

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.
ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

<i>Цель</i>	Оценка частоты и особенностей тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) у больных с персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших COVID-19.
<i>Материал и методы</i>	Чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) перед планируемым восстановлением синусового ритма выполнена 469 пациентам с персистирующей неклапанной ФП (57,4% мужчин, средний возраст 64,0 [58,0; 70,0] года), у 131 (27,9%) из которых последний эпизод аритмии развился на фоне коронавирусной инфекции. Время, прошедшее от заболевания COVID-19 до выполнения ЧП-ЭхоКГ, в среднем составило 145 [62; 303] дней. Все больные в течение не менее 3 нед до исследования получали адекватную антикоагулянтную терапию, в большинстве случаев прямыми пероральными антикоагулянтами.
<i>Результаты</i>	Тромб в УЛП выявлен у 20 (5,9%) пациентов, не болевших коронавирусной инфекцией, и у 19 (14,5%) пациентов, перенесших COVID-19 ($p=0,0045$). Из 19 тромбов, выявленных у перенесших COVID-19 больных, 18 (94,7%) были пристеночными, в то время как у не болевших COVID-19 пациентов выявлено лишь 5 (25,0%) таких тромбов ($p<0,0001$). В отсутствие тромба в УЛП скорость изгнания крови из него равнялась в среднем 32,0 [25,0; 40,0] см/с, при наличии пристеночного тромба – 25,0 [20,0; 32,3] см/с, а при наличии типичного тромба – 17,0 [13,5; 20,0] см/с ($p<0,0001$). Анализ Каплана–Майера показал, что медиана времени растворения пристеночных тромбов составляет 35,0 (95% доверительный интервал – ДИ 24,0–55,0) дня, а типичных тромбов – 69,0 (95% ДИ 41,0–180,0) дня ($p=0,0018$).
<i>Заключение</i>	У больных с персистирующей ФП, перенесших COVID-19, тромбоз УЛП выявляется в 2,5 раза чаще и в большинстве случаев носит пристеночный характер. Пристеночные тромбы, в отличие от типичных, не ассоциируются с выраженным снижением скорости изгнания крови из УЛП и на фоне адекватной антикоагулянтной терапии растворяются в 2 раза быстрее типичных.
<i>Ключевые слова</i>	Фибрилляция предсердий; чреспищеводная эхокардиография; тромбоз ушка левого предсердия; COVID-19
<i>Для цитирования</i>	Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Nilova O.V., Nikolaeva T.O. Features of Left Atrial Appendage Thrombosis in Patients With Persistent Nonvalvular Atrial Fibrillation After COVID-19. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(1):29–35. [Russian: Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Нилова О.В., Николаева Т.О. Особенности тромбоза ушка левого предсердия у больных с персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2023;63(1):29–35].
<i>Автор для переписки</i>	Мазур Вера Вячеславовна. E-mail: vera.v.mazur@gmail.com

Клиническое и медико-социальное значение фибрилляции предсердий (ФП) связано с ее широкой распространенностью и с характерными для этой аритмии тромбоэмболическими осложнениями, в 92–98% случаев связанными с тромбозом ушка левого предсердия (УЛП) [1, 2]. В многочисленных исследованиях показано, что главной причиной развития тромбоза служит снижение скорости изгнания крови из УЛП, вызванное выпадением систолической функции предсердий, а единственным эффективным методом его профилактики и лечения является антикоагулянтная терапия [3, 4]. При этом третий компонент триады Вирхова – повреждение эндотелия – как правило, не рассматривается среди факторов, ведущих к тромбозу УЛП.

Пандемия COVID-19 привела среди прочего к появлению большого числа больных с персистирующей ФП, у которых пароксизм аритмии развился в остром периоде коронавирусной инфекции [5, 6]. Так, по данным E.J. Coromilas и соавт. [7], на фоне COVID-19 нарушения ритма сердца возникают в 12,9% случаев, из которых 61,5% приходится на ФП. Оказалось, что у таких больных тромбоз УЛП, во-первых, отмечается чаще, чем у лиц без COVID-19 в анамнезе и, во-вторых, характеризуется пристеночной локализацией тромба. Это позволяет предполагать, что повреждения эндокарда являются причиной развития тромба [8]. Указанное предположение базировалось на относительно небольшом числе наблюдений, недостаточном для выполнения статистического анализа. За прошедшее время число наблюдений

существенно выросло, что позволило провести его разносторонний анализ и представить его результаты в настоящей работе.

