

Предикторы предсердного тромбоза при персистирующей неклапанной фибрилляции предсердий

Е.С. Мазур[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>, mazur-tver@mail.ru

В.В. Мазур, <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>, vera.v.mazur@gmail.com

Н.Д. Баженов, <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>, bazhenovnd@mail.ru

Ю.А. Орлов, <https://orcid.org/0000-0001-9114-0436>, orlov_tver@mail.ru

Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Введение. Клиническое значение фибрилляции предсердий (ФП) в значительной мере связано с тромбоэмболическими осложнениями, риск которых возрастает при восстановлении синусового ритма. Чреспищеводная эхокардиография, выполненная перед планируемой кардиоверсией, снижает риск тромбоэмболии, но проведение такого исследования всем больным персистирующей ФП не представляется возможным. Это делает актуальным поиск предикторов предсердного тромбоза, наличие которых может служить показанием к выполнению чреспищеводного исследования.

Цель. Выявить доступные для определения в рутинной клинической практике предикторы предсердного тромбоза у больных персистирующей неклапанной ФП.

Материалы и методы. В исследование включен 551 пациент с персистирующей неклапанной ФП, у 74 (13,4%) при чреспищеводной эхокардиографии, выполненной перед планируемой кардиоверсией, был выявлен тромб в ушке левого предсердия. Случайным образом пациенты были разделены на обучающую (400 чел.) и проверочную (151 чел.) когорты. Для выявления предикторов предсердного тромбоза в обучающей когорте был выполнен многофакторный анализ логистической регрессии.

Результаты. Независимое статистически значимое влияние на вероятность выявления предсердного тромбоза продемонстрировали пять факторов: отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю Диастолу (Е/е') 12 и более (Д), неадекватная Антикоагулянтная терапия (А) или ее отсутствие, Фибрилляция (Ф), а не трепетание предсердий, Индекс объема левого предсердия (И) и возраст 75 лет и старше (шкала ДАФИ75). Число выявленных у пациента предикторов отражает вероятность выявления предсердного тромбоза: площадь под характеристической кривой составила 0,818 (0,768–0,868) в обучающей и 0,847 (0,761–0,934) – в проверочной когорте. Чувствительность критерия ДАФИ75 3 и более в обучающей и проверочной когортах равна 91,7 и 92,9%, специфичность – 58,8 и 65,7%, прогностическое значение положительного результата – 28,2 и 21,7%, отрицательного – 97,6 и 98,9% соответственно.

Заключение. Наличие у пациента с персистирующей неклапанной ФП менее 3 предикторов, входящих в шкалу ДАФИ75, позволяет прогнозировать отсутствие предсердного тромбоза с вероятностью, превышающей 97%.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чреспищеводная эхокардиография, тромб в ушке левого предсердия, предикторы предсердного тромбоза, давление наполнения левого желудочка, антикоагулянтная терапия, индекс объема левого предсердия

Для цитирования: Мазур ЕС, Мазур ВВ, Баженов НД, Орлов ЮА. Предикторы предсердного тромбоза при персистирующей неклапанной фибрилляции предсердий. *Медицинский совет.* 2023;17(16):46–52. <https://doi.org/10.21518/ms2023-297>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of atrial thrombosis of persistent nonvalvular atrial fibrillation

Evgeniy S. Mazur[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>, mazur-tver@mail.ru

Vera V. Mazur, <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>, vera.v.mazur@gmail.com

Nikolay D. Bazhenov, <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>, bazhenovnd@mail.ru

Yury A. Orlov, <https://orcid.org/0000-0001-9114-0436>, orlov_tver@mail.ru

Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. The clinical significance of atrial fibrillation (AF) is associated with the development of thromboembolic complications that occur when thrombus from the left atrial appendage enter the systemic circulation. Transesophageal echocardiography can detect the left atrial appendage thrombus, but due to lack of availability, high cost and complexity of performing such a routine examination is unlikely. Therefore, the search for predictors of the left atrial appendage thrombosis is relevant, the presence of which may become the basis for a more in-depth instrumental examination of patients with AF.

Aim. To identify predictors of atrial thrombosis in patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation.

