

Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий

Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Цель. Определить частоту тромбоза левого предсердия (ЛП) и/или ушка ЛП (уЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) (нФП) или трепетанием предсердий (ТП) по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) перед плановой катетерной аблацией (КА) или кардиоверсией (КВ) и охарактеризовать предикторы тромбоза ЛП/уЛП среди показателей, легко доступных в повседневной практике врачей-кардиологов и врачей-терапевтов.

Материал и методы. В ретроспективном одноцентровом исследовании, выполненном методом "случай-контроль", проанализированы истории болезни 1994 больных с нФП или ТП за период 2014-2019гг, которым была выполнена ЧПЭхоКГ перед КА или плановой КВ. Тромб в ЛП/уЛП был выявлен у 33 (1,6%) из них. Для группы сравнения случайным образом отобраны 167 пациентов без тромбоза ЛП/уЛП. В качестве потенциальных предикторов наличия тромба в ЛП/уЛП анализировались демографические, анамнестические и клинические показатели, данные трансторакальной эхокардиографии и результаты лабораторного обследования.

Результаты. Пациенты с тромбом ЛП/уЛП были старше, средний возраст $64,8 \pm 1,6$ vs $59,4 \pm 10,8$ ($p=0,01$), чаще имели персистирующую или длительную персистирующую формы аритмии, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, увеличенный размер ЛП, более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и расчетную скорость клубочковой фильтрации, а также более выраженные симптомы по модифицированной шкале EHRA (European Heart Rhythm Association) и более высокую сумму баллов по шкале оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с ФП — CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) (медиана 4,0 vs 2,0; $p=0,0001$). Пероральные антикоагулянты принимали 88% больных, статистически значимых различий по наличию и составу антикоагулянтной терапии между группами не было. Независимыми предикторами тромбоза в ЛП/уЛП оказались функциональный класс (ФК) по модифицированной шкале EHRA (отношение шансов (ОШ) 5,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,98-14,96; $p=0,001$) и ФВ ЛЖ (ОШ 0,87; 95% ДИ: 0,80-0,95; $p=0,002$). Для 3-4 ФК по модифицирован-

ной шкале EHRA ОШ составило 5,1; 95% ДИ: 2,3-11,4 ($p<0,0001$), для ФВ ЛЖ $<48\%$ — 7,4; 95% ДИ: 1,2-46,7 ($p=0,03$). Для 3-4 ФК по модифицированной шкале EHRA чувствительность в отношении тромба в ЛП/уЛП составляла 93,7%, специфичность 71,9%, предсказательная ценность положительного результата 50,0%, предсказательная ценность отрицательного результата 87,6%; для ФВ ЛЖ $<48\%$ — 66,7, 32,3, 31,9 и 91,6%, соответственно.

Заключение. В изученной группе больных с нФП или ТП, без выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний, большинство из которых получали пероральные антикоагулянты, тромбоз в ЛП/уЛП при ЧПЭхоКГ перед плановой КА или КВ выявлен в 1,6% случаев. Среди показателей, легко доступных в повседневной врачебной практике, независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП оказались выраженность симптомов аритмии, оцененная по модифицированной шкале EHRA, и более низкая ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, тромбоз левого предсердия, тромбоз ушка левого предсердия, предикторы, катетерная аблация, кардиоверсия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/10-2022

Рецензия получена 03/11-2022

Принята к публикации 07/11-2022



Для цитирования: Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В. Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3443. doi:10.15829/1728-8800-2022-3443. EDN TTQCLS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zaigraevivan2002@yandex.ru

[Заиграев И. А.* — м.н.с. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2581-3051, Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Базаева Е. В. — к.м.н., н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-5405-5459].

Predictors of thrombosis of left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter

Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To determine the incidence of left atrial (LA) and/or LA appendage (LAA) thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) (NAF) or atrial flutter (AFL) on transesophageal echocardiography (TEE) before elective catheter ablation (CA) or cardioversion (CV) and characterize the predictors of LA/LAA thrombosis among the indicators available in the routine practice of cardiologists and general practitioners.

Material and methods. In this retrospective, single-center, case-control study, the medical records of 1994 patients with NAF or AFL for the period 2014-2019, who underwent TEE before CA or elective CV, were analyzed. A thrombus in the LA/LAA was detected in 33 (1,6%) of them. For the comparison group, 167 patients were randomly selected without LA/LAA thrombosis. Demographic, anamnestic and clinical parameters, transthoracic echocardiography data, and laboratory results were analyzed as potential predictors of LA/LAA thrombosis.

Results. Patients with LA/LAA thrombosis were older (mean age, $64,8 \pm 1,6$ vs $59,4 \pm 10,8$ ($p=0,01$)), more often had persistent or long-standing persistent AF, hypertension, heart failure, enlarged LA, lower left ventricular ejection fraction (LVEF) and estimated glomerular filtration rate, as well as more severe symptoms according to the modified European Heart Rhythm Association (EHRA) score and a higher CHA₂DS₂-VASc score (median, 4,0 vs 2,0; $p=0,0001$). Oral anticoagulants were taken by 88% of patients; there were no significant differences in the presence and composition of anticoagulant therapy between the groups. Functional class (FC) according to the modified EHRA score (odds ratio (OR), 5,4; 95% confidence interval (CI): 1,98-14,96; $p=0,001$) and LVEF were independent predictors of LA/LAA thrombosis (OR, 0,87; 95% CI: 0,80-0,95; $p=0,002$). For EHRA class 3-4, the OR was 5,1; 95% CI: 2,3-11,4 ($p<0,0001$), for LVEF $<48\%$ — 7,4; 95% CI: 1,2-46,7 ($p=0,03$). For EHRA class 3-4, the sensitivity for LA/LAA thrombosis was 93,7%, specificity — 71,9%, positive predictive value —

50,0%, negative predictive value — 87,6%; for LVEF $<48\%$ — 66,7, 32,3, 31,9 and 91,6%, respectively.

