тверского ГМУ Минздрава России. Практические рекомендации, обоснованные результатами настоящего исследования, внедрены в работу Клиники Тверского ГМУ Минздрава России, кардиологического отделения ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь», кардиологического отделения ГБУЗ №7 г. Тверь, ГБУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер».

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 221 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, семи глав с изложением полученных результатов, главы, посвященной обсуждению результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 38 таблиц и 84 иллюстрации. Список литературы включает 240 источников, в том числе 90 работ отечественных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации. Все включенные в исследование пациенты дали письменное информированное согласие на использование результатов их обследования в научных целях.

Контингент обследованных

В исследование включались все больные персистирующей неклапанной ФП, которым перед планируемым восстановлением синусового ритма была выполнена ЧП-ЭхоКГ, за исключением больных с умеренным и тяжелым митральным стенозом, а также больных с механическими протезами клапанов сердца (клапанная ФП). Чреспищеводное исследование выполнялось профессором кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук В.В. Мазур в ГБУЗ «Областная клиническая больниц г. Тверь» в 2012–2018 году и в Клинике Тверского ГМУ в 2019–2022 году. В общей сложности в исследование включено 1170 пациентов, из которых 553 были обследованы в ГБУЗ ОКБ г. Тверь и 617 в клинике Тверского ГМУ. Из числа обследованных больных формировались выборки, отвечающие задаче, решаемой на том или ином этапе исследования (рисунок 1).

Чреспищеводное эхокардиографическое исследование

Чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) была выполнена всем включенным в исследование пациентам. Исследование проводилось на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США) чреспищеводным матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц.



Рисунок 1 – Распределение обследованных больных по группам в зависимости от решаемых в исследовании задач. УЛП – ушко левого предсердия, МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия

Измерение площади УЛП и скорости изгнания крови из него проводилось в поперечном сечении из среднепищеводного доступа с визуализацией короткой оси аортального клапана. Площадь УЛП измерялась планиметрическим методом в кадре, который показывал ее наибольшее значение.

Скорость изгнания крови измерялась в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования при расположении контрольного объема на 1 см вглубь от устья УЛП в горизонтальной плоскости, при этом за линию, отграничивающую устье УЛП от полости левого предсердия, принималась прямая, проведенная от центра смыкания створок аортального клапана до левого латерального (кумадинова) гребня. Пиковые значения скорости изгнания измерялись в пяти последовательных кардиоциклах с последующим их усреднением.

Феномен спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК) определялся как динамический, вихревой, дымообразный поток внутри полости левого предсердия и оценивался по 4 степеням от слабого до выраженного.

Толщина межпредсердной перегородки (МПП) измерялась в бикавальной позиции на 1 см ниже овальной ямки. Измерение толщины левого бокового гребня проводилось в двухкамерной позиции со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода. Для оценки количества левопредсердного жира (ЛПЖ) использовалось среднее значение толщины МПП и кумадинова гребня.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование

Трансторакальное эхокардиографическое исследование (ТТ-ЭхоКГ), выполнено всем больным, обследовавшимся в Клинике Тверского ГМУ.

Толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка (правожелудочковый жир – ПЖЖ) измерялась в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка и принималась равной расстоянию между миокардом свободной стенки правого желудочка и висцеральным листком перикарда в конце систолы желудочков.

Двумерная эхокардиография с технологией отслеживания серого пятна проводилась на ультразвуковых изображениях с частотой кадров более 30 кадров в секунду. Кривые деформации левого предсердия были созданы путем

ручного отслеживания эндокардиальной границы в апикальной четырехкамерной проекции в конце диастолы в соответствии с R–R алгоритмом (нулевой уровень деформации установлен на зубце R). Глобальная продольная деформация миокарда левого предсердия в фазу резервуара (стрейн резервуара) принималась равной среднему значению пиковой деформации миокарда в фазу резервуара в шести сегментах левого предсердия.

Для измерения асинхронности растяжения, то есть механической дисперсии левого предсердия (МДЛП) рассчитывается стандартное отклонение (SD) времени достижения пикового значения стрейна в различных сегментах левого предсердия от среднего значения. Полученное значение выражалось в процентах от продолжительности сердечного цикла (RR):

$$\text{МДЛП (\%)} = 100 \times \text{SD (мс)} / \text{RR (мс)}.$$

Статистический анализ

Информация о включенных в исследование пациентах агрегировалась в электронных таблицах Excel и обрабатывалась с помощью статистической программы MedCalc[®] Statistical Software version 20.118. При описании исследуемых групп указывалось абсолютное и относительное число носителей качественного признака – n (%), среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении количественной переменной или медиана и межквартильный интервал (Me [Q₁; Q₃]) при отклонении распределения от нормально. При представлении результатов анализа нормально распределяющейся количественной переменной в двух или нескольких группах или значений, полученных при динамическом наблюдении, средние значения представлялись с 95 % доверительным интервалом – M (95 % ДИ).

При анализе распределения качественных переменных использовался критерий хи-квадрат, а при наличии малочисленных ячеек в четырехпольной таблице – точный двусторонний критерий Фишера. Для сравнения выборочных долей рассчитывалось отношение распространенности и его 95 % доверительный интервал.

При сравнении средних значений нормально распределяющейся переменной в двух группах использовался t-критерий Стьюдента для независимых

переменных, при сравнении результатов двух последовательных измерений – t -критерий Стьюдента для связанных переменных. В случае переменных с отличным от нормального распределением использовались соответственно критерий Манна – Уитни и Вилкоксона.

Для оценки влияния категориальной переменной с тремя и более градациями на нормально распределяющуюся числовую переменную использовался однофакторный дисперсионный анализ, а при отклонении распределения числовой переменной от нормального – критерий Крускала – Уоллиса. Для оценки выраженности межгрупповых различий рассчитывались разность средних или медиан и их 95 % доверительные интервалы.

Для выявления влияния числовой переменной на вероятность события и определения отрезных точек (точек разделения) использовался анализ характеристических кривых (ROC-анализ). Сила влияния оценивалась по площади под характеристической кривой (AUC), в качестве отрезной точки принималось значение с максимальной величиной индекса Юдена.

Для выявления независимого влияния нескольких переменных на вероятность изучаемого события использовался анализ множественной логистической регрессии.

Для выявления взаимосвязь между количественными переменными определялся коэффициент корреляции Пирсона (если хотя бы одна переменная распределялась нормально) или коэффициент корреляции рангов Спирмена (если распределение обеих переменных отличалось от нормального). Для выявления независимого влияния числовых переменных на зависимую переменную выполнялся анализ множественной линейной регрессии.

Анализ времени наступления событий выполняли путем построений кривых Каплана – Майера, для сравнения которых использовали логранговый критерий. Медианы вероятности наступления события представлялись с их 95 % доверительными интервалами. Для выявления факторов, влияющих на вероятность события, использовался анализ пропорциональных рисков Кокса.

Результаты статистического анализа признавались значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Клинические предикторы тромбоза ушка левого предсердия

Для выявления клинических предикторов тромбоза УЛП были проанализированы результаты обследования 553 больных персистирующей неклапанной ФП, обследованных в 2012–2018 годах в ГБУЗ ОКБ г. Тверь. Тромбоз УЛП был выявлен у 103 (18,6 %) пациентов.

Больные с тромбозом УЛП в среднем были на 3 года старше, имели более продолжительный аритмический анамнез, у них чаще отмечались сопутствующие ИБС, сердечная недостаточность, сахарный диабет и перенесенный мозговой инсульт. Вследствие этого оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных с тромбозом УЛП в среднем была выше, чем в альтернативной группе. Кроме того, в группе больных с тромбозом УЛП была существенно меньше доля лиц с ТП, а также доля лиц, адекватно подготовленных к восстановлению синусового ритма (таблица 1).

Однако возраст, сердечная недостаточность, сахарный диабет и заболевания сосудов (ИБС) входят в клиническую шкалу оценки риска инсульта, что позволяет использовать эту оценку в качестве «интегрального» клинического предиктора тромбоза. Поэтому в анализ множественной логистической регрессии были включены три независимые переменные: риск инсульта (низкий, промежуточный, высокий), адекватная антикоагулянтная подготовка к кардиоверсии и вид аритмии (таблица 2).

Увеличение риска инсульта на одну градацию (с низкого до промежуточного или с промежуточного до высокого) повышает шансы выявления тромбоза УЛП в 2,38 раза, в то время как адекватная АКТ снижает эти шансы в 4,16 раза, а ТП – в 3,25 раза.

Таблица 1 – Характеристика больных персистирующей фибрилляцией предсердий с тромбозом и без тромбоза ушка левого предсердия

Показатель	Тромб в УЛП		p
	Нет (n = 450)	Есть (n = 103)	
Возраст, лет	60,0 [54,0; 65,0]	63,0 [56,0; 68,7]	0,0012
Мужчины, n (%)	255 (56,7)	53 (51,5)	0,3374
Ожирение, n (%)	216 (48,0)	44 (42,7)	0,3331
АГ, n (%)	319 (70,9)	75 (72,8)	0,6970
ИБС, n (%)	55 (12,2)	22 (21,4)	0,0158
ХСН, n (%)	131 (29,1)	65 (63,1)	< 0,0001
Сахарный диабет, n (%)	59 (13,1)	23 (22,3)	0,0181
Инсульт в анамнезе, n (%)	35 (7,8)	15 (14,6)	0,0304
СНА ₂ DS ₂ -VAsc, балл	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	< 0,0001
Риск, n (%)	низкий	79 (17,6)	5 (4,9)
	промежуточный	165 (36,7)	25 (24,3)
	высокий	206 (45,8)	73 (70,9)
			< 0,0001
ТП, n (%)	156 (34,7)	16 (15,5)	0,0002
Анамнез ФП, лет	1,35 [0,25; 4,00]	0,90 [0,12; 3,00]	0,0277
Пароксизм, дней	43,5 [11,0; 94,0]	40,0 [15,0; 90,0]	0,7638
Адекватная АКТ, n (%)	266 (59,1)	29 (28,2)	< 0,0001
Терапия ПОАК, n (%)	128 (28,4)	11 (10,7)	0,0002
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q ₁ ; Q ₃] или абсолютного и относительного значение – n (%).			