Materials and methods. The 551 patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation underwent transesophageal echocardiography before cardioversion, thrombus in the left atrial appendage was detected in 74 (13.4%) patients. All patients were selected into training (400 people) and validation (151 people) cohorts randomly. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify predictors of atrial thrombosis in the derivation cohort.

Results. Five factors influenced the atrial thrombosis independently. They are the ratio of the transmitral velocity to the mitral annulus early Diastolic velocity (E/e') ≥ 12 (D), the absence or inadequate Anticoagulant therapy (A), atrial Fibrillation, not flutter (F), left atrial volume Index (I), and age ≥ 75 years (DAFI75 scale). The number of predictors corresponds the risk of detecting atrial thrombosis: the area under the characteristic curve was 0.818 (0.768–0.868) in the derivation cohort and 0.847 (0.761–0.934) in the validation cohort. The sensitivity of the DAFI75 criterion ≥ 3 in the derivation and validation cohorts is 91.7 and 92.9%, the specificity is 58.8 and 65.7%, the predictive value of a positive result is 28.2 and 21.7%, and the predictive value of a negative result is 97.6 and 98.9%.

Conclusion. The presence of three or more predictors score DAFI75 allows predicting the absence of atrial thrombosis more than in 97% of case.

Keywords: atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, left atrial appendage thrombus, predictors of atrial thrombosis, left ventricular filling pressure, anticoagulant therapy, left atrial volume index

For citation: Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Orlov YuA. Predictors of atrial thrombosis of persistent nonvalvular atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-297>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое значение фибрилляции предсердий (ФП) в значительной мере связано с развитием тромбоэмболических осложнений, возникающих при попадании в системный кровоток тромбов из полости или ушка левого предсердия (УЛП). Изгнанию тромба из УЛП способствует возобновление систолической функции предсердий после восстановления синусового ритма, что служит основанием для проведения антикоагулянтной терапии (АКТ) до и после кардиоверсии [1]. Адекватная АКТ снижает риск тромбоэмболий, но не устраняет его полностью, поскольку на ее фоне тромбы в УЛП выявляются при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у 1–22% пациентов [2]. Снизить число связанных с кардиоверсией тромбоэмболических осложнений можно путем проведения ЧПЭхоКГ непосредственно перед восстановлением синусового ритма, по крайней мере пациентам с высоким риском предсердного тромбоза.

Поиску предикторов предсердного тромбоза у больных персистирующей ФП посвящены многочисленные исследования, выявившие связь предсердного тромбообразования с разнообразными факторами, начиная от группы крови и заканчивая морфологическими особенностями УЛП [3–5]. Особенно активно изучается возможность использования для прогнозирования вероятности предсердного тромбоза оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category) [6]. Однако такая оценка не обеспечивает достаточной точности прогнозирования предсердного тромбоза [6], что побуждает одних исследователей модифицировать эту шкалу за счет добавления дополнительных предикторов [7–9], а других – разрабатывать собственные прогностические шкалы [10]. Тем не менее до сих пор не создано шкалы предикторов предсердного тромбоза, позволяющей оценить вероятность выявления тромба

при ЧПЭхоКГ подобно тому, как шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет оценить вероятность развития инсульта.

Цель работы – выявить доступные для определения в рутинной клинической практике предикторы предсердного тромбоза у больных персистирующей неклапанной ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование ретроспективное, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации, одобрено этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета. Все пациенты до проведения ЧПЭхоКГ дали письменное информированное согласие на использование результатов в научных целях.

Источником информации для исследования послужил регистр ЧПЭхоКГ, выполненных сотрудником Тверского государственного медицинского университета на клинических базах университета в 2011–2020 гг. ЧПЭхоКГ выполнялась 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.

В исследование включались больные персистирующей неклапанной ФП, которым ЧПЭхоКГ выполнялось непосредственно перед планируемой кардиоверсией. Результаты повторных исследований, выполнявшихся пациентам с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП, в настоящей работе не анализировались. Включенные в исследование пациенты были случайным образом разделены на обучающую (400 чел.) и проверочную (151 чел.) когорты. Объем обучающей когорты

отвечал соотношению 30 пациентов на 1 переменную, включаемую в анализ множественной логистической регрессии.