Conclusion. In the studied group of patients with NAF or AFL, without severe structural heart disease and severe concomitant diseases, most of whom received oral anticoagulants, LA/LAA thrombosis at TEE before elective CA or CV was detected in 1,6% of cases. Among the indicators available in routine medical practice, the severity of arrhythmia symptoms, assessed by the modified EHRA score, and lower LVEF were independent predictors of LA/LAA thrombosis.

Keywords: atrial fibrillation, nonvalvular atrial fibrillation, left atrial thrombosis, left atrial appendage thrombosis, predictors, catheter ablation, cardioversion.

Relationships and Activities: none.

Zaigraev I. A.* ORCID: 0000-0003-2581-3051, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Bazaeva E. V. ORCID: 0000-0002-5405-5459.

*Corresponding author: zaigraevivan2002@yandex.ru

Received: 14/10-2022

Revision Received: 03/11-2022

Accepted: 07/11-2022

For citation: Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V. Predictors of thrombosis of left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3443. doi:10.15829/1728-8800-2022-3443. EDN TTQCLS

ДИ — доверительный интервал, КА — катетерная абляция, КВ — кардиоверсия, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, ЛЖ — левый желудочек, ЛП/уЛП — левое предсердие и/или его ушко, нФП — неклапанная фибрилляция предсердий, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с ФП), EHRA — European Heart Rhythm Association, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Введение

Последнее десятилетие характеризуется значительными успехами в первичной профилактике кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у больных с так называемой "неклапанной" фибрилляцией предсердий (ФП) (нФП). Пероральные антикоагулянты позволяют уменьшить риск инсульта при нФП на 65-80% [1, 2]. Тем не менее частота КЭИ и периферических тромбоэмболий на фоне использования антикоагулянтов остается достаточно высокой и по данным рандомизированных клинических исследований составляет 1,11-2,4% в год [3]. Это может указывать на роль сохраняющегося тромбообразования в левых отделах сердца на фоне приема антикоагулянтов у части больных [4]. Основным источником эмбологенных тромбов при нФП (>90% случаев) является левое предсердие (ЛП) и/или его ушко (уЛП) [5]. В среднем, часто-

та тромбоза ЛП/уЛП у больных с ФП составляет ~3%, несмотря на использование антикоагулянтов [6]. Больные с тромбом в ЛП/уЛП имеют высокий риск кардиоэмболических осложнений. По данным Bernhardt P, et al. в ~44% случаев тромботические образования в ЛП не исчезали через 1 год антитромботического лечения, а через 3 года сохранялись у 28% больных. При этом по результатам магнитно-резонансной томографии церебральные тромбоэмболии выявлялись в 16 и 40% случаев через 1 и 3 года наблюдения, соответственно [7, 8].

Чувствительность и специфичность современных методов выявления тромбоза ЛП/уЛП — Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), магнитно-резонансная томография сердца, компьютерная томография сердца с контрастированием — достаточно высока и составляет, в среднем, 93-100% [9]. Однако у данных методов имеются не-

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Тромбоз левого предсердия и/или его ушка (ЛП/уЛП) — основной источник эмболии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП).
- Тромбоз ЛП/уЛП не может быть выявлен при обычном обследовании у больных с неклапанной ФП.
- Оптимальные подходы к прогнозированию тромбоза ЛП/уЛП до проведения инструментальных методов обследования в настоящее время не определены.

Что добавляют предметы исследования?

- В исследовании показана частота тромбоза ЛП/уЛП среди больных с неклапанной ФП перед катетерной аблацией/кардиоверсией. Прием антикоагулянтов не являлся решающим фактором прогнозирования ЛП/уЛП. Определены независимые предикторы тромбоза ЛП/уЛП среди показателей, легко доступных в практике любого врача (фракция выброса левого желудочка, функциональный класс по модифицированной шкале EHRA), не требующие специальной подготовки для их интерпретации.

Key messages**What is known already about the subject?**

- Thrombosis of the left atrium and/or its appendage (LA/LAA) is the main source of embolism in patients with atrial fibrillation (AF).
- LA/LAA thrombosis cannot be detected on routine examination in patients with non-valvular AF.
- Optimal approaches to predicting LA/LAA thrombosis prior to echocardiography have not yet been determined.

What might this study add?

- The study showed the incidence of LA/LAA thrombosis among patients with non-valvular AF before catheter ablation/cardioversion. The intake of anti-coagulants was not a decisive factor in predicting LA/LAA thrombosis. Independent predictors of LA/LAA thrombosis were determined among the available indicators (left ventricular ejection fraction, modified EHRA functional class), which do not require special training for their interpretation.