Таблица 2 – Результаты анализа множественной логистической регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромбоз УЛП			
	b ± SE	p	ОШ = e ^b	95 % ДИ для ОШ
Риск инсульта	0,8672 ± 0,1920	< 0,0001	2,3803	1,6337–3,4679
Адекватная АКТ	-1,4265 ± 0,2497	< 0,0001	0,2401	0,1472–0,3918
ТП	-1,1776 ± 0,3033	0,0001	0,3080	0,1699–0,5582
Константа	-1,8623 ± 0,3383	< 0,0001	–	–
Для модели	p < 0,0001; R ² = 0,2070; AUC = 0,753 (0,715–0,789)			
Примечание: b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ доверительный интервал, R ² – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок.				

Если к оценке риска инсульта (0 – низкий, 1 – промежуточный, 2 – высокий) добавить 1 балл за наличие фибрилляции, а не трепетания предсердий, то полученная сумма может быть использована для оценки вероятности тромбоза (ОВТ) как у больных, получающих адекватную АКТ, так и у больных, такой терапии не получающих. Увеличение суммы баллов от нуля (низкий риск и трепетание предсердий) до 4 (высокий риск и ФП) возрастанием частоты выявления тромбоза УЛП от нуля до 16,7 % у больных, получающих адекватную АКТ, и до 47,3 % у больных, такой терапии не получающих. Эти данные легли в основу рекомендуемого для практического использования алгоритма определения показаний к проведению ЧП-ЭхоКГ перед планируемым восстановлением синусового ритма.

Тромбоз и состояние ушка левого предсердия

У больных с тромбом в УЛП площадь последнего была в среднем на 1,06 (0,80–1,30) см² больше, а скорость изгнания крови из него на 19,0 (17,0–21,0) см/с меньше, чем у больных без тромбоза. ФСЭК высокой степени при тромбозе УЛП отмечался в 8,4 (5,57–12,7) раза чаще, чем при его отсутствии (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристики ушка левого предсердия при наличии и отсутствии в нем тромба

Показатель	Тромб в УЛП		p
	Нет (n = 450)	Есть (n = 103)	
Площадь УЛП, см ²	4,40 [4,00; 5,03]	5,70 [4,72; 6,30]	< 0,0001
Кровоток в УЛП, см/с	33,0 [25,0; 40,0]	13,0 [10,0; 18,0]	< 0,0001
Нет ФСЭК, n (%)	230 (51,1)	13 (12,6)	< 0,0001
ФСЭК >2, n (%)	27 (6,0)	52 (50,5)	< 0,0001
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3] или абсолютного и относительного числа —n (%).			

Увеличение размера тромба ассоциировалось с уменьшением скорости изгнания крови из УЛП ($r_s = -0,206$; $p = 0,0450$), увеличением площади УЛП ($r_s = 0,235$; $p = 0,0218$) и повышением степени ФСЭК ($r_s = 0,355$; $p = 0,0004$).

При отсутствии тромба в УЛП скорость изгнания крови из него оказалась тесно связана с клинической оценкой риска инсульта и видом аритмии (трепетание

или фибрилляция предсердий). У больных без тромба в УЛП и низким риском инсульта ($n = 79$) скорость кровотока равнялась $37,0 [28,0; 43,0]$ см/с, при промежуточном риске инсульта ($n = 165$) – $33,0 [25,0; 40,0]$ см/с, при высоком ($n = 206$) – $30,0 [23,0; 37,0]$ см/с ($p = 0,0003$). При трепетании предсердий ($n = 154$) скорость изгнания крови из УЛП в среднем была на $5,0 (3,0–7,0)$ см/с выше, чем при ФП ($n = 296$): $35,0 [28,0; 42,0]$ против $30,0 [23,0; 37,0]$ см/с ($p < 0,0001$).

Растворение тромбов на фоне антикоагулянтной терапии

Из 103 больных, с выявленным при первой ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП, 68 больным было выполнено одно или несколько повторных чреспищеводных исследований с интервалом между ними в 3–5 недель. При повторном чреспищеводном исследовании, которое было выполнено всем 68 пациентам в среднем через $30,0 [24,0; 37,0]$ дней после первого, растворение тромба констатировано в 46 (67,6 %) случаев. Из 22 больных, у которых тромб к моменту проведения второго исследования не растворился, 15 больным было выполнено третье исследование, при котором растворение тромба констатировано у 11 пациентов. Четвертое исследование выполнено 4 пациентам, из которых у 3 было констатировано растворение тромба.

На основании полученных данных была построена кривая Каплана – Мейера, отражающая вероятность растворения тромбов на фоне АКТ в зависимости от сроков ее проведения (рисунок 2).

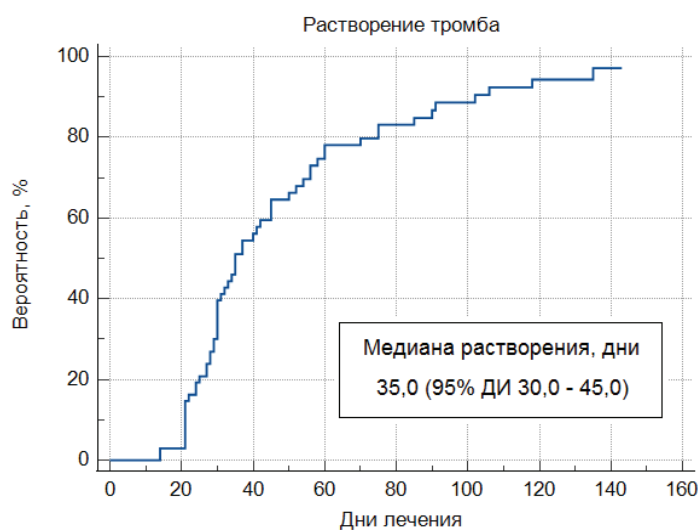


Рисунок 2 – Кривая вероятности растворения тромбов в ушке левого предсердия на фоне адекватной антикоагулянтной терапии у больных персистирующей фибрилляцией предсердий

Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что невысокий риск инсульта повышает вероятность растворения тромба в 1,85 раза, небольшой тромб – в 2,19 раза, а прием ПОАК – в 2,32 раза (таблица 4). Небольшим считался тромб, длина которого была меньше значения медианы, то есть 18,3 мм.

Таблица 4 – Результаты анализа пропорциональных рисков Кокса

Независимые переменные	Зависимая переменная – лизис тромба в УЛП			
	$b \pm SE$	p	HR = e^b	95 % ДИ для HR
Невысокий риск	0,6146 ± 0,2727	0,0242	1,8489	1,0834–3,1552
Небольшой тромб	0,7831 ± 0,2786	0,0049	2,1881	1,2676–3,7773
Прием ПОАК	0,8411 ± 0,2919	0,0040	2,3190	1,3085–4,1097
Для модели	p = 0,0017; Harrell's C-index 0,656 (0,580–0,732)			
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, HR – отношение пропорциональных рисков (Hazard Ratio), ДИ доверительный интервал.				

Анализ Каплана – Майера, выполненный на всей группе обследованных больных, показал, что медиана растворения тромбов при лечении ПОАК составляет 30,0 (95 % ДИ 28,0–37,0) дней, а при использовании варфарина – 45,0 (32,0–58,0) дней, однако это различие не достигает уровня статистической значимости (p = 0,0574). Таким образом, результаты настоящего исследования не позволяют рекомендовать использование ПОАК во всех случаях тромбоза УЛП. Однако ПОАК продемонстрировали явное преимущество перед варфарином в группе больных с небольшим тромбом, а также в группе больных с невысоким риском инсульта (рисунок 3).

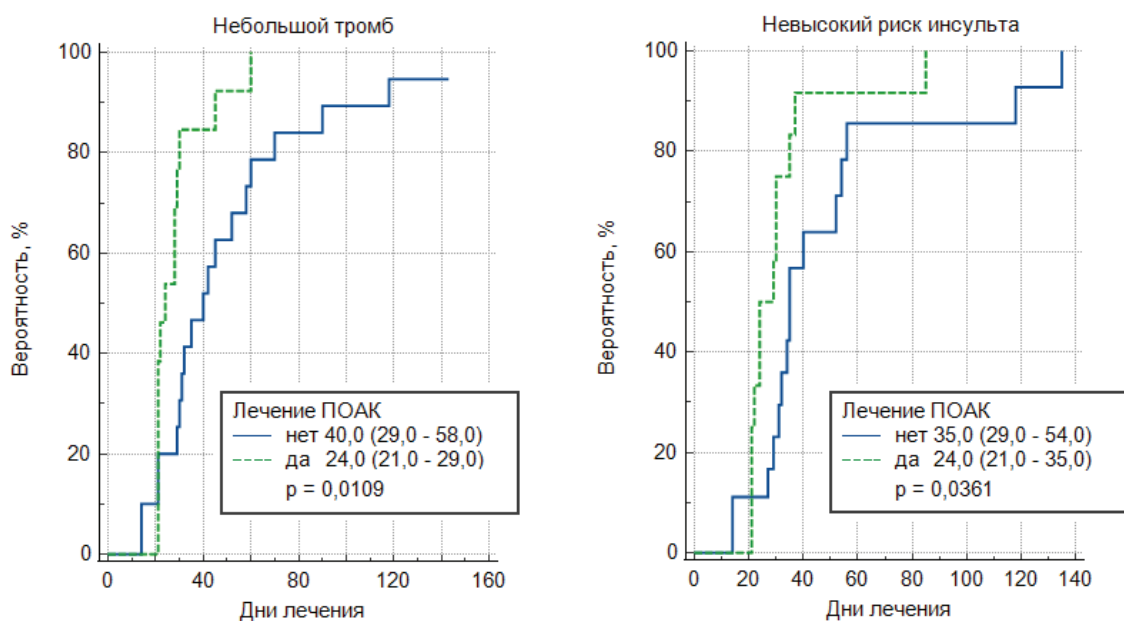


Рисунок 3 – Кривые вероятности растворения при лечении варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) небольших и больших тромбов (слева) и тромбов у больных с невысоким риском инсульта (справа)

Таким образом, если в среднем медиана растворения тромбов равна 35 дням, то при лечении ПОАК больных с небольшим тромбом или с невысоким риском инсульта она уменьшается до 24 дней.

