

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И.В. Зотова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,
ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» ДЗ г. Москвы

PATHOGENESIS OF LEFT ATRIAL THROMBOSIS IN THE ATRIAL FIBRILLATION: STATE-OF-ART OF THE PROBLEM

I.V. Zotova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
City Clinical Hospital № 17, Moscow, Russia

E-mail: irinazotova@bk.ru

Аннотация

Тромбоз ушка левого предсердия является основным источником развития тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Накоплено множество данных о связи структурных особенностей левого предсердия, нарушений гемодинамики в предсердиях с риском образования тромба. У пациентов с фибрилляцией предсердий выявляются нарушения функционирования системы гемостаза, повышение уровня провоспалительных биомаркеров. В статье обсуждаются две основные теории патогенеза тромбоза — традиционная «аритмическая» и новая теория «предсердной кардиомиопатии». Согласно теории «предсердной кардиомиопатии» отсутствует прямая связь между фибрилляцией предсердий и развитием тромбоэмболических осложнений. Аритмия рассценивается как одно из важных, но не обязательных звеньев патогенеза тромбоза левого предсердия, что расширяет возможности использования антикоагулянтов при других вариантах наджелудочковых аритмий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, тромбоэмболические осложнения, предсердная кардиомиопатия.

Abstract

Thrombosis of the left atrial appendage is the basic reason for thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. There has been obtained a lot of findings on structural features of the left atrium, on hemodynamic disorders in the atria and on the risk of thrombus formation. Patients with atrial fibrillation have hemostatic dysfunction and increased pro-inflammatory biomarkers. The article discusses two main theories on thrombosis pathogenesis: traditional "arrhythmic" and new one - "atrial cardiomyopathy." The latter one states that there is no direct correlation between atrial fibrillation and thromboembolic complications. Arrhythmia is considered to be important but not mandatory chain in the pathogenesis of left atrial thrombosis. So, it widens indications for prescribing anticoagulants in other types of supraventricular arrhythmias.

Key words: atrial fibrillation, left atrial appendage thrombus, thromboembolic complications, atrial cardiomyopathy

Ссылка для цитирования: Зотова И.В. Патогенез тромбоза левого предсердия при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 98-106.

Основной причиной развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при фибрилляции предсердий (ФП) является образование тромба в ушке левого предсердия. Первоначально ведущую роль в патогенезе тромбообразования при ФП отводили гемодинамическим нарушениям, возникающим на фоне отсутствия систолы предсердий. В связи с особенностями анатомического строения предсердий механическая дисфункция приводит к стазу

крови прежде всего в левом ушке (длинная полость с узким устьем) и, следовательно, к образованию тромба. В дальнейшем, помимо нарушений гемодинамики, в патогенезе тромбоза при ФП была установлена роль нарушений в системе плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, развития локальной (в ушке ЛП) и глобальной эндотелиальной дисфункции, а также провоспалительных реакций. Еще в 1995 г. G.Y. Lip [1] высказал предпо-

ложение, что ФП является не просто нарушением сердечного ритма, но и тромбофилическим состоянием. Все три компонента триады Вирхова — повреждение структуры левого предсердия (ЛП), нарушения кровотока и протромботические сдвиги в системе гемостаза — присутствуют у больных с ФП.

Определенная теория формирования тромба и развития тромбоэмболических осложнений при ФП в настоящее время отсутствует. Не установлено, какой из трех компонентов триады Вирхова является первичным звеном, каков вклад в формирование тромбофилического статуса вносит сама фибрилляция предсердий, а какой — сопутствующие заболевания. В заключительной части статьи мы коснемся различных гипотез патогенеза тромбоэмболий, но вначале обсудим известные к настоящему моменту морфофункциональные факторы, ассоциированные с развитием тромбоза, и данные о протромботических сдвигах в системе гемостаза у больных с ФП.

Структурные особенности ЛП

Ушко ЛП крайне вариабельно по форме и объему. Выделяют четыре основных морфологических типа — «крыло цыпленка», «цветная капуста», «кактус» (или «брокколи») и «вымпел», различающихся по числу долек и их расположению. Ушко типа «крыло цыпленка» характеризуется наличием изгиба в проксимальной или средней части основной дольки, при этом количество долек, направление и положение изгиба могут варьировать. Ушко типа «вымпел» имеет одну основную вытянутую в длину дольку, вариации структуры могут касаться наличия или отсутствия дополнительных мелких долек вокруг основной, причем дополнительные дольки располагаются всегда только с одной стороны. Ушко типа «кактус», как и предыдущий тип, имеет основную, вытянутую в длину дольку, от которой

могут отходить дополнительные, расположенные, в отличие от ушка типа «вымпел», с разных сторон. Наконец ушко типа «цветная капуста» характеризуется отсутствием основной дольки. Как правило, оно короткое и состоит из нескольких примерно равноценных по размеру долек различной формы. Выявлена связь определенных типов строения ушка ЛП, степени фиброза стенки и увеличения размеров ЛП как с образованием тромба, так и с развитием ТЭО у больных с ФП (табл. 1).