У включенных в исследование пациентов учитывались все факторы, входящие в клиническую шкалу оценки риска инсульта $\text{CHA}_2\text{HS}_2\text{-VASC}$, а также вид аритмии – ФП или трепетание предсердий (ТП), продолжительность последнего пароксизма и оценка адекватности АКТ на момент проведения исследования. АКТ признавалась адекватной, если пациент не менее 3 нед. до проведения исследования получал адекватные дозы прямых оральных антикоагулянтов или варфарин в дозе, обеспечивающей поддержание международного нормализованного отношения в диапазоне от 2 до 3 единиц. Во всех других случаях АКТ признавалась неадекватной. Учитывались также показатели структурно-функционального состояния левых отделов сердца, полученные при трансторакальной эхокардиографии: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ – индекс массы миокарда 115 г/м^2 и более у мужчин и 95 г/м^2 и более у женщин), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), фракция выброса (ФВ) левого желудочка и отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу (Е/е'), отражающее давление наполнения левого желудочка [11].

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. Для характеристики количественных признаков использовалась медиана (Me) и межквартильный интервал ($\text{P}_{25}\text{--P}_{75}$). Межгрупповые различия количественных признаков оценивались по критерию Манна – Уитни, качественных – по критерию χ^2 . Для определения предикторов предсердного тромбоза в обучающей когорте был выполнен однофакторный и многофакторный анализ логистической регрессии. Пять переменных, показавших независимое влияние на вероятность предсердного тромбоза, составили шкалу, прогностические возможности которой оценивались по площади под характеристической кривой (AUC) и сравнивались с прогностическими возможностями оценки по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$. Во всех случаях результаты признавались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обучающая и проверочная когорты были сопоставимы по всем учитываемым в настоящем исследовании признакам, в том числе и по частоте выявления тромба в УЛП (табл. 1).

Тромб в УЛП выявлен у 60 (15,0%) из 400 включенных в обучающую когорту пациентов. Пациенты с тромбом (основная группа) в среднем были на 4 года старше, чем пациенты без тромба в УЛП (контрольная группа), среди них было больше женщин, чаще отмечались заболевания и состояния, учитываемые при оценке риска инсульта (табл. 2). Вследствие этого средняя оценка по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ в основной группе была на 1 балл выше, чем в контрольной. Продолжительность последнего

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов обучающей и проверочной когорт

● **Table 1.** Characteristics of patients in the derivation and validation cohorts

Показатель	Обучающая когорта (n = 400)	Проверочная когорта (n = 151)	p
Возраст, лет	63,0 (57,0–67,0)	61,0 (56,0–66,0)	0,405
Женщины	175 (43,8)	66 (43,7)	0,994
Артериальная гипертензия	286 (71,5)	111 (73,5)	0,640
ИБС и ЗПА	57 (14,3)	26 (17,2)	0,385
Сахарный диабет	62 (15,5)	20 (13,2)	0,508
ХСН	130 (32,5)	50 (33,1)	0,892
Инсульт в анамнезе	34 (8,5)	13 (8,6)	0,968
$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$, баллы	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,0–3,0)	1,000
Пароксизм, недель	8,0 (2,0–17,0)	9,0 (3,0–17,0)	0,491
Фибрилляция предсердий	295 (73,8)	103 (68,2)	0,196
Неадекватная АКТ	153 (38,3)	57 (37,7)	0,914
ГЛЖ	279 (69,8)	107 (70,9)	0,800
ФВ, %	51,0 (45,0–56,3)	53,0 (45,0–56,0)	0,714
Е/е'	11,0 (8,0–13,0)	11,0 (8,0–13,0)	1,000
ИОЛП, мл/м ²	45,0 (38,0–53,0)	47,0 (38,0–55,0)	0,534
Тромб в УЛП	60 (15,0)	14 (9,3)	0,079

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me ($\text{P}_{25}\text{--P}_{75}$) или абсолютного и относительного значения – n (%). АКТ – антикоагулянтная терапия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; Е/е' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу; ЗПА – заболевания периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; УЛП – ушко левого предсердия; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

эпизода аритмии в сравниваемых группах не различалась, однако у пациентов основной группы реже отмечалось ТП и чаще – неадекватная АКТ.