Изменение ушка левого предсердия после растворения тромба

На фоне проводимого лечения растворения тромба УЛП было констатировано у 59 (86,8 %) из 68 включенных в исследование пациентов. После растворения тромба площадь УЛП уменьшилась с 5,50 [4,66; 6,14] до 4,90 [4,40; 5,87] см² ($p = 0,0101$), то есть в среднем на 0,19 (0,04–0,48) см², а скорость изгнания крови из него возросла с 13,0 [8,5; 18,0] до 22,0 [18,5; 26,0] см/с ($p < 0,0001$), то есть на 8,5 (6,5–11,0) см/с.

Несмотря на то, что после растворения тромба площадь УЛП уменьшилась, а скорость изгнания крови из него возросла, средние значения этих показателей по-прежнему отличались от показателей больных без тромбоза УЛП. После растворения тромба медиана площади УЛП была на 0,50 (95 % ДИ 0,25–0,78) см² больше, а медиана скорости на 9,0 (7,0–12,0) см/с меньше, чем у больных без перенесенного тромбоза (таблица 5).

Таблица 5 – Площадь ушка левого предсердия и скорость изгнания крови из него у больных с тромбозом и без тромбоза в анамнезе

Показатель	Тромбоз УЛП в анамнезе		p
	Нет (n = 450)	Да (n = 59)	
Площадь УЛП, см ²	4,40 [4,00; 5,03]	4,90 [4,40; 5,87]	0,0001
Кровоток в УЛП, см/с	33,0 [25,0; 40,0]	22,0 [18,5; 26,0]	< 0,0001
Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q ₁ ; Q ₃].			

Выявленные различия указывают на потенциальную возможность использования скорости кровотока в УЛП и его площади в качестве предикторов тромбоза у больных персистирующей ФП. Как следует из представленных в таблице 6 данных, увеличение площади УЛП на 1 см² повышает шансы тромбоза в 1,43 (1,10–1,83) раза, а снижение скорости кровотока в УЛП на 1 см/с – в 1,10 (1,06–1,13) раза.

Таблица 6 – Результаты множественной логистической регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромб в анамнезе			
	b ± SE	p	ОШ = e ^b	95 % ДИ для ОШ
Площадь УЛП	0,3552 ± 0,1283	0,0057	1,4266	1,1092–1,8348
Кровоток в УЛП	-0,0921 ± 0,0164	< 0,0001	0,9120	0,8830–0,9419
Константа	-1,2401 ± 0,7925	0,1176	–	–
Для модели	p < 0,0001; R ² = 0,1831; AUC = 0,793 (0,756–0,828)			
Примечания: b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ доверительный интервал, R ² – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок.				

Для определения отрезных точек и оценки прогностических критериев объединенная группа больных, растворивших тромб (n = 59) и не имеющих диагностированного тромбоза в анамнезе (n = 450), с помощью генератора случайных чисел была разделена в отношении 2 : 1 на обучающую (n = 333) и экзаменующую когорты (n = 176). Площадь УЛП в обучающей и экзаменующей когортах оказалась равна соответственно 4,50 [4,00; 5,20] и 4,50 [3,94; 5,00] см² (p = 0,3268), скорость кровотока – 30,0 [23,7; 40,0] и 30,0 [23,0; 37,0] см/с (p = 0,1847), число больных, перенесших тромбоза УЛП, – 37 и 22 (11,1 % и 12,5 %, p = 0,6419).

На обучающей когорте площадь под кривой ошибок для скорости кровотока оказалась равна 0,749 (0,699–0,795), для площади УЛП – 0,698 (0,646–0,747). Разность площадей была статистически незначимой ($p = 0,4082$). Критерий «Кровоток в УЛП ≤ 27 см/с» показал чувствительность 81,1 (64,8–92,0) %, специфичность 65,5 (59,8–70,9) %, отношение правдоподобия для положительного и отрицательного результата — 2,35 и 0,29. Для критерия «Площадь $> 4,45$ см²» чувствительность оказалась равна 81,1 (64,8–92,0) %, специфичность 53,7 (47,9–59,5) %, отношения правдоподобия – 1,75 и 0,35.

На экзаменуемой когорте критерий «Площадь УЛП $> 4,63$ см²» не продемонстрировал статистически значимой связи с вероятностью тромбоза УЛП: AUC = 0,519 (0,443–0,595), $p = 0,7368$. Критерий «Кровоток в УЛП ≤ 27 см/с» подтвердил свои прогностические возможности: AUC = 0,786 (0,718–0,844), $p < 0,0001$, чувствительность – 95,4 (77,2–99,9) %, специфичность – 61,7 (53,5–69,4), отношения правдоподобия – 2,49 и 0,074 (рисунок 4).

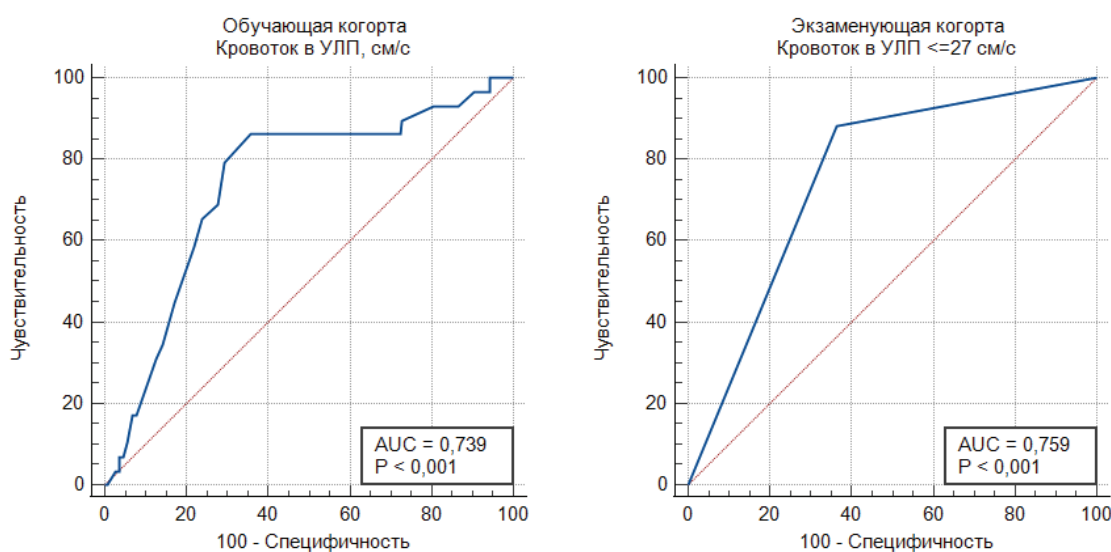


Рисунок 4 – Кривые ошибок для скорости кровотока (слева) и критерия «Кровоток не выше 27 см/с» (справа) как признаков перенесенного тромбоза

Высокая чувствительность критерия предопределяет высокую прогностическую ценность его отрицательного результата – 99,0 (94,3–99,8) %, что позволяет уверенно исключать перенесенный тромбоз УЛП при скорости изгнания крови из него превышающей 27 см/с.

***Риск сердечно-сосудистых осложнений после растворения тромба
в ушке левого предсердия***

Для изучения влияния перенесенного тромбоза на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных персистирующей неклапанной ФП в течение 2 лет наблюдались 40 больных, у которых при первой ЧП-ЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП, а при повторном исследовании констатировано его растворение, и 121 больной с умеренным или высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, у которых при ЧП-ЭхоКГ не было выявлено тромба в УЛП (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика больных с тромбозом и без тромбоза в анамнезе

Показатель	Тромбоз УЛП в анамнезе		p
	Нет (n = 121)	Да (n = 40)	
Возраст, лет	62,0 [58,0; 67,0]	63,0 [59,0; 68,5]	0,6119
Мужчины, n (%)	78 (64,5)	23 (57,5)	0,4312
АГ, n (%)	101 (83,5)	29 (72,5)	0,1283
ИБС, n (%)	14 (11,6)	9 (22,5)	0,0878
Застойная ХСН, n (%)	42 (34,7)	23 (57,5)	0,0111
Сахарный диабет, n (%)	20 (16,5)	6 (15,0)	0,8203
Инсульт в анамнезе, n (%)	17 (14,0)	7 (17,5)	0,5964
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 4,0]	0,2530
ПОАК, n (%)	78 (64,5)	26 (65,0)	0,9510
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q ₁ ; Q ₃] или абсолютного и относительного числа – n (%).			

За время наблюдения нежелательные клинические исходы были зарегистрированы у 16 (9,9 %) из 161 включенного в исследование пациента: ишемический инсульт – у 11 (6,8 %) пациентов, геморрагический инсульт – у 2 (1,2 %), тяжелое кровотечение – у 1 (0,6 %), инфаркт миокарда – у 2 (1,2 %). Умерли 6 (3,7 %) пациентов. Причиной смерти в 3 случаях стал ишемический инсульт и в 3 – геморрагические осложнения. Таким образом, 87,5 % неблагоприятных исходов и все случаи смерти оказались связаны с тромбоэмболическими осложнениями ФП или геморрагическими осложнениями АКГ.

Как следует из представленных в таблице 8 данных, 14 (87,5 %) из 16 нежелательных исходов, включая все случаи смерти, геморрагических осложне-

ний и инфаркта миокарда были зарегистрированы в группе больных, перенесших тромбоз УЛП. В этой группе двухлетний риск нежелательных исходов оказался в 21,2 (5,03–89,2) раза выше, чем у больных без тромбоза УЛП в анамнезе ($p < 0,0001$). Риск ишемического инсульта при наличии в анамнезе тромбоза УЛП возрастал в 13,6 (3,07–60,4) раза ($p = 0,0001$).

