

Клинические и генетические аспекты мерцательной аритмии: современное состояние проблемы

Д.А. Затейщиков, И.В. Зотова, Е.Н. Данковцева, Б.А. Сидоренко

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Мерцательная аритмия (МА) – одно из наиболее распространенных и изученных нарушений ритма сердца, встречающееся в 10 раз чаще, чем все остальные варианты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Огромное количество больных и отчетливое влияние на прогноз жизни делает МА не только медицинской, но и социальной проблемой. Выявление факторов, предрасполагающих к ее развитию, и факторов риска ее осложнений – одно из наиболее активно разрабатываемых направлений в кардиологии. Статья посвящена проблеме исследования факторов риска и диагностики внутрисердечного тромбоза у больных мерцательной аритмией. Рассмотрены основные генетические предикторы, ассоциированные с риском тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии. Проведен анализ прогностической значимости мерцательной аритмии у больных с острым коронарным синдромом. Приведены основные подходы к проведению антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, тромбоэмболическая терапия, ген, антикоагулянты.

Ciliary arrhythmia (CA) is one of the most wide-spread and well-studied disorders in the cardiac rhythm which is met 10 times more frequent than other variations of paroxysmal supraventricular tachycardia. A huge number of patients and evident unfavourable impact at life prognosis makes CA not only a medical problem but also a social one. Revealing risk factors causing this pathology and its complications is one of the most active directions in modern cardiology. The present article analyzes researches on CA risk factors and diagnostics of intra-atrial thrombosis in patients with ciliary arrhythmia. Main genetic predictors associated with risks of CA thromboembolic complications are analyzed as well. CA prognostic importance in patients with acute coronary syndrome has been assessed. Main approaches to anticoagulant therapy are outlined.

Key words: Ciliary arrhythmia, thromboembolitic therapy, genes, anticoagulants.

Мерцательная аритмия (МА) – одно из наиболее распространенных и изученных нарушений ритма сердца, встречающееся в 10 раз чаще, чем все остальные варианты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Огромное количество больных и отчетливое влияние на прогноз жизни делает МА не только медицинской, но и социальной проблемой. Выявление факторов, предрасполагающих к ее развитию, и факторов риска ее осложнений – одно из наиболее активно разрабатываемых направлений в кардиологии.

Роль МА у больных, перенесших острый коронарный синдром

Риск развития неблагоприятного исхода после обострения ишемической болезни сердца увеличивается существенно. Особенно это касается тех больных, у кого период обострения осложнился развитием МА. Нами было изучено прогностическое значение различных форм МА у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Нами обследованы больные, проходившие лечение в нескольких стационарах г. Москвы в связи с ОКС [1]. Частота развития пароксизмальной формы МА в первые 10 суток от развития ОКС составила 4,0%, постоянная форма МА была диагностирована при поступлении у 3,5% больных. Нами проведен анализ прогностической значимости различных форм МА в отношении отдаленного прогноза у больных, перенесших ОКС. Данная проблема находила отражение в нескольких крупных международных регистрах больных с ОКС,

однако практически отсутствуют данные, полученные на российской популяции. Выявлено, что время до достижения конечной точки было минимальным у больных с пароксизмом МА, развившимся в течение первых 10 дней от развития ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом – 514 дней. Относительный риск наступления любой конечной точки (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, фатальный и нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, смерть от других причин) у этих больных по сравнению с синусовым ритмом был выше и составил 1,75 (95% CI 1,284–2,393 $p < 0,001$). После проведения многофакторного анализа пароксизм МА продолжал оставаться значимым фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом, наряду с перенесенным ранее инфарктом миокарда и потребностью в применении тиазидных диуретиков. Ограничением настоящего исследования является тот факт, что мы не проводили непрерывного мониторинга ЭКГ в течение установленного протоколом исследования срока для регистрации пароксизмов МА (первые 10 дней от развития ОКС). Более того, часть больных поступала в стационар не с первого дня ОКС. Таким образом, из поля зрения исследователей, вероятнее всего, выпала определенная часть эпизодов МА, не сопровождавшихся развитием симптомов или имевших место в течение очень короткого времени. Тем не менее, результаты исследования могут расцениваться как достоверные именно в связи с тем, что все выявленные факты получены на группе больных, поступавших в обычные кардиологические отделения и

не отбирившихся для участия в исследовании по каким-либо специальным признакам, — то есть на тех больных с которыми кардиологам и приходится работать в рутинной клинической практике.