достатки, среди которых: оператор-зависимость, малоинвазивность, низкая доступность в ночное время и выходные дни, редкая возможность проведения в амбулаторном звене, необходимость в седации, дороговизна [9-11]. Очевидно, что выполнить эти диагностические обследования у каждого больного с нФП не представляется возможным. Поэтому целесообразен поиск достаточно простых и широкодоступных способов выявления больных с высоким риском тромбоза ЛП/уЛП, нуждающихся в дообследовании и, при необходимости, в коррекции антикоагулянтной терапии.

В настоящем исследовании оценены возможности прогнозирования тромбоза ЛП/уЛП у больных с нФП, госпитализированных для катетерной аблации (КА) или кардиоверсии (КВ), с учетом клинических, инструментальных и лабораторных данных, доступных в повседневной работе врачей-кардиологов и врачей-терапевтов.

Материал и методы

В одноцентровом ретроспективном исследовании были проанализированы истории болезни 1994 пациентов с нФП или трепетанием предсердий (ТП), поступивших в "..." с апреля 2014 по декабрь 2019гг для проведения КА или плановой КВ. Во всех случаях ФП или ТП были документированы с помощью электрокардиографии (ЭКГ) (отсутствие видимых повторяющихся волн Р и нерегулярные R-R интервалы, если нет нарушения атрио-вентрикулярной проводимости на стандартной 12-ка-

нальной ЭКГ или фрагменте записи одного отведения ЭКГ ≥ 30 сек) или при холтеровском мониторировании ЭКГ в ближайший 1 мес. до обращения в центр. Всем больным перед манипуляцией проводилась ЧПЭхоКГ для исключения тромба в ЛП/уЛП.

В исследование не включали больных с механическими протезами клапанов сердца, умеренным или тяжелым митральным стенозом, выраженными электролитными нарушениями, декомпенсацией сердечной недостаточности, выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеваниями щитовидной железы, острыми воспалительными заболеваниями, онкологическими заболеваниями, терминальной стадией хронической болезни почек.

Контрольная группа формировалась с использованием генератора случайных чисел из оставшихся больных без тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ.

Работа была одобрена независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Статистический анализ

При статистической обработке данных использовали пакет программы SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Для сравнения дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовали тесты Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова. Значения непрерывных переменных с нормальным распределением представлялись как $M \pm SD$, при их сравнении использовали t-тест Стьюдента для двух несвязанных выборок. Если распределение непрерывных переменных

не соответствовало нормальному, их значения представляли в виде медиан (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75), а для сравнения применяли непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни.

Для поиска предикторов тромбоза ЛП/уЛП использовали метод бинарной логистической регрессии. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% границы доверительного интервала (ДИ) и значение критерия статистической значимости. В многофакторный анализ включали переменные со значением критерия статистической значимости при однофакторном анализе $<0,1$ или

связанные с изучаемым исходом по данным предшествующих исследований, данные о которых были известны как минимум для 80% наблюдений в обеих группах. Многофакторный регрессионный анализ выполняли пошаговым методом.

Для выявления отрезных точек непрерывных переменных использовали анализ характеристической кривой с последующим расчетом чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов для прогностически неблагоприятных значений показателей.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование, и сопоставление групп с наличием и отсутствием тромба в ЛП/уЛП перед КА или плановой КВ