Цель

Изучить частоту и особенности тромбоза УЛП у больных с персистирующей ФП, перенесших инфекцию COVID-19.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Тверского ГМУ. Все больные при поступлении в стационар давали письменное информированное согласие на использование результатов проводимых исследований в научных целях.

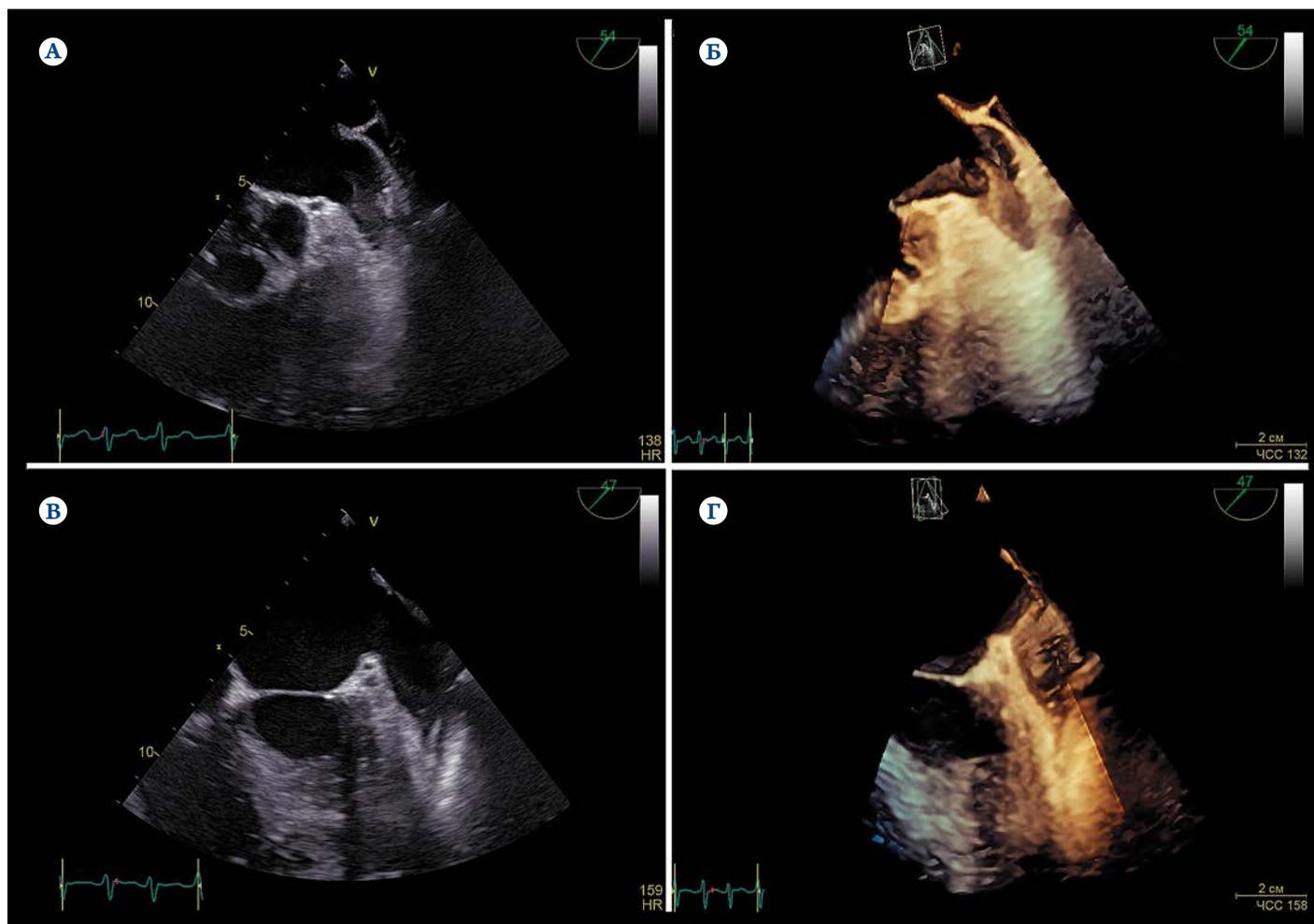
В исследование последовательно включали больных с персистирующей неклапанной ФП, которым для исключения противопоказаний к планируемой кардиоверсии выполняли чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ). Включение пациентов в исследование началось

07.09.2020 г., когда был обследован первый пациент, перенесший COVID-19, и завершено 31.05.2022 г. За это время обследованы 469 больных с персистирующей ФП, у 131 (27,9%) из которых последний пароксизм аритмии развился на фоне коронавирусной инфекции.