Нет доказанных данных, что наличие какого-либо из описанных параметров само по себе требует антикоагулянтной терапии. В настоящее время ни один из структурных параметров риска не включен в рекомендованные стратификационные шкалы. Тем не менее эксперты Европейского кардиологического общества предлагают учитывать размер ЛП ≥ 4.7 см в качестве дополнительного фактора риска при принятии решения о назначении антикоагулянтов пациентам с промежуточным риском по шкале CHA2DS2-VASc (1 балл для мужчин, 2 балла для женщин)[11].

Особенности гемодинамики в ЛП

Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка и левого предсердия, замедление кровотока в ушке ЛП, снижение скоростей движения стенок и уменьшение фракции выброса ушка ЛП, спонтанное контрастирование ассоциированы с риском тромбоза и развития ТЭО у больных с ФП (табл. 2).

Нарушения гемодинамики напрямую связаны со структурными особенностями строения ЛП и его ушка. Например, при типе ушка «крыло цыпленка» скорость изгнания крови достоверно выше, чем при типах «кактус» или «цветная капуста», значимое влияние на внутрипредсердную гемодинамику оказывают размеры ЛП, распространенность фи-

Таблица 1

Структурные особенности левого предсердия, ассоциированные с тромботическими осложнениями

Структурный параметр	Влияние на риск тромбоза	Влияние на риск ТЭО
Размер ЛП	Размер ЛП ≥ 50 мм [2]	Увеличение индекса размера ЛП на $1 \text{ см}^2/\text{м}^2$ повышало риск инсульта на 60% независимо от приема антикоагулянтов[3]
Тип строения ушка ЛП	Тип «цветная капуста» и увеличение размера устья ушка ассоциированы с наличием тромба в ушке [4] Наличие двух и более долек [5]	При типе «крыло цыпленка» меньше число очагов бессимптомных инфарктов головного мозга [6] Не выявлено связи типа строения ушка ЛП и риска развития ТЭО после РЧА [7]
Расположение устья ушка ЛП	Расположение устья выше верхней левой легочной вены в 8 раз увеличивало вероятность наличия тромба в ушке [8]	Расположение устья выше верхней левой легочной вены чаще встречалось у больных с тромбоэмболическими осложнениями после РЧА [7]
Фиброз стенки ЛП	Фиброз $>20\%$ площади ЛП — увеличение риска наличия тромба в 4.6 раза [9]	Наличие распространенного фиброза ($>21.1\%$ по сравнению с $<8.5\%$) увеличивало относительный риск наличия инсульта в анамнезе в 4 раза [10]

Примечание: ЛП — левое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, ТЭО — тромбоэмболические осложнения.

Особенности внутрисердечной гемодинамики, ассоциированные с тромботическими осложнениями

Гемодинамический параметр	Влияние на риск тромбоза	Влияние на риск ТЭО
Левый желудочек		
Диастолическая функция	Отношение $E/A < 1$ [12] Отношения $E/e' > 15$ [13]	Отношение E/e' ассоциировано с наличием инсульта в анамнезе [14]
Систолическая функция	Фракция выброса левого желудочка $< 40\%$ [2]	Риск развития инсульта увеличивается на 0.054% на каждый 1% снижения фракции выброса левого желудочка [15]
Левое предсердие		
Систолический стрейн левого предсердия	Снижение стрейна $\leq 19\%$ [16]	Снижение стрейна на 1% ассоциировалось с увеличением риска инсульта на 7% [17]
Ушко левого предсердия		
Снижение скорости изгнания крови из ушка ЛП	Скорость < 20 см/с в 2.6 раза увеличивает вероятность обнаружения тромба в ушке ЛП [18]	Скорость < 20 см/с ассоциирована с риском развития инсульта [18]
Фракция изгнания крови из ушка	Фракция $\leq 21\%$ -предиктор тромбоза ушка на фоне варфарина [19]	
Спонтанное контрастирование		
Выраженное спонтанное контрастирование (интенсивная эхогенность в ушке и полости ЛП)	Независимый от наличия ФП фактор риска тромбоза ушка ЛП у больных с ишемическим инсультом, предположительно кардиоэмболического генеза [20]	Независимый фактор риска развития бессимптомных церебральных эмболий у пациентов с ФП [21]

Примечание: E/A - соотношение пиков скоростей раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения левого желудочка, E/e' - соотношение пика скорости раннего (E) диастолического наполнения левого желудочка и скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (e'), ЛП - левое предсердие, ТЭО - тромбоэмболические осложнения, ФП - фибрилляция предсердий.