	Общая группа (n=200)	Тромб в ЛП/уЛП (n=33)	Нет тромба в ЛП/уЛП (n=167)	p
Демографические показатели				
Мужчины	110 (55,0%)	14 (42,0%)	96 (57,0%)	0,224
Возраст, лет	60,3±10,9	64,8±10,6	59,4±10,8	0,01
Масса тела, кг	84,0 (75,0-94,0)	85,0 (77,0-94,0)	83,0 (74,0-94,8)	0,668
Рост, м	1,7±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	0,079
ИМТ, кг/м ²	28,7 (26,6-28,7)	29,8 (26,3-33,9)	28,5 (25,3-31,1)	0,076
Окружность талии, см	92,0 (85,0-104,0)	105,0 (92,0-110,0)	90,0 (84,0-102,0)	0,012
Площадь поверхности тела, см ²	1,9 (1,8-2,2)	1,96 (1,9-2,2)	1,98 (1,8-2,2)	0,920
Планируемая КА	172 (84,0%)	27 (82,0%)	145 (87,0%)	0,440
Планируемая КВ	28 (16,0%)	6 (18,0%)	22 (13,0%)	0,303
Особенности аритмии				
Длительность ФП/ТП, лет	4,0 (2,0-8,0)	4,0 (2,0-10,0)	4,5 (2,0-7,0)	0,74
ФП	175 (87,5%)	30 (91,0%)	145 (87,0%)	0,719
ТП	25 (12,5%)	3 (9,0%)	13 (13,0%)	0,32
Пароксизмальная ФП/ТП	132 (66,0%)	10 (30,3%)	122 (73,1%)	<0,0001
Персистирующая ФП/ТП	58 (29,0%)	17 (51,5%)	41 (24,5%)	0,029
Длительно персистирующая ФП/ТП	10 (5,0%)	6 (18,2%)	4 (2,3%)	<0,0001
ФП/ТП при поступлении	107 (53,5%)	26 (79,0%)	81 (48,0%)	0,018
Число пароксизмов за последние 6 мес.	2,0 (1,0-6,0)	1,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,021
ФК по модифицированной шкале EHRA				
1	13 (6,5%)	1 (3,0%)	12 (7,0%)	0,618
2a	49 (24,5%)	0 (0%)	49 (29,7%)	<0,0001
2b	69 (34,5%)	10 (30,4%)	59 (35,3%)	0,579
3	66 (33,0%)	21 (63,6%)	45 (27,0%)	0,0001
4	3 (1,5%)	1 (3,0%)	2 (1,0%)	0,994
3 и 4	69 (34,5%)	22 (66,6%)	47 (28,1%)	<0,0001
Данные анамнеза				
Артериальная гипертензия	166 (83,0%)	32 (97,0%)	134 (80,2%)	0,019
ХСН	68 (34,0%)	26 (78,7%)	42 (25,1%)	<0,0001
НУНА I ФК	10 (5,0%)	1 (4,0%)	9 (21,0%)	0,89
НУНА II ФК	45 (22,5%)	15 (57,6%)	30 (71,0%)	0,001
НУНА III ФК	13 (6,5%)	10 (38,4%)	3 (8,0%)	0,0001
Инфаркт миокарда	15 (7,5%)	5 (15,0%)	10 (6,0%)	0,143
Стенокардия	17 (8,5%)	5 (15,0%)	12 (7,0%)	0,247
Выполненная коронарная ангиография	50 (25,0%)	10 (30,3%)	40 (24,0%)	0,441
Среди них стеноз коронарных артерий >50%	12 (6,0%)	5 (50,0%)	7 (17,5%)	0,082
ЧКВ	9 (4,5%)	3 (9,0%)	6 (4,0%)	0,283
Катетерная абляция ФП	33 (16,5%)	3 (6,0%)	30 (18,0%)	0,282
Сахарный диабет	26 (13,0%)	7 (21,2%)	19 (11,4%)	0,137
Инсульт	22 (11,0%)	7 (21,2%)	15 (9,0%)	0,047

Таблица 1. Продолжение

	Общая группа (n=200)	Тромб в ЛП/уЛП (n=33)	Нет тромба в ЛП/уЛП (n=167)	p
Данные трансторакальной эхокардиографии				
Размер ЛП в парастернальной позиции, см	4,2±0,59	4,8±0,6	4,1 ±0,5	0,0001
Горизонтальный размер ЛП, см	4,50 (4,10-4,80)	4,9 (4,6-5,3)	4,3 (4,0-4,7)	0,0001
Вертикальный размер ЛП, см	6,0 (5,50-6,50)	6,8 (6,3-7,1)	5,7 (5,3-6,2)	0,0001
Объем ЛП, мл	61,3 (46,9-76,8)	83,4 (67,1-101,9)	55,9 (42,8-68,9)	<0,0001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	30,5 (23,3-36,9)	38,6 (33,5-51,4)	26,7 (21,3-33,9)	<0,0001
КСР ЛЖ, см	3,4±0,6	3,7±0,7	3,4±0,6	0,009
КДР ЛЖ, см	5,0 (4,8-5,3)	5,0 (4,7-5,5)	5,0 (4,8-5,3)	0,648
ФВ ЛЖ%	61,0 (58,0-65,0)	56,0 (48,0-62,0)	62,0 (59,0-66,0)	<0,0001
ФВ ЛЖ <40%	6 (3,0%)	4 (13,0%)	2 (1,3%)	0,005
ФВ ЛЖ <50%	21 (10,5%)	10 (32,0%)	11 (7,0%)	0,0001
ММЛЖ, г	209,2±52,7	216±50,0	207,8±53,0	0,42
ИММЛЖ, г/м ²	104,3±24,9	110,8±28,8	103,1±23,8	0,197
Нарушения локальной сократимости ЛЖ	25 (12,5%)	10 (32,2%)	15 (9,4%)	0,002
Митральная регургитация 1 ст.	32 (16,0%)	8 (36,0%)	24 (32,0%)	0,158
Митральная регургитация 2 ст.	57 (28,5%)	9 (41,0%)	48 (63,0%)	0,86
Митральная регургитация 3 ст.	9 (4,5%)	5 (23,0%)	4 (5,0%)	0,006
Трикуспидальная регургитация, 1 ст.	45 (22,5%)	9 (39,0%)	36 (56,0%)	0,472
Трикуспидальная регургитация, 2 ст.	35 (17,5%)	9 (39,0%)	26 (40,0%)	0,106
Трикуспидальная регургитация, 3 ст.	7 (2,5%)	5 (22,0%)	2 (4,0%)	0,041
Лабораторные показатели				
Креатинин, мкмоль/л	85,0 (74,0-99,0)	92,5 (81,3-110,0)	84,0 (73,0-96,0)	0,006
рСКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	75,7±18,2	64,5±21,1	78,0±16,7	<0,0001
НЛС	2,6 (1,8-3,6)	2,92 (1,8-3,6)	3,2 (1,9-3,7)	0,462
RDW	13,5 (13,0-14,3)	13,8 (13,1-15,2)	13,7 (13,0-14,2)	0,116
MCV, мкм	87,7 (84,8-91,4)	88,7 (87,0-90,9)	87,6 (84,8-91,6)	0,451
Группа крови				
О	57 (32,0%)	5 (25,0%)	52 (33,0%)	0,063
АО	75 (42,0%)	9 (45,0%)	66 (42,0%)	0,184
ВО	28 (16,0%)	3 (15,0%)	25 (16,0%)	0,539
АВ	18 (10,0%)	3 (15,0%)	15 (9,0%)	0,99
Холестерин и мочевая кислота				
Общий ХС, ммоль/л	4,7 (3,9-5,9)	4,1 (3,8-4,7)	4,9 (4,0-6,1)	0,017
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 (2,1-3,4)	2,5 (2,1-2,9)	3,0 (2,1-3,5)	0,09
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,0-1,5)	1,1 (0,9-1,3)	1,3 (1,1-1,5)	0,001
Мочевая кислота, мг/дл	6,6±1,8	7,4±1,6	6,2±1,7	0,004
Прием антикоагулянтов до ЧПЭхоКГ				
Прием антикоагулянтов	176 (88,0%)	26 (79,0%)	150 (90,0%)	0,136
Варфарин	32 (16,0%)	7 (27,0%)	25 (17,0%)	0,37
Апиксабан	36 (18,0%)	3 (12,0%)	33 (22,0%)	0,15
Ривароксабан	93 (46,5%)	15 (58,0%)	78 (52,0%)	0,89
Дабигатран	14 (7,0%)	1 (3,0%)	13 (8,4%)	0,54
НМГ	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0,66
Лекарственная терапия				
Антикоагулянты	176 (88,0%)	26 (79,0%)	150 (90,0%)	0,136
β-адреноблокаторы	101 (50,5%)	25 (76,0%)	76 (46,0%)	0,001
Статины	64 (32,0%)	16 (48,0%)	48 (29,0%)	0,026
Диуретики	61 (30,5%)	20 (61,0%)	41 (25,0%)	<0,0001
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc				
Сумма баллов	2,0 (1,0-4,0)	4,0 (2,5-5,5)	2,0 (1,0-3,0)	0,0001
0-1 балла у мужчин или 1-2 балла у женщин	111 (55,5%)	8 (24,2%)	103 (61,7%)	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде Me (Q25-Q75), M±SD или n (%). ИМТ — индекс массы тела, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, НЛС — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, ХС — холестерин, RDW — ширина распределения эритроцитов, MCV — средний объем эритроцитов, О — первая группа крови, АО — вторая группа крови, ВО — третья группа крови, АВ — четвертая группа крови, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЛЖ — левый желудочек, ЛП/уЛП — левое предсердие и/или его ушко, КА — катетерная абляция, КВ — кардиоверсия, ТП — трепетание предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, EHRA — European Heart Rhythm Association, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Таблица 2

