



Кондратьев Ф.В.<sup>1</sup> ✉, Зарадей И.И.<sup>1</sup>, Гайшун Е.И.<sup>1</sup>, Булгак А.Г.<sup>2</sup>, Пристром А.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

## Предикторы тромбоза ушка левого и правого предсердий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Кондратьев Ф.В. – сбор материала, написание текста, обработка, подготовка текста; Зарадей И.И. – концепция, обработка; Гайшун Е.И. – обработка, сбор материала; Булгак А.Г. – обработка, подготовка текста; Пристром А.М. – обработка.

Подана: 11.08.2023

Принята: 23.10.2023

Контакты: kondratsuev@rambler.ru

### Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным видом устойчивой сердечной аритмии во всем мире. ФП страдает 2–4% взрослого населения, в европейской части Российской Федерации распространенность ФП 2,04%, по Республике Беларусь полноценных эпидемиологических данных нет. Наиболее неблагоприятными осложнениями ФП являются: сердечная недостаточность, системные тромбоэмболии (ТЭ), когнитивная дисфункция, ведущие к снижению качества и уменьшению продолжительности жизни.

Системные ТЭ – одно из наиболее опасных осложнений ФП. Более 90% тромбов образуется в левом предсердии (ЛП) или его ушке (уЛП), оставшаяся часть приходится на правое предсердие (ПП) и ушко ПП (уПП). В настоящее время разработаны прогностические шкалы риска тромбоза ЛП и уЛП на фоне ФП: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-AFR, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-RAF, но исследования проводились на относительно небольших группах пациентов и требуют подтверждения и более масштабного изучения. Прогностические шкалы риска тромбоза ПП и уПП отсутствуют.

«Золотым стандартом» диагностики внутрисердечных тромбов является чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ), обладающая 97%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью. Однако данная процедура может тяжело переноситься пациентами и в редких случаях сопровождается развитием тяжелых осложнений – повреждением слизистой, перфорацией пищевода с развитием жизнеугрожающего кровотечения. К проведению ЧП-ЭхоКГ имеется ряд противопоказаний. Альтернативными методиками визуализации внутрисердечных тромбов являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением, обладающие 96%-ной, 100%-ной чувствительностью и 92%-ной, 100%-ной специфичностью соответственно. Проведение КТ, МРТ уЛП, уПП сопряжено с риском контраст-индуцированного поражения почек, к тому же МРТ противопоказана лицам с наличием некоторых видов имплантов. Ввиду того, что многие пациенты с пароксизмальной/персистирующей ФП подвергаются многократным повторным

процедурам, необходим поиск дополнительных предикторов тромбоза уЛП, уПП, что будет влиять на тактику ведения, позволит минимизировать необходимость применения визуализирующих методик и в конечном итоге снизить риск ТЭ осложнений.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, эхокардиография, системные тромбозы, тромбоз ушка предсердий, атриопатия

Kondratyev F.<sup>1</sup> ✉, Zaradey I.<sup>1</sup>, Gaishun E.<sup>1</sup>, Bulgak A.<sup>2</sup>, Prystrom A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 1<sup>st</sup> City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Prediction of Left and Right Atrials Appendage Thrombosis in Patient with Non-Valvular Atrial Fibrillation

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Kondratyev F. – material collection, processing, text writing and preparation; Zaradey I. – article concept and processing; Gaishun E. – processing, material collection; Bulgak A. – processing and text preparation; Prystrom A. – processing.

Submitted: 11.08.2023

Accepted: 23.10.2023

Contacts: kondratsuev@rambler.ru

### Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of persistent cardiac arrhythmia in the world. AF affects 2–4% of the adult population, in the European part of the Russian Federation the prevalence of AF is 2.04%, there are no full-fledged epidemiological data for the Republic of Belarus. The most unfavorable complications of AF are: heart failure, systemic thromboembolism (TE), cognitive dysfunction, leading to a decrease in quality and a decrease in life expectancy.

Systemic TE is one of the most dangerous complications of AF. More than 90% of blood clots are formed in the left atrium (LA) or its atrial appendage (LAA), the remaining part falls on the right atrium (RA) and the ear of the RA (RAA). Currently, prognostic risk scales for LA and LAA thrombosis against AF have been developed: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-AFR, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-RAF, but studies have been conducted on relatively small groups of patients and require confirmation in a larger study. There are no prognostic risk scales for thrombosis of RA and RAA.

The gold standard for the diagnosis of intracardiac thrombosis is transesophageal echocardiography (TEE), which has 97% sensitivity and 100% specificity. However, this procedure can be difficult to tolerate by patients and in rare cases is accompanied by the development of severe complications – mucosal damage, perforation of the esophagus with the development of life-threatening bleeding. There are a number of contraindications to conducting emergency echocardiography. Alternative imaging techniques for intracardiac blood clots are computed tomography (CT) and magnetic

resonance imaging (MRI) with contrast enhancement, having 96%, 100% sensitivity and 92%, 100% specificity, respectively. CT, MRI of LAA, RAA is associated with the risk of contrast-induced kidney damage, in addition, MRI is contraindicated in persons with the presence of certain types of implants. Due to the fact that many patients with paroxysmal/persistent AF undergo multiple repeated procedures, it is necessary to search for additional predictors of thrombosis of LAA, RAA, which will affect management tactics, will minimize the need for imaging techniques, and ultimately reduce the risk of TE complications.

**Keywords:** atrial fibrillation, echocardiography, systemic thromboembolism, atrial appendage, thrombosis, atrioopathy

---

Одно из наиболее опасных осложнений ФП – развитие системных ТЭ [1, 2]. Выявление тромбоза уЛП, уПП отражает риск системных ТЭ на фоне ФП, поэтому изучение предикторов тромбоза является важным [3, 4]. В настоящее время разработанные шкалы риска инсульта и тромбоза уЛП на фоне ФП не являются совершенными [3]. Не учитываются многие особенности клинического статуса, параметры внутрисердечной гемодинамики, биологические маркеры. Не разработаны предикторы тромбоза уПП, ПП, хотя они вносят свой вклад в развитие ТЭ [4]. Особого внимания требуют относительно здоровые пациенты с низким числом баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc и ТЭ в анамнезе на фоне ФП [1]. «Золотым стандартом» в диагностике тромбоза уЛП, уПП является ЧП-ЭхоКГ, однако наличие противопоказаний, риск осложнений, невысокая доступность в медучреждениях и снижение чувствительности метода при наличии анатомических особенностей у пациентов требуют исследования альтернативных методик оценки риска тромбоза уЛП, уПП для минимизации необходимости использования данной методики [5, 6]. Как альтернатива используются КТ, МРТ уЛП, уПП с контрастным усилением, которые также имеют свои ограничения [7, 8]. В то же время активно ведется поиск факторов риска тромбоза на фоне постоянного приема антикоагулянтов и факторов, влияющих на скорость фибринолиза [9, 10].

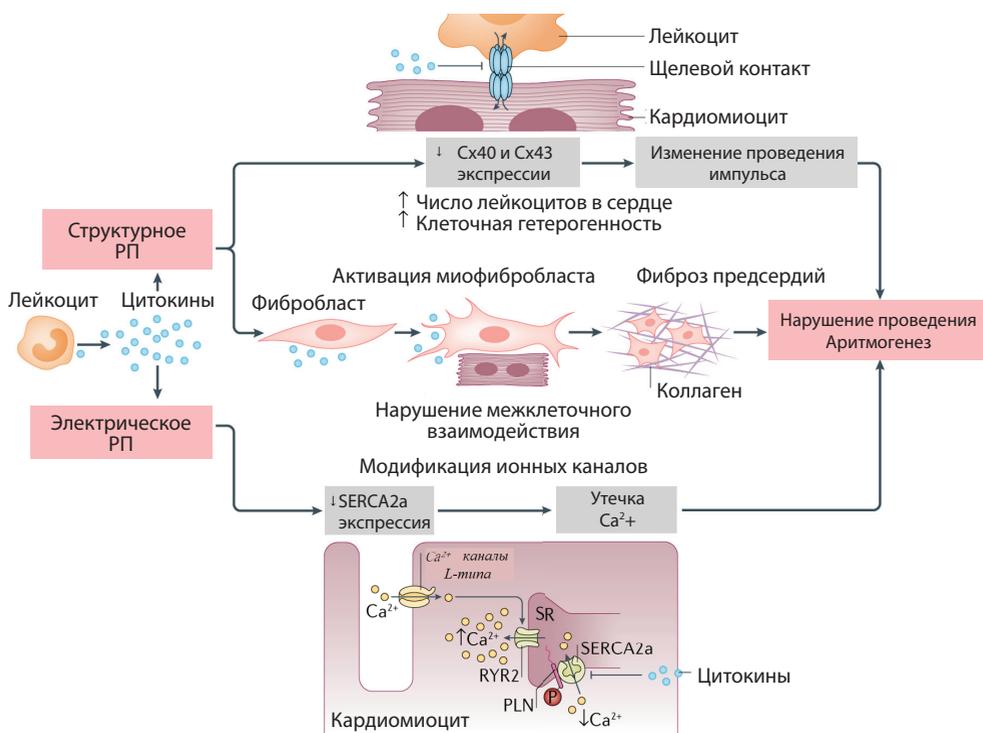
Ремоделирование предсердий (РП) является ключевым аспектом патогенеза ФП, создавая предпосылки для ее развития, рецидивирования, персистирования [11]. Предсердная кардиомиопатия (атриопатия) – совокупность процессов электрического, структурного и автономного РП [12]. Иницируют развитие атриопатии старение, системное воспаление, оксидативный стресс, повышение давления в полостях предсердий [12, 13, 15]. Значительный вклад в развитие предсердной кардиомиопатии вносят сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, которые постепенно формируют субстрат для ФП задолго до ее дебюта [11]. Также большое значение имеют экстракардиальная патология и внешние факторы, которые повышают риск ФП прямо либо опосредованно: гипертиреоз, сахарный диабет, ожирение, обструктивное апноэ сна, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, курение, злоупотребление алкоголем, наркотические средства, побочные эффекты ряда препаратов, хирургические вмешательства [11, 13].

