



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-107-115>
УДК 616.12-008.313.2-085.273.53-035-089:615.84

Анализ антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий перед планируемой радиочастотной аблацией в реальной клинической практике

А.В. Белокурова, Т.П. Гизатулина, Н.Ю. Хорькова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Цель работы: изучить частоту тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) и оценить назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) перед радиочастотной аблацией (РЧА).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 638 пациентов с ФП, госпитализированных для проведения РЧА ФП с 2014 по 2017 г. В анализ включены демографические, клинико-инструментальные данные. Всем пациентам выполнялась чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ).

Результаты. В зависимости от приема оральных антикоагулянтов (ОАК) пациенты не различались по риску тромбэмболических осложнений (ТЭО). Все пациенты были разделены на пять групп: 167 пациентов (26,2%) получали варфарин (группа 1), 128 (20,1%) – дабигатран (группа 2), 115 (18%) – ривароксабан (группа 3), 30 (4,7%) – апиксабан (группа 4), 198 пациентов (31%) – без приема ОАК (группа 5). Среди пациентов, не принимающих ОАК, 26 (13,1%) имели низкий риск ТЭО, остальные 172 пациента были умеренного или высокого риска ТЭО. Половина больных группы 5 получали антиагреганты, хотя треть из них имели высокий риск ТЭО, и им были показаны ОАК. Пациентам перед РЧА разные группы ОАК назначались примерно с одинаковой частотой. Тромбоз УЛП был выявлен у 44 (6,9%) пациентов. Значимых различий по частоте тромбоза на фоне приема разных ОАК не зарегистрировано. В группе пациентов с тромбозом один пациент, принимавший дабигатран, имел низкий риск ТЭО. Среди пациентов, принимавших варфарин, в группе с тромбозом УЛП имела тенденция к более частому достижению терапевтического уровня международного нормализованного отношения (МНО), и не было пациентов с показателем МНО > 3,0. В группе больных без тромбоза почти половина не достигли терапевтического уровня МНО, лишь треть из них получали адекватную антикоагулянтную терапию варфарином.

Заключение. На догоспитальном этапе перед РЧА 31% пациентов с неклапанной ФП не принимали ОАК. Среди ОАК все группы препаратов назначались примерно с одинаковой частотой. Разницы по частоте тромбоза УЛП в зависимости от принимаемого ОАК не выявлено. Среди пациентов, получавших варфарин, не отмечено связи между выявлением тромбоза и терапевтическим уровнем МНО.

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, тромбоз ушка левого предсердия, радиочастотная аблация. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра Томского НИМЦ (протокол № 153 от 02.10.2019 г.). |
| Для цитирования: | Белокурова А.В., Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю. Анализ антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий перед планируемой радиочастотной аблацией в реальной клинической практике. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):107–115. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-107-115 . |

Белокурова Альфира Вагисовна, e-mail: alfira_m@inbox.ru.

Analysis of pre-ablation oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice

Alfira V. Belokurova, Tatiana P. Gizatulina, Natalia Yu. Khorkova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Objective: To investigate the incidence of left atrial appendage (LAA) thrombosis and to assess the oral anticoagulation (OAC) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) before catheter ablation.

Material and Methods. We studied 638 patients with AF who underwent transesophageal echocardiography before AF ablation from 2014 to 2017. The analysis included the baseline characteristics of patients.

Results. There was no statistical difference in the risk of thromboembolic complications (TEC) in patients with and without OAC. All patients were divided into four groups: 167 patients (26.2%) received warfarin (group 1); 128 patients (20.1%) received dabigatran (group 2); 145 patients (22.7%) received rivaroxaban or apixaban (group 3); and 198 patients (31%) were not administered with OAC (group 4). Among patients without OAC, only 26 individuals (13.1%) had a low TEC risk, whereas 172 patients had a moderate or high TEC risk. Half of group 4 received antiplatelet drugs, but a third of them had a high TEC risk and were recommended to take OAC. Patients in the pre-ablation period received different types of OAC with the same frequency. LAA thrombosis was detected in 44 patients (6.9%). Significant differences in the incidence of LAA thrombosis in patients receiving different OAC were not detected. LAA thrombosis was detected in one patient receiving dabigatran with a low risk of TEC. There was also a trend for more frequent therapeutic levels of INR in patients taking warfarin with LAA thrombosis and there were no patients with INR > 3.0. About half of patients without thrombosis were treated with subtherapeutic warfarin therapy, and only a third of them had the therapeutic range of INR.

Conclusion. Not all patients with non-valvular AF take OAC at the pre-ablation period. All types of OAC are prescribed with the same frequency. Differences in the incidence of LAA thrombosis, depending on the received OAC, were not detected. There was no association between the detection of thrombosis and the therapeutic range of INR in group 1. There were no significant differences in the incidence rates of LAA thrombosis between warfarin, dabigatran, rivaroxaban, or apixaban.

| | |
|--|---|
| Keywords: | atrial fibrillation, oral anticoagulation, left atrial appendage thrombosis, catheter ablation. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 153 from 02.10.2019). |
| For citation: | Belokurova A.V., Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu. Analysis of pre-ablation oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):107–115. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-107-115 . |

Введение

Среди всех тромбоемболических осложнений (ТЭО) 20–30% связаны с фибрилляцией предсердий (ФП) [1–4]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, для оценки риска ТЭО и необходимости назначения антикоагулянтной терапии пациентам с неклапанной ФП используется шкала CHA₂DS₂-VAS_c. Однако, по данным ряда исследователей, и на фоне приема адекватной антикоагулянтной терапии в 1,6–2,1% случаев выявляются тромбоз и/или феномен спонтанного эхоконтрастирования (СПЭК) в ушке левого предсердия (УЛП) [5–7].