Предикторы тромбоза ЛП/уЛП перед плановой КА или плановой КВ у больных с нФП/ТП

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,05 (1,01-1,09)	0,011		
Пароксизмальная ФП	0,16 (0,07-0,36)	<0,0001		
Персистирующая ФП	3,27 (1,514-7,04)	0,003		
Постоянная ФП	9,06 (2,39-34,21)	0,001		
ФП при поступлении	4,55 (1,78-11,64)	0,002		
ФК ФП по модифицированной шкале EHRA	3,05 (1,77-5,25)	<0,0001	5,4 (1,98-14,96)	0,001
Артериальная гипертензия	7,88 (1,04-59,79)	0,046		
ХСН	10,97 (4,44-27,11)	<0,0001		
Инсульт в анамнезе	2,73 (1,02-7,33)	0,047		
Размер ЛП, парастернальная позиция, см	8,36 (3,38-20,68)	<0,0001		
КСР ЛЖ, см	2,36 (1,31-4,27)	0,004		
ФВ ЛЖ, %	0,92 (0,88-0,96)	<0,0001	0,87 (0,80-0,95)	0,002
Нарушение локальной сократимости ЛЖ	4,60 (1,83-11,57)	0,001		
Креатинин, мкмоль/л	1,03 (1,01-1,05)	0,004		
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,96 (0,93-0,98)	<0,0001		
Общий ХС, ммоль/л	0,69 (0,49-0,99)	0,042		
ХС ЛВП, ммоль/л	0,07 (0,01-0,44)	0,004		
Прием β-адреноблокатора	3,74 (1,59-8,78)	0,002		
Прием диуретика	4,65 (2,13-10,18)	<0,0001		
Прием статина	2,33 (1,09-4,99)	0,029		
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VAsC	1,65 (1,33-2,05)	<0,0001		
1 балл у мужчин или 2 балла по шкале CHA ₂ DS ₂ -VAsC у женщин (по сравнению с большей суммой баллов)	0,21 (0,09-0,49)	<0,0001		

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КСР — конечный систолический размер ЛЖ, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA₂DS₂-VAsC — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП), EHRA — European Heart Rhythm Association.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Тромб в ЛП/уЛП был выявлен у 33 (1,6%) из 1994 проанализированных больных. В контрольную группу больных без тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ отобраны 167 больных.

Характеристика больных, включенных в исследование, а также сравнение групп с наличием и отсутствием тромба в ЛП/уЛП представлены в таблице 1.