Внутрисердечный тромбоз у больных с МА

Образование тромба в левом предсердии (ЛП) у больных, имеющих МА, до сих пор составляет важную медицинскую проблему, имеющую как клиническое, так и социальное значение. Тромбообразование в ЛП является одной из основных причин развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных с МА. Частота развития ишемических инсультов у больных с МА, не получающих антитромботической терапии, составляет в среднем 4,5% в год и увеличивается с возрастом. В исследовании Framingham Heart Study риск инсультов, предположительно связанных с наличием МА, увеличился с 1,5% в группе больных 50–59 лет до 23,5% (!) в группе 80–89 лет [2].

Диагностика внутрисердечного тромбоза у больных с МА

По данным международных регистров частота обнаружения тромбов в ЛП при МА колеблется около 10% (8–16%) [3, 4]. Более 90% тромбов локализованы в ушке ЛП (УЛП) [5, 6].

В нашей работе было обследовано 114 больных, поступивших в Городскую клиническую больницу №51 г. Москвы по поводу МА, продолжавшейся к моменту поступления более 48 часов [7]. Критериями отбора больных служили возможность проведения чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) и планируемая кардиоверсия. Среди обследованных больных тромб в УЛП обнаружен у 25% больных, что существенно выше, чем частота обнаружения тромбов в УЛП в других исследованиях. Таким образом, реальная частота обнаружения тромба и, возможно, развития ТЭО у госпитализированных больных может быть значительно больше, чем принято считать на основании данных международных регистров.

Врачи часто ставят знак равенства между риском ТЭО и наличием тромба в ЛП. Во многих случаях это действительно так. Примерно у 75% больных, у которых ишемический инсульт развился на фоне МА, удается выявить внутрисердечный тромбоз. Необходимость выявления тромба особенно остро появляется тогда, когда надо восстанавливать синусовый ритм у больного с длительностью пароксизма МА более 48 часов. До настоящего времени имеются два подхода: 1) восстановление ритма после проведения 3-недельного курса антикоагулянтной терапии в эффективной дозе и 2) попытка обнаружения тромба, а в его отсутствии — восстановление ритма без предварительного применения непрямых антикоагулянтов.

В течение последних десятилетий создано несколько методов изучения структуры сердца, с помощью которых можно визуализировать внутрисердечный тромб. Считается, что ЧПЭхоКГ является методом выбора для изучения анатомии и функции полостей предсердий, особенно УЛП, и позволяет с достаточно высокой точностью выявлять тромбы и оценивать степень ФСК [8, 9]. Методика двухмерной ЧПЭхоКГ имеет ряд ограничений, связанных, прежде всего, со сложной структурой УЛП, что может приводить к неточности измерений объемов и структур УЛП и регистрации артефактов. Следует иметь

в виду, что ЧПЭхоКГ является полуинвазивной процедурой и не всегда позволяет получить удовлетворительные результаты исследования. У части больных это исследование не может быть выполнено (заболевания пищевода), некоторыми пациентами плохо переносится, что снижает качество изображения. Это накладывает определенные ограничения на его использование как метода мониторинга состояния тромба УЛП и затрудняет оценку тромба в динамике.