броза стенки ЛП. Данные факты позволяют связать воедино два первых компонента триады Вирхова в патогенезе тромбофилического состояния при ФП и могут объяснять гетерогенность риска тромбоза и развития ТЭО у пациентов с одинаковой степенью выявленных гемодинамических нарушений. Нарушения гемодинамики могут быть ассоциированы и с наличием других патологических состояний — артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сахарного диабета, фибротических изменений ткани ЛП или его ушка на фоне воспалительных заболеваний и др.

За исключением снижения фракции выброса левого желудочка, ни один из описанных выше гемодинамических факторов не входит в стратификационные шкалы риска для больных ФП. Эксперты Европейского кардиологического общества предлагают учитывать снижение скорости изгнания крови из ушка левого предсердия < 20 см/с в качестве дополнительного фактора риска при принятии решения о назначении антикоагулянтов пациентам с промежуточным риском по шкале CHA2DS2-VASc [11].

Протромботические сдвиги в системе гемостаза

В крупном метаанализе, включившем результаты 71 исследования, установлено, что наличие ФП может быть ассоциировано с разнонаправленными изменениями в системе гемостаза. У паци-

ентов с ФП, по сравнению с больными без аритмии, могут выявляться повышенные уровни прокоагулянтных факторов (D-димера, фибриногена, фрагментов протромбина 1+2), повышенные уровни антикоагулянтов (антитромбина III, комплекса тромбин-антитромбин), повышенные уровни факторов системы фибринолиза (тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена 1 — го типа, фибринопептида-A), а также маркеры эндотелиальной дисфункции (повышение уровня фактора Виллебранда и растворимого тромбомодулина) [22].

Вид и степень изменений в системе гемостаза у конкретного больного с ФП предсказать в настоящее время не представляется возможным. Они могут зависеть от большого числа факторов, прежде всего сопутствующих заболеваний, возможно, и общей длительности ФП.

В двух метаанализах (от 2015 и 2017 гг.) проведена систематизация разрозненных сведений о влиянии сдвигов в системе гемостаза на риск развития ТЭО при ФП. С наличием в анамнезе инсульта оказались ассоциированы уровни фрагментов протромбина 1+2, ИАП-1 и комплекса тромбин-антитромбин, с риском развития тромбоэмболических осложнений — только уровень D-димера [22, 23]. В связи со значительной гетерогенностью результатов исследований невозможно достоверно определить место данных факторов в оценке риска

у больных с ФП. Измерение концентрации факторов системы гемостаза с целью изучения процессов тромбообразования при ФП не используется в клинической практике. В настоящее время ни один из гемостазиологических маркеров не включен в стратификационные шкалы оценки риска, никакое изменение уровня того или иного фактора само по себе не является показанием к назначению антикоагулянтов.

Воспаление в патогенезе тромбоза при ФП

Вслед за атеросклерозом, в механизме развития которого воспалительным реакциям стали отводить одну из основных ролей, подобные закономерности находят и при ФП. Ряд маркеров воспаления — С-реактивный белок, интерлейкин-6, ростовой фактор дифференцировки 15, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам — связан с наличием тромба в ушке ЛП и/или риском развития тромботических осложнений. Данные по влиянию воспалительных маркеров на риск тромбоза при ФП суммированы в табл. 3.

Теории патогенеза тромбообразования при ФП

Единой теории, четко объясняющей образование внутрисердечного тромба и развитие ТЭО, не существует. Основные патогенетические звенья тромбообразования — нарушения кровотока в ЛП и его ушке (модулируются структурными особенностями строения ушка ЛП), фиброз стенки, дисфункция эндотелия, воспалительные реакции, протромботические сдвиги в системе гемостаза. Все эти звенья связаны между собой (как правило, двусторонними связями). Принято считать, что ведущим звеном являются нарушения кровотока вследствие отсутствия систолы предсердий. Механическая дисфункция ЛП замедляет кровоток в ушке ЛП, снижая напряжение сдвига и приводя к развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция сопровождается развитием прокоагулянтных сдвигов, которые, в свою оче-

редь, индуцируют воспаление и фиброз. На экспериментальной модели предсердных фибробластов крысы продемонстрировано, что повышение уровня тромбина изменяет степень фосфорилирования ряда сигнальных белков, индуцируя активацию рецепторов из семейства PAR (рецепторы, активируемые протеиназами), преимущественно 1-го типа (в меньшей степени 2-го и 3-го типов). Данные изменения приводили к повышению экспрессии профибротических факторов (трансформирующего фактора роста b1 и актина гладкомышечных клеток) и индукции синтеза провоспалительных маркеров — ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического фактора 1 (МХФ-1). Тромбин индуцировал очень значительное повышение уровней этих факторов, например, экспрессия трансформирующего фактора роста b1 увеличивалась в 2.7 раза, уровень МХФ-1 — в 6 раз, а синтез коллагена фибробластами возрастал в 2.5 раза. Авторами также было продемонстрировано, что прокоагулянтные сдвиги ассоциированы с индукцией более продолжительных эпизодов ФП у крыс (на фоне сверхчастой стимуляции), по-видимому, за счет развития фиброза [30].