Основанием для отнесения пациента к группе больных, перенесших COVID-19, служила медицинская документация, подтверждающая, что пароксизм ФП развился именно на фоне коронавирусной инфекции (результаты ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и данные компьютерной томографии). У 39 (29,8%) пациентов заболевание протекало без поражения легких, у 39 (29,8%) имелось поражение не более 25% легких, у 39 (29,8%) – от 26 до 50%, у 12 (9,2%) – от 51 до 75% и у 2 (1,5%) пациентов было поражено более 75% легочной ткани. На момент проведения ЧП-ЭхоКГ тест ПЦР на SARS-CoV-2 был отрицательным у всех пациентов.

ЧП-ЭхоКГ выполняли на аппарате Vivid S70 чреспищеводным матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществляли из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы

Рисунок 1. Типичный (А, Б) и атипичный (В, Г) тромбы ушка левого предсердия при двух- (А, В) и трехмерной (Б, Г) чреспищеводной эхокардиографии



в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц. В зависимости от особенностей ультразвуковой картины выявленные тромбы УЛП подразделяли на типичные и атипичные.

Типичным считали тромб, основание которого заполняло верхушку УЛП, а свободная часть находилась в его полости, образуя острый угол с его стенками (рис. 1 А, Б). Атипичным (пристеночным) считали тромб, который заполнял верхушку УЛП и распространялся к основанию УЛП, плотно прилегая к его стенкам (рис. 1 В, Г).

Скорость изгнания крови из УЛП измеряли с помощью импульсно-волнового доплеровского исследования при расположении «контрольного объема» в устье УЛП с последующим усреднением пиковых скоростей для 10 последовательных сердечных циклов.

Феномен спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК) определяли как динамический, вихревой поток внутри полости левого предсердия и оценивали по 4 степеням от слабого до выраженного по классификации D. Fatkin и соавт. [9].

При выявлении тромба в УЛП планируемую кардиоверсию отменяли. Пациенту предлагали продолжить прием ранее назначенных антикоагулянтов и через 3–5 нед выполнить повторную ЧП-ЭхоКГ. Повторные чреспищеводные исследования (от 1 до 5) были выполнены 29 из 39 больных с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП.

Статистическую обработку выполняли с помощью программы MedCalc Statistical Software version 20.110 («MedCalc Software Ltd»). Для количественных переменных рассчитывали медиану и межквартильный интервал – Ме [Q1; Q3], для качественных – выборочную долю (%). Межгрупповые сравнения выполняли с помощью критерия Манна–Уитни или точного двусторонне-

го критерия Фишера, в случае множественных сравнений вводили поправку Бонферрони. Для выявления факторов, влияющих на вероятность развития тромбоза УЛП, выполняли анализ логистической регрессии методом последовательного исключения независимых переменных. Изучение влияния продолжительности лечения антикоагулянтами на вероятность растворения выявленных в УЛП тромбов (анализ дожития) проводили по методу Каплана–Майера. Результаты анализа считали статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Возраст обследованных больных варьировал от 23 до 88 лет, но 89,1% пациентов относилось к категории лиц среднего или пожилого возраста (45–74 года). Среди обследованных преобладали мужчины, у большинства пациентов имелась сопутствующая артериальная гипертензия (АГ), у 50% – ожирение, у каждого пятого – сахарный диабет (табл. 1). Значительно реже встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) и застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Высокая оценка риска развития инсульта по шкале CHA2DS2-VASc (более 1 балла у мужчин и более 2 баллов у женщин) отмечалась более чем у 50% обследованных пациентов. Все пациенты в течение не менее 3 нед до ЧП-ЭхоКГ получали адекватную антикоагулянтную терапию, в 92,1% случаев – прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК). Тромб в УЛП при ЧП-ЭхоКГ был выявлен у 39 (8,3%) пациентов.