Анализ характеристических кривых показал, что точками разделения между основной и контрольной группой служат ФВ 40%, Е/е' 12 и ИОЛП 40 мл/м². Как следует из представленных в табл. 2 данных, в основной группе была существенно выше доля лиц с ФВ менее 40%, Е/е' 12 и более и ИОЛП 40 мл/м² и более.

Все признаки, по которым сравниваемые группы различались, были включены в анализ логистической регрессии и по данным однофакторного анализа продемонстрировали статистически значимое влияние на шансы выявления тромба в УЛП (табл. 3). Однако при многофакторном анализе независимое влияние на вероятность выявления тромба продемонстрировали лишь 5 факторов: отношение Е/е' 12' и более, отражающее давление наполнения левого желудочка (Д), неадекватная АКТ (А), фибрилляция (Ф), а не ТП, ИОЛП 40 мл/м² и более и возраст 75 лет и старше (шкала ДАФИ75).

Влияние давления наполнения (Е/е' 12 и более) на шансы выявления предсердного тромбоза примерно в 3 раза превосходит влияние других факторов, входящих в ДАФИ75, однако на данном этапе исследования

наличие любого из предикторов оценивалось в 1 балл. В табл. 4 представлены данные о частоте выявления тромба в УЛП у пациентов с различным числом предикторов, т. е. с различной оценкой ДАФИ75. Очевидно, что при числе предикторов более 2 частота выявления тромба в УЛП скачкообразно возрастает.

На рисунке представлены характеристические кривые, отражающие возможность использования оценок по ДАФИ75 и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ для прогнозирования вероятности выявления тромба в УЛП. Площадь под кривой ДАФИ75 превышает площадь под кривой $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ как в обучающей – 0,818 (0,768–0,868) против 0,688 (0,618–0,758), так и в проверочной когорте – 0,847 (0,761–0,934) против 0,701 (0,543–0,860). Таким образом, оценка по ДАФИ75 позволяет более точно, чем оценка по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, прогнозировать тромбоз УЛП.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов основной и контрольной группы обучающей когорты

● **Table 2.** Characteristics of patients in the main and control groups of the derivation cohort

Показатель	Основная группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 340)	p
Возраст, лет	66,0 (58,0–69,0)	62,0 (56,0–67,0)	0,018
Женщины	32 (53,3)	143 (42,1)	0,105
Артериальная гипертензия	48 (80,0)	238 (70,0)	0,114
ИБС и ЗПА	16 (26,7)	41 (12,1)	0,003
Сахарный диабет	13 (21,7)	49 (14,4)	0,153
Застойная ХСН	34 (56,7)	96 (28,2)	0,000
Инсульт в анамнезе	7 (11,7)	27 (7,9)	0,341
$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, баллы	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,000
Пароксизм, недель	7,5 (2,8–17,3)	9,0 (2,0–17,0)	0,866
Фибрилляция предсердий	51 (85,0)	244 (71,8)	0,032
Неадекватная АКТ	34 (56,7)	119 (35,0)	0,002
ГЛЖ	50 (83,3)	229 (67,4)	0,013
ФВ <40%	16 (26,7)	38 (11,2)	0,002
Е/е' ≥ 12	53 (88,3)	124 (36,5)	0,000
ИОЛП ≥ 40 мл/м ²	56 (93,3)	220 (64,7)	0,000

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (P_{25} – P_{75}) или абсолютного и относительного значения – n (%). АКТ – антикоагулянтная терапия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; Е/е' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу; ЗПА – заболевания периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; УЛП – ушко левого предсердия; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

● **Таблица 4.** Частота выявления тромбов у пациентов с различным числом предикторов предсердного тромбоза

● **Table 4.** The frequency of thrombus detection in patients with different numbers of atrial thrombosis predictors

Показатель	Число предикторов предсердного тромбоза (ДАФИ75)						Всего
	0	1	2	3	4	5	
Пациенты, n	23	75	107	145	46	4	400
Тромбоз, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,7)	30 (20,7)	22 (47,8)	3 (75,0)	60 (15,0)