Средний возраст больных составил $60,3 \pm 10,9$ лет, 55% были мужчинами. Медиана длительности ФП/ТП составила 4 года, пароксизмальная форма отмечена в 66% случаев. В целом аритмия была малосимптомной, 3-4 функциональные классы (ФК) по модифицированной шкале EHRA (European Heart Rhythm Association) отмечались у 34,5% больных. Изученная группа характеризовалась частым наличием артериальной гипертензии (83%) и указаний на ХСН в анамнезе (34%, в основном II ФК по NYHA — New-York Heart Association), в то вре-

мя как другие значимые сопутствующие заболевания отмечались существенно реже. Медиана общей фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляла 61%, доля больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$ — всего 3% (6 человек). Преобладали пациенты с ФП (87,5%) и пациенты, госпитализированные для КА (84,0%).

Больные с тромбом ЛП/уЛП были старше — $64,8 \pm 10,6$ vs $59,4 \pm 10,8$ лет. У них чаще имели место персистирующая и длительно персистирующая формы аритмии, наличие гипертонической болезни, ХСН, перенесенного в анамнезе инсульта, нарушения локальной сократимости ЛЖ, а также симптоматическая аритмия согласно модифицированной шкале EHRA. По данным трансторакальной эхокардиографии больные с тромбом в ЛП/уЛП имели больший переднезадний размер ЛП и конечно-систолический размер ЛЖ, а также более низкую ФВ ЛЖ. У больных с тромбозом ЛП/уЛП была ниже расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, и более высокие — мочевого кислоты.

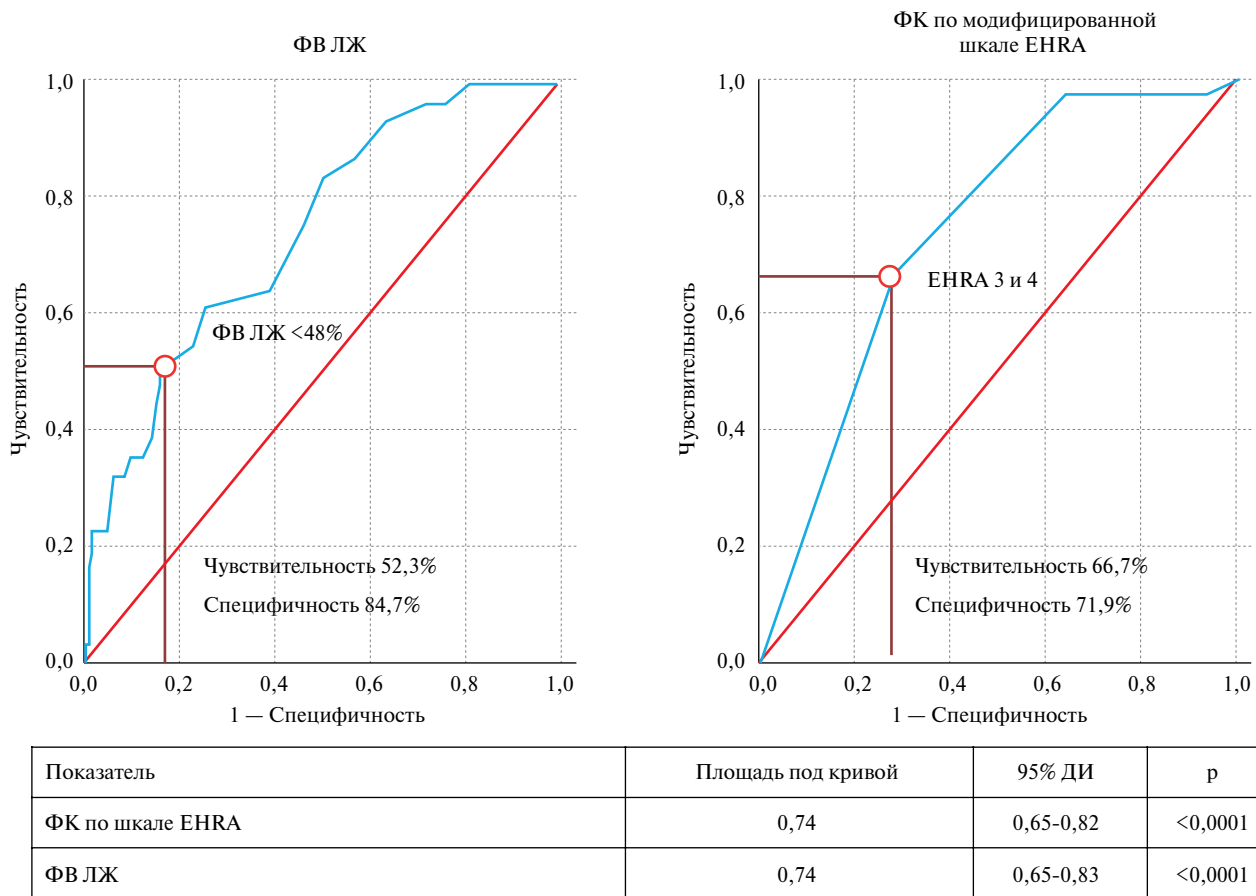


Рис. 1 Площадь под характеристической кривой и отрезные точки для независимых предикторов тромбоза ЛП/уЛП перед КА или плановой КВ у больных с нФП или ТП.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, EHRA — European Heart Rhythm Association.