Между больными с персистирующей ФП, перенесшими и не болевшими COVID-19, не выявлено статистически значимых различий по возрасту, частоте выявления ожирения, сопутствующих АГ, ИБС и застойной ХСН, а также доле лиц, получавших терапию ПОАК. Однако

Таблица 1. Характеристика обследованных больных с персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий

Показатель	Все больные (n=469)		Пароксизм возник на фоне COVID-19		P
	нет (n=338)	да (n=131)	нет (n=338)	да (n=131)	
Возраст, годы	64,0 [58,0; 70,0]	64,0 [58,0; 70,0]	64,0 [58,0; 70,0]	64,0 [58,0; 71,0]	0,7687
Мужчины, n (%)	269 (57,4)	203 (60,1)	66 (50,4)	66 (50,4)	0,0616
Ожирение, n (%)	231 (49,3)	165 (48,8)	66 (50,4)	66 (50,4)	0,8370
АГ, n (%)	325 (69,3)	235 (69,5)	90 (68,7)	90 (68,7)	0,9112
ИБС, n (%)	56 (11,9)	40 (11,8)	16 (12,2)	16 (12,2)	0,8754
Застойная ХСН, n (%)	36 (7,7)	26 (7,7)	10 (7,6)	10 (7,6)	1,0000
Сахарный диабет, n (%)	91 (19,4)	56 (16,6)	35 (26,7)	35 (26,7)	0,0186
Высокий риск, n (%)	241 (52,5)	162 (47,9)	79 (60,3)	79 (60,3)	0,0386
Длительность пароксизма, дни	53,0 [20,5; 103,0]	45,0 [14,0; 94,0]	76,5 [42,5; 130,5]	76,5 [42,5; 130,5]	0,0105
Терапия ПОАК, n (%)	432 (92,1)	308 (91,1)	124 (94,7)	124 (94,7)	0,2534
Тромб в УЛП, n (%)	39 (8,3)	20 (5,9)	19 (14,5)	19 (14,5)	0,0045
Кровоток в УЛП, см/с	31,0 [24; 40]	31,0 [24,0; 40,0]	31,0 [25,0; 37,8]	31,0 [25,0; 37,8]	0,9800
ФСЭК III–IV степени, n (%)	20 (4,3)	15 (4,4)	5 (3,8)	5 (3,8)	1,0000

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала или абсолютного и относительного числа носителей признака. ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; УЛП – ушко левого предсердия; ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования.

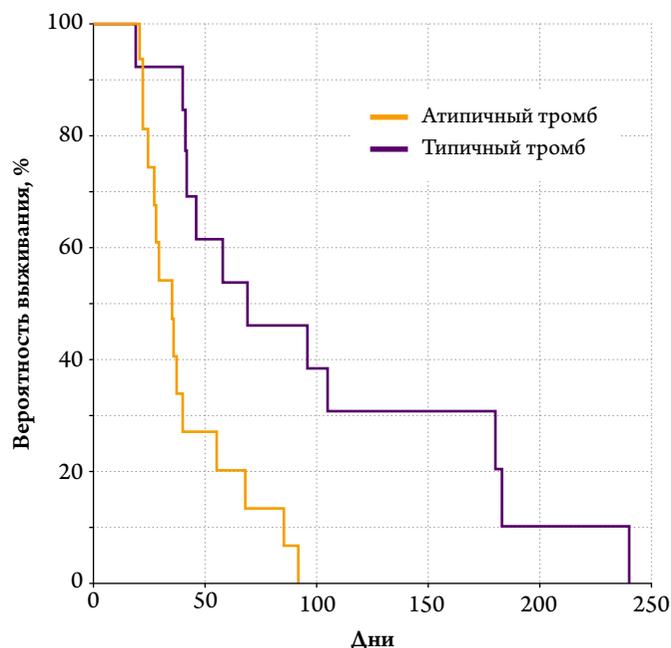
среди больных, перенесших COVID-19, было существенно меньше мужчин, но больше лиц с сопутствующим сахарным диабетом и высоким риском развития инсульта по шкале CHA2DS2-VASc. Тромбоз УЛП у перенесших COVID-19 пациентов отмечался почти в 3 раза чаще, чем у пациентов, не болевших COVID-19. При этом средняя скорость изгнания крови из УЛП и распространенность ФСЭК III–IV степени не различались (см. табл. 1).