Характеристики критерия ДАФИ75 3 и более, полученные на обучающей и проверочной когортах пациентов, принципиально не различаются. Чувствительность в отношении тромбоза в УЛП составляет 91,7 и 92,9%, специфичность – 58,8 и 65,7%, прогностическое значение положительного результата теста – 28,2 и 21,7%, отрицательного результата – 97,6 и 98,9% соответственно. Низкие показатели специфичности и прогностического значения положительного результата не позволяют использовать этот критерий для прогнозирования наличия тромба в УЛП. Однако при отрицательном результате теста (ДАФИ75 менее 3) вероятность отсутствия предсердного тромбоза превышает 97%, что позволяет использовать данный критерий при решении вопроса о целесообразности выполнения ЧПЭхоКГ больным персистирующей ФП.

● **Таблица 3.** Влияние потенциальных предикторов предсердного тромбоза на шансы его выявления по данным однофакторного и многофакторного анализа

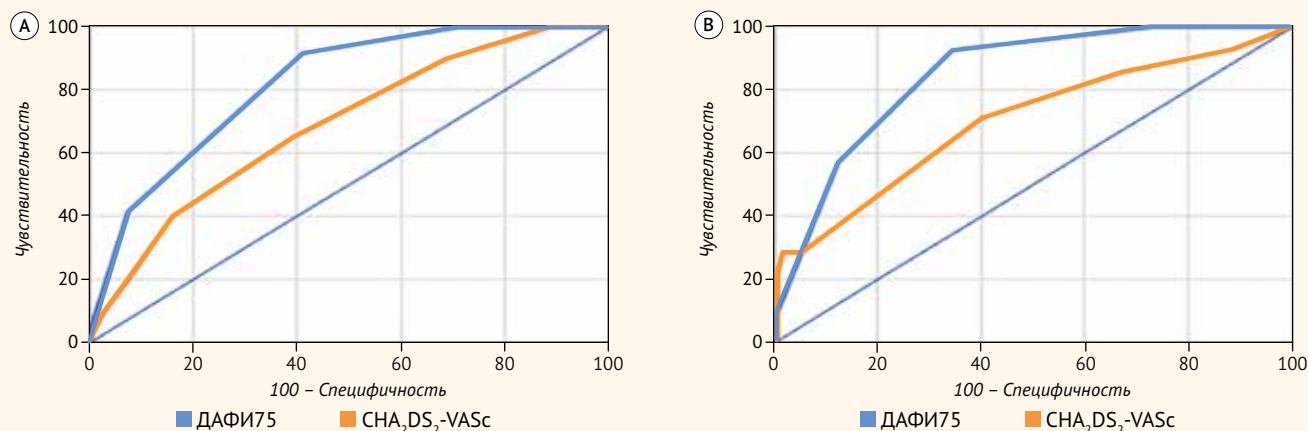
● **Table 3.** Influence of potential atrial thrombosis predictors on the odds of thrombus detection according to univariate and multivariate analysis

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст ≥ 75 лет	3,157 (1,345–7,408)	0,008	3,411 (1,139–10,217)	0,028
ХСН	3,324 (1,894–5,834)	0,000	1,014 (0,472–2,181)	0,971
ИБС и ЗПА	2,652 (1,372–5,124)	0,004	1,468 (0,650–3,314)	0,356
ФП	2,230 (1,056–4,705)	0,035	2,645 (1,075–6,507)	0,034
Неадекватная АКТ	2,429 (1,391–4,239)	0,002	3,509 (1,785–6,898)	0,000
ГЛЖ	2,424 (1,185–4,958)	0,015	0,649 (0,271–1,558)	0,334
ФВ <40%	2,890 (1,487–5,615)	0,002	1,918 (0,793–4,640)	0,148
Е/е' ≥ 12	13,189 (5,817–29,90)	0,000	11,440 (4,566–28,66)	0,000
ИОЛП ≥ 40 мл/м ²	7,636 (2,703–21,57)	0,000	3,628 (1,155–11,40)	0,027