При РП происходит ремоделирование ионных каналов, что приводит к укорочению продолжительности потенциала действия, ускорению реполяризации и развитию гиперполяризации мембраны кардиомиоцита (КМЦ) [11, 12, 16].

Основополагающая роль принадлежит нарушению работы рианодинового канала 2-го типа (RYR2) под действием цитокинов и свободных радикалов с развитием патологической утечки ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ввиду нарушения закрытия каналов в диастолу [17]. Данное обстоятельство приводит к перегрузке клетки кальцием, буферизации  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях, усилению выработки активных форм кислорода, повышению активности натрий ( $\text{Na}^+$ )/ $\text{Ca}^{2+}$  обменника, что приводит к поздней пост-деполяризации [17]. Наряду с этим изменяется распределение, межклеточная ориентация и экспрессия белков щелевых контактов – коннексинов (Cx). Наиболее важное значение в предсердиях имеют Cx40 и Cx43. При увеличении предсердия, перегрузки его давлением, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) снижается экспрессия Cx43 и происходит его более латеральное размещение, что снижет скорость внутри-предсердного проведения [12, 16]. В результате перечисленные электрофизиологические изменения могут приводить к развитию пароксизмальной, а в последующем персистирующей и постоянной ФП (рис. 1) [12].

Ключевым звеном структурных изменений ЛП является активация фибробластов с изменением их фенотипа, синтеза белков внеклеточного матрикса с последующим формированием фиброза, что приводит к нарушению структуры и функции предсердий, предсердным аритмиям, развитию протромботического статуса [12, 14, 15]. Фибробласты начинают менять свой фенотип уже на стадии электрического ремоделирования, участвуя в патологическом процессе путем поддержания выработки провоспалительных цитокинов [12]. Протромботический статус развивается на фоне синусового ритма и связан со степенью структурного ремоделирования ЛП [12, 18, 19]. Предполагается, что часть криптогенных инсультов связана с развитием атриопатии. Потенциальными предикторами криптогенных инсультов служат увеличенный объем ЛП, снижение глобальной деформации ЛП, наличие большой зоны фиброза по данным МРТ с гадолинием [18]. По данным Brambatti M. et al. (2014), даже при наличии субклинической формы ФП в короткие сроки после пароксизма снижалась скорость кровотока в УЛП и возникала эндотелиальная дисфункция в ЛП, что увеличивало риск инсульта и системных эмболий до 2,5 раза [20]. Особого внимания требуют лица с низким риском по  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$  (0 или 1 балл) и наличием атриопатии. Тактика ведения таких пациентов требует дальнейшего обсуждения. Так, по данным Hobbelt A.H. et al. (2017), у молодых пациентов без сопутствующей патологии с наличием ФП и суммой баллов по  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$  0 имели место более высокие показатели IХа фактора, чем у лиц, не имеющих ФП (209,0 пмоль/л против 136,3 пмоль/л;  $P < 0,001$ ), что свидетельствовало о повышении прокоагулянтного статуса крови [21].

В настоящий момент автономное РП при ФП активно изучается, но основной массив данных получен в экспериментах на животных. Известно, что на фоне ФП усиливаются вегетативные влияния на ткань предсердий [22]. В экспериментальных работах на животных ФП индуцировалась и поддерживалась частой предсердной стимуляцией, что приводило к повышению концентрации норадреналина в миокарде предсердий, провоцировало процессы ремоделирования и, как следствие, вызывало их дилатацию, при этом в большей степени ПП [23, 24]. В ряде других работ показано, что низкочастотная стимуляция блуждающего нерва снижала вероятность развития ФП [22]. Однако при гипертонусе блуждающего нерва на фоне интенсивных физических тренировок возникновение брадикардии приводило к дилатации предсердий, ускорению процессов фиброза и повышению риска возникновения



**Рис. 1. Формирование субстрата аритмии посредством цитокинов, высвобождаемых лейкоцитами. Структурному РП могут способствовать высвобождаемые лейкоцитами цитокины (TNF-α (фактор некроза опухоли-α)), как следствие, снижается экспрессия белков Сх40, Сх43, ухудшается межклеточное взаимодействие, увеличивается клеточная гетерогенность ткани предсердий за счет скопления лейкоцитов между кардиомиоцитами, что в совокупности приводит к ухудшению межклеточной проводимости и нарушению процессов деполяризации КМЦ и предсердий. Переход покоящихся фибробластов в активные миофибробласты с последующим синтезом коллагена формирует органический субстрат аритмии.**

Электрическому РП способствует снижение экспрессии белков ионных каналов (таких как Ca<sup>2+</sup> аденозинтрифосфатаза эндо-/саркоплазматического ретикулума 2 (SERCA2a)) и регуляторного белка фосфоламбана (PLN) под влиянием цитокинов, что приводит к патологической утечке Ca<sup>2+</sup> в КМЦ из саркоплазматического ретикулума (SR). Адаптировано из: Grune J. et al., 2021 [17]

**Fig. 1. Leukocyte-released cytokines shape the arrhythmogenic substrate. Structural remodelling can be facilitated by leukocyte-released cytokines (such as TNF-α (tumour necrosis factor-α)) by decreasing connexins (Cx40, 43) protein expression, hampering the intercellular conduction between cardiomyocytes and non-cardiomyocytes (such as leukocytes), ultimately affecting the cardiomyocyte action potential morphology, or by activating fibroblasts to become myofibroblasts, resulting in collagen deposition, shaping an arrhythmogenic substrate. Electrical remodelling by leukocyte-released cytokines usually refers to effects on ion channel expression (such as the sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase 2a (SERCA2a)), leading to abnormal Ca<sup>2+</sup> handling in cardiomyocytes. PLN, phospholamban; RYR2, ryanodine receptor 2; SR, sarcoplasmic reticulum. Adapted from: Grune J. et al., 2021 [17]**

ФП [25]. Введение ацетилхолина в перикард свиньи, а затем адреналина внутривенно в 100% случаев вызывало пароксизм ФП [25]. Также есть ряд работ по изучению влияния системного воспаления на функции внутрисердечного ганглионарного аппарата и риск аритмий [22].



В большинстве работ по атриопатии изучается ЛП и уЛП, в то время как ремоделирование ПП изучено недостаточно. В работе Roberts-Thomson K.C. et al. (2007) представлено, что атриопатия ПП, имеющая те же механизмы развития, что и ЛП, может приводить к дисфункции синусового узла (ДСУ), вызывая процессы его ремоделирования, тем самым провоцируя возникновение синдрома тахи-брадикардии с развитием ФП [26]. В ретроспективном анализе He Y. et al. (2022) синдром тахи-брадикардии не только ассоциируется с развитием ФП, но и является важным независимым предиктором тромбоза уЛП (ОР 4,076, 95% ДИ: 1,655–10,038, P=0,002) [27]. Механизм, вероятно, связан с частыми эпизодами «оглушения» уЛП и ЛП, что способствует стазу крови и формированию тромботических масс. Также представляет интерес исследование Hiram R. et al. (2019), в котором индуцировали монокроталином легочную гипертензию, что приводило к кардиомиопатии ПП и развитию ФП [28]. В данной работе подтверждались общие молекулярные механизмы развития атриопатии ПП и ЛП. Обобщение понятия атриопатии, стадии и клиническая манифестация процесса представлены на рис. 2.