Анализ логистической регрессии показал, что независимое влияние на вероятность образования тромба в УЛП оказывают перенесенный COVID-19 и застойная ХСН: площадь под кривой ошибок (AUC) 0,662 (95% доверительный интервал – ДИ 0,617–0,706; $p=0,0011$). Перенесенный COVID-19 повышает риск образования тромба в 3,157 (95% ДИ 1,577–6,318) раза ($p=0,0012$), а ХСН – в 2,741 (95% ДИ 1,035–7,260) раза ($p=0,0425$). Другие учитываемые в настоящем исследовании факторы не продемонстрировали статистически значимого влияния на вероятность развития тромбоза УЛП.

Аналогичный анализ был выполнен в подгруппах пациентов, не болевших и перенесших COVID-19. В первом случае выявлено слабое, но статистически значимое влияние застойной ХСН на вероятность образования тромба в УЛП: AUC 0,582 (95% ДИ 0,527–0,636; $p=0,0405$), отношение шансов 4,042 (95% ДИ 1,216–13,44; $p=0,0227$). В группе больных, перенесших COVID-19, ни один из учитываемых в настоящем исследовании факторов не продемонстрировал статистически значимого влияния на вероятность тромбообразования в предсердии. В частности, не выявлено связи между вероятностью тромбоза и тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции, оцениваемой по наличию и степени поражения легочной ткани.

Влияние ХСН на тромбообразование связано, по всей видимости, с более выраженным снижением скорости изгнания крови из УЛП. У больных без тромба в УЛП (430 пациентов) скорость изгнания крови из УЛП составила в среднем 32,0 [25,0; 40,0] см/с, причем у больных без ХСН (400 пациентов) она равнялась 33,0 [26,0; 40,0] см/с, а у больных с ХСН (30 пациентов) – 27,5 [23,0; 36,0] см/с ($p=0,0430$).

Рисунок 2. Кривые Каплана–Майера, отражающие вероятность сохранения типичных и атипичных тромбов в ушке левого предсердия на фоне антикоагулянтной терапии



Возвращаясь к представленным в табл. 1 данным, отметим, что наиболее выраженные различия между больными, перенесшими и не болевшими COVID-19, касались частоты и особенностей тромбоза УЛП. Во-первых, у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, тромб в УЛП выявлялся в 2,5 раза чаще, чем у больных без COVID-19 в анамнезе: 14,5 (95% ДИ 9,49–21,5) % против 5,92 (95% ДИ 3,86–8,96) %, $p=0,0045$. Во-вторых, из 19 тромбов, выявленных у перенесших COVID-19 больных, 18 (94,7%) были атипичными (пристеночными), в то время как у не болевших COVID-19 пациентов выявлено лишь 5 (25,0%) таких тромбов ($p<0,0001$).

Наличие тромба в УЛП ассоциировалось со снижением скорости изгнания крови из него и увеличением степени ФСЭК, однако в случае атипичного тромба эти изменения были существенно менее выраженными, чем в случае типичного тромба (табл. 2).

Таблица 2. Скорость кровотока в УЛП и доля лиц с ФСЭК высокой степени

Показатель	Тромб в УЛП			P
	Нет тромба – 1-я группа (n=427)	Типичный – 2-я группа (n=16)	Атипичный – 3-я группа (n=23)	
Кровоток в УЛП, см/с	32,0 [25,0; 40,0]	17,0 [13,5; 20,0] $p_{1-2}<0,0001$	25,0 [20,0; 32,3] $p_{1-3}=0,0021$ $p_{2-3}=0,0030$	<0,0001
ФСЭК III–IV степени, n (%)	5 (1,2)	10 (62,5) $p_{1-2}<0,0001$	5 (21,7) $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0552$	<0,0001

p – статистическая значимость влияния тромбоза УЛП на изучаемый показатель, оцениваемая по критерию Краскела–Уоллиса для скорости кровотока и по критерию хи-квадрат для доли лиц с ФСЭК III–IV степени. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистическая значимость межгрупповых различий после внесения поправки Бонферрони. УЛП – ушко левого предсердия; ФСЭК – феномен спонтанного эхоконтрастирования.