Альтернативным методом диагностики внутрисердечных тромбов является мультиспиральная (многослойная или мультисрезовая) компьютерная томография, МСКТ. МСКТ — модификация спиральной томографии, созданная в начале 90-х годов прошлого века. Главное отличие этого типа томографов от спиральных томографов предыдущих поколений в том, что по окружности расположены не один, а два и более ряда детекторов. Эволюция аппаратов идет по пути увеличения числа детекторов, и уже появились сообщения о создании томографа, снабженного 320 детекторами.

Нами проведено непосредственное сопоставление двух методик выявления тромба в ушке левого предсердия [7]. С первых шагов выполнения такой работы выявились определенные трудности. Как доказать, что выявленное образование именно тромб, а не структура самого предсердия? Было решено считать тромбом только те структуры, которые на фоне антикоагулянтной терапии подвергались обратному развитию. При обследовании 43 больных МА вначале наличие тромба заподозрили у 21 больного. При дальнейшем наблюдении у 7 человек после проведения повторного обследования исходное предположение было отвергнуто. Таким образом, всего у 14 из 43 больных выявлены достоверные признаки тромба в ушке левого предсердия.

Мы исходили из предположения, что одна из методик окажется более чувствительной и позволит выявить большее количество тромбов. Однако второй неожиданностью работы оказался тот факт, что результаты МСКТ и ЧПЭхоКГ совпали далеко не полностью. Часть тромбов, визуализированных при эхокардиографии, осталась невидима при МСКТ и наоборот. В том случае, когда тромбы были видны обоими методами, размеры, плотность и динамика размеров этих структур на фоне проведения антикоагулянтной терапии хорошо коррелировали. Таких больных было 6 из 43. У 2 из них при МСКТ удалось распознать признаки фрагментации тромба. Однако большая часть тромбов выявлялась только одним из двух методов. Так, только при ЧПЭхоКГ тромб подтвердился у 5 больных, а только при МСКТ — у 3 больных.

Из 14 больных с заключительным положительным суждением о тромбе УЛП по результатам хотя бы одного из методов, у 11 больных тромбы полностью лизировались после 8 недель адекватной варфаринотерапии. У 3 больных тромбы регистрировались при проведении повторного обследования (16 недель варфаринотерапии), а у одной из них и при третьем (24 недели терапии варфарином), что потребовало проведения 4-го обследования. В результате у всех наших больных на фоне антикоагулянтной терапии тромбы подверглись резорбции.

Таким образом, методы визуализации (ЧПЭхоКГ и МСКТ) дают возможность оценить динамику тромбоза в УЛП на фоне лечения антикоагулянтами и при необходимости дают основания для продления сроков подготовки

к восстановлению ритма. Необходимость проведения длительной антикоагулянтной терапии, с одной стороны, оттягивает время восстановления синусового ритма, увеличивая риск рецидива, а также сопровождается возрастанием риска кровотечений. С другой стороны, как показывают результаты нашей работы, восстановление синусового ритма под контролем ЧПЭхоКГ, как сейчас это принято во многих лечебных учреждениях, может быть опасным из-за риска нормализационной тромбоэмболии нераспознанным тромбом, если одновременно не учитывать факторы риска ТЭО.

Возможные механизмы образования внутрисердечного тромба у больных с МА

В настоящее время активно ведется поиск дополнительных факторов риска образования тромба в ЛП, которые бы позволили индивидуализировать оценку риска у каждого конкретного больного с МА. Выявлен ряд факторов риска внутрисердечного тромбообразования при МА, среди которых гемодинамические нарушения вследствие утраты активного сокращения предсердий, дисфункция эндотелия УЛП и нарушения в системе гемостаза играют ведущую роль [10, 11].

На сегодняшний день механизм тромбообразования при МА изучен недостаточно. Имеющиеся сведения нередко противоречат друг другу и не желают складываться в единую картину. Выявлен ряд гемостазиологических маркеров тромбоза УЛП при МА:

Фибриноген. В ряде работ продемонстрировано повышение уровня фибриногена у больных с МА, причем степень повышения уровня фибриногена коррелировала с длительностью МА и отмечалась нормализация уровня фибриногена после успешной кардиоверсии [12, 13].