Таблица 8 – Число нежелательных исходов в сравниваемых группах

Нежелательный исход	Тромбоз УЛП в анамнезе		p
	Нет (n = 121)	Да (n = 40)	
Ишемический инсульт	2 (1,7)	9 (22,5)	< 0,0001
Кровотечение*	0 (0,0)	3 (7,5)	0,0144
Инфаркт миокарда	0 (0,0)	2 (5,0)	0,0605
Смерть	0 (0,0)	6 (15,0)	0,0002
Все исходы	2 (1,7)	14 (35,0)	< 0,0001

Примечание. * – включая геморрагический инсульт. Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа исходов – n (%). УЛП – ушко левого предсердия.

Следует отметить, что все случаи ишемического инсульта у больных с тромбозом УЛП в анамнезе были зарегистрированы в течение первого года наблюдения (рисунок 5).

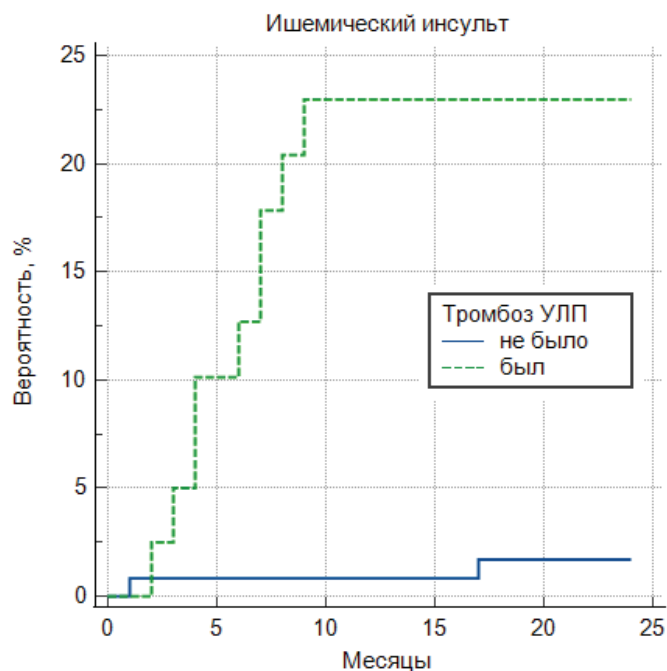


Рисунок 5 – Кривые вероятности развития ишемического инсульта у больных с тромбозом и без тромбоза ушка левого предсердия в анамнезе

Эпикардальный жир и тромбоз ушка левого предсердия

Для изучения взаимосвязи между количеством эпикардального жира и тромбозом УЛП проанализированы результаты обследования 486 из 617 больных персистирующей неклапанной ФП, которым в 2019–2022 годах в Клинике Тверского ГМУ были выполнены ЧП-ЭхоКГ и ТТ-ЭхоКГ. Из анализа был исключен 131 пациент, у которых последний пароксизм ФП развился в остром периоде COVID-19.

У всех включенных в исследование пациентов при ТТ-ЭхоКГ измерялась толщина правожелудочкового жира (ПЖЖ), то есть эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка, а при ЧП-ЭхоКГ – толщина МПП и кумадинова гребня. Среднее значение толщины МПП и кумадинова гребня использовалось для оценки количества эпикардального жира, соприкасающегося с миокардом левого предсердия – левопредсердный жир (ЛПЖ). Толщина ЛПЖ коррелировала с толщиной ПЖЖ ($r = 0,465$; $p < 0,0001$) и очень слабо – с индексом массы тела (ИМТ) пациента ($r = 0,127$; $p = 0,0051$). Немногим более тесной оказалась связь между ИМТ и толщиной ПЖЖ ($r_s = 0,221$; $p < 0,0001$).

Тромб в УЛП был выявлен у 42 из 486 обследованных больных персистирующей ФП, то есть в 8,6 % случаев. Как следует из представленных в таблице 9 данных, между больными с тромбозом и без тромбоза УЛП не было выявлено статистически значимых различий по ИМТ, однако толщина ПЖЖ у больных с тромбозом УЛП в среднем была больше на 0,50 (0,20–0,90) мм, а толщина ЛПЖ —1,60 (1,34–1,86) мм (рисунок 6).

Анализ множественной логистической регрессии показал, что независимое статистически значимое влияние на вероятность выявления тромба в УЛП оказывают только толщина ЛПЖ и скорость кровотока в УЛП (таблица 10).

Таблица 9 – Характеристика больных персистирующей фибрилляцией предсердий с тромбом и без тромба в ушке левого предсердия

Показатель	Тромб в ушке левого предсердия		p
	Нет (n = 444)	Есть (n = 42)	
Возраст, лет	64,0 [58,0; 70,0]	64,5 [61,0; 70,0]	0,5628
Мужчин, n (%)	262 (59,0)	20 (47,6)	0,1533
Ожирение, n (%)	221 (49,8)	17 (40,5)	0,3218
АГ, n (%)	317 (71,4)	30 (71,4)	0,9965
ИБС, n (%)	54 (12,2)	9 (21,4)	0,0878
СД, n (%)	87 (19,6)	13 (31,0)	0,0821
Инсульт в анамнезе, n (%)	38 (8,6)	3 (7,1)	0,7526
ХСН, n (%)	29 (6,5)	7 (16,7)	0,0166
Высокий риск, n (%)	241 (54,3)	27 (64,3)	0,2131
ТП, n (%)	97 (21,8)	5 (11,9)	0,1308
Анамнез ФП, лет	0,76 [0,17; 3,00]	0,41 [0,17; 2,00]	0,4250
Эпизод ФП, дней	52,0 [14,0; 110,5]	69,5 [32,0; 123,0]	0,2804
Прием ПОАК, n (%)	413 (93,0)	37 (88,1)	0,2448
ИМТ, кг/м ²	30,0 [26,8; 33,6]	29,2 [25,8; 33,6]	0,5862
Толщина ПЖЖ, мм	7,80 [7,20; 8,40]	8,05 [7,90; 8,90]	0,0005
Толщина ЛПЖ, мм	7,66 (7,58 – 7,74)	9,26 (9,08 – 9,43)	< 0,0001
Кровоток в УЛП, см/с	32,0 [26,0; 39,0]	20,0 [14,0; 26,0]	< 0,0001

Примечания: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Ме [Q₁; Q₃], среднего и 95 % доверительного интервала – М (95 % ДИ), абсолютного и относительного числа носителей признака – n (%).

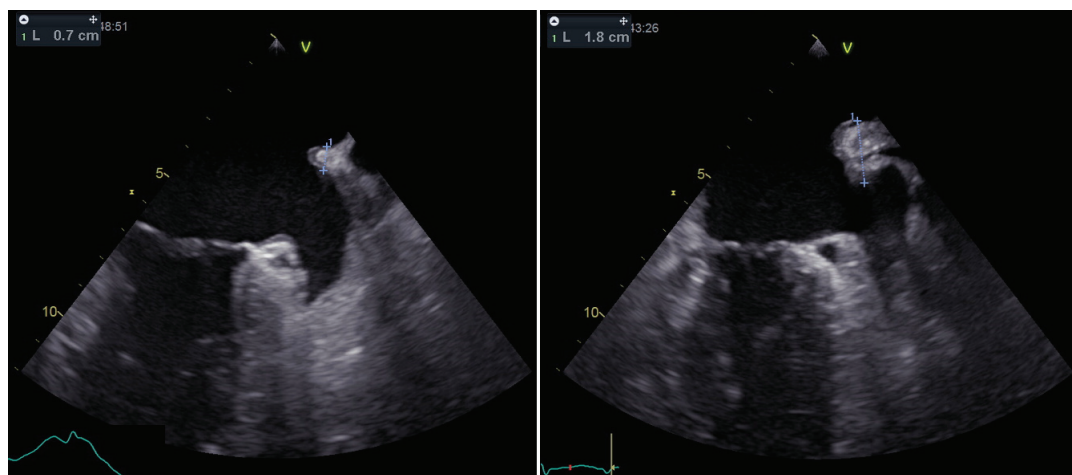


Рисунок 6 – Клиническое наблюдение: толщина кумадинова гребня у больного без тромба в УЛП равна 0,7 см, а у больного с тромбом в УЛП – 1,8 см

Таблица 10 – Результаты множественной логистической регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромбоз УЛП			
	$b \pm SE$	p	ОШ = e^b	95 % ДИ для ОШ
ХСН	$0,7681 \pm 0,76759$	0,3170	2,1557	0,4789–9,7046
Толщина ЛПЖ	$3,5789 \pm 0,5764$	< 0,0001	35,8352	11,5768–110,9250
Толщина ПЖЖ	$-0,2929 \pm 0,2405$	0,2233	0,7460	0,4656–1,1955
Скорость в УЛП	$-0,1454 \pm 0,0343$	< 0,0001	0,8646	0,8084 to 0,9248
Константа	$-26,786 \pm 4,8348$	< 0,0001	–	–
Для модели	$p < 0,0001$; $R^2 = 0,6820$; $AUC = 0,969 (0,949–0,983)$			
Примечания: b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ доверительный интервал, R^2 – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок.				

Снижение скорости кровотока в УЛП на 1 см/с повышает шансы предсердного тромбоза в 1,157 (1,081–1,237) раза, а увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм – в 35,8 (11,5–110,9) раза. При этом толщина ЛПЖ оказалась связана с вероятностью тромбоза теснее, чем скорость изгнания крови из УЛП (рисунок 7). Площадь под кривой ошибок для толщины ЛПЖ была на 0,129 (0,045–0,212) единицы больше, чем для скорости кровотока: 0,947 (0,923–0,965) против 0,818 (0,781–0,852), $p = 0,0024$.