Примечание. АКТ – антикоагулянтная терапия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДИ – доверительный интервал; Е/е' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу; ЗПА – заболевания периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОШ – отношение шансов; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

● **Рисунок.** Характеристические кривые для оценок по ДАФИ75 и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, полученные на обучающей (А) и проверочной (В) когортах

● **Figure.** Receiver operating characteristic curves for the DAFI75 and $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ scores obtained in patients of derivation (A) and validation (B) cohorts



ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что независимыми предикторами предсердного тромбоза у больных персистирующей неклапанной ФП служат 5 доступных для определения в рутинной клинической практике признаков: отношение E/e' 12 и более, отражающее давление наполнения левого желудочка (Д), неадекватная АКТ (А), фибрилляция (Ф), а не ТП, ИОЛП 40 мл/м² и более и возраст 75 лет и старше (ДАФИ75). Если наличие каждого из перечисленных признаков оценить 1 баллом, то сумма баллов по шкале ДАФИ75 будет варьировать от 0 до 5. Увеличение оценки по шкале ДАФИ75 от 0 до 5 ассоциируется с возрастанием частоты выявления тромбов в УЛП от 0 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,0–14,3) до 75% (95% ДИ 30,1–95,4), что позволяет использовать шкалу для оценки вероятности предсердного тромбоза. При этом прогностические возможности ДАФИ75 в отношении предсердного тромбоза превосходят аналогичные возможности шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, о чем свидетельствуют более высокие значения площади под характеристической кривой как в обучающей (0,818 против 0,688), так и в проверочной когорте (0,847 против 0,701).

Выбор шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ как эталона для оценки прогностических возможностей ДАФИ75 обусловлен наличием в литературе данных о возможности прогнозирования предсердного тромбоза по оригинальной и модифицированным версиям шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Так, Y.Y. Chen et al. [7] показали, что при начислении дополнительных баллов за наличие у пациента метаболического синдрома (шкала $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-MS}$) площадь под характеристической кривой возрастает с 0,71 до 0,79 ($p = 0,0007$), что свидетельствует о более высоких прогностических возможностях модифицированной шкалы. A. Sikorska et al. [8] добавили к оценке по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ дополнительные баллы за наличие хронической болезни почек и длительность пароксизма ФП (шкала $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-AFR}$), что привело к возрастанию площади под характеристической кривой с 0,79 до 0,84 ($p = 0,062$). В исследовании

A. Kapton-Cieślicka et al. [9] аналогичный подход (шкала $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-RAF}$) привел к статистически значимому возрастанию площади под кривой с 0,70 до 0,81 ($p = 0,0003$). Таким образом, оценка прогностических возможностей $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ в нашем исследовании (0,688–0,701) близка к оценке, полученной в представленных выше исследованиях (0,70–0,79), а оценка шкалы ДАФИ75 (0,818–0,847) – к оценкам модифицированных шкал $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (0,79–0,84).

В настоящем исследовании частота выявления тромбов у пациентов с оценкой по ДАФИ75 менее 3 баллов составила 2,4%, а при оценке 3 балла и более – 28,2% ($p < 0,001$). Чувствительность критерия ДАФИ75 3 и более в отношении предсердного тромбоза составила в обучающей когорте 91,7%, в проверочной – 92,9%, специфичность – 58,8 и 65,7%. Близкими характеристиками обладает оценка более 2 баллов по модифицированной шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-AFR}$ (100 и 54%) [8], а также оценка более 1 балла по шкале M. Nishikii-Tachibana et al. [10] (100 и 37%), в которую входят три предиктора тромбоза: объем левого предсердия 50 мл и более (2 балла), концентрация мозгового натрийуретического пептида в крови больше 75 пг/мл (1 балл) и ФВ меньше 56% (1 балл).

Критерии, обладающие высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, позволяют уверенно прогнозировать отсутствие тромба, но не его наличие. Так, при наличии у пациента менее 3 факторов, входящих в шкалу ДАФИ75, вероятность отсутствия тромба составляет 97,6–98,9%, а вероятность выявления тромба при наличии 3 или более факторов – 21,7–28,2%. Даже при наличии всех пяти входящих в ДАФИ75 факторов, что отмечается у 1% пациентов, вероятность выявления тромба составляет лишь 75%. Естественно предположить, что в шкалу ДАФИ75, как и в другие рассмотренные выше шкалы, не входят какие-то неизвестные, но важные для развития предсердного тромбоза факторы.