Фибрин-мономер. Фибрин-мономер является чувствительным маркером гиперкоагуляции *in vivo*. Уровень фибрин-мономера был выше при синусовом ритме и тромбе ушка, чем при МА без тромба [14]. Следовательно, активация коагуляции может быть связана непосредственно с образованием тромба, а не с системными протромбогенными изменениями при МА.

Фрагмент F1+2 протромбина и комплекс тромбин – антитромбин III (ТАТ). Во многих исследованиях продемонстрировано повышение уровней фрагментов F1+2 протромбина и комплекса ТАТ у больных с МА. Степень повышения зависит от формы МА – уровни F1+2 и ТАТ были выше у больных с мерцанием, чем с трепетанием предсердий, и выше у больных с ФСК, выявленном при ЧПЭхоКГ [15].

D-димер. В ряде работ выявляется ассоциация между наличием тромба в УЛП и высоким уровнем D-димера. Эти наблюдения подтвердились и нами при обследовании 114 больных с персистирующей формой МА. Была выявлена независимая ассоциация уровня D-димера с наличием тромба в УЛП [16]. По данным Е.П. Панченко и соавт. [17] изменение уровня D-димера можно использовать для оценки эффективности терапии непрямими антикоагулянтами. У больных, у которых наступала резорбция тромба в УЛП, уровень D-димера существенно снижался.

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1). Постоянная форма МА, как правило, сопровождается повышением уровня ИАП-1. Повышенный уровень ИАП-1 связан с замедленной резорбцией тромба в УЛП

на фоне терапии варфарином, а связь уровня ИАП-1 с образованием тромба оказалась недостоверной [18]. Таким образом, повышенный уровень ИАП-1, возможно, является фактором, способствующим тромбообразованию в УЛП при МА. Однако каким образом меняется уровень ИАП-1 на фоне сформировавшегося тромба, в настоящее время не совсем ясно.

Изучая уровень этого фактора, мы получили довольно интересные результаты [16]. Оказалось, что низкий уровень ИАП-1 ассоциирован с наличием тромба в УЛП при МА. В исследование были включены 92 больных с длительностью эпизода МА более 48 часов. Факторами, независимо связанными с наличием тромба в УЛП, оказались уровни ИАП-1 (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,276–0,936, $p=0,03$) и D-димера (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,001–1,014, $p=0,026$). Выявленное в нашей работе снижение уровня ИАП-1 у больных с тромбом в УЛП, вероятно, указывает на то, что формирование тромба является следствием своеобразного истощения факторов фибринолиза и, соответственно, сопровождается повышенным потреблением ИАП-1. Это согласуется с результатами V. Roldan и соавт., установившими, что у больных с кардиоэмболическим инсультом по сравнению с атеротромботическим типом нарушения мозгового кровообращения уровень ИАП-1 снижен; возможно, это связано с формированием тромба в УЛП у этих больных [19].

Несмотря на длительную историю изучения, прямое измерение концентрации факторов свертывания при МА с целью изучения процессов тромбообразования в клинической практике не используется. Из лабораторных тестов лишь измерение D-димера может дать информацию о наличии активного процесса тромбообразования. Поскольку D-димер – продукт деградации организованного фибринового тромба, факт нахождения в крови больного этого маркера свидетельствует о том, что у больного где-то есть недавно образовавшийся тромб, который подвергается резорбции.

Генетические аспекты повышенного риска тромбообразования и тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии

На современном этапе генетические исследования дают довольно много важной информации. Тот факт, что появление или неблагоприятное течение соответствующего заболевания ассоциировано с полиморфизмом какого-либо гена, свидетельствует, как минимум, что белок, кодируемый этим геном, участвует в развитии заболевания. Эта информация может использоваться как для поиска так называемых биомаркеров, так и для разработки новых вмешательств.