Повторные чреспищеводные исследования (от 1 до 5) были выполнены 29 из 39 больных с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП. Анализ Каплана–Майера показал, что на фоне антикоагулянтной терапии атипичные тромбы в среднем растворяются быстрее, чем типичные (рис. 2). Медиана растворения атипичных тромбов составила 35,0 (95% ДИ 24,0–55,0) дня против 69,0 (95% ДИ 41,0–180,0) дня для типичных тромбов ($p=0,0018$). При равной продолжительности антикоагулянтной терапии вероятность растворения атипичных тромбов в 4,190 (95% ДИ 1,708–10,29) раза выше, чем у типичных.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что у больных с персистирующей неклапанной ФП, перенесших инфекцию COVID-19, тромбоз УЛП выявляется в 2,5 раза чаще, чем у пациентов без коронавирусной инфекции в анамнезе (14,5 и 5,9% соответственно; $p=0,0045$). При этом из 19 тромбов, выявленных у перенесших COVID-19 пациентов, 18 (94,7%) тесно прилегли к стенкам УЛП (см. рис. 1), в то время как у не болевших COVID-19 пациентов из 20 выявленных тромбов лишь 5 (25,0%) были пристеночными.

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о развитии на фоне коронавирусной инфекции выраженных нарушений в системе гемостаза, ведущих к развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Так, тромбоз глубоких вен у больных с тяжелым течением COVID-19 выявляется в 17,3–25,0% случаев [10, 11], а тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии – в 40–81% случаев [12, 13]. Данные о частоте развития тромбоза УЛП у больных COVID-19 в литературе не представлены, но ишемический инсульт при критическом течении заболевания отмечается в 5,7% случаев [13, 14].

COVID-19 может стать причиной развития тромбоза не только в острую фазу болезни, но и по прошествии достаточно большого времени после инфицирования. Так, В. Е. Fan и соавт. [15] опубликовали описание 4 случаев артериального тромбоза, развившегося у молодых (средний возраст 38,5 года) здоровых мужчин в среднем через 78 дней после бессимптомной коронавирусной инфекции. Проанализировав результаты выполненных исследований и данные литературы, авторы пришли к выводу, что причиной тромбоза могло стать стойкое нарушение функции эндотелия, вызванное его повреждением во время острой инфекции.

В исследовании О. В. Благовой и соавт. [16] РНК SARS-CoV-2 в миокарде была выявлена у 5 из 6 больных с морфологически верифицированным постковидным миокардитом (средний возраст $49,0 \pm 9,2$ года), симптомы которого появились в среднем через $5,5 \pm 2,4$ мес после перенесенного COVID-19. При этом максимальный срок после COVID-19, по истечении которого вирус был

выявлен в миокарде больного с активным миокардитом, составил 9 мес. У 2 пациентов при эндомикардиальной биопсии были выявлены признаки лимфоцитарного эндокардита с утолщением и склерозом эндокарда, отдельные биоптаты были полностью представлены тромботическими массами, состоящими из фибрина, эритроцитов и нейтрофилов. Еще в одном случае при биопсии выявлен пристеночный тромбоз без эндокардита.

В контексте изложенного высокая частота выявления тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 больных с персистирующей ФП представляется вполне объяснимой, однако вопрос о факторах, запускающих процесс тромбообразования, остается открытым. Можно предположить, что тромбы, выявленные у перенесших COVID-19 пациентов, образовались в остром периоде болезни и сохранились до момента выполнения чреспищеводного исследования, которое в среднем проводилось через 76,5 дня после начала заболевания. Однако такое предположение вступает в противоречие с другими результатами настоящего исследования

Во-первых, в настоящем исследовании не выявлено связи между частотой тромбоза и тяжестью COVID-19 в острой фазе заболевания, оцениваемой по наличию и объему поражения легочной ткани. Между тем, судя по данным литературы, венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения в остром периоде COVID-19 отмечаются, главным образом, у больных с массивным поражением легких [11, 13]. Во-вторых, по данным проспективного исследования, характерные для постковидных больных пристеночные (атипичные) тромбы растворяются быстрее, чем типичные тромбы, характерные для больных с ФП без COVID-19 в анамнезе (медианы дожития равны соответственно 35,0 и 69,0 дня; $p=0,0018$). В-третьих, предположение о формировании тромбов в остром периоде COVID-19, т.е. в связи с выраженными нарушениями системы гемостаза, оставляет без ответа вопрос о причинах пристеночной локализации тромбов в УЛП у постковидных больных.