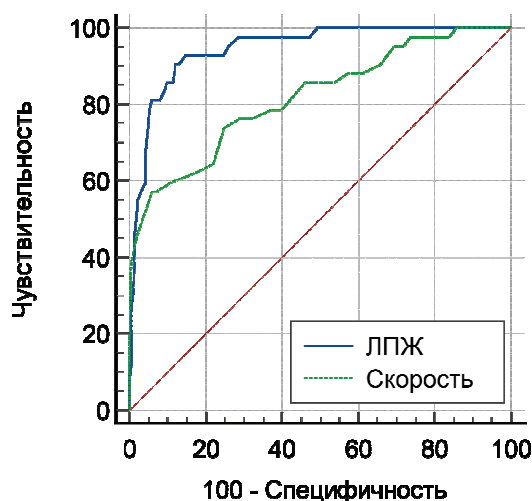


Рисунок 7 – Кривые ошибок для толщины левопредсердного жира (ЛПЖ) и скорости изгнания крови из ушка левого предсердия как предикторов тромбоза ушка левого предсердия

***Толщина левопредсердного жира и скорость изгнания крови
из ушка левого предсердия***

Корреляционный анализ, выполненный на всей группе обследованных пациентов, выявил слабую, но статистически значимой связи между толщиной ЛПЖ и скоростью изгнания крови из УЛП: $r = -0,1328$; $p = 0,0037$. Однако анализ, выполненный отдельно в группах больных с тромбом и без тромба в УЛП, не выявил статистически значимой связи между толщиной ЛПЖ и скоростью кровотока в УЛП. Коэффициент корреляции между толщиной ЛПЖ и скоростью кровотока в группе больных без тромбоза УЛП равен $0,009$ ($p = 0,8452$), а в группе больных с тромбом в УЛП – $-0,006$ ($p = 0,9710$).

Об отсутствии связи между толщиной ЛПЖ и скоростью кровотока в УЛП говорят и результаты сравнения двух групп пациентов без тромба в УЛП. В одну группу были включены больные с толщиной ЛПЖ, не превышающей медианное значение этого показателя ($7,7$ мм), а в другую – с толщиной ЛПЖ, превышающей медианное значение. Скорость кровотока в этих группах составила соответственно $31,0$ [$25,5$; $38,5$] и $32,0$ [$26,0$; $40,0$] см/с ($p = 0,6518$).

Таким образом, у больных персистирующей ФП тромбоз УЛП ассоциируется с большой толщиной ЛПЖ. При этом независимого влияния толщины ЛПЖ на скорость изгнания крови из УЛП в настоящем исследовании не выявлено.

***Толщина правожелудочкового жира как предиктор тромбоза
ушка левого предсердия***

В предыдущем разделе было показано, что толщина ЛПЖ и скорость кровотока в УЛП тесно связаны с вероятностью выявления тромба при ЧП-ЭхоКГ, однако использовать эти показатели в качестве предикторов тромбоза не представляется возможным, поскольку для измерения толщины ЛПЖ и скорости кровотока в УЛП требуется то же исследование, что и для выявления предсердного тромбоза. В связи с этим представляет интерес изучение возможности использования для оценки вероятности тромбоза толщины ПЖЖ, измеряемой при ТТ-ЭхоКГ.

Кривые ошибок, представленных на рисунке 8, наглядно свидетельствуют, что толщина ПЖЖ значительно слабее связана с вероятностью выявления тромба УЛП, нежели толщина ЛПЖ: АUC 0,661 (0,617–0,703) для толщины ПЖЖ против 0,947 (0,923–0,965) для толщины ЛПЖ ($p < 0,0001$). Однако связь толщины ПЖЖ с вероятностью тромбоза УЛП статистически значима ($p < 0,0001$), что позволяет рассматривать толщину ПЖЖ в качестве возможного диагностического критерия.

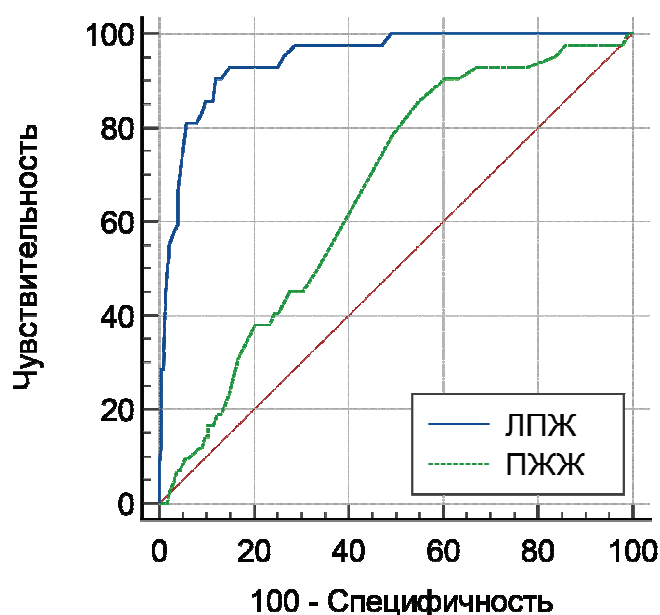


Рисунок 8 – Кривые ошибок толщины левопредсердного жира (ЛПЖ) и толщины правожелудочкового жира (ПЖЖ) как предикторов тромбоза ушка левого предсердия

Для определения значения диагностического критерия и оценки его валидности все обследованные больные с помощью генератора случайных чисел были разделены на обучающую ($n = 338$) и экзаменующую ($n = 148$) когорты. Тромбоз УЛП отмечался у 27 (8,0 %) пациентов обучающей когорты и у 15 (10,1 %) пациентов экзаменующей когорты ($p = 0,4387$).

Выполненный на обучающей когорте ROC-анализ показал, что максимальное значение индекса Юдена (0,2940) имеет критерий «толщина ПЖЖ $>7,6$ мм». Площадь под кривой ошибок для этого критерия, построенной на экзаменующей когорте, оказалась равна 0,651 (0,606–0,693), $p < 0,0001$ (рисунок 9).

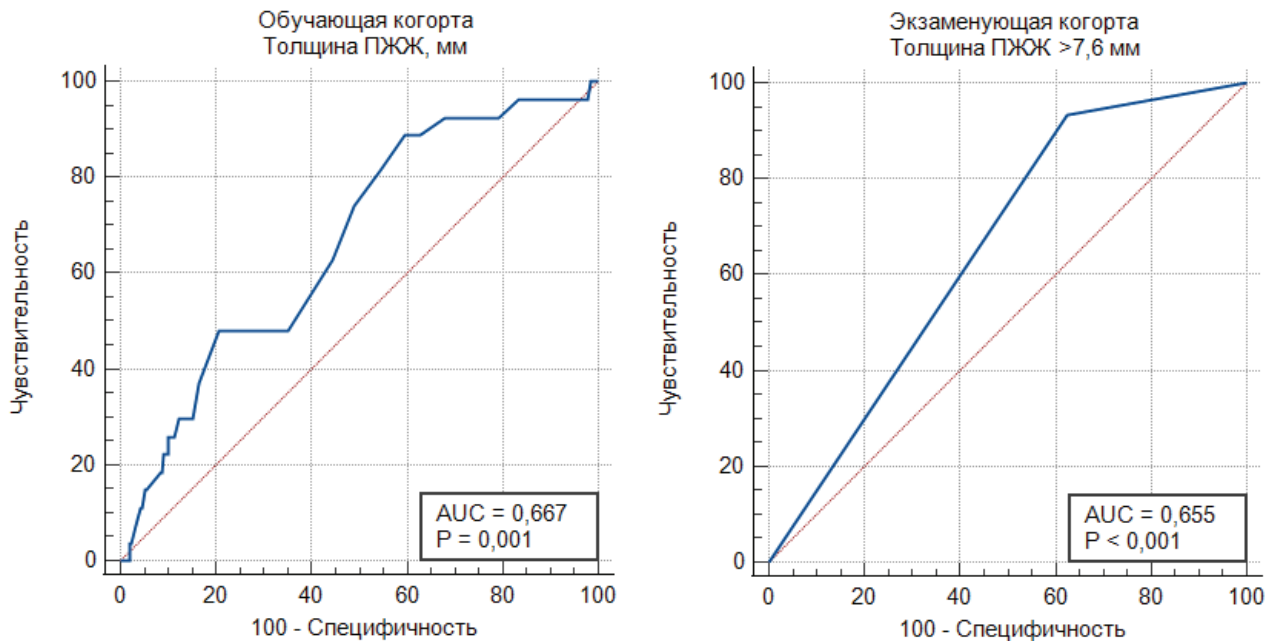


Рисунок 9 – Кривые ошибок, полученные на обучающей когорте для толщины правожелудочкового жира (ПЖЖ) и на экзаменующей когорте для критерия «толщина правожелудочкового жира >7,6 мм»

Чувствительность критерия «толщина ПЖЖ >7,6 мм» составила 93,3 (70,2–98,8) %, специфичность – 37,6 (29,8–46,1) %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата – 14,4 (8,8–22,8) и 98,0 (89,7–99,7) %, отношение правдоподобия для положительного и отрицательного результата – 1,50 и 0,18. Таким образом, толщина ПЖЖ, не превышающая 7,6 мм, позволяет уверенно прогнозировать отсутствие тромбоза УЛП у больного персистирующей ФП.

Эпикардиальный жир и деформация миокарда левого предсердия

Для изучения взаимосвязи между количеством эпикардиального жира, депонированного структурах левого предсердия, и показателями деформации миокарда левого предсердия была сформирована группа из 85 больных персистирующей ФП, у которых при ЧП-ЭхоКГ, проводимой перед планируемой кардиоверсией, была измерена толщина МПП и кумадинова гребня, а при ТТ-ЭхоКГ, выполненной после успешного восстановления синусового ритма, определены показатели деформации миокарда левого предсердия.

С целью формирования максимально однородной по структурно-функциональному состоянию левого желудочка сердца группы в исследование включались только больные артериальной гипертензией (АГ), у которых 1)

имелась ГЛЖ, то есть ИММЛЖ превышал 115 г/м^2 у мужчин и 95 г/м^2 у женщин; 2) фракция выброса левого желудочка была не ниже 50 %; 3) не было сопутствующих заболеваний, за исключением сахарного диабета 2-го типа. Из исследования были исключены пациенты, у которых на момент проведения ТТ-ЭхоКГ (через 4–5 дней после восстановления синусового ритма) сохранялся станнинг левого предсердия.