Полиморфизм гена фактора V и тромбоэмболические осложнения

Наиболее изученным генетическим предиктором венозного тромбоза является Лейденовская мутация. Эта мутация приводит к тому, что активированная форма фактора V становится относительно устойчивой к расщепляющему действию активированного протеина С. Энтузиазм, связанный с расшифровкой того, как Лейденовская мутация может предрасполагать к тромбообразованию, вылился в создание простых коагуляционных тестов для ее выявления. Вскоре, однако, оказалось, что распространение этой мутации в популяциях весьма неоднородно, а

частота тромбозов примерно одинакова. Так, в российской популяции эта мутация встречается в несколько раз реже, чем в Европе. Изучение Лейденской мутации при МА дало достаточно противоречивые результаты.

В одном небольшом европейском исследовании, включившем 105 больных МА, роль этой мутации как фактора риска тромбоза не подтвердилась [20]. В России аналогичная работа проведена Е.П. Панченко и соавт. [21]. Была изучена частота полиморфных маркеров генов гемостаза на московской популяции больных с МА. Гетерозиготных носителей Лейденской мутации в этом исследовании было 8,3%. У всех носителей Лейденской мутации выявлялся тромб в УЛП. Отдельно была проанализирована группа из 23 больных до 65 лет с тромбом в УЛП, не имеющих в анамнезе инсультов/периферических эмболий. На этой группе больных было показано, что отсутствие изученных мутаций коррелирует с успешной резорбцией тромба на фоне терапии непрямими антикоагулянтами (аценокумарол). В то же время не получил пока адекватного объяснения тот факт, что частота Лейденской мутации в этой группе существенно превысила среднестатистический уровень этого генетического дефекта в российской популяции.

Результаты нашей работы также подтверждают важную роль фактора V в развитии тромбоза левого предсердия [22]. Было обследовано 53 больных с персистирующей формой МА (длительность эпизода МА – от 48 часов до 90 дней). Изучены полиморфные маркеры гена фактора V C-426T и G1691A (Лейденская мутация). Тромб в УЛП был выявлен у 11 больных. При проведении многофакторного анализа установлена независимая ассоциация между наличием тромба в УЛП и генотипом TT полиморфного маркера C-426T гена фактора V (ОШ 51, 20, 95% ДИ 1,88–1396,39, $p=0,02$). Независимая связь между гомозиготным носительством полиморфного маркера -426T гена фактора V с наличием тромба в УЛП обнаружена нами впервые, поскольку этот полиморфный маркер не изучался в связи с образованием тромба при МА. Ранее мы обнаружили связь гомозиготного носительства полиморфного маркера -426T гена фактора V с атеротромбозом [23]. Изученный маркер расположен в промотерной области и, следовательно, может влиять на уровень экспрессии гена. Возможно, изменение именно скорости синтеза кодируемого белка, а не его структуры может играть значимую роль в патогенезе образования тромба в УЛП у больных с МА. Редкая встречаемость аллеля Gln гена фактора V (Лейденская мутация) в российской популяции не позволила выявить достоверных различий между группами [22]. По-видимому, сегодня уже достаточно данных для того, чтобы обсуждать воздействие на фактор V как одну из возможных целей антитромботической терапии.

Полиморфизм генов фибриногена и тромбозомболические осложнения

Еще одним традиционным объектом изучения генетики гемостазиологических нарушений являются гены фибриногена. Нами изучена частота полиморфизма, расположенного в промотерной области гена – полиморфного маркера G(-455)A гена β -цепи фибриногена у больных с МА. Наличие остатка аденина в положении -455 определяет более высокий уровень транскрипции гена. Не было выявлено ассоциации этого маркера с развитием тромбоза при МА [22].

Итак, тромб в предсердии образуется в связи с изменением гемодинамики, которое приводит к постепенному преобладанию процессов свертывания крови над противоположными реакциями. Существенное значение имеет состояние эндокарда, при этом локальные воспалительные реакции могут существенно усугублять ситуацию. Генетический полиморфизм некоторых факторов системы гемостаза может оказать значимое влияние именно тогда, когда равновесие в этой системе подвергается значимому давлению внешних обстоятельств. Кроме того, генетические данные дают информацию в отношении поиска новых направлений для медикаментозного предотвращения риска тромбозомболических осложнений.