Таким образом, нарушения гемодинамики при ФП приводят к эндотелиальной дисфункции и развитию протромботических сдвигов в системе гемостаза, которые индуцируют воспаление (что усиливает эндотелиальную дисфункцию и протромботические сдвиги) и вызывают развитие фиброза стенки предсердий. Фиброз, в свою очередь, увеличивает степень гемодинамических нарушений как за счет механического снижения растяжения стенки предсердий, так и за счет увеличения количества эпизодов аритмии. Сопутствующие заболевания могут оказывать значительное влияние на звенья этого «порочного круга». Например, фиброз стенки предсердия, развившийся на фоне объемной перегрузки/гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при артериальной гипертензии или на фоне какой-либо другой

Таблица 3

Воспалительные маркеры, ассоциированные с тромботическими осложнениями

Маркер	Влияние на риск тромбоза ушка ЛП	Влияние на риск инсульта/ системных тромбоэмболий
СРБ	Уровень >2.1 мг/л — предиктор наличия тромба [24]	
ИЛ-6		Повышение ИЛ-6 — независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных с ФП, получающих антикоагулянты [25]
GDF-15	Повышение >809.9 нг/л — предиктор обнаружения тромба ([26])	Повышение уровня (четвертая квартиль) — фактор риска развития инсульта, несмотря на прием антикоагулянтов [27]
Н/Л-индекс	Повышение индекса ассоциировано с наличием тромба (индекс 2.7 при наличии тромбоза, 2.2 — при отсутствии) [28]	Риск развития инсульта 2.27%/год для первого квартиля, 4.54%/год для четвертого квартиля [29]

Примечание: СРБ — С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки 15, Н/Л — индекс — индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам.

причины, приводит к снижению скорости кровотока в ушке ЛП — эндотелиальной дисфункции — воспалению — протромботическим сдвигам — развитию ФП с усугублением гемодинамических нарушений. Или вариант с воспалением (специфическим на фоне миокардита или неспецифическим на фоне ИБС, АГ, сахарного диабета и пр.) — воспаление индуцирует эндотелиальную дисфункцию — протромботические сдвиги — фиброз — развитие ФП — гемодинамические нарушения, усугубляющие все вышеперечисленные состояния. Наконец, генерализованные протромботические сдвиги в системе гемостаза (например, при тяжелой ХСН, почечной недостаточности и т.д.) могут индуцировать профибротические изменения в предсердиях, одновременно увеличивая число эпизодов аритмии и способствуя образованию тромбов.

Учитывая тот факт, что основные патогенетические звенья тромбообразования в ушке ЛП могут индуцироваться как самой аритмией, так и сопутствующими заболеваниями, в настоящее время выдвигаются две основные теории патогенеза кардиоэмболий при ФП.

Первую теорию условно можно назвать «аритмической». Схематически она представлена на рис. 1. Основной ее постулат - фибрилляция предсердий приводит к развитию тромбоэмболий.

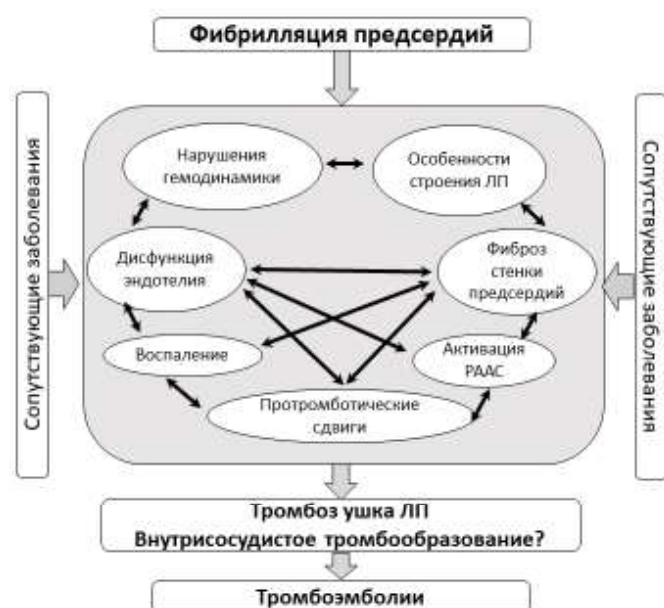
В пользу этой теории говорит большое число фактов — независимая ассоциация ФП с риском инсульта в крупных проспективных исследованиях, патогенетическое обоснование образования тромба вследствие гемодинамических нарушений, градиентное увеличение риска тромбоза ушка ЛП