Более 20 лет назад в исследовании SPAF III было показано, что возрастание риска тромбоэмболических осложнений при ФП ассоциируется со снижением

скорости изгнания крови из УЛП [12]. При синусовом ритме пиковая скорость изгнания крови из УЛП достигает 100 см/с [13], в то время как при ТП снижается в среднем до 41 ± 18 см/с, а при ФП – до 38 ± 17 см/с ($p = 0,025$). При этом тромб в УЛП при ТП выявляется в 5,9% случаев, а при ФП – в 9,9% ($p < 0,07$) [14]. Кроме вида аритмии, на скорость изгнания крови из УЛП влияет отношение E/e' , т.е. давление наполнения левого желудочка. В работе M. Cameli et al. [15] показано, что у больных ФП со скоростью изгнания крови из УЛП 25 см/с и более отношение E/e' равняется в среднем $14,3 \pm 7,1$ и $11,6 \pm 7,3$ ($p < 0,01$), что указывает на тесную связь давления наполнения левого желудочка и скорости кровотока в УЛП. Таким образом, связь отношения E/e' и ТП с частотой выявления тромбов в УЛП реализуется через влияние этих факторов на скорость изгнания крови из него.

Механизм влияния адекватной АКТ на вероятность выявления предсердного тромбоза в силу своей очевидности не требует обсуждения, чего нельзя сказать о возрасте 75 лет и старше. В многофакторном анализе этот предиктор продемонстрировал независимое от трех других факторов влияние на вероятность выявления тромбоза, что позволяет предположить связь старческого возраста с третьим компонентом триады Вирхова – изменением свойств сосудистой стенки, в данном случае – свойств УЛП.

Существует немало доказательств влияния особенности УЛП на вероятность развития тромбоза и тромбоэмболических осложнений. Показано, например, что предикторами тромбоэмболических осложнений служат такие морфологические особенности УЛП, как форма, отличная от типичной формы «куриное крыло», избыточная трабекулярность и многодольчатость [3]. Исследование J.M. Lee et al. [16] показало, что площадь УЛП более 4,0 см² ассоциируется с возрастанием шансов развития инсульта

в 9,89 (4,0–24,4) раза. Очевидно, что связь между размерами УЛП и риском инсульта реализуется через предсердное тромбообразование, но механизм протромботического действия дилатации УЛП остается неясным. В качестве одного из возможных механизмов рассматривается нарушение эндотелиальной функции эндокарда УЛП, обусловленное его дилатацией [17]. В ряде исследований показана связь частоты предсердного тромбообразования с маркерами эндотелиальной дисфункции, такими как гомоцистеин, асимметричный диметиларгинин и мочевая кислота [3]. Однако для практического использования желательнее иметь более доступный для определения маркер протромботических изменений в УЛП. Можно надеяться, что выявление такого маркера повысит точность прогнозирования предсердного тромбоза у больных персистирующей неклапанной ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимыми предикторами выявления тромба в УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП служат отношение E/e' 12 и более, неадекватная АКТ или ее отсутствие, ФП, а не ТП и возраст 75 лет и старше. Частота выявления тромба при числе предикторов менее 3 составляет 2,4%, а при числе 3 и более – 28,2% ($p < 0,001$). Чувствительность критерия в отношении предсердного тромбоза составляет 92,9%, специфичность – 65,7%, прогностическое значение положительного и отрицательного результата – 21,7 и 98,9% соответственно. Характеристики критерия позволяют использовать его для выделения больных персистирующей неклапанной ФП с низкой вероятностью предсердного тромбоза. 