Перспективным является изучение вклада генетических и эпигенетических факторов в развитие ФП и риск ТЭ. Однако, учитывая многогранность патогенеза ФП и большое количество генов, связанных с ее развитием, рецидивированием и осложнениями, интерпретировать результаты на данном этапе затруднительно [11]. К одним из изученных генетических факторов возникновения ФП относят мутацию S140G, локализованную в KCNQ1 гене, который кодирует поробразующую  $\alpha$ -субъединицу потенциал-чувствительного калиевого ( $K^+$ ) канала –  $K_v7.1$ , что приводит к нарушениям процессов реполяризации КМЦ. Данная мутация является причиной семейной формы ФП с аутосомно-доминантным типом наследования [29]. Появление мутаций в  $K^+$  каналах внутреннего выпрямления (KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8) может провоцировать ФП [29]. Так, наличие мутации в KCNJ2 приводит к увеличению поступления  $K^+$  в клетку, в результате чего ускоряются процессы реполяризации в КМЦ, развивается синдром короткого интервала QT и повышается риск возникновения ФП и желудочковых аритмий [29–31]. Мутация SCN5 гена, кодирующего  $\alpha$ -субъединицу потенциал-чувствительного  $Na^+$  канала –  $Na_v1.5$ , ассоциируется с развитием дилатационной кардиомиопатии, ФП, нарушениями процессов проведения и автоматизма [32]. Кроме того, известны гены, влияющие на кардиогенез (GATA4, GATA5, GATA6, GREM2, NKX2-5, NKX2-6), клеточную архитектуру и межклеточное взаимодействие (GJA1, GJA5, LMNA, NUP155), мутации, ассоциированы с развитием РП и ФП [32]. В исследовании Springer A. et al. (2021) изучались генетические предикторы ТЭ осложнений на фоне ФП [33]. Наличие Tyr2561 варианта vWF (фактор фон Виллебранда) у пациентов младше 65 лет чаще встречалось при наличии тромбоза уЛП (27% в группе тромбоза уЛП против 7% в группе отсутствия тромбоза уЛП, P=0,066), в то время как мутации FVL (фактор V Лейдена), протромбина встречались с одинаковой частотой в обеих группах [33]. В работе Gokse M. et al. (2003) также было показано отсутствие предиктивной ценности мутации FVL в отношении тромбоза уЛП [34].

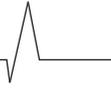
В последние десятилетия изучается влияние некодирующей рибонуклеиновой кислоты (нкРНК) на риски ФП и ТЭ. По некоторым данным, нкРНК составляют 98% от всего количества молекул РНК [35]. К нкРНК относят: транспортные (тРНК), рибосомные (рРНК), малые ядерные (мяРНК), малые ядрышковые (мякРНК), длинные некодирующие (днРНК), микро (миРНК), короткие интерферирующие (киРНК).

Отличительная особенность нкРНК состоит в том, что по ее последовательности не синтезируется белок. Имеются данные о влиянии миРНК (1, 21, 26, 30d, 106b-25, 132, 133, 206, 208ab, 328, 342, 499), днРНК (PVT1, GAS5, PCAT-1, NRON, KCNQ1OT1, AK055347) на процессы электрического и структурного РП за счет изменения экспрессии белков ионных каналов и щелевых контактов, активации и пролиферации фибробластов, что в конечном итоге повышает риск возникновения ФП и ТЭ осложнений [29, 36–38]. Имеются предпосылки для использования миРНК в качестве предиктора ТЭ на фоне ФП, миРНК (126, 150, 223) участвуют в регуляции активации тромбоцитов, изменения уровня экспрессии P2Y<sub>12</sub> на их поверхности, влияя на процессы гемостаза [38].

Метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) представляет собой претрансляционную модификацию и влияет на процессы транскрипции путем присоединения метильной группы к нуклеотидам ДНК [29]. Установлена роль DNMT3A (ДНК метилтрансферазы 3A) в структурном РП и повышения риска ФП за счет повышения активности митоген-активируемых протеинкиназ (MAP) и ERK1/2 (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами) в частности [29]. По данным Liu B. et al. (2021), TNF-α снижает экспрессию SERCA2 посредством DNMT1 (ДНК метилтрансферазы-1), что провоцирует развитие ФП по механизму поздней постдеполяризации [39].



Рис. 2. Стадии атриопатии. Адаптировано из: Shen M.J. et al. [12]  
Fig. 2. Stages of Atrial Myopathy. Adapted from: Shen M.J. et al. [12]



Модификация гистонов является важным механизмом эпигенетической регуляции. Посттрансляционная модификация гистонов включает: фосфолирование, ацетилирование, метилирование, убиквитинирование. Известно, что деацетилирование гистонов влияет на посттрансляционную регуляцию белков КМЦ, вызывая изменения в цитоскелете, и влияет на межклеточное взаимодействие, провоцируя РП и развитие ФП, однако данные о клиническом применении ограничены [29].

Кроме генетических и эпигенетических механизмов развития и рецидивирования ФП, имеются данные о взаимосвязи состава микробиома (совокупность генов микроорганизмов) с развитием системного воспаления, ФП, ТЭ [40–42]. В исследовании Gong D. et al. (2019) повышение уровня ТМАО (триметиламин N-оксид), являющегося продуктом метаболизма триметиламина в печени, ассоциировано с увеличением риска тромбоза уЛП на фоне ФП (4,55 мкМ в группе тромбоза уЛП против 3,53 мкМ в группе отсутствия тромбоза уЛП,  $P=0,01$ ) [40]. Молекула триметиламина образуется в кишечнике под влиянием микрофлоры в основном из холина, который в большом количестве содержится в животных жирах, а также из карнитина, бетаина, лецитина [40, 42]. Есть данные о корреляции высокого уровня ТМАО с развитием системного воспаления, ингибирования обратного захвата холестерина, повышения риска ТЭ и сердечно-сосудистых осложнений [42]. Кроме того, западный тип диеты способствует росту популяции грамотрицательных бактериоидов в составе кишечного микробиома, что усугубляет системное воспаление за счет активации TLR4 (толл-подобный рецептор 4) [41, 42].

В последние годы рассматривается возможность применения с целью оценки риска тромбозов следующих системных биомаркеров: BNP (мозговой натрийуретический пептид), CRP (С-реактивный пептид), MMP9 (матриксная металлопротеиназа 9), TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста бета), GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки 15), IL-1 $\beta$  (интерлейкин-1 $\beta$ ), IL-6 (интерлейкин-6), отражающих тяжесть ремоделирования и интенсивность системного воспаления [12, 13, 19]. Кроме того, изучается роль маркеров коагуляции как предикторов ТЭ на фоне атриопатии: vWF, tPA (тканевой активатор плазминогена), D-dimer (Д-димер), PF 1+2 (про-тромбиновый фрагмент 1–2), TATIII (тромбин-антитромбин III), TF (тканевой фактор), s-trombomodulin (с-тромбомодулин) [13]. Отдельно рассматриваются PLR (соотношение тромбоцитов и лейкоцитов) и NLR (соотношение нейтрофилов и лимфоцитов). Недостаток использования оценки уровня биомаркеров – их низкая специфичность. О некоторых биомаркерах речь пойдет ниже.

GDF-15 и TGF- $\beta$ 1 – перспективные маркеры атриопатии. Являются представителями цитокинового ряда, вырабатываются многими клетками в ответ на воспаление и окислительный стресс, в том числе миофибробластами [12, 43]. В ряде работ установлена предиктивная ценность GDF-15 и TGF- $\beta$ 1 в выявлении тромбоза уЛП и системных ТЭ. Кроме того, отражают степень РП, активность системного воспаления и коррелируют с повышением уровня BNP и D-dimer [15, 43, 44].

CRP – медиатор острой фазы, маркер воспаления и повреждения тканей. Увеличение CRP коррелирует с повышением смертности. Во многих работах рассматривается как один из маркеров развития атриопатии и потенциальных предикторов тромбоза уЛП, однако данные ограничены [12–15]. В одном из исследований была обнаружена взаимосвязь между повышением уровня hs-CRP и снижением скорости кровотока в уЛП, возникновением феномена спонтанного контрастирования (ФСК), а также риском тромбоза [45].

BNP, один из изученных натрийуретических пептидов, синтезируется кардиомиоцитами при повышении давления на стенки желудочков и предсердий [46]. Рассматривается как один из маркеров атриопатии [13]. Может использоваться в качестве предиктора возникновения ФП даже при отсутствии увеличения размеров ЛП [47]. По многим данным, повышение уровня BNP и NT-proBNP (N-терминальный участок proBNP) коррелирует с вероятностью возникновения ФСК в предсердиях и тромбозом уЛП, но количественные данные весьма разнородные [48–50]. В исследовании Pant R. et al. (2016) нормальный уровень BNP с высокой долей вероятности исключал наличие тромбоза уЛП, а при повышении более 359 пг/мл вероятность тромбоза уЛП составляла 12,8% [48]. По другим данным, уровень NT-proBNP возрастал при увеличении объема, линейных размеров ЛП и являлся предиктором наличия ФСК, но не оказывал существенного влияния на риски тромбозов уЛП [45]. В работе Du H. et al. (2021) повышение BNP (235 пг/мл; SD 27–1560 пг/мл) увеличивало относительный риск тромбоза уЛП в 3 раза [49]. Kawabata M. et al. (2017), исследуя предикторы тромбоза уЛП на японской популяции, обнаружили, что уровень BNP был выше у лиц с низкой скоростью кровотока в уЛП. Так, при BNP 419 пг/мл скорость кровотока в уЛП была менее 0,25 м/с, а относительный риск тромбоза уЛП при BNP более 173 пг/мл повышался в 6,1 раза [50]. Учитывая синтез BNP при повышении напряжения стенки ЛП, была предпринята попытка расчета корреляции уровня NT-proBNP при ФП с изменением среднего давления в полости ЛП. У лиц с повышенным уровнем NT-proBNP только у 33,2% было обнаружено повышение среднего давления ЛП более 15 мм рт. ст., а четкого математического отношения между величиной NT-proBNP и давлением в ЛП обнаружено не было [51].

На значения BNP, кроме ФП, оказывают влияние многие факторы, воздействующие на давление в камерах сердца: артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений, уровень физической активности, почечная недостаточность с ретенцией жидкости, приводящая к перегрузке объемом, систолическая и диастолическая дисфункция сердца, клапанная патология.