(при пароксизмах более 48 ч) и увеличение риска развития инсульта в зависимости от продолжительности аритмии. Например, при оценке частоты развития тромбозов у больных, которым имплантирован кардиостимулятор с функцией мониторинга ЭКГ, G. Boriani и соавт. установлено, что наибольший риск ТЭО за год наблюдения отмечается у тех больных, у которых в течение года наблюдения отмечались эпизоды ФП продолжительностью ≥ 24 ч. Частота осложнений составила у них 4%. Если максимальная общая продолжительность ФП была меньше суток, но больше 5 мин, то частота осложнений составила 1,7%, а при максимальной общей продолжительности аритмии ≤ 5 мин/сут — 1,2% [31].

Тем не менее ряд данных, на первый взгляд, противоречит «аритмической» теории. Например, высокий риск инсульта не только при постоянной, но и при пароксизмальной форме ФП. Одним из возможных объяснений этому факту является большое число нерегистрируемых бессимптомных пароксизмов. Частые эпизоды восстановления ритма могут дополнительно повышать риск, как это происходит при фармакологической или электрической кардиоверсии. Еще один противоречивый факт — один короткий бессимптомный эпизод ФП у пожилых больных с сопутствующими заболеваниями ассоциирован со значительным повышением вероятности развития инсульта, в то время как длительно персистирующая ФП у молодых и в остальном здоровых пациентов может не приводить к существенному повышению риска. Это противоречие можно объяснить влиянием сопутствующих заболеваний на патогенетические звенья тромбоза (фиброз, активацию РААС, эндотелиальную дисфункцию, степень нарушения гемодинамики и т.д.). Современная «аритмическая» теория постулирует, что процесс тромбообразования индуцируется аритмией, но в значительной степени модулируется влиянием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (см. рис. 1).

Альтернативная теория патогенеза была выдвинута в 2016 г. Н. Kamel и соавт. [32], условно ее можно назвать теорией «предсердной кардиомиопатии» (рис. 2).

Все те же патогенетические звенья приводят к образованию тромба — эндотелиальная дисфункция, воспаление, фиброз, активация РААС, протромботические сдвиги, гемодинамические нарушения на фоне структурных особенностей ЛП и его ушка. Однако фибрилляция предсердий из индуктора этих патологических состояний превращается в одно из «звеньев». Согласно теории Н. Kamel и соавт., в основе всего лежит «предсердная кардиомиопатия» — полиэтиологическое заболевание,



Примечания: ЛП – левое предсердие, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рис. 1. «Аритмическая» теория тромбообразования.



Примечания: ЛП — левое предсердие, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рис. 2. Теория «предсердной кардиомиопатии».

которое проявляется тромбозом/тромбоэмболиями и приводит к развитию аритмии. ФП, конечно, занимает важное место в патогенезе тромбоза, так как ее присоединение способствует прогрессированию кардиомиопатии, но не является ведущей причиной тромбоза.

Эта теория хорошо объясняет противоречивые данные о связи времени возникновения аритмии с риском развития тромбоэмболий. Например, в крупном исследовании ASSERT (The Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) показано отсутствие связи между временем возникновения эпизода предсердного ритма с высокой частотой (ЭПРВЧ) и временем развития тромбоэмболий. ЭПРВЧ рассматриваются как вариант «субклинической» ФП [33]. Проанализированы результаты длительного проспективного наблюдения за 2580 больными с имплантированными пейсмекерами/дефибрилляторами, ни у одного из них перед включением в исследование не было ФП. За время наблюдения у 51 больного развился инсульт/системная тромбоэмболия, у 26 (51%) из этих больных были выявлены ЭПРВЧ. Анализ времени возникновения ЭПРВЧ показал, что только у 18 из 26 больных пароксизм возник до развития инсульта, причем только у 4 из них эпизоды аритмии регистрировались в предшествовавшие инсульту 30 дней (у одного больного ЭПРВЧ соответствовал времени возникновения инсульта). В остальных 14 случаях последний эпизод аритмии регистрировался задолго до возникновения инсульта — медиана времени 339 дней, 25-й и 75-й перцентили — 211

и 619 дней соответственно. У 8 больных первый эпизод аритмии вообще был зарегистрирован только после развития инсульта/системной тромбоэмболии, причем все они имели историю длительного мониторинга ритма (медиана времени мониторинга до тромбоэмболии составила 228 дней, 25-й и 75-й перцентили — 202 и 719 дней соответственно) [34]. Теория «предсердной кардиомиопатии» хорошо объясняет выявленные противоречия. Авторы теории предполагают, что в зависимости от клинического профиля «предсердной кардиомиопатии» на первый план могут выходить ее тромботические или аритмические проявления. Появление ФП после инсульта может быть следствием дисфункции вегетативной нервной системы, которая в сочетании с исходной кардиомиопатией индуцирует аритмию.