Поступила / Received 10.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.09.2023

Принята в печать / Accepted 07.09.2023

Список литературы / References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Заиграев ИА, Явелов ИС. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019;(2):68–79. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-2-68-79>.
Заиграев ИА, Явелов ИС. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of nonvalvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Aterotromboz*. 2019;(2):68–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-2-68-79>.
- Заиграев ИА, Явелов ИС. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции. *Атеротромбоз*. 2020;(1):56–70. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-1-56-70>.
Заиграев ИА, Явелов ИС. Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction. *Aterotromboz*. 2020;(1):56–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-1-56-70>.
- Кривошеев ЮС, Башта ДИ, Красильникова СЮ, Виленский ЛИ, Колесников ВН, Чуков СЗ, Романов АВ. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий – современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2019;26(4):13–20. <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
Krivosheev YuS, Bashta DI, Krasilnikova SYu, Vilenskiy LI, Kolesnikov VN, Chukov SZ, Romanov AB. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation – current status of the problem. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
- Хорькова НЮ, Гизатулина ТП, Белокурова АВ, Горбатенко ЕА, Криночкин ДВ. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(2):26–32. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>.
Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, Gorbatenko EA, Krinochkin DV. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>.
- Sun P, Guo ZH, Zhang HB. CHA2DS2-VASc Score as a Predictor for Left Atrial Thrombus or Spontaneous Echo Contrast in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2679539. <https://doi.org/10.1155/2020/2679539>.
- Chen YY, Liu Q, Liu L, Shu XR, Su ZZ, Zhang HF et al. Effect of Metabolic Syndrome on Risk Stratification for Left Atrial or Left Atrial Appendage Thrombus Formation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2395–2402. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.191744>.
- Sikorska A, Baran J, Pilichowska-Paszkiel E, Sikora-Frąc M, Kryński T, Piotrowski R et al. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2-VASc score. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(12):921–928. <https://doi.org/10.20452/pamw.3213>.
- Kapton-Cieśliska A, Budnik M, Gawalko M, Peller M, Gorczyca I, Michalska A et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors

- of left atrial thrombus. *Heart*. 2019;105(17):1310–1315. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314492>.
10. Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, Xu D, Yamamoto M, Ishizu T et al. Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1368–1373. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.055>.
 11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew082>.
 12. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1622–1626. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00146-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00146-6).
 13. Patti G, Pengo V, Marcucci R, Cirillo P, Renda G, Santilli F et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J*. 2017;38(12):877–887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw159>.
 14. Cresti A, García-Fernández MA, De Sensi F, Miracapillo G, Picchi A, Scalese M, Severi S. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17-year transoesophageal echocardiographic study. *Europace*. 2016;18(3):450–456. <https://doi.org/10.1093/europace/euv128>.
 15. Cameli M, Lunghetti S, Mandoli GE, Righini FM, Lisi M, Curci V et al. Left Atrial Strain Predicts Pro-Thrombotic State in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2017;10(4):1641. <https://doi.org/10.4022/jafib.1641>.
 16. Lee JM, Kim JB, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc scores. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1297–1301. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.034>.
 17. Patti G, Pengo V, Marcucci R, Cirillo P, Renda G, Santilli F et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J*. 2017;38(12):877–887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw159>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.С. Мазур**

Концепция и дизайн исследования – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Написание текста – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Сбор и обработка материала – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Обзор литературы – **В.В. Мазур, Н.Д. Баженов**

Перевод на английский язык – **В.В. Мазур**

Анализ материала – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Статистическая обработка – **Е.С. Мазур**

Редактирование – **Е.С. Мазур**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeniy S. Mazur**

Study concept and design – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Text development – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Collection and processing of material – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Literature review – **Evgeniy S. Mazur, Nikolay D. Bazhenov**

Translation into English – **Evgeniy S. Mazur**

Material analysis – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Statistical processing – **Evgeniy S. Mazur**

Editing – **Evgeniy S. Mazur**

Approval of the final version of the article – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Информация об авторах:

Мазур Евгений Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; mazur-tver@mail.ru

Мазур Вера Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; vera.v.mazur@gmail.com

Баженов Николай Дмитриевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; bazhenovnd@mail.ru

Орлов Юрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; orlov_tver@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy S. Mazur, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; mazur-tver@mail.ru

Vera V. Mazur, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; vera.v.mazur@gmail.com

Nikolay D. Bazhenov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; bazhenovnd@mail.ru

Yury A. Orlov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; orlov_tver@mail.ru