D-dimer – продукт деградации фибрина. Измерение показателей D-dimer обладает высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении тромбоза уЛП и может использоваться в клинической практике, но количественные данные разнятся. В исследовании Nabara S. et al. (2007) при уровне менее 1,15 мкг/мл отрицательная прогностическая ценность – 97%, по результатам Ibebuogu U.N. et al. (2020), при уровне менее 200 нг/мл – 100% [52, 53]. Данные о положительной прогностической ценности в отношении риска тромбоза уЛП противоречивы.

Соотношения тромбоцитов к лейкоцитам (PLR) и нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) рассматриваются как маркеры системного воспаления, предикторы ТЭ и смертности [54, 55]. PLR, по данным Gungor H. et al. (2017) и Dereli S. et al. (2019), ассоциируется с повышенным риском развития ФП после кардиохирургических вмешательств и может отражать риски рецидива ФП после успешной кардиоверсии [56, 57]. Увеличение PLR более 147 повышает риск рецидива ФП до 83,3% в течение 6 месяцев и может использоваться в качестве маркера развития атриопатии [57]. NLR обладает предсказательной ценностью в отношении тромбоза уЛП [58]. В исследовании Fukuda Y. et al. (2018) показатель NLR более 2,5 статистически значимо повышался при наличии церебральных эмболий и являлся независимым предиктором ФСК [55].

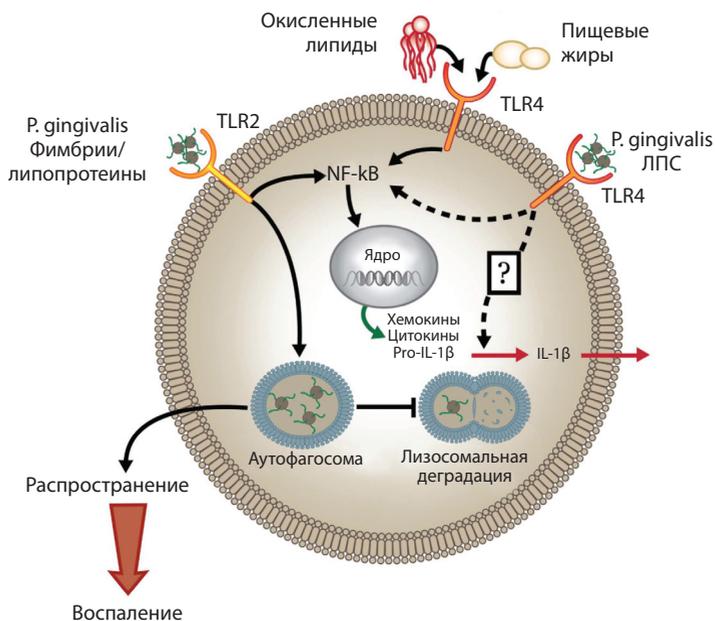
На развитие, течение и осложнения ФП влияет множество клинических факторов: возраст, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, клапанная патология, ХОБЛ, употребление алкоголя, курение, наличие апноэ сна [1, 11, 59]. Ожирение связано не только с развитием атриопатии и ФП, но и с риском ТЭ. По данным Cohoon K.P. et al. (2016), повышение индекса массы тела (ИМТ) более 27 ассоциируется с увеличением риска тромбоза УЛП [60]. Ожирение – главный фактор развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа). Риск возникновения СД 2-го типа прямо коррелирует с величиной ИМТ [59]. Длительное течение СД 2-го типа в свою очередь поддерживает провоспалительный и протромботический потенциал крови, что способствует ускорению ремоделирования предсердий и увеличению риска ТЭ [11, 61]. Кроме СД 2-го типа с ожирением ассоциированы артериальная гипертензия и обструктивное апноэ сна, которые также вносят свой вклад в развитие предсердной кардиомиопатии и являются предикторами тромбоза УЛП и системных ТЭ [59]. На фоне ожирения происходит расширение камер сердца, изменяется внутрисердечная гемодинамика [59]. Устанавливается влияние эпикардального жира на риски развития атриопатии и ФП [62]. Перспективно исследование корреляции уровня давления в ЛП и ПП, геометрии и функции ЛЖ со степенью ожирения и риском возникновения ТЭ. Немаловажно исследование правого желудочка (ПЖ) и ПП ввиду развития легочной гипертензии на фоне ожирения, повышения давления в ПП и риска ФП. Сам факт перенесенных в прошлом ТЭ, по данным Nabara S. et al. (2007), является независимым предиктором тромбоза УЛП (ОР 3,39, 95% ДИ 1,90–6,04,  $P=0,0001$ ) [52].

Наличие почечной недостаточности – независимый фактор риска ТЭ на фоне ФП. По данным Budnik M. et al. (2022), выявление тромбоза УЛП (24%, 9%, 4%) и ФСК (25%, 25%, 19%) повышается со снижением скорости клубочковой фильтрации (<30, 30–59,  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [63].

Хронический пародонтит является одним из факторов развития системного воспаления и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (рис. 3) [64–67]. Наиболее изученным патогеном, ассоциированным с пародонтитом, является *Porphyromonas gingivalis* [64, 68, 69]. По данным Miyauchi S. et al. (2021), выявление у пациентов – кандидатов к проведению процедуры катетерной абляции ФП антител к *P. gingivalis* II и IV типов является независимым предиктором возникновения ФСК (тип II: ОР 2,20, 95% ДИ 1,062–4,643,  $P=0,02$ ; тип IV: ОР 3,169, 95% ДИ 1,058–6,657,  $P=0,002$ ) и повышения риска ТЭ [67]. Кроме того, наличие антител к данной бактерии увеличивает риск рецидива ФП после абляции (ОР 1,937, 95% ДИ 1,301–2,884,  $P=0,002$ ) [70]. В систематическом обзоре Leelapatana P. et al. (2022) хронические воспалительные заболевания ротовой полости ассоциированы с риском возникновения фибрилляции предсердий, ее поддержания и рецидивирующего течения за счет ускорения РП [71]. Сходные данные опубликованы в работе Chen D.Y. et al. (2016) [72].

Трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) применима на этапе структурных изменений [16, 73–75]. Благодаря появлению в последние десятилетия технологии оценки деформации миокарда, повысилась чувствительность в выявлении процессов ремоделирования камер сердца на относительно ранних стадиях [75]. Снижение параметров деформации ЛП коррелирует со снижением скорости кровотока в УЛП и является предиктором тромбоза УЛП [74]. Примечательно, что у пациентов с низкой

фракцией выброса левого желудочка и синусовым ритмом показатель глобальной продольной деформации менее 8% коррелирует с тромбозом уЛП (ОР 30,4, 95% ДИ 7,2–128,  $P < 0,001$ ) [76]. По данным Soulat-Dufour L. et al. (2019), показатели деформации и 3D-объема предсердий, измеренные с помощью ЭхоКГ, могут быть использованы для оценки обратимости процессов ремоделирования обоих предсердий [75]. В исследовании Osmanagic A. et al. (2014) измерение индекса сферичности ЛП коррелирует со степенью структурных изменений предсердий по данным МРТ и может отражать повышение давления в полости ЛП, однако статистическая мощность исследования низкая. Значение индекса более 0,9 ассоциируется с часто рецидивирующей ФП [9].



**Рис. 3. *P. gingivalis* нарушает регуляцию иммунной активации клеток-хозяев, способствуя системному воспалению. *P. gingivalis* взаимодействует с клетками-хозяевами преимущественно через TLR2 (толл-подобный рецептор 2), в то время как распознавание через TLR4 нарушено. С помощью экспрессии иммунологически инертного липида А *P. gingivalis* снижает продукцию провоспалительных медиаторов и предотвращает активацию инфламмосомы (потенциально за счет уклонения от неизвестного сенсора), что способствует выживанию внутри клеток, диссеминации и развитию системного воспаления. Экспрессия иммунологически активного фрагмента липида А активирует TLR4, что, напротив, увеличивает продукцию провоспалительных медиаторов, активирует инфламмосому и снижает выживаемость бактерии. Адаптировано из: Slocum C. et al. [66]**

**Fig. 3. *P. gingivalis* dysregulates host cell immune activation facilitating systemic inflammation. The host predominantly senses *P. gingivalis* infection through engagement of TLR2 (Toll-like receptor 2) while the involvement of TLR4 dependent recognition is significantly impaired. Expression of antagonistic or immunologically inert lipid A by *P. gingivalis* attenuates production of proinflammatory mediators and prevents activation of the inflammasome (potentially through evasion of an unknown sensor) that facilitates intracellular survival. These events allow the pathogen to disseminate and to exacerbate systemic inflammation. In contrast, increased immunostimulatory potential at TLR4, through expression of antagonistic lipid A moiety, results in increased production of proinflammatory mediators, inflammasome activation, and reduced survival of the bacterium in macrophages leading to attenuated systemic inflammation. Adapted from: Slocum C. et al. [66]**

Структурное РП практически всегда сопровождается увеличением полости ЛП, за исключением начальных этапов процесса. Увеличение полости ЛП ассоциируется не только с повышением вероятности развития и персистенции ФП, но и с нарастающим риском ТЭ [77–81]. Согласно данным, полученным Yilmaz K.C. et al. (2020), величина диаметра ЛП статистически выше в группе тромбоза уЛП ( $45,6 \pm 5,6$  мм против  $44,4 \pm 8,0$  мм,  $P=0,048$ ), при одинаковой частоте приема антикоагулянтов, однако не является независимым фактором риска [77]. В проспективном исследовании Turek L. et al. (2022) риск тромбоза уЛП на фоне приема оральных антикоагулянтов повышался при передне-заднем размере ЛП более 40 мм (против <40 мм) до 1,83 раза (ОР 0,69–6,35,  $P<0,27$ ), а при передне-заднем размере более 52 мм (против <52 мм) до 8,54 раза (ОР 3,93–18,72,  $P<0,001$ ) [78]. Сходные данные были получены Jaroch J. et al. (2016) при выполнении ЧП-ЭхоКГ и ТТ-ЭхоКГ накануне кардиоверсии: передне-задний размер ЛП более 51 мм – независимый фактор риска тромбоза уЛП (ОР 3,98, 95% ДИ 1,41–11,2,  $P<0,009$ ) [79].