Сходные результаты получены в рандомизированном исследовании IMPACT (2718 больных с имплантированными устройствами с функцией удаленного мониторинга ритма). Это исследование тестировало гипотезу о возможности использования антикоагулянтов только во время эпизодов аритмии. Антикоагулянты отменялись через 30 «свободных» от аритмии дней при значении индекса CHADS₂ 1-2 балла, через 90 дней при значении индекса CHADS₂ 3-4 балла или продолжался постоянный прием при наличии инсульта в анамнезе или значении индекса CHADS₂ 5-6 баллов. В контрольной группе антикоагулянты назначались по обычному клиническому протоколу. Предполагалось, что такой режим повысит безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии. Достоверных различий по числу тяжелых кровотечений/инсультов/системных тромбоэмболий не выявлено. В исследовании выявлена связь числа эпизодов аритмии с риском инсульта, но не обнаружено четких корреляций между временем возникновения эпизода аритмии и развитием инсульта [35].

Наконец, теория «предсердной кардиомиопатии» логично объясняет выявленные ассоциации других проявлений дисфункции предсердий с тромбоэмболиями. В ряде работ была продемонстрирована связь расширения ЛП, наджелудочковой тахикардии (НЖТ) частой наджелудочковой экстрасистолы (НЖЭС), с риском развития инсульта независимо от наличия ФП. Согласно теории «предсердной кардиомиопатии», фибрилляция предсердий является важным, но не единственным звеном патогенеза внутрипредсердного тромбоза. Предполагается, что морфофункциональная перестройка ЛП сама по себе способна приводить к формированию тромба. Аритмическими проявлениями предсердной кардиомиопатии может быть как ФП

(наиболее часто), так и другие варианты наджелудочковых аритмий.

НЖЭС/НЖТ ранее считались «доброкачественными» аритмиями, но за последние 20 лет эта позиция изменилась. Установлена связь частой наджелудочковой эктопической активности с развитием ФП, повышением риска развития инсульта и смерти. Например, результаты проспективного наблюдения за здоровыми людьми, исходно не имеющими сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировали двукратное повышение риска развития ишемического инсульта у пациентов с частой НЖЭС/пробежками НЖТ (≥ 30 экстрасистол/час или пробежка НЖТ ≥ 20 комплексов). Годовой риск инсульта у пациентов с частой НЖЭС/пробежками НЖТ был полностью сопоставим с риском инсульта у больных с ФП с аналогичным значением индекса CHA₂DS₂-VASc [36]. В 2018 г. опубликованы результаты крупного метаанализа данных 33 исследований о связи наджелудочковых аритмий с риском развития осложнений. В целом, частая НЖЭС, зарегистрированная по данным холтеровского мониторирования, ассоциировалась с двух-трехкратным увеличением риска развития ФП (ОШ 2.96, 15 исследований, $n=16613$), инсульта (ОШ 2.5, 3 исследования, $n=1468$) и смерти от любой причины (ОШ 2.14, 6 исследований, $n=7571$) [37]. Неясно, реализуется ли механизм повышенного риска инсульта у пациентов с НЖЭС/НЖТ за счет тромбообразования на фоне «предсердной кардиомиопатии», проявлением которой является наджелудочковая эктопия, или вследствие высокого риска присоединения ФП.

Перспективы антикоагулянтной терапии

В рамках теории «предсердной кардиомиопатии», назначение антикоагулянтов больным без ФП, имеющим наджелудочковые аритмии и признаки ремоделирования ЛП, не кажется парадоксальным. Даже если оставаться в рамках наиболее популярной «аритмической» теории тромбообразования при ФП, наличие у больного частой НЖЭС/НЖТ может являться поводом для лечения антикоагулянтами. В этой ситуации работает следующее соображение — наджелудочковые аритмии ассоциированы с высоким риском развития ФП, очень часто эпизоды фибрилляции протекают бессимптомно, выявление бессимптомной ФП — крайне сложная задача, поэтому у больных высокого тромбоэмболического риска может быть целесообразным превентивное назначение антикоагулянтов.