Антикоагулянтная терапия при МА

Хорошо известно, что адекватная терапия непрямими антикоагулянтами у больных с МА может реально улучшить результаты лечения. Проведено большое число исследований, доказавших эффективность приема варфарина у больных с МА. К сожалению, в реальной клинической практике антикоагулянтному лечению больных с МА уделяется крайне малое значение. В одной из наших работ мы обследовали больных с МА, поступающих для восстановления ритма в обычную городскую больницу г. Москвы. Из 144 больных, имевших показания для применения непрямых антикоагулянтов, ни один (!) до поступления не получал эти препараты. При этом больные не имели противопоказаний и в последующем были успешно лечены варфарином. Обследование выявило тромбоз левого предсердия у каждого четвертого больного из этой группы.

Ведение аритмологических больных очень хорошо демонстрирует тот факт, что для правильного лечения мало быть хорошим и грамотным специалистом. Необходимо, чтобы была организационная возможность применить эти знания на практике. Несмотря на то, что метод контроля варфаринотерапии (регистрация уровня протромбина, выраженного в виде МНО) очень прост, на практике организовать правильное измерение для подбора и контроля дозы лекарства сложно. Это связано с тем, что в большинстве амбулаторных учреждений для проведения какого-либо анализа требуется записать больного заранее, а результат анализа становится известным в лучшем случае на следующий день.

Сложность правильного ведения больных, которые нуждаются в проведении антикоагулянтной терапии, с одной стороны, и очень большое количество таких больных, с другой, делает целесообразным организацию специализированных кабинетов по лечению больных антикоагулянтами. Имеющийся у авторов опыт организации подобного подразделения на базе ГКБ №51 дает основание для рекомендаций к широкому внедрению подобного опыта.

В задачи такого кабинета входят все вопросы, связанные с подбором и контролем антикоагулянтной терапии, а также назначение и контроль проводимой антиаритмической терапией, а также своевременная госпитализация больного для восстановления ритма. Специализированный амбулаторный кабинет организован на базе стационара, имеющего кардиологический блок интенсивной терапии. Необходимым условием создания подобного кабинета является наличие клинической лаборатории, способной выполнить от 20 до

40 анализов (определение МНО) в день для больных, находящихся под наблюдением в кабинете. Используются нормативы приема больных кардиологами и документация, утвержденная директивными документами и действующими приказами.

Организация такого кабинета позволила резко сократить сроки госпитализации больных и существенно улучшить качество оказания медицинской помощи больным с МА.

Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение механизмов тромбообразования при МА и способов диагностики тромба в предсердии является крайне актуальной задачей, решение которой позволит индивидуализировать подходы к назначению антитромботической терапии у каждого конкретного больного с МА. Кроме того, требуют дальнейшей разработки организационные проблемы, возникающие при проведении антикоагулянтной терапии у больных с МА. Не должно быть ситуации, когда технические трудности организации такого лечения являются препятствием для получения пациентами эффективной антикоагулянтной терапии. Ведь в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в аритмологической клинике продление жизни в основном зависит не от специфической антиаритмической терапии, а от того, удалось ли предотвратить тромбоэмболический инсульт.