В группе больных с тромбом ЛП/уЛП чаще использовались β -адреноблокаторы, статины и диуретики. При этом по частоте приема антикоагулянтов статистически значимых различий между группами не было — 79% в группе больных с тромбом в ЛП/уЛП и 90% среди больных без тромба у ЛП/уЛП ($p=0,136$). Сумма баллов по шкале оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) была выше у больных с тромбом ЛП/уЛП (медианы 4,0 и 2,0, соответственно; $p=0,0001$). По долям больных с ФП и ТП, а также госпитализированных для плановой КА или КВ статистически значимых различий между группами не было.

Независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП оказались только ФК по модифицированной шкале EHRA (ОШ 5,4; 95% ДИ: 1,98-14,96; $p=0,001$) и ФВ ЛЖ (ОШ 0,87; 95% ДИ: 0,80-0,95; $p=0,002$) (таблица 2). Площадь под характеристической кривой для суммы баллов по шкале EHRA составила 0,74 (95% ДИ: 0,65-0,82; $p<0,0001$), для ФВ ЛЖ 0,74 (95% ДИ: 0,65-0,83; $p<0,0001$) (рисунок 1).

ОШ для наличия тромба в ЛП/уЛП при наличии 3 или 4 ФК по модифицированной шкале EHRA составило 5,1 (95% ДИ: 2,3-11,4, $p<0,0001$), чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 66,7, 71,9, 32, 92%, соответственно. Для ФВ ЛЖ <48% ОШ для наличия тромба в ЛП/уЛП составило 7,4 (95% ДИ: 1,2-46,7; $p=0,03$), чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 52,3, 84,7, 50, 80%, соответственно.

Обсуждение

Частота выявления тромбоза ЛП/уЛП в настоящем исследовании оказалась низкой (1,6%). Такой результат представляется ожидаемым, поскольку основную долю участников составили больные с нФП или ТП, госпитализированные для КА, которые, как правило, не имеют выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний. На это указывает и общая характеристика изученных больных, и небольшая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Определенную роль

могло сыграть и частое использование пероральных антикоагулянтов (у 88% больных).

Сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, как и другие известные ранее факторы риска, были ожидаемо связаны с наличием тромба в ЛП/уЛП. При этом статистически значимых различий по частоте ФП или ТП, госпитализации для плановой КА или КВ не было. Соответственно представляется, что включение в исследование больных не только с ФП, но и с ТП и больных не только перед КА, но и перед плановой КВ, не оказало заметного влияния на полученный результат. Парадоксальным кажется отсутствие существенных различий между группами с наличием и отсутствием тромбоза ЛП/уЛП по долям больных, принимающих антикоагулянты. При этом статистически значимых различий по сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc между получавшими и не получавшими антикоагулянты не было: Me (Q25-Q75) 2,0 (1,0-4,0) в подгруппе получавших антикоагулянты и 2,5 (1,0-4,0) у не получавших; $p=0,71$). Однако из-за малого числа наблюдений все эти находки следует интерпретировать с осторожностью.

Независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП в изученной группе больных оказались только более высокий ФК по модифицированной шкале EHRA и более низкая ФВ ЛЖ (согласно найденной отрезной точке <48%). С учетом малого числа больных с ФВ ЛЖ <40% (6 из 21 с ФВ ЛЖ <50%) очевидно, что речь идет преимущественно об умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Хотя нФП часто сочетается с наличием ХСН и сниженной ФВ ЛЖ; данные о связи ФВ ЛЖ с наличием тромба в ЛП/уЛП противоречивы. Так, у 1658 пациентов при ЧПЭхоКГ перед КА тромбоз в ЛП/уЛП, как и в настоящем исследовании, выявлялся крайне редко (в 1% случаев) и его независимым предиктором была ФВ ЛЖ <30% (ОШ 8,32; $p=0,011$) [12]. С другой стороны, при ЧПЭхоКГ перед КВ у 524 пациентов с персистирующей нФП, не получавших антикоагулянты, при более высокой частоте выявления тромба в уЛП (14,7%) ФВ ЛЖ <40% была предиктором наличия тромба в уЛП при однофакторном регрессионном анализе, однако эта связь утрачивалась в многофакторной модели, и наиболее информативным оказался уровень в крови мозгового натрийуретического пептида [13]. Наряду с этим при ЧПЭхоКГ перед КА у 543 больных с нФП, получающих варфарин, частота выявления тромба в уЛП составляла 6,4% и среди его независимых предикторов наряду с увеличенным объемом ЛП и повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида была более высокая ФВ ЛЖ — до 56% (ОШ 4,88, 95% ДИ: 2,20-10,81; $p<0,001$). Очевидно, все эти несоответствия могут быть обусловлены как разнородностью изученных выборок, так разли-

чиями в составе анализируемых потенциальных факторов риска [14].