Ни в одном крупном рандомизированном исследовании не тестировалась эффективность антикоагулянтов у больных с наджелудочковыми арит-

миями вне рамок ФП. В настоящее время проходит несколько таких исследований (в основном по эпизодам предсердного ритма с высокой частотой). Тем не менее уже на сегодняшний день результаты ряда наблюдательных исследований подтверждают целесообразность назначения длительной антикоагулянтной терапии отдельным пациентам с НЖЭС/НЖТ.

В согласительном документе по бессимптомным аритмиям, опубликованном в 2019 г. экспертами Европейской ассоциации ритма сердца [38], частая наджелудочковая эктопическая активность определяется как число НЖЭС, превышающее 500 за 24 ч. непрерывного мониторирования ЭКГ или пробежка НЖТ из 20 и более комплексов (документ разработан при участии экспертов Американского, Азиатского, Южно-Африканского и Латиноамериканского аритмологических сообществ). В данном согласительном документе постулируется следующее:

- Наличие частой НЖЭС четко ассоциировано с увеличением риска развития ФП, поэтому необходимы обсуждения с пациентами возможных симптомов этой аритмии (при появлении симптомов — регистрация ритма) и тщательный активный поиск ФП с использованием различных систем мониторирования. Уровни рекомендаций экспертов Европейской ассоциации ритма сердца отличаются от традиционных и включают три варианта «так надо делать», «так можно делать» и «так не надо делать». Данная рекомендация имеет уровень «так надо делать».

- Пациентам с частой НЖЭС рекомендован жесткий контроль факторов риска развития ФП — достижение целевых цифр АД при наличии гипертонии, снижение веса, скрининг эпизодов ночного апноэ, выявление структурных заболеваний сердца — уровень рекомендации «так надо делать».

- Если у пациента зарегистрирован короткий эпизод ФП, который сам по себе не расценивался бы лечащим врачом как повод для назначения антикоагулянтов, наличие частой НЖЭС/пробежки НЖТ может являться дополнительным критерием назначения длительной антикоагулянтной терапии с учетом индивидуальной оценки риска и пользы (уровень рекомендации «так можно делать»).
- НЖЭС/НЖТ, не соответствующие критериям «частой» наджелудочковой эктопической активности, не являются поводом для назначения антикоагулянтов («так не надо делать»).

Заключение

Таким образом, единой теории патогенеза тромбоза ушка ЛП и развития ТЭО при ФП в настоящее время не существует. Все три компонен-

та триады Вирхова — повреждение структуры левого предсердия, нарушение кровотока и протромботические сдвиги в системе гемостаза — присутствуют у больных с ФП. Тем не менее неясно, является ли ФП непосредственным индуктором тромбофилического статуса или одним из проявлений патологии ЛП. Нет однозначных доказательств истинности «аритмической» теории или теории «предсердной кардиомиопатии». В настоящее время недостаточно данных, чтобы дать рекомендации по использованию антикоагулянтов вне рамок фибрилляции предсердий. Требуется индивидуальная тщательная оценка пользы и риска, целесообразным представляется поиск дополнительных морфофункциональных предикторов внутрипредсердного тромбоза.