Литература

1. Донецкая О.П., Евдокимова М.А., Осмоловская В.С. и соавт. Прогностическая значимость мерцательной аритмии у перенесших острый коронарный синдром больных. *Кардиология*. — 2009. № 1. — С. 19–24.
2. Lakshminarayan K., Solid C.A., Collins A.J. et al. Atrial fibrillation and stroke in the general Medicare population: a 10-year perspective (1992–2002). *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 1969–1974.
3. Hart R., Halperin J.L. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. — 1999. — Vol. 131. — P. 688–695.
4. Hart R.G., Palacio S., Pearce L.A. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 2722–2727.
5. Рыкунов И.Е., Сандриков В.А., Буравихина Т.А. и соавт. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике объемных образований сердца и паракардиального пространства. *Кардиология*. — 1996. № 12. — С. 95–101.
6. Сумин А.Н., Кинев Д.Н., Агаджанян В.В. и соавт. Феномен спонтанного эхоконтрастирования в полости левого предсердия при постоянной форме мерцательной аритмии: что влияет на его выраженность? *Кардиология*. — 1999. № 2. — С. 60–65.
7. Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н. и соавт. Выявление тромбоза ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. *Кардиология*. — 2007. № 47(5). — С. 40–45.
8. Manning W.J., Weintraub R.M., Wakmonski C.A. et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med*. — 1995. № 123. — С. 817–822.

9. Alizadeh A., Maleki M., Bassiri H. et al. Evaluation of atrial thrombus formation and atrial appendage function in patients with pacemaker by transesophageal echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*. — 2006. — Vol. 29, № 11. — 1251–1254.

10. Horstkotte D., Butchart E.G., Bodnar E. et al. Abnormal cardiac anatomy and physiology. *Thrombosis, Embolism and Bleeding*. London: ICR Publishers. — 1992. — P. 31–69.

11. Horstkotte D., Hering D., Faber L. et al. Cardiac morphology and physiology predisposing to thrombus formation. *Eur Heart J* — 2001. — Vol. 3(Suppl. Q). — P. 8–11.

12. Lip G.Y.H., Lip P.L., Zarifis J. et al. Fibrin D-dimer and b-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — P. 425–431.

13. Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Gurney D. et al. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *European Heart Journal*. — 2001. — Vol. 22(18). — P. 1741–1747.

14. Okuyama H., Hirono O., Liu L. et al. Higher Levels of Serum Fibrin-Monomer Reflect Hypercoagulable State and Thrombus Formation in the Left Atrial Appendage in Patients With Acute Ischemic. *Circ J*. — 2006. — Vol. 70. — P. 971–976.

15. O'Donnell M.J., Berge E., Sandset P.M. et al. Are There Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation That Benefit From Low Molecular Weight Heparin? *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 452–455.

16. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Ваниева О.С. и соавт. Система гемостаза у больных с мерцательной аритмией: маркеры тромбоза ушка левого предсердия. *Кардиология*. — 2008. № 2. — С. 36–40.

17. Крощачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и соавт. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть I. Влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на содержание D-димера, частоту тромбоза и показатели гемодинамики. *Кардиология*. — 2004. № 6. — С. 19–24.

18. Sakai M., Hamamatsu A., Kuboki K. et al. Examinations to detect left atrial thrombus and blood coagulation test analyses in aged patients with atrial fibrillation. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. — 1994. — Vol. 31(6). — P. 447–455.

19. Roldan V., Marin F., Marco P. et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Amer. Heart J*. — 1998. — Vol. 136. — P. 956–960.

20. Gökcçe M., Uçar F., Kücükosmanoglu M. et al. Factor V Leiden Mutation and Its Relation to Left Atrial Thrombus in Chronic Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Jpn Heart J*. — 2003. — Vol. 44. — P. 481–491.

21. Kropacheva E., Panchenko E., Dobrovolsky A. et al. Efficacy of one – year acenocumarol therapy and it's relation with gene polymorphism related to thrombophilia in patients with non-valvular atrial fibrillation. XIX Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, UK, July 12–18, — 2003. — P. 42.

22. Zotova I., Brovkin A., Isaeva M. et al. Factor V polymorphism associated with left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Atherosclerosis thrombosis and vascular biology annual conference*. — 2008. Atlanta, April 16–18. — P. 125.

23. Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А., Чудакова Д.А. и соавт. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Кардиология*. — 2005. — № 45(12). — С. 17–24.