Нормальный объем и линейные размеры ЛП обладают 100%-ной отрицательной прогностической ценностью в отношении формирования тромбоза уЛП при ФП [80]. Риск ТЭ растет с увеличением объема ЛП, но количественные данные об увеличении риска вариабельны [81–84]. Более перспективно рассмотрение соотношения между фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и индексом объема ЛП [84]. По данным Doukky R. et al. (2013), при отношении менее 1,5 положительная прогностическая ценность в отношении тромбоза уЛП 100%, но исследование не обладает достаточной статистической мощностью ( $n=215$ ) [82]. В работе Ayirala S. et al. (2011) получены однотипные данные, показывающие 100%-ную чувствительность в отношении тромбоза при соотношении менее 1,5, но статистическая мощность также относительно невелика ( $n=334$ ) [85].

Увеличение индекса объема ПП более  $30 \text{ мл/м}^2$  – независимый фактор развития сердечной недостаточности, инсульта, системных эмболий и смерти у лиц с неклапанной ФП [86]. В целом работ по изучению ремоделирования ПП на фоне ФП значительно меньше, чем ЛП, а ультразвуковые предикторы тромбоза уПП не разработаны. Имеются исследования о корреляции увеличения суммы баллов  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$  с риском тромбоза уПП и ТЭЛА [87]. Тромбоз уПП встречается реже ЛП и составляет до 10% случаев [88]. В обзорах Bikdeli B. et al. (2017) и Anfinogenova N.D. et al. (2020) показано, что наличие тромбоза уПП ассоциируется с повышением риска тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) [88, 89]. Кроме того, у пациентов с наличием открытого овального окна (ООО) могут возникать парадоксальные эмболии, но точных данных об их частоте нет [88].

Дисфункция ЛЖ является независимым фактором риска развития тромбоза уЛП на фоне ФП, что подтверждено во многих исследованиях [52, 53, 77, 78, 90]. Степень дисфункции ЛЖ прямо влияет на повышение внутрипредсердного давления и ремоделирование ЛП [91]. В одном из исследований при снижении ФВ ЛЖ менее 40%, 40–49% тромбоз уЛП выявлялся в 10,6% и 9% случаев соответственно [90]. По данным Nabara S. et al. (2007), наличие застойной сердечной недостаточности является независимым предиктором развития тромбоза уЛП и риска системных эмболий в целом (ОР 3,10, 95% ДИ 1,77–5,50,  $P<0,0001$ ) [52]. Как концентрический, так и эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ служат надежными предикторами тромбоза уЛП и ассоциированы с нарушением диастолической функции ЛЖ и повышением давления

в ЛП [84, 92]. В контексте геометрии ЛЖ важна оценка конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР). Большинство исследований показывают увеличение относительного риска возникновения тромбоза уЛП при КДР ЛЖ более 52 мм [78, 79]. Дисфункция правого желудочка (ПЖ) ассоциируется с повышением давления в правом предсердии, его дилатацией с последующим фиброзом, развитием ФП и риском ТЭ [28, 93].

Наличие ФСК минимальной интенсивности – относительно частая находка на ЭхоКГ. Образование спонтанного контраста в камерах сердца связано с агрегацией тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и образованием ими конгломератов. По данным литературы, ФСК чаще визуализируется в уЛП и ЛП, чем в ПП [80]. Наличие ФСК в ЛП, уЛП ассоциировано с повышением частоты церебральных микроэмболий, которые регистрируются при помощи транскраниального доплеровского мониторинга, и тромбозом уЛП по данным ЧП-ЭхоКГ [94]. Данные о влиянии ФСК в правых камерах сердца на риски ТЭ ограничены. Наличие спонтанного контрастирования в предсердиях чаще всего ассоциируется с повышением уровня D-димера, BNP, высокими баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, увеличением объема предсердий, дисфункцией ПЖ и ЛЖ, но количественные данные разнородные [87, 94–96]. Использование ФСК как предиктора тромбоза уЛП и риска системных эмболий оправдано в комплексной оценке. Применение как самостоятельного параметра имеет невысокую прогностическую ценность и высокую оператор-зависимость.

При помощи ТТ-ЭхоКГ, по данным литературы, возможно визуализировать уЛП в 75% случаев, а чувствительность и специфичность метода в отношении тромбоза составляет 91%, 100% соответственно [97]. В мультицентровом исследовании CLOTS (Comprehensive Left Atrial Appendage Optimization of Thrombus) при использовании ТТ-ЭхоКГ с внутривенным контрастом (Optison, GE Healthcare, Milwaukee, WI) чувствительность в отношении тромбоза уЛП возросла до 100% [98].

Тканевая доплерография (TDI) используется для оценки скорости движения стенок сердца и створок клапанов в зависимости от фазы сердечного цикла, что позволяет оценивать как систолическую, так и диастолическую функцию желудочков [99]. Использование TDI имеет высокую прогностическую ценность в отношении тромбоза уЛП ввиду возможности измерения двух параметров:

1. Давление в полости левого предсердия (по уравнению Nagueh's или по максимальному градиенту регургитации на митральном клапане) [100].
2. Исследование скорости движения латерального кольца митрального клапана [95].

В настоящее время оценивать давление в полости ЛП предпочтительно по формуле, предложенной Nagueh's ( $1,24 \times (E/e') + 1,9$ ). Параметр является воспроизводимым, и показатели имеют высокую корреляцию с инвазивным измерением [101]. При расчете давления в полости ЛП по максимальному градиенту регургитации на митральном клапане (артериальное давление систолическое ЛЖ – пиковый градиент митральной регургитации) не всегда удается получить оптимальный трансклапанный поток, поэтому данный способ используется реже. Отдельные переменные в уравнении Nagueh's могут также использоваться как предикторы тромбоза уЛП. По данным Garshick M.S. et al. (2018), показатели пика  $e'$  могут быть самостоятельными предикторами тромбоза уЛП и обладают 100%-ной отрицательной прогностической ценностью при значении более 11 см/с, а значения менее  $7,3 \pm 2,1$  см/с повышают риск тромбоза уЛП [102]. При исследовании соотношения  $E/e'$  в работе

Garcia-Sayan E. et al. (2016) показано, что значение более 8 обладает 100%-ной чувствительностью и 41%-ной специфичностью в отношении тромбоза УЛП [103].

УЛП имеет тесную анатомическую и функциональную связь с латеральным кольцом митрального клапана и в норме является гипердинамической структурой, что препятствует тромбообразованию. Низкая скорость движения латерального кольца митрального клапана может свидетельствовать о «гиподинамии» УЛП. Использование данного параметра может помочь в определении риска тромбоза УЛП у пациентов с ФП. В исследовании Tamura H. et al. (2010) предложено исследование скорости движения стенки УЛП по короткой оси ЛЖ (рис. 4). Снижение скорости менее 8–7 см/с – независимый фактор риска тромбоза УЛП и коррелирует со снижением скорости в УЛП [104]. Кроме всего перечисленного при хорошей степени визуализации УЛП на ТТ-ЭхоКГ возможно измерение скорости потока, которая будет коррелировать с ЧП-ЭхоКГ исследованием.

По данным Antonielli E. et al. (2017), пациенты, которым выполнена кардиоверсия в течение первых 48 часов, не имели существенного повышения риска ТЭ осложнений, признаков ФСК, изменения скорости кровотока в УЛП. Пациенты, которым выполнили кардиоверсию после 48 часов от начала, имели существенно низкую скорость в УЛП ( $60,7 \pm 19,4$  см/с против  $32,5 \pm 12,4$  см/с) и наличие эффекта спонтанного контрастирования, что служит признаками оглушения УЛП [105]. По другим данным Kishima H. et al. (2019), вероятность оглушения УЛП после кардиоверсии составляет 38–80% и является максимальной при давности ФП более двух недель. Гемодинамические нарушения сохраняются до 90 дней, и в этот период повышены риски ТЭ и рецидива ФП. У 33,6% пациентов отмечается повышение BNP, и увеличение «Е» пика по данным ЭхоКГ [106]. Исследование давления в ЛП после кардиоверсии не проводилось, но потенциально может являться маркером ТЭ и риска рецидива ФП. В небольшом исследовании Ammar A.S. et al. (2015) отмечались признаки оглушения УЛП и ЛП после кардиоверсии, проведено в сроки после 48 часов [107]. В течение 3 месяцев были снижены: «А» пик, незначительно ФВ ЛЖ, кровотоков в УЛП, присутствовал ФСК и увеличивался диаметр ЛП. Не было различий между способом кардиоверсии и гемодинамическими изменениями.