Литература

1. Lip G.Y. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? // *Lancet*. — 1995. — V. 346. — №. — 8986. — P. 1313-1314. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92339-x.
2. Kleemann, T. et al. Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS2 score // *Eur J Echocardiogr*. — 2009. — V. 10. — №. — 3. P. 383-388. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jeu256.
3. Ogata T. et al. Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation // *J Am Heart Assoc*. — 2017. — V. 6. — №. 8. — P. e006402. doi: 10.1161/JAHA.117.006402.
4. Chen Z.X. et al. Assessment of Left Atrial Appendage Size and Morphology by Enhanced Cardiac Computed Tomography in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. — 2017. — V. 48. — №. 6. — P. 911-916.
5. Wang F. et al. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation // *BMC Cardiovasc Disord*. — 2018. — V. 18. — №. 1. — P. 153. doi: 10.1186/s12872-018-0889-y.
6. Anselmino M. et al. Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. — 2014. — V. 11. — №. 1. — P. 2-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.020.
7. Nedios S. et al. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. — 2014. — V. 11. — №. 12. — P. 2239-2246. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.016.
8. Zhao Y. et al. Relationship between left atrial appendage morphology and thrombus formation in patients with atrial fibrillation // *International Journal of Cardiology*. — 2015. — V. 1. — №. 188. — P. 86-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.033.
9. Akoum N. et al. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. — 2013. — V. 24. — №. 10. — P. 1104-1109. doi: 10.1111/jce.12199.
10. Daccarett M. et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol*. — 2011. — V. 57. — №. 7. — P. 831-838. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.049.
11. Sulzgruber P. et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke // *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*. — 2019. — V. 5. — №. 3. — P. 171-180. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz016.
12. Ling L. et al. Ratio of peak early to late diastolic filling velocity of the left ventricular inflow is associated with left atrial appendage thrombus formation in elderly patients with acute ischemic stroke and sinus rhythm // *J Cardiol*. — 2006. — V. 48. — №. 2. — P. 75-84.
13. Doukky R. et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Cardiovasc Ultrasound*. — 2014. — V. 12. — P. 10. doi: 10.1186/1476-7120-12-10.
14. Kim T-H. et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Journal of Cardiology*. — 2016. — V. 68. — №. 2. — P. 104-109. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.10.008.
15. Siller-Matula J.M. et al. Heart failure subtypes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: The PREFER in AF - HF substudy // *Int J Cardiol*. — 2018. — V. 265. — P. 141-147. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.093.
16. Sasaki S. et al. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke // *BBA Clinical*. — 2014. — V. 2. — P. 40-47. doi: 10.1016/j.bbacli.2014.09.004.
17. Leong D.P. et al. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr*. — 2017. — V. 30. — №. 1. — P. 71-79.e1. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.013.
18. Goldman M.E. et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study) // *J Am Soc Echocardiogr*. — 1999. — V. 12. — №. 12. — P. 1080-1087. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70105-7.
19. Ono K. et al. Motion of left atrial appendage as a determinant of thrombus formation in patients with a low CHADS2 score receiving warfarin for persistent nonvalvular atrial fibrillation // *Cardiovasc Ultrasound*. — 2012. — V. 10. — P. 50. doi: 10.1186/1476-7120-10-50.
20. Kumagai T. et al. Risk factors for left atrial thrombus from transesophageal echocardiography findings in ischemic stroke patients // *Fukushima J Med Sci*. — 2014. — V. 60. — №. 2. — P. 154-158. doi: 10.5387/fjms.2013-12.
21. Bernhardt P. et al. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging // *J Am Coll Cardiol*. — 2005. — V. 45. — №. 11. — P. 1807-1812. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.071.
22. Weymann A. et al. Predictive Role of Coagulation, Fibrinolytic, and Endothelial Markers in Patients with Atrial Fibrillation, Stroke, and Thromboembolism: A Meta-Analysis, Meta-Regression, and Systematic Review // *Med Sci Monit Basic Res*. — 2017. — V. 23. — P. 97-140. doi: 10.12659/MSMBR.902558.
23. Wu N. et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Can J Cardiol*. — 2015. — V. 31. — №. 3. — P. 278-286. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.002.
24. Maehama T. et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation // *J Cardiol*. — 2010. — V. 56. — №. 1. — P. 118-124. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.03.006.
25. Roldan V. et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *J Thromb Haemost*. — 2012. — V. 10. — №. 8. — P. 1500-1507. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x.
26. Hu X.F. et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Clin Cardiol*. — 2018. — V. 41. — №. 1. — P. 34-38. doi: 10.1002/clc.22844.
27. Wallentin L. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients

- with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Circulation*. —2014. — V. 130. — №. 21. — P. 1847–1858. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
28. Yalcin M. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *ClinApplThrombHemost*. —2015. — V. 21. — №. 2. — P. 166–171. doi: 10.1177/1076029613503398.
29. Saliba W. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study // *J ThrombHaemost*. —2015. — V. 13. — №. 11. — P. 1971–1979. doi: 10.1111/jth.13006.
30. Spronk H.M. et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation // *Eur Heart J*. —2017. — V. 38. — №. 1. — P. 38–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehw119.
31. Boriani G. et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring // *Stroke*. —2011. — V. 42. — №. 6. — P. 1768–1770. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609297.
32. Kamel H. et al. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model // *Stroke*. —2016. — V. 47. — №. 3. — P. 895–900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
33. Gorenek B. et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management—an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) // *EP Europace*. —2017. — V. 19. — №. 9. — P. 1556–1578. doi: 10.1093/europace/eux163.
34. Brambatti M. et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events // *Circulation*. —2014. — V. 129. — №. 21. — P. 2094–20999. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
35. Martin D.T. et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices // *Eur Heart J*. —2015. — V. 36. — №. 26. — P. 1660–1668. doi: 10.1093/eurheartj/ehv115.
36. Larsen B.S. et al. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation // *J Am CollCardiol*. —2015. — V. 66. — №. 3. — P. 232–241. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.018.
37. Himmelreich J.C.L. et al. Frequent premature atrial contractions are associated with atrial fibrillation, brain ischaemia, and mortality: a systematic review and meta-analysis // *EP Europace*. —2019. — V. 21. — №. 5. — P. 698–707. doi: 10.1093/europace/euy276.
38. Arnar D.O. et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS) // *EP Europace*. —2019. — euz046. doi: 10.1093/europace/euz046.