В зависимости от толщины ЛПЖ пациенты были разделены на три тертильные группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов с толщиной ЛПЖ от 5,60 до 7,15 мм, во 2-ю (29 пациентов) – от 7,20 до 8,90 мм, в 3-ю (27 пациентов) – от 8,95 до 10,85 мм. Как следует из представленных в таблице 11 данных, увеличение толщины ЛПЖ ассоциируется с увеличением толщины ПЖЖ, возрастанием ИММЛЖ и МДЛП и снижением стрейна левого предсердия в фазу резервуара.

Для выявления факторов, оказывающих независимое влияние на МДЛП, выполнен анализ множественной линейной регрессии (таблица 11), в который в качестве независимых переменных были включены демографические характеристики пациента, показатели жировоголожения и структурно-функционального состояния левых отделов сердца. Единственным независимым фактором, статистически значимо влияющим на МДЛП, оказалась толщина ЛПЖ, увеличение которой на 1 мм ассоциируется с возрастанием МДЛП на 0,3049 % (таблица 12).

Независимое статистически значимое влияние на стрейн левого предсердия в фазу резервуара оказывают возраст пациента, толщина ЛПЖ и давление наполнения левого желудочка. Увеличение возраста на 1 год ассоциируется со снижением стрейна резервуара на 0,0804 %, увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм – со снижением стрейна резервуара на 1,0807 %, а возрастание отношения E/e' на единицу – со снижением стрейна на 0,3396 % (таблица 13).

Таблица 11 – Характеристика больных в выделенных группах

Показатель	Группа			p
	1-я (n = 29) ЛПЖ 5,60–7,15 мм	2-я (n = 29) ЛПЖ 7,20–8,90 мм	3-я (n = 27) ЛПЖ 8,95–10,85 мм	
Возраст лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	60,0 [57,5; 65,3]	68,0 [62,5; 72,0] ¹	66,0 [61,3; 70,0] ¹	0,0082
Мужчин, n (%)	16 (55,2)	17 (58,6)	19 (70,4)	0,4769
Высокий риск, n (%)	11 (37,9)	21 (72,4)	17 (63,0)	0,0233
ИМТ кг/м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	28,7 [26,4; 33,7]	29,8 [26,5; 33,3]	29,9 [28,0; 34,8]	0,4650
ПЖЖ мм, Me [Q ₁ ; Q ₃]	8,00 [7,03; 8,88]	8,80 [7,88; 10,0]	9,10 [8,13; 10,2]	0,0038
ИММЛЖ г/м ² , M (95 % ДИ)	118,1 (113,8–122,4)	128,6 (122,8–134,5)	133,4 (127,3–139,4)	< 0,001
E/e', M (95 % ДИ)	10,8 (9,58–12,0)	10,9 (9,92–11,9)	11,9 (10,5–13,4)	< 0,001
ИОЛП мл/м ² , M (95 % ДИ)	39,4 (36,8–42,0)	46,9 (43,4–50,4)	43,1 (39,4–46,9)	< 0,001
Стрейн %, Me [Q ₁ ; Q ₃]	20,0 [19,0; 24,0]	18,0 [16,0; 21,0]	17,0 [15,3; 18,4]	< 0,0001
МДЛП %, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,10 [1,90; 2,22]	2,79 [2,31; 3,14]	3,04 [2,74; 3,67]	< 0,0001
Примечание. ИОЛП – индекс объема левого предсердия, E/e' – давление наполнения левого желудочка.				

Таблица 12 – Результаты анализа множественной линейной регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – МДЛП		
	b	SE	p
Мужской пол	-0,2851	0,1826	0,1227
Возраст, лет	-0,0026	0,0083	0,7571
ИМТ, кг/м ²	0,0116	0,0127	0,3634
Толщина ПЖЖ, мм	-0,0303	0,0486	0,5351
Толщина ЛПЖ, мм	0,3049	0,0650	< 0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	0,0064	0,0061	0,2968
Е/е'	-0,0249	0,0256	0,3332
ИОЛП, мл/м ²	-0,0055	0,0084	0,5146
Стрейн резервуара, %	-0,0223	0,0256	0,3860
Константа	0,6334	-	-
Для модели	p < 0,0001; R ² = 0,4214		
Примечания. b – коэффициент при независимой переменной, SEb – стандартная ошибка коэффициента, R ² – коэффициент детерминации, Е/е' – давление наполнения левого желудка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия.			

Таблица 13 – Результаты анализа множественной линейной регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – стрейн резервуара		
	b	SE	p
Мужской пол	0,0812	0,8333	0,9226
Возраст, лет	-0,0804	0,0361	0,0288
ИМТ, кг/м ²	-0,0103	0,0574	0,8575
Толщина ПЖЖ, мм	-0,2163	0,2176	0,3234
Толщина ЛПЖ, мм	-1,0807	0,3078	0,0008
ИММЛЖ, г/м ²	0,0001	0,0274	0,9984
Е/е'	-0,3396	0,1087	0,0025
ИОЛП, мл/м ²	-0,0400	0,0374	0,2893
МДЛП, %	-0,4499	0,5160	0,3860
Константа	41,7954		
Для модели	p < 0,0001; R ² = 0,5354		
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SEb – стандартная ошибка коэффициента, R ² – коэффициент детерминации, Е/е' – давление наполнения левого желудка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия.			

Распространенность тромбоза ушка левого предсердия у перенесших COVID-19 больных персистирующей фибрилляцией предсердий

В период с 1 января 2020 года по 30 июня 2022 года в Клинике Тверского ГМУ было обследовано 469 больных персистирующей ФП, из которых 131 (27,9 %) пациент перенес коронавирусную инфекцию. Среди больных, перенесших COVID-19, было существенно меньше мужчин, но больше лиц с сопутствующим сахарным диабетом и высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (таблица 14).

Однако главное различие между сравниваемыми группами больных заключалось в том, что тромбоз УЛП у постковидных пациентов отмечался в 2,451 (1,352–4,442) раза чаще, чем у пациентов, не болевших COVID-19.

Таблица 14 – Характеристика обследованных больных персистирующей фибрилляцией предсердий, перенесших и не болевших COVID-19

Показатель	Перенесенный COVID-19		p
	Нет (n = 338)	Да (n = 131)	
Возраст, лет	64,0 [58,0; 70,0]	64,0 [58,0; 71,0]	0,7687
Мужчины, n (%)	203 (60,1)	66 (50,4)	0,0616
Ожирение, n (%)	165 (48,8)	66 (50,4)	0,8370
АГ, n (%)	235 (69,5)	90 (68,7)	0,9112
ИБС, n (%)	40 (11,8)	16 (12,2)	0,8754
Застойная ХСН, n (%)	26 (7,7)	10 (7,6)	1,0000
Сахарный диабет, n (%)	56 (16,6)	35 (26,7)	0,0186
Высокий риск, n (%)	162 (47,9)	79 (60,3)	0,0386
Пароксизм, дней	56,0 [18,8; 110,3]	88,0 [68,0; 160,3]	< 0,0001
Терапия ПОАК, n (%)	308 (91,1)	124 (94,7)	0,2534
Тромб в УЛП, n (%)	20 (5,9)	19 (14,5)	0,0045
Кровоток в УЛП, см/с	31,0 [24,0; 40,0]	31,0 [25,0; 37,8]	0,9800
ФСЭК 3–4, n (%)	15 (4,4)	5 (3,8)	1,0000
Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3] или абсолютного и относительно числа носителей признака – n (%).			

Анализ множественной логистической регрессии показал, что перенесенный COVID-19 является единственным клиническим фактором, оказывающим

независимое статистически значимое влияние на шансы выявления тромба в УЛП (таблица 15).

Таблица 15 – Результаты множественной логистической регрессии

Независимые переменные	Зависимая переменная – тромбоз УЛП			
	$b \pm SE$	p	ОШ = e^b	95 % ДИ для ОШ
COVID-19	$1,0533 \pm 0,3635$	0,0038	2,8673	1,4062–5,8463
АГ	$-0,2820 \pm 0,5195$	0,5872	0,7542	0,2724–2,0881
Возраст	$-0,0063 \pm 0,0217$	0,7696	0,9936	0,9521–1,0370
Высокий риск	$0,5160 \pm 0,5581$	0,3552	1,6754	0,5610–5,0030
ИБС	$0,0093 \pm 0,5593$	0,9867	1,0094	0,3373–3,0209
Ожирение	$-0,4211 \pm 0,3987$	0,2909	0,6563	0,3004–1,4339
Прием ПОАК	$-0,6416 \pm 0,6052$	0,2891	0,5264	0,1607–1,7241
Мужской пол	$-0,3388 \pm 0,4071$	0,4053	0,7126	0,3208–1,5827
Диабет	$0,4146 \pm 0,4715$	0,3793	1,5138	0,6007–3,8147
Застойная ХСН	$0,8861 \pm 0,5805$	0,1269	2,4259	0,7775–7,5690
Константа	$-1,8138 \pm 1,5524$	0,2427	–	–
Для модели	$p = 0,0400$; $R^2 = 0,09599$; $AUC = 0,705$ (0,661–0,746)			
Примечание. b – коэффициент при независимой переменной, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, R^2 – коэффициент детерминации Nagelkerke, AUC – площадь под кривой ошибок.				

При отсутствии тромба в УЛП скорость изгнания крови из него у не болевших и перенесших у COVID-19 пациентов не различалась (32,5 [25,0; 41,0] и 31,5 [26,0; 39,0] см/с, $p = 0,8756$), что не позволяет связать высокую частоту тромбоза у перенесших COVID-19 пациентов с более выраженным снижением скорости кровотока в УЛП.

Особенности тромбоза ушка левого предсердия у перенесших COVID-19 больных персистирующей фибрилляцией предсердий

У больных персистирующей ФП, перенесших COVID-19, тромбы в УЛП не только чаще встречались, но и, в большинстве случаев, выглядели иначе, чем у больных без коронавирусной инфекции в анамнезе.