Связь ФК ФП по модифицированной шкале EHRA с тромбозом ЛП/уЛП при нФП была продемонстрирована впервые. Разделение 2-го ФК на 2а и 2б позволяет судить о влиянии/не влиянии симптомов ФП на качество жизни больных и может служить показанием к проведению КА или КВ [15]. В данном исследовании малосимптомные формы аритмии (классы 1 и 2а по модифицированной шкале EHRA) преобладали в группе больных без тромба в ЛП/уЛП, а 3 класс доминировал среди больных с тромбом ЛП/уЛП. Различия между группами с наличием и отсутствием тромба в ЛП/уЛП по числу больных с классом 2б по модифицированной шкале EHRA не были статистически значимыми, а число больных с 4 ФК было слишком мало для выявления каких-либо закономерностей. Поэтому для последующего анализа больные с 3 и 4 ФК были объединены. В итоге, выраженные симптомы, связанные с аритмией, имели 2/3 больных с тромбом в ЛП/уЛП vs 28,1% больных без тромбоза ЛП/уЛП ($p<0,0001$), что соответствует ОШ 5,1; 95% ДИ: 2,3-11,4 ($p<0,0001$).

Ограничения исследования. Настоящее исследование было ретроспективным, одноцентровым, необходимый для анализа материал извлекался из медицинской документации.

В целом были изучены больные без тяжелых сопутствующих заболеваний, обследованные перед плановой госпитализацией. Медиана суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у включенных в анализ составляла 2,0 и 55,5% из них имели низкий риск кардиоэмболических осложнений (0-1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc у мужчин и 1-2 балла у женщин). Соответственно, полученный результат нельзя распространять на более тяжелые контингенты больных с ФП или ТП.

В настоящем исследовании изучались показатели, доступные в повседневной врачебной практике. Возможно, что при большем числе характеристик, включающих, в частности, показатели ЧПЭхоКГ и различные биохимические маркеры, итоговый набор независимых предикторов и точность прогнозирования оказались бы иными. Однако не менее важно, чтобы предлагаемые подходы были не только наиболее информативны, но и легко реализуемы.

Число больных с тромбом в ЛП/уЛП оказалось небольшим (33 случая), контрольная группа из 167 больных была сформирована с помощью случайного отбора из крупной выборки (1961 человек). Несмотря на малое число изученных больных с наличием тромба в ЛП/уЛП, оказались сопряжены факторы, значение которых подтверждено в многочисленных предшествующих исследованиях, в т.ч. намного более крупных, что свидетельствует

в пользу надежности полученных результатов и возможности поиска на данном клиническом материале новых предикторов тромбоза в ЛП/уЛП [6, 12, 16-18]. Тем не менее очевидно, что полученный результат нуждается в подтверждении на существенно большем числе больных.

Заключение

В изученной группе больных с нФП или ТП, без выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний, большинство из которых получали пероральные антикоагулянты, тромбоз в ЛП/уЛП при ЧПЭхоКГ перед

КА или плановой КВ был выявлен в 1,6% случаев. Среди показателей, легко доступных в повседневной врачебной практике, независимыми предикторами тромбоза ЛП или уЛП оказались выраженность симптомов аритмии, оцененная по модифицированной шкале EHRA, и более низкая ФВ ЛЖ. По наличию и составу антикоагулянтной терапии группы больных с тромбом в ЛП/уЛП и без него статистически значимо не различались.

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

Литература/References

- Li G, Lip GYH, Holbrook A, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(2):173-90. doi:10.1007/s10654-018-0415-7.
- Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther.* 2017;39(7):1456-78. doi:10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Li W, Gao R, Zhao J, Ren Y, et al. Safety and efficacy of different anticoagulation regimens after left atrial appendage occlusion. *Ann Palliat Med.* 2022;11(1):201-9. doi:10.21037/apm-21-3654.
- Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of left atrial thrombus in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(23):2875-86. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.036.
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):801-4. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.010.
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, et al. Atrial thrombi—a prospective follow-up study over 3 years with transesophageal echocardiography and cranial magnetic resonance imaging. *Echocardiography.* 2006;23(5):388-94. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x.
- Romero J, Cao JJ, Garcia MJ, et al. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(8):470-80. doi:10.1038/nrcardio.2014.77.
- Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol.* 1993;72(9):677-81. doi:10.1016/0002-9149(93)90884-f.
- Yu S, Zhang H, Li H, et al. Cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus: a systemic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(23):e022505. doi:10.1161/JAHA.121.022505.
- Gunawardene MA, Dickow J, Schaeffer BN, et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: an approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(10):1127-36. doi:10.1111/jce.13279.
- Ochiuni Y, Kagawa E, Kato M, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2015;31(5):307-12. doi:10.1016/j.joa.2015.04.002.
- Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, et al. Prevalence and clinical determinants of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation prior to pulmonary vein isolation. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1368-73. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
- Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16(7):965-72. doi:10.1093/europace/eut395.
- Providencia R, Fernandes A, Paiva L, et al. Decreased glomerular filtration rate and markers of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology.* 2013;124(1):3-10. doi:10.1159/000345434.
- Boyd AC, McKay T, Nasibi S, et al. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(3):269-75. doi:10.1093/ehjci/jes153.
- Milhem A, Ingrand P, Tréguer F, et al. Exclusion of intra-atrial thrombus diagnosis using D-dimer assay before catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(2):223-30. doi:10.1016/j.jacep.2018.09.009.