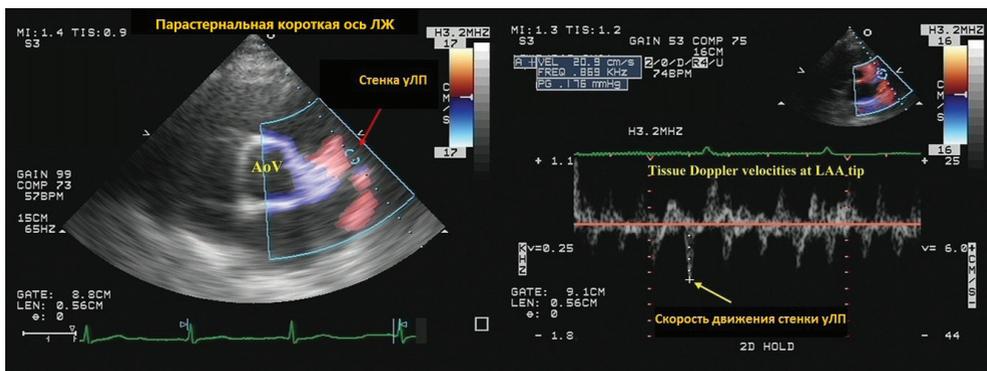


Рис. 4. Скорость движения стенки УЛП по короткой оси ЛЖ. Адаптировано из Tamura H. et al. [104]  
Fig. 4. Velocity of movement of the LAA from short axis of the LV. Adapted from Tamura H. et al. [104]

Основным методом диагностики морфологических изменений ткани предсердий служит МРТ с контрастным усилением. В современных аппаратах МРТ присутствует 4D-технология для построения карты движения потоков крови, определения участков стаза в УЛП и ЛП, что увеличивает информативность исследования [12, 73, 108]. Изучение характера гемодинамики в УЛП и ЛП потенциально может определять необходимость назначения антикоагулянтов [12]. Имеются данные о корреляции глобальной продольной деформации ЛП, измеренной при помощи МРТ, с риском развития ФП и степенью атриопатии [108]. Процессы ремоделирования ПП с помощью МРТ оцениваются по тем же принципам, однако количество данных относительно невелико. Повышение массы и КДР ПЖ по данным МРТ является независимым предиктором развития ФП и ремоделирования ПП [93].

Анатомические особенности УЛП – мощный предиктор тромбоза, но для точной оценки необходимо проведение КТ/МРТ. Выделяют 4 основных типа анатомии УЛП: «одиночная доминантная доля», «многодольчатая форма», «брокколи», «куриное крыло». В работе Du H. et al. (2021) представлена прогностическая шкала тромбоза УЛП, основанная на анатомии, – L<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>. Предсказательная ценность данной шкалы выше, чем у шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Авторы выделили, что типы анатомии УЛП «одиночная доминантная доля», «многодольчатая форма», «брокколи» многократно повышали риск тромбоза (ОР 11,48, P=0,000) и являлись независимыми предикторами [49]. В исследованиях Chen L. et al. (2021) и He Y. et al. (2022) обнаружены дополнительные независимые анатомические предикторы тромбоза УЛП – глубина более

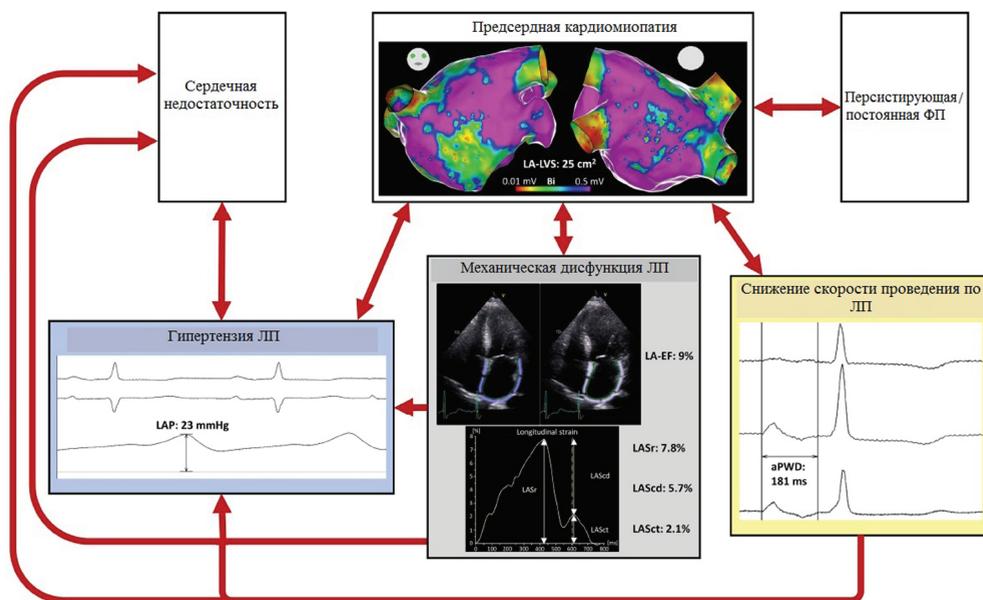


Рис. 5. Патофизиология предсердной кардиомиопатии. Данная иллюстрация обобщает патофизиологию предсердной кардиомиопатии и диагностические возможности в выявлении различных патофизиологических механизмов. Адаптировано из: Eichenlaub M. et al. [16]  
Fig. 5. Pathophysiology of atrial cardiomyopathy (ACM). This illustration summarizes the pathophysiology of ACM and the diagnostic possibilities to detect the different pathophysiological mechanisms. Adapted from: Eichenlaub M. et al. [16]

23,45 мм (ОР 4,216, 95% ДИ: 1,869–9,510,  $P=0,001$ ) и площадь УЛП, величина которой обратно пропорциональна скорости кровотока в УЛП ( $\beta=-0,185$ ,  $P=0,033$ ) [27, 108].

В настоящее время активно ведется поиск четких критериев диагностики атриопатии, в том числе с использованием электрофизиологических методов. В проспективном исследовании Eichenlaub M. et al. (2021) были предложены следующие: ФВ ЛП  $\leq 33\%$  (методом Simpson), LASr (резервуарный стрейн)  $\leq 23\%$ , LAScd (кондуитный стрейн)  $\leq 13,4\%$ , LASct (контрактивный стрейн)  $\leq 6,8\%$ , давление в полости ЛП  $\geq 12,4$  мм рт. ст. (инвазивная оценка), время активации предсердий  $\geq 143$  мс (эндокардиальная электрокардиограмма), продолжительность P-волны  $\geq 153$  мс (эндокардиальная электрокардиограмма), площадь низковольтной зоны (амплитуда биполярного сигнала менее 0,5 мВ) левого предсердия  $\geq 2$  см<sup>2</sup> (эндокардиальное высокоплотное картирование) (рис. 5) [16]. Кроме того, авторы отдельно указывают на важность предсердной гипертензии – повышения давления в ЛП более 23 мм рт. ст. (инвазивный метод).

Степень повышения давления в ЛП, измеренная при помощи инвазивных методов, четко коррелирует с рисками ТЭ, рецидивами ФП, в том числе после абляции [16]. Работ, изучающих корреляцию давления в ЛП с риском и осложнениями ФП, не найдено.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время широко исследованы и используются прогностические шкалы риска ТЭ осложнений на фоне ФП, не учитывающие параметры внутрисердечной гемодинамики, многие лабораторные данные, анатомические особенности структур сердца. Нерешенными являются вопросы оценки риска и необходимости визуализирующих методик для исключения тромбоза внутрисердечных структур у категории пациентов, находящихся на постоянной терапии антикоагулянтами. Не в полной мере изучена обратимость процессов РП после кардиоверсии, что может определять перспективы удержания синусового ритма и выбор тактики ведения пациентов с впервые выявленной и рецидивирующей ФП. Мало данных относительно влияния тактики лечения (контроля ритма или частоты сердечных сокращений) на внутрисердечную и системную гемодинамику в зависимости от исходного состояния сердца. Дальнейшее изучение этих вопросов позволит разработать индивидуальный подход в отношении необходимости дообследования и выбора тактики лечения у конкретного пациента.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Mareev Yu., Polyakov D., Vinogradova N. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiia.* 2022;62(4):12–19. doi: 10.18087/cardio.2022.4.n1997 (in Russian)
3. Zaigraev I., Yavelov I., Drapkina O. Left Atrial Thrombosis before Catheter Ablation or Cardioversion in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: what Risk Score is Most Informative? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(2):117–125. doi: 10.20996/1819-6446-2023-03-04 (in Russian)
4. Richardson A.C., Omar M., Velarde G. Right Atrial Appendage Thrombus in Atrial Fibrillation: A Case Report and Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211010048. doi: 10.1177/23247096211010048