У пациентов, не болевших COVID-19, основание тромба, как правило, заполняет верхушку УЛП, а свободная часть находится в его полости, образуя острый угол с его стенками (рисунок 10 а, б). Такую ультразвуковую картину тромба в УЛП можно считать типичной для больных ФП. У пациентов, перенесших COVID-19, тромб заполняет верхушку УЛП и распространяется к основанию УЛП, плотно прилегая к его стенкам (рисунок 10 в, г). Такой вариант тромбоза УЛП можно назвать пристеночным или атипичным. Атипичный характер носили 18 (94,7 %) из 19 тромбов, выявленных у перенесших COVID-19 больных, и лишь 5 (25,0 %) из 20 тромбов, выявленных у больных без коронавирусной инфекции в анамнезе ($p < 0,0001$).

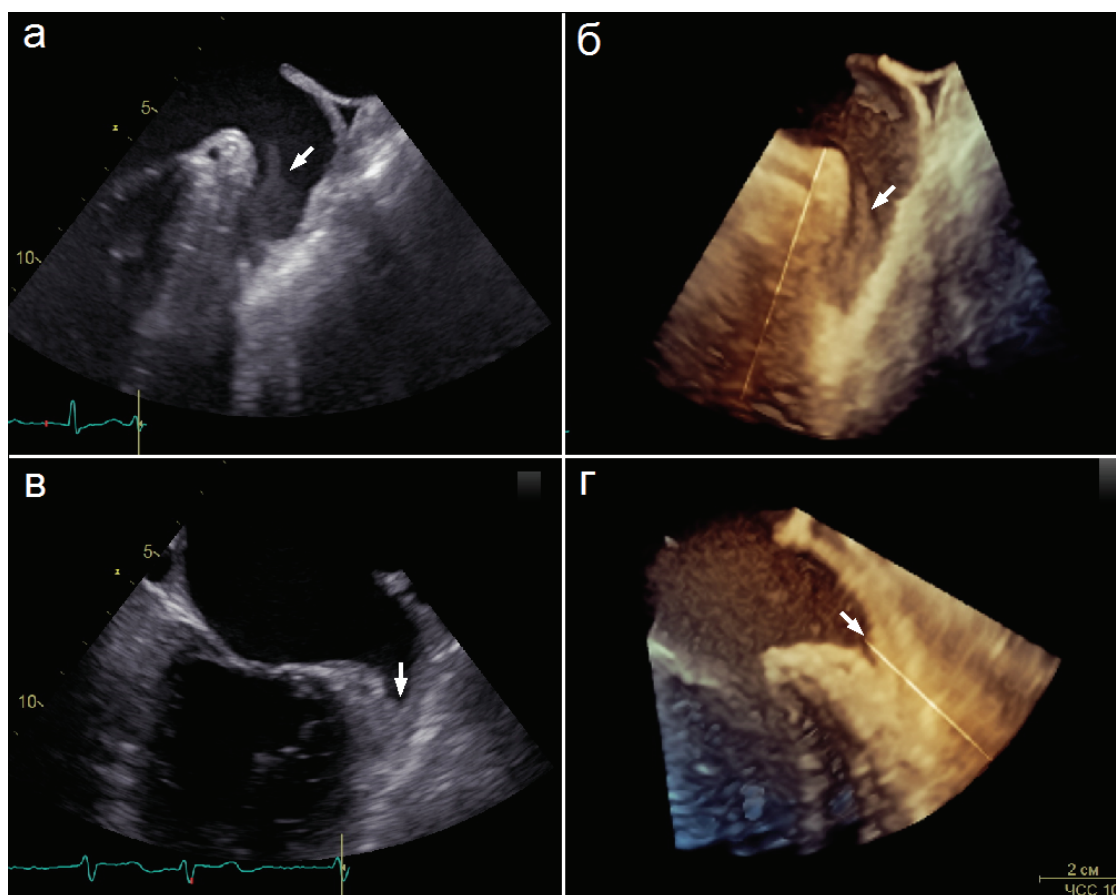


Рисунок 10 – Тромб (указан стрелкой) у пациента, не болевшего (а, б) и перенесшего коронавирусную инфекцию (в, г), при двухмерной (а, в) и трехмерной (б, г) чреспищеводной эхокардиографии

Независимо от особенностей выявленного тромба, его наличие ассоциировалось со снижением скорости изгнания крови из УЛП и увеличением степени ФСЭК. У больных без тромба в УЛП скорость изгнания крови из него рав-

нялась в среднем 32,0 [25,0; 40,0] см/с, при наличии типичного тромба – 17,0 [13,5; 20,0] см/с, атипичного – 25,0 [20,0; 32,3] см/с (в обоих случаях $p < 0,0001$). Таким образом, при атипичном тромбозе УЛП скорость изгнания крови из него была на 9,0 (4,0–14,0) см/с выше, чем при типичном ($p = 0,0030$). Распространенность ФСЭК высокой степени при атипичном тромбозе была в 2,875 (1,213–6,817) раза ниже, чем при типичном: 21,7 (9,66–41,9) против 62,5 (38,6–81,5) %, $p = 0,0111$.

Еще одно различие между типичными и атипичными тромбами УЛП заключалось в том, что на фоне адекватной АКТ атипичные тромбы в среднем растворялись быстрее, чем типичные (рисунок 11). Медиана растворения атипичных тромбов составила 35,0 (24,0–55,0) дней против 69,0 (41,0–180,0) дней для типичных тромбов ($p = 0,0018$). Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что при равной продолжительности антикоагулянтной терапии вероятность растворения атипичных тромбов в 4,190 (95 % ДИ 1,708–10,29) раза выше, чем у типичных тромбов.

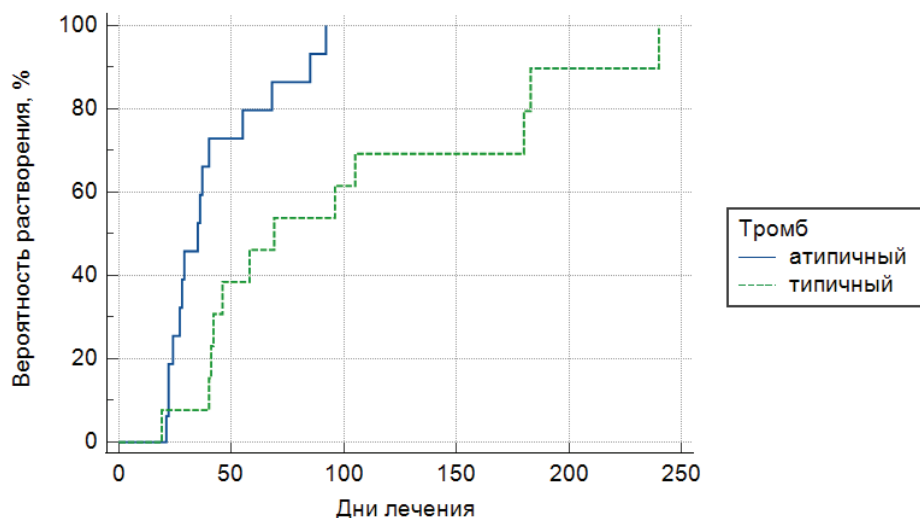


Рисунок 11 – Кривые Каплана – Майера, отражающие вероятность растворения на фоне антикоагулянтной терапии типичных и атипичных тромбов в ушке левого предсердия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что известные на сегодняшний день предикторы тромбоза УЛП позволяют достаточно надежно предсказывать отсутствие тромба в УЛП, но не его наличие. Иначе говоря, эти предикторы указывают

на существование необходимых, но недостаточных для образования тромба условий. При ФП в роли необходимого условия для образования тромба в УЛП выступает снижение скорости изгнания из него крови, достаточным условием может стать изменение свертывающей системы крови и/или состояния эндокарда УЛП. В связи с этим представляется перспективным изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между количеством левопредсердного жира и частотой выявления тромбоза у больных персистирующей ФП. В настоящем исследовании показано, что эта связь реализуется не через изменение скорости изгнания крови из УЛП, а через какие-то иные патогенетические механизмы, скорее всего, связанные с изменением структурно-функционального состояния эндокарда левого предсердия.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Судя по результатам настоящего исследования, причиной повреждения эндокарда, способного инициировать процесс тромбообразования в УЛП, может быть воспалительный процесс, но не инфекционный, как это имеет место у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, а спровоцированный гиперпродукцией провоспалительных цитокинов эпикардальной жировой тканью. Можно полагать, что данное направление исследований существенно расширит представление о механизмах тромбообразования при ФП и станет предпосылкой для совершенствования методов диагностики и лечения данного осложнения аритмии.

ВЫВОДЫ

1. У больных персистирующей неклапанной ФП на вероятность выявления тромбоза УЛП влияют клиническая оценка риска инсульта (низкий, промежуточный или высокий), вид аритмии (фибрилляция или трепетание предсердий) и продолжительность приема антикоагулянтов (до 3 недель или более). Увеличение риска инсульта на одну градацию увеличивает шансы выявления тромбоза в 2,38 (1,63–3,47) раза, трепетание предсердий снижает эти шансы в 3,25 (1,79–5,89) раза, а прием антикоагулянтов более 3 недель – в 4,16 (2,55–6,79) раза.