По нашему мнению, более правдоподобным выглядит предположение, согласно которому у перенесших COVID-19 больных с персистирующей ФП ведущую роль в развитии тромбоза УЛП играет повреждение эндокарда, вызванное персистенцией вируса SARS-CoV-2 в миокарде и/или эндокарде УЛП [8]. Это позволяет объяснить пристеночный характер тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 пациентов (см. рис. 2), поскольку пристеночное расположение является характерной особенностью тромбов, возникших вследствие повреждения сосудистой стенки или эндокарда [17, 18]. Заметим, что по данным О. В. Благовой и соавт. [16], тромбоз, выявленный у больных постковидным миокардитом, также носил пристеночный характер. Пристеночный тромбоз аорты отмечался и у двух постковидных пациентов, описанных В. Е. Fan и соавт. [15].

Высказанное предположение позволяет объяснить и другие особенности тромбоза УЛП у постковидных больных, в частности, отсутствие влияния тяжести перенесенной коронавирусной инфекции на частоту пристеночного тромбообразования. Судя по данным литературы, поражение эндокарда и/или эндотелия у постковидных больных не ассоциируется с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Так, описанные В. Е. Fan и соавт. [15] пациенты с артериальным тромбозом перенесли инфекцию в бессимптомной форме, а из 15 пациентов с постковидным миокардитом, вошедших в исследование О. В. Благовой и соавт. [16], госпитализация по поводу острой инфекции COVID-19 потребовалась лишь 4 больным. С этими данными полностью согласуются результаты настоящего исследования, не выявившего влияния тяжести перенесенной инфекции на распространенность тромбоза УЛП.

Еще одной особенностью пристеночных тромбов УЛП служит отсутствие влияния ХСН на частоту их выявления. Общеизвестно, что ведущим фактором развития тромбоза УЛП при ФП служит снижение скорости изгнания крови из него, связанное с выпадением систолической функции левого предсердия [19, 20]. В настоящем исследовании показано, что в отсутствие тромба в УЛП скорость изгнания крови из него у больных с ХСН ниже, чем без нее (33,0 см/с против 27,5 см/с соответственно; $p=0,0430$). Можно полагать, что именно через снижение скорости кровотока реализуется влияние ХСН на вероятность развития тромбоза УЛП, выявленное как на всей группе обследованных больных, так и на подгруппе больных без COVID-19 в анамнезе. У постковидных больных такого влияния не отмечено, что может быть связано не только с относительной малочисленностью этой группы (112 пациентов), но и с наличием не учтенного в анализе фактора, оказывающего выраженное влияние на процесс тромбообразования, – персистенции вируса SARS-CoV-2 в миокарде или эндокарде УЛП.

Третьей особенностью пристеночных тромбов служит их более быстрое растворение по сравнению с типичными, т. е. флотирующими в полости УЛП тромбами, характерными для не болевших COVID-19 пациентов. Как показало настоящее исследование, пристеночный тромб приводит к менее выраженному снижению скорости изгнания крови из УЛП, чем типичные тромбы. Напомним, что в отсутствие тромба в УЛП скорость изгнания крови составляет в среднем 32,0 см/с, при типичном тромбозе снижается до 17,0 см/с, а при атипичном – лишь до 25,0 см/с ($p<0,0001$). Относительно высокая скорость изгнания препятствует нарушению реологических свойств крови, о чем свидетельствует редкое сочетание пристеночных тромбов с ФСЭК высокой степени (21,7% против 62,5% при типичных тромбах; $p=0,0552$), и в конечном счете способствует растворению тромба.