5. Malik R, Alyeshmerni D.M., Wang Z. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(1):12–14. doi: 10.1016/j.carrev.2014.12.009
6. Manning W.J., Weintraub R.M., Waksmonski C.A. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med.* 1995;123(11):817–822. doi: 10.7326/0003-4819-123-11-199512010-00001
7. Romero J., Cao J.J., Garcia M.J. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(8):470–480. doi: 10.1038/nrcardio.2014.77
8. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179–84. doi: 10.1159/000339789
9. Osmanagic A., Moller S., Osmanagic A. Left Atrial Sphericity Index Predicts Early Recurrence of Atrial Fibrillation After Direct-Current Cardioversion: An Echocardiographic Study. *Clin Cardiol.* 2016;39(7):406–412. doi: 10.1002/clc.22545
10. Doganozu E., Ciftci O., Hasirci S. Markers of coagulation and fibrinolysis do not detect or predict the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48(2):109–115. doi: 10.5543/tkda.2019.38585
11. Dzeshka M., Snezhitskiy V. Pathogenesis of atrial fibrillation. *Clinical arrhythmology.* 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Medpractica – M. 2021;4:338–354. (in Russian)
12. Shen M.J., Arora R., Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(5):640–654. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.05.005
13. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *J Arrhythm.* 2016;32(4):247–278. doi: 10.1016/j.joa.2016.05.002
14. Cunha P.S., Laranjo S., Heijman J. The Atrium in Atrial Fibrillation - A Clinical Review on How to Manage Atrial Fibrotic Substrates. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:879984. doi: 10.3389/fcvm.2022.879984
15. Hirsh B.J., Copeland-Halperin R.S., Halperin J.L. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2239–2251. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.557
16. Eichenlaub M., Mueller-Edenborn B., Minners J. Left Atrial Hypertension, Electrical Conduction Slowing, and Mechanical Dysfunction – The Pathophysiological Triad in Atrial Fibrillation-Associated Atrial Cardiomyopathy. *Front Physiol.* 2021;12:670527. doi: 10.3389/fphys.2021.670527
17. Grune J., Yamazoe M., Nahrendorf M. Electroimmunology and cardiac arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(8):547–564. doi: 10.1038/s41569-021-00520-9
18. Sajeev J.K., Kalman J.M., Dewey H. The Atrium and Embolic Stroke: Myopathy Not Atrial Fibrillation as the Requisite Determinant? *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(3):251–261. doi: 10.1016/j.jacep.2019.12.013
19. Calenda B.W., Fuster V., Halperin J.L. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(9):549–59. doi: 10.1038/nrcardio.2016.106
20. Brambatti M., Connolly S.J., Gold M.R. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014;129(21):2094–2099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825
21. Hobbelt A.H., Spronk H.M., Crijns H.J.G.M. Prethrombotic State in Young Very Low-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(15):1990–1992. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.057
22. Herring N., Kalla M., Paterson D.J. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(12):707–726. doi: 10.1038/s41569-019-0221-2
23. Jayachandran J.V., Sih H.J., Winkle W. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation.* 2000;101(10):1185–1191. doi: 10.1161/01.cir.101.10.1185
24. Chang C.M., Wu T.J., Zhou S. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation.* 2001;103(1):22–5. doi: 10.1161/01.cir.103.1.22
25. Clauss S., Bleyer C., Schüttler D. Animal models of arrhythmia: classic electrophysiology to genetically modified large animals. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(8):457–475. doi: 10.1038/s41569-019-0179-0
26. Roberts-Thomson K.C., Sanders P., Kalman J.M. Sinus node disease: an idiopathic right atrial myopathy. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(6):211–4. doi: 10.1016/j.tcm.2007.06.002
27. He Y., Chen P., Zhu Z. Left Atrial Appendage Depth and Tachycardia Bradycardia Syndrome as Important Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:4632823. doi: 10.1155/2022/4632823
28. Hiram R., Naud P., Xiong F. Right Atrial Mechanisms of Atrial Fibrillation in a Rat Model of Right Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1332–1347. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.066
29. Lozano-Velasco E., Franco D., Aranega A. Genetics and Epigenetics of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5717. doi: 10.3390/ijms21165717
30. Deo M., Ruan Y., Pandit S.V. KCNJ2 mutation in short QT syndrome 3 results in atrial fibrillation and ventricular proarrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(11):4291–4296. doi: 10.1073/pnas.1218154110
31. Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias—diagnosis and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(6):319–332. doi: 10.1038/nrcardio.2012.3
32. Christophersen I.E., Ellinor P.T. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet.* 2016;61(1):61–70. doi: 10.1038/jhg.2015.44
33. Springer A., Schleiberger R., Oyen F. Genetic and Clinical Predictors of Left Atrial Thrombus: A Single Center Case-Control Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211021171. doi: 10.1177/10760296211021171
34. Gokce M., Ucar F., Kucukosmanoglu M. Factor V Leiden mutation and its relation to left atrial thrombus in chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Heart J.* 2003;44(4):481–491. doi: 10.1536/jhj.44.481
35. Paralkar V.R., Weiss M.J. Long noncoding RNAs in biology and hematopoiesis. *Blood.* 2013;121(24):4842–4846. doi: 10.1182/blood-2013-03-456111
36. Verduci L., Tarcitano E., Strano S. CircRNAs: role in human diseases and potential use as biomarkers. *Cell Death Dis.* 2021;12(5):468. Published 2021 May 11. doi: 10.1038/s41419-021-03743-3
37. Winkle M., El-Daly S.M., Fabbri M. Noncoding RNA therapeutics – challenges and potential solutions. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):629–651. doi: 10.1038/s41573-021-00219-z
38. McManus D.D., Freedman J.E. MicroRNAs in platelet function and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(12):711–717. doi: 10.1038/nrcardio.2015.101
39. Liu B., Shi X., Ding K. The Joint Analysis of Multi-Omics Data Revealed the Methylation-Expression Regulations in Atrial Fibrillation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:187. Published 2020 Mar 12. doi: 10.3389/fbioe.2020.00187
40. Gong D., Zhang L., Zhang Y. Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Is Related to Thrombus Formation in Atrial Fibrillation Patients. *Am J Med Sci.* 2019;358(6):422–428. doi: 10.1016/j.amjms.2019.09.002
41. Roy S., Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(5):271–285. doi: 10.1038/nrc.2017.13
42. Jonsson A.L., Backhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(2):79–87. doi: 10.1038/nrcardio.2016.183

43. Gizatulina T, Khorkova N., Martyanova L. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2021;61(7):44–54. doi: 10.18087/cardio.2021.7.n1588 (in Russian)
44. Hu X.F., Zhan R., Xu S. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41(1):34–38. doi: 10.1002/clc.22844
45. Sahin T., Acar E., Celikyurt U. Relation of hs-CRP and BNP levels with the atrial spontaneous echo contrast and thrombi in permanent atrial fibrillation patients with different etiologies. *Med Sci Monit*. 2012;18(2):CR78–87. doi: 10.12659/msm.882461
46. Goetze J.P., Bruneau B.G., Ramos H.R. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698–717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0
47. Zhao X., Li H., Liu C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):68–74. doi: 10.1002/clc.23760
48. Pant R., Patel M., Garcia-Sayan E. Impact of B-type natriuretic peptide level on the risk of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14:4. doi: 10.1186/s12947-016-0047-6
49. Du H., Bi K., Xu L. Analysis of risk factors for thrombosis of the left atrium/left atrial appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc J Afr*. 2021;32(3):116–122. doi: 10.5830/CVJA-2019-071
50. Kawabata M., Goya M., Sasaki T. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy–Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circ J*. 2017;81(5):645–651. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1089
51. Amioka M., Sairaku A., Nakano Y. Diagnostic performance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect an increased left atrial pressure in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(6):e147–e149. doi: 10.1515/cclm-2017-0903
52. Habara S., Dote K., Kato M. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2217–22. doi: 10.1093/eurheartj/ehm356
53. Ibebuogu U.N., Schafer J.H., Schwade M.J. Useful indices of thrombogenesis in the exclusion of intra-cardiac thrombus. *Echocardiography*. 2020;37(1):86–95. doi: 10.1111/echo.14562
54. Balta S., Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680–1. doi: 10.3109/09537104.2014.979340
55. Fukuda Y., Okamoto M., Tomomori S. In Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients, the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Related to Thrombogenesis and More Closely Associated with Left Atrial Appendage Contraction than with the Left Atrial Body Function. *Intern Med*. 2018;57(5):633–640. doi: 10.2169/internalmedicine.9243-17
56. Gungor H., Babu A.S., Zencir C. Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Med Princ Pract*. 2017;26(2):164–168. doi: 10.1159/000453614
57. Dereli S., Bayramoglu A., Yontar O.C. Usefulness of platelet to lymphocyte ratio for predicting recurrence of atrial fibrillation after direct current cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(2):e12616. doi: 10.1111/anec.12616
58. Yalcin M., Aparci M., Uz O. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(2):166–71. doi: 10.1177/1076029613503398
59. Carna Z., Osmancik P. The effect of obesity, hypertension, diabetes mellitus, alcohol, and sleep apnea on the risk of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2021;70(Suppl4):511–525. doi: 10.33549/physiolres.934744
60. Cohoon K.P., McBane R.D., Ammash N. Relationship between body mass index and left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):613–8. doi: 10.1007/s11239-015-1266-7
61. Chen Y.Y., Liu Q., Liu L. 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. doi: 10.4103/0366-6999.191744
62. Ozal E. The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue Thickness and Presence of Left Atrial Thrombus in Mitral Stenosis Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(4):471–476. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0303
63. Budnik M., Gawalko M., Gorczyca I. Risk of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiol J*. 2022;29(2):205–215. doi: 10.5603/CJA.2020.0036
64. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268–288. doi: 10.1111/jcpe.13189
65. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30–44. doi: 10.1038/nri3785
66. Slocum C., Coats S.R., Hua N. Distinct lipid a moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation. *PLoS Pathog*. 2014;10(7):e1004215. doi: 10.1371/journal.ppat.1004215
67. Miyauchi S., Tokuyama T., Shintani T. Porphyromonas gingivalis and left atrial appendage spontaneous echo contrast in atrial fibrillation ablation candidates. *Heart Vessels*. 2021;36(11):1721–1729. doi: 10.1007/s00380-021-01851-w
68. Mysak J., Podzimek S., Sommerova P. Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res*. 2014;2014:476068. doi: 10.1155/2014/476068
69. Hussain M., Stover C.M., Dupont A. P. gingivalis in Periodontal Disease and Atherosclerosis – Scenes of Action for Antimicrobial Peptides and Complement. *Front Immunol*. 2015;6:45. doi: 10.3389/fimmu.2015.00045
70. Miyauchi S., Tokuyama T., Shintani T. Periodontitis and the outcome of atrial fibrillation ablation: Porphyromonas gingivalis is related to atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(5):1240–1250. doi: 10.1111/jce.14952
71. Leelapatana P., Limpuangthip N. Association between oral health and atrial fibrillation: A systematic review. *Heliyon*. 2022;8(3):e09161. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09161
72. Chen D.Y., Lin C.H., Chen Y.M. Risk of Atrial Fibrillation or Flutter Associated with Periodontitis: A Nationwide, Population-Based, Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165601. doi: 10.1371/journal.pone.0165601
73. Habibi M., Samiei S., Ambale Venkatesh B. Cardiac Magnetic Resonance-Measured Left Atrial Volume and Function and Incident Atrial Fibrillation: Results From MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):10.1161/CIRCIMAGING.115.004299 e004299. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004299
74. Costa C., González-Alujás T., Valente F. Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardioversion. *Echo Res Pract*. 2016;3(2):45–52. doi: 10.1530/ERP-16-0009
75. Soulat-Dufour L., Lang S., Ederhy S. Biatrialremodelling in atrial fibrillation: A three-dimensional and strain echocardiography insight. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(10):585–593. doi: 10.1016/j.acvd.2019.06.010
76. Kurzawski J., Janion-Sadowska A., Zandecki L. Global peak left atrial longitudinal strain assessed by transthoracic echocardiography is a good predictor of left atrial appendage thrombus in patients in sinus rhythm with heart failure and very low ejection fraction – an observational study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):7. doi: 10.1186/s12947-020-00188-0