2. У больных персистирующей неклапанной ФП тромбоз УЛП ассоциируется с увеличением площади УЛП в среднем на 1,06 (0,80–1,30) см², снижением скорости изгнания крови из него на 19,0 (17,0–21,0) см/с и увеличением доли лиц с ФСЭК высокой степени в 8,41 (5,57–12,7) раза.
3. При отсутствии тромба в УЛП на его структурно-функциональное состояние влияют оценка риска инсульта (низкий, промежуточный или высокий) и вид аритмии (фибрилляция или трепетание). Повышение риска инсульта на 1 градацию ассоциируется с увеличением площади УЛП на 0,17 (0,05–0,30) см² и снижением скорости изгнания крови из него на 2,55 (1,34–3,76) см/с. При трепетании предсердий скорость изгнания крови из УЛП в среднем на 5,0 (3,0–7,0) см/с выше, чем при фибрилляции.
4. На вероятность растворения выявленного в УЛП тромба влияют его размер, клиническая оценка риска инсульта, характер и продолжительность АКТ. Небольшой размер тромба (не более 18 мм) повышает вероятность его растворения в 2,19 (1,27–3,78) раза, невысокий риск инсульта – в 1,85 (1,08–3,15) раза, а терапия ПОАК – в 2,32 (1,31–4,11) раза. Продолжительность АКТ, обеспечивающая 50 % вероятность растворения тромба в среднем составляет 35,0 (30,0–45,0) дней, но это время сокращается до 24,0 (21,0–30,0) дней лечения ПОАК больных с небольшим тромбом или с невысоким риском инсульта.
5. После растворения тромба УЛП скорость изгнания крови из него возрастает в среднем на 8,5 (6,5–11,0) см/с, но при этом остается на 9,0 (7,0–12,0) см/с меньше, чем у больных без перенесенного тромбоза УЛП. Скорость изгнания крови более 27 см/с позволяет исключать перенесенный тромбоз УЛП с вероятностью 99,0 (94,3–99,8) %.
6. У больных персистирующей неклапанной ФП перенесенный тромбоз УЛП повышает двухлетний риск развития нежелательных исходов (смерть от любых причин, сердечно-сосудистые заболевания и большие кровотечения) в 21,2 (5,03–89,2) раза, а риск ишемического инсульта в 13,6 (3,07–60,4) раза. При этом подавляющее число неблагоприятных исходов приходится на первый год после растворения тромба.

7. У больных персистирующей неклапанной ФП с тромбозом УЛП толщина левопредсердного жира в среднем на 1,60 (1,34–1,86) мм больше, чем у больных без тромбоза, а толщина правожелудочкового жира больше на 0,50 (0,20–0,90) мм. Толщина правожелудочкового жира, не превышающая 7,6 мм, позволяет прогнозировать отсутствие тромбоза УЛП с вероятностью 98,0 (89,7–99,7) %.
8. Увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм ассоциируется со снижением стрейна левого предсердия в фазу резервуара на 1,53 (1,02–2,03) % и возрастанием МДЛП на 0,34 (0,25–0,44) %. Влияния толщины ЛПЖ на скорость изгнания крови из УЛП не выявлено.
9. У перенесших коронавирусную инфекцию больных персистирующей ФП тромбоз УЛП выявляется в 2,45 (1,35–4,44) раза чаще, чем у пациентов, не болевших COVID-19. У 94,7 (75,4–99,1) % постковидных больных тромб в УЛП располагается пристеночно, в то время как у не болевших COVID-19 пациентов такие тромбы встречаются лишь в 25,0 (11,2–46,9) % случаев. При атипичном тромбозе УЛП скорость изгнания крови из него на 9,0 (4,0–14,0) см/с выше, а распространенность ФСЭК высокой степени в 2,88 (1,21–6,82) раза ниже, чем при типичном тромбе. При равной продолжительности антикоагулянтной терапии вероятность растворения атипичных тромбов в 4,19 (95 % ДИ 1,71–10,3) раза выше, чем у типичных тромбов. Медианы растворения атипичных и типичных тромбов составляют соответственно 35,0 (24,0–55,0) и 69,0 (41,0–180,0) дней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При решении вопроса о целесообразности выполнения ЧП-ЭхоКГ перед восстановлением синусового ритма больным персистирующей неклапанной ФП с длительностью пароксизма более 48 часов рекомендуется рассчитать оценку вероятности тромбоза (ОВТ), исходя из оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и варианта аритмии. Низкий риск инсульта оценивается 0 баллов, промежуточный – 1 баллом, высокий – 2 баллами, трепетание предсердий – 0 баллов, фибрилляция – 1 баллом. Сумма баллов может при-

нимать значение от 0 до 3. Вероятность тромбоза считается низкой при сумме баллов не более 1 ($ОВТ \leq 1$) и высокой в противном случае ($ОВТ > 1$). Больным с низкой ОВТ и продолжительностью приема антикоагулянтов более 3 недель кардиоверсия может выполняться без предварительного проведения ЧП-ЭхоКГ. Больным с низкой ОВТ и продолжительностью антикоагулянтной подготовки менее 3 недель целесообразно немедленно выполнить ЧП-ЭхоКГ для решения вопроса о возможности восстановления синусового ритма до завершения антикоагулянтной подготовки. Больным с высокой ОВТ выполнять ЧП-ЭхоКГ следует только после завершения трехнедельной антикоагулянтной подготовки к кардиоверсии.

2. Планируя срок проведения повторной ЧП-ЭхоКГ больному персистирующей ФП с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП, следует учитывать, что вероятность растворения тромба достигает 50 % в среднем через 5 недель приема антикоагулянтов. Сроки растворения уменьшаются при лечении небольших тромбов (не более 18 мм) и использовании ПОАК. Так, вероятность растворения небольшого тромба при лечении ПОАК достигает 50 % уже через 3,5 недели.
3. После растворения тромба в УЛП антикоагулянтную терапию больным персистирующей неклапанной ФП следует продолжать не менее года даже при низкой оценке риска инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc . Следует учитывать, что признаком возможно перенесенного тромбоза УЛП может быть скорость изгнания крови не менее 28 см/с. Более высокая скорость изгнания крови практически исключает перенесенный тромбоз УЛП.
4. При выполнении чреспищеводного эхокардиографического исследования больным персистирующей ФП без тромба в УЛП рекомендуется измерить толщину межпредсердной перегородки и левого бокового (кумадинова) гребня и рассчитать среднее значение полученных величин. Среднее значение, превышающее 7,6 мм, следует рассматривать как фактор риска тромбоза УЛП.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Колбасников С.В., Нилова О.В. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 316–325. – DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12614>
2. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Орлов Ю.А. Влияние продолжительности и особенностей антикоагулянтной терапии на вероятность растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 11–17. – <https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-11-17>.
3. **Баженов Н.Д.**, Мазур Е.С., Мазур В.В., Нилова О.В. Морфологические предпосылки тромбоза ушка левого предсердия // Морфологические ведомости. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 578–585. – [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2021.29\(4\).578](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2021.29(4).578)
4. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Орлов Ю.А. О возможности использования оценки риска инсульта у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий для решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 27–83. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2783
5. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Орлов Ю.А. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий после растворения тромба в ушке левого предсердия // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 17–22. – DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1463
6. **Баженов Н.Д.**, Мазур В.В., Мазур Е.С. Тромбоз ушка левого предсердия // Верхневолжский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 3–13.
7. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Орлов Ю.А. Эффективность растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий при лечении варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 5. – С. 724–728. – DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-08.
8. Нилова О.В., **Баженов Н.Д.**, Мазур В.В., Мазур Е.С., Булова С.А. Влияние пароксизмальной фибрилляции предсердий и нарушения диастолической функции левого желудочка на деформацию миокарда левого предсердия у больных гипертонической болезнью второй стадии: тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 2. – С. 75–76. – <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.2.n2023>
9. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Нилова О.В., Николаева Т.О. Деформация левого предсердия в оценке сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 50–99. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5099

10. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Нилова О.В., Бурова С.А. Пароксизмальная фибрилляция предсердий и структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 270–279. – DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-3-270-279
11. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.** [и др.] Преди́кторы растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 129–135. – DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-129-135
12. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Нилова О.В., Николаева Т.О. Стрейн левого предсердия как преди́ктор результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией // Кардиология. — 2022. – Т. 62, № 9. – С. 9–17. – DOI: 10.18087/cardio.2022.9.n2206
13. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Куницина М.Е. Тромбоз ушка левого предсердия у перенесших новую коронавирусную инфекцию больных с персистирующей фибрилляцией предсердий // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 21–27. – DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1790
14. Гридякина Д.Ю., **Баженов Н.Д.**, Мазур В.В. Изменение распространенности тромбоза ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий в период пандемии COVID-19 // Верхневолжский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 9–11.
15. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Нилова О.В., Николаева Т.О. Особенности тромбоза ушка левого предсердия у больных с персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших COVID-19 // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 1: aj–ap. – DOI: 10.18087/cardio.2023.1.n2350
16. Мазур Е.С., Мазур В.В., **Баженов Н.Д.**, Нилова О.В., Николаева Т.О. Эпикардальное ожирение и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 15–23. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3513
17. **Баженов Н.Д.**, Мазур В.В., Мазур Е.С. Показатели повторных чреспищеводных эхокардиографических исследований больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий с выявленным при первом исследовании тромбозом ушка левого предсердия. Свидетельство о регистрации базы данных 2023620556, 14.02.2023. Заявка № 2023620222 от 03.02.2023.
18. **Баженов Н.Д.**, Мазур В.В., Мазур Е.С. Клиническая характеристика и показатели первого чреспищеводного эхокардиографического исследования больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, обследованных в 2012–2018 годах в ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь». Свидетельство о регистрации базы данных 2023620571, 15.02.2023. Заявка № 2023620224 от 03.02.2023.

19. **Баженов Н.Д.**, Мазур В.В., Мазур Е.С. Клиническая характеристика и показатели чреспищеводного и трансторакального эхокардиографических исследований больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, обследованных 2019–2022 годах в клинике ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Свидетельство о регистрации базы данных 2023620524, 09.02.2023. Заявка № 2023620229 от 03.02.2023.
20. **Баженов Н.Д.**, Мазур В.В., Мазур Е.С. Характеристика клинических исходов, зарегистрированных у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий при двухлетнем наблюдении. Свидетельство о регистрации базы данных 2023620572, 15.02.2023. Заявка № 2023620225 от 03.02.2023.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АКТ – антикоагулянтная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ЛПЖ – левопредсердный жир

МДЛП – механическая дисперсия левого предсердия

МПП – межпредсердная перегородка

ПЖЖ – правожелудочковый жир

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ТП – трепетание предсердий

УЛП – ушко левого предсердия

ФП – фибрилляция предсердий

ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования

ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

CHA₂DS₂-VASc – шкала оценки риска инсульта

COVID-19 – заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий COVID-19

X-TRA – первое проспективное исследование ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП и идентифицированными при ЧП-ЭхоКГ тромбами в УЛП