Таким образом, результаты проведенного исследования находят достаточно полное объяснение в рамках представления о персистенции вируса SARS-CoV-2 в миокарде или эндокарде УЛП как одной из причин развития тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 больных с персистирующей неклапанной ФП.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования служат косвенным свидетельством участия вируса SARS-CoV-2 в развитии тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 больных с персистирующей неклапанной ФП. Однако прямых доказательств этого в данном исследовании не получено. Таким доказательством могло бы стать выявление вируса SARS-CoV-2 в миокарде или эндокарде УЛП у перенесших COVID-19 больных с пристеночным тромбозом и отсутствие признаков вирусного поражения указанных структур у больных без тромбоза УЛП. Однако выполнение такого исследования представляется невозможным из-за технических проблем прижизненного получения биопсийного материала. Косвенным, но достаточно веским доказательством участия воспаления эндокарда в генезе тромбоза УЛП могло бы стать выявление лабораторных признаков воспаления и дисфункции эндотелия у лиц с пристеночным тромбозом в отсутствие таких признаков у лиц без тромбоза или при наличии типичных тромбов. До получения таких доказательств предположение о связи тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 больных ФП остается всего лишь одной из возможных гипотез.

Заключение

У перенесших коронавирусную инфекцию больных с персистирующей фибрилляцией предсердий тромбоз ушка левого предсердия выявляется в 2,5 раза чаще, чем у пациентов, не болевших COVID-19. У большинства постковидных больных тромб в ушке левого предсердия располагается пристеночно, в то время как у не болевших COVID-19 пациентов такие тромбы встречаются лишь в каждом четвертом случае. Пристеночные тромбы, в отличие от типичных, не ассоциируются с выраженным снижением скорости изгнания крови из ушка левого предсердия и феноменом спонтанного эхоконтрастирования высокой степени. На фоне адекватной антикоагулянтной терапии пристеночные тромбы растворяются в два раза быстрее, чем обычные.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.11.2022

- Mareev Yu.V., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., Fomin I.V., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. et al. 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):12–9. [Russian: Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12–9]. DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n1997
- Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, Mazzone P, Baratta P, Solarì M et al. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019;15(3):e225–30. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00128
- Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190–260. [Russian: Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Годухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):190–260]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Association of 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. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):86–98. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):86–98]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
- Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Loriya I.Zh., Pokrovskaya A.E., Bykova E.E. et al. Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):142–6. [Russian: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Лория И.Ж., Покровская А.Е., Быкова Е.Е. и др. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):142–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5095
- Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldbarg S et al. Worldwide Survey of COVID-19–Associated Arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14(3):e009458. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458
- Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Kunitsina M.E. The left atrial appendage thrombosis of in patients with persistent atrial fibrillation after the novel coronavirus infection. *Kardiologiia*. 2022;62(3):21–7. [Russian: Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Куницина М.Е. Тромбоз ушка левого предсердия у перенесших новую корона-
- вирусную инфекцию больных с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2022;62(3):21–7]. DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1790
- Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(4):961–9. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90644-0
- Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. 2020. [DOI: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1]. Av. at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18340/v1>.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1421–4. DOI: 10.1111/jth.14830
- Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y et al. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:1076029620936772. DOI: 10.1177/1076029620936772
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;191:145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
- Fan BE, Umapathi T, Chua K, Chia YW, Wong SW, Tan GWL et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(4):971–7. DOI: 10.1007/s11239-020-02332-z
- Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A., Kukleva A.D., Ainetsdina D.H., Novosadov V.M. et al. Subacute and chronic post-covid myocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiia*. 2021;61(6):11–27. [Russian: Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6):11–27]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659
- Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy – Either, Neither, or Both. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020;46(7):781–4. DOI: 10.1055/s-0040-1712156
- Oh JK, Park J-H, Lee J-H, Kim J, Seong I-W. Shape and Mobility of a Left Ventricular Thrombus Are Predictors of Thrombus Resolution. *Korean Circulation Journal*. 2019;49(9):829–37. DOI: 10.4070/kcj.2018.0346
- Cresti A, García-Fernández MA, De Sensi F, Miracapillo G, Picchi A, Scalese M et al. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17-year transoesophageal echocardiographic study. *Europace*. 2016;18(3):450–6. DOI: 10.1093/europace/euv128
- Khorkova N.Yu., Gizatulina T.P., Belokurova A.V., Gorbatenko E.A., Krinochkin D.V. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2020;27(2):26–32. [Russian: Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Белокурова А.В., Горбатенко Е.А., Крinoчкин Д.В. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(2):26–32]. DOI: 10.35336/VA-2020-2-26-32