77. Yilmaz K.C., Akgun A.N., Ciftci O. Risk factors for left atrial appendage thrombus. *Acta Cardiol.* 2020;75(4):355–359. doi: 10.1080/00015385.2020.1757852
78. Turek L., Sadowski M., Janion-Sadowska A. Left atrial appendage thrombus in patients referred for electrical cardioversion for atrial fibrillation: a prospective single-center study. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(5):16214. doi: 10.20452/pamw.16214
79. Jaroch J., Kaminska-Kegel A., Brzezinska B. Predictors of left atrial appendage thrombogenic milieu in patients subjected to transesophageal echocardiography prior to cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(1–2):25–31. doi: 10.20452/pamw
80. Ellis K., Ziada K.M., Vivekananthan D. Transthoracic echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus. *Am J Cardiol.* 2006;97(3):421–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.065
81. Li J., Li Q., Alqahtany F.S. Evaluating the novel parameters for assessing the LAA function and thrombus formation with nonvalvular atrial fibrillation. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(1):560–565. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.041
82. Doukky R., Khandelwal A., Garcia-Sayan E. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(9):876–81. doi: 10.1093/ehjci/ies313
83. Oshita T., Mine T., Kishima H. Predictors of movable type left atrial appendage thrombi in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2020;35(9):1227–1233. doi: 10.1007/s00380-020-01589-x
84. Providencia R., Trigo J., Paiva L. The role of echocardiography in thromboembolic risk assessment of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(8):801–12. doi: 10.1016/j.echo.2013.05.010
85. Ayirala S., Kumar S., O'Sullivan D.M. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):499–505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010
86. Ko K.Y., Jang J.H., Choi S.H. Impact of right atrial enlargement on clinical outcome in patients with atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:989012. doi: 10.3389/fcvm.2022.989012
87. Bikdeli B., Abou Ziki, Lip G.Y.H. Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation: Two Sides of the Same Coin? A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(8):849–863. doi: 10.1055/s-0036-1598005
88. Richardson A.C., Omar M., Velarde G. Right Atrial Appendage Thrombus in Atrial Fibrillation: A Case Report and Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211010048. doi: 10.1177/23247096211010048
89. Anfinsenova N., Vasilteva O., Vrublevsky A. Right Atrial Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(8):895–907. doi: 10.1055/s-0040-1718399
90. Uzieblo-Zyczkowska B., Krzesinski P., Jurek A., Left Ventricular Ejection Fraction Is Associated with the Risk of Thrombus in the Left Atrial Appendage in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:3501749. doi: 10.1155/2020/3501749
91. Boyd A.C., McKay T., Nasibi S. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(3):269–75. doi: 10.1093/ehjci/ies153
92. Cohoon K.P., McBane R.D., Ammash N. Relationship between body mass index and left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):613–8. doi: 10.1007/s11239-015-1266-7
93. Vijan A., Daha I.C., Delcea C. The complex interplay between right ventricular dysfunction and atrial fibrillation – a narrative review. *Rom J Intern Med.* 2023;61(2):77–83. doi: 10.2478/rjim-2023-0004
94. Bakalets N.F., Paremshaya A.S., Yurkovskiy D.S. Causes, predisposing factors and clinical implications of spontaneous echocardiographic contrast. *Health and Ecology Issues.* 2022;19(2):12–24. doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-2-02 (in Russian)
95. Kurakula N., Durgaprasad R., Velam V. Predictive Value of D-Dimer Levels and Tissue Doppler Mitral Annular Systolic Velocity for Detection of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Mitral Stenosis in Sinus Rhythm. *Echocardiography.* 2016;33(2):264–75. doi: 10.1111/echo.13026
96. Bejinariu A.G., Hartel D.U., Brockmeier J. Left atrial thrombi and spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation: Systematic analysis of a single-center experience. *Herz.* 2016;41(8):706–714. doi: 10.1007/s00059-016-4423-7
97. Omran H., Jung W., Rabahieh R. Imaging of thrombi and assessment of left atrial appendage function: a prospective study comparing transthoracic and transesophageal echocardiography. *Heart.* 1999;81(2):192–8. doi: 10.1136/hrt.81.2.192
98. Sallach J.A., Puwanant S., Drinko J.K. Comprehensive left atrial appendage optimization of thrombus using surface echocardiography: the CLOTS multicenter pilot trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(10):1165–72. doi: 10.1016/j.echo.2009.05.028
99. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
100. Nagueh S.F., Middleton KJ., Kopelen HA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527–33. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00344-6
101. Tolia S., Khan Z., Gholkar G. Validating Left Ventricular Filling Pressure Measurements in Patients with Congestive Heart Failure: CardioMEMS™ Pulmonary Arterial Diastolic Pressure versus Left Atrial Pressure Measurement by Transthoracic Echocardiography. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:8568356. doi: 10.1155/2018/8568356
102. Garshick M.S., Mulliken J., Schoenfeld M. Average e' velocity on transthoracic echocardiogram is a novel predictor of left atrial appendage sludge or thrombus in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2018;35(12):1939–1946. doi: 10.1111/echo.14148
103. Garcia-Sayan E., Patel M., Wassouf M. Derivation and validation of E/e' ratio as a parameter in the evaluation of left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(9):1349–1356. doi: 10.1007/s10554-016-0916-y
104. Tamura H., Watanabe T., Hirono O. Low wall velocity of left atrial appendage measured by trans-thoracic echocardiography predicts thrombus formation caused by atrial appendage dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(5):545–552.e1. doi: 10.1016/j.echo.2010.02.006
105. Antonielli E., Pizzuti A., Dogliani S. Absence of left atrial stunning after cardioversion of recent-onset atrial fibrillation in patients at low-stroke risk. *Eur J Emerg Med.* 2017;24(3):217–223. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000333
106. Kishima H., Mine T., Fukuhara E. Predictors of left atrial appendage stunning after electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(9):1549–1555. doi: 10.1007/s10554-019-01592-y
107. Ammar A.S., Elsherbiny I., El-Dosouky II. Left atrial and left atrial appendage functional recovery after cardioversion in patients with recent atrial fibrillation: Serial echocardiographic study. *Cardiol J.* 2015;22(6):699–707. doi: 10.5603/CJ.a2015.0052
108. Chen L., Xu C., Chen W. Left atrial appendage orifice area and morphology is closely associated with flow velocity in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):442. doi: 10.1186/s12872-021-02242-9