Проведение радиочастотной аблации (РЧА) пациентам с неклапанной ФП сопровождается дополнительным повышением риска инсульта или транзиторной ишемической атаки (<1%) и требует обязательного приема оральных антикоагулянтов (ОАК) до операции [8], в том чис-

ле и пациентам низкого риска по шкале CHA₂DS₂VAS_c. Причем, согласно современным рекомендациям, выполнение РЧА производится на фоне непрерывной терапии любым ОАК (варфарин или прямые ОАК), независимо от риска ТЭО [9, 10].

Цель исследования: изучить частоту тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП перед планируемой РЧА в реальной клинической практике и провести анализ назначения антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе у этих пациентов.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 638 пациентов с неклапанной ФП, вошедших в Регистр результатов чреспищеводной эхокардиографии – ЭхоКГ

(свидетельство № 2017621476 от 26.10.2017 г.), последовательно госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения РЧА по поводу ФП с 2014 по 2017 г. Возраст пациентов варьировал от 24 до 84 лет (средний возраст – 57,4 ± 9,2 лет), среди них 400 мужчин и 238 женщин. В ретроспективный анализ включены демографические и клинические (основной диагноз сердечно-сосудистой патологии, форма ФП, нарушение углеводного обмена, хроническая болезнь почек – ХБП) данные пациентов, а также данные трансэхокардиальной и чреспищеводной ЭхоКГ (наличие тромбоза УЛП и феномена СПЭК). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Clinical characteristics of patients

| Характеристики Parameters | Показатели Values |
|---|----------------------|
| Возраст (лет) $M \pm SD$ Age, years $M \pm SD$ | 57,4 ± 9,2 |
| Пол : Sex: | |
| – мужской, n (%) male, n (%) | 400 (62,7) |
| – женский, n (%) female, n (%) | 238 (37,3) |
| Форма ФП: Type of AF: | |
| – пароксизмальная, n (%) paroxysmal, n (%) | 412 (64,6) |
| – персистирующая, n (%) persisten, n (%) | 181 (28,4) |
| – постоянная, n (%) permanent, n (%) | 45 (7,0) |
| АГ, n (%) AH, n (%) | 512 (80,3) |
| Стадия АГ: Stage AH: | |
| 1, n (%) | 53 (10,3) |
| 2, n (%) | 134 (26,2) |
| 3, n (%) | 325 (63,5) |
| Степень АГ: Grade AH: | |
| 1, n (%) | 55 (10,7) |
| 2, n (%) | 192 (37,5) |
| 3, n (%) | 265 (51,8) |
| ИБС, n (%) CAD, n (%) | 344 (53,9) |
| Стенокардия напряжения: Angina: | |
| – без стенокардии напряжения, n (%) without angina, n (%) | 198 (57,5) |
| – ф.к. I, n (%) grade I, n (%) | 36 (10,5) |
| – ф.к. II, n (%) grade II, n (%) | 99 (28,8) |
| – ф.к. III, n (%) grade III, n (%) | 11 (3,2) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) Myocardial infarction, n (%) | 30 (4,7) |
| ХСН, n (%) CHF n (%) | 558 (87,5) |
| – ф.к. I, n (%) f.c. I, n (%) | 137 (24,6) |
| – ф.к. II, n (%) f.c. II, n (%) | 373 (66,8) |
| – ф.к. III, n (%) f.c. III, n (%) | 48 (8,6) |
| Нарушения углеводного обмена, n (%) Diabetes mellitus or pre-diabetes, n (%) | 78 (12,2) |
| – сахарный диабет, n (%) diabetes mellitus, n (%) | 51 (65,4) |
| нарушение гликемии натощак, n (%) | |

Окончание табл. 1

End of table 1

| Характеристики Parameters | Показатели Values |
|---|----------------------|
| Impaired fasting glycaemia, n (%) | 10 (12,8) |
| – нарушение толерантности к глюкозе, n (%) Impaired glucose tolerance, n (%) | 17 (21,8) |
| ХБП, n (%) CKD, n (%) | 20 (3,1) |
| CHA ₂ DS ₂ -VAS ₃ , Me [Q ₁ ; Q ₃] CHA ₂ DS ₂ -VAS ₃ score: | 2 [1; 3] |
| 0 баллов, n (%) 0, n (%) | 99 (15,5) |
| – 1 балл, n (%) 1 point, n (%) | 189 (29,6) |
| – 2 балла, n (%) 2 points, n (%) | 184 (28,8) |
| – 3 балла, n (%) 3 points, n (%) | 114 (17,9) |
| – 4 балла, n (%) 4 points, n (%) | 38 (6) |
| – 5 баллов, n (%) 5 points, n (%) | 11 (1,7%) |
| – 6 баллов, n (%) 6 points, n (%) | 3 (0,5%) |
| HAS-BLED, Me [Q ₁ ; Q ₃] HAS-BLED score: | 1 [1; 2] |
| – 0 баллов, n (%) 0, n (%) | 107 (16,7) |
| – 1 балл, n (%) 1 point, n (%) | 324 (50,8) |
| – 2 балла, n (%) 2 points, n (%) | 172 (27) |
| – 3 балла, n (%) 3 points, n (%) | 32 (5) |
| – 4 балла, n (%) 4 points, n (%) | 3 (0,5) |
| ИАПФ + сартаны, n (%) ACEi + Angiotensin receptor blocker, n (%) | 416 (65,2) |
| Диуретики, n (%) Diuretics, n (%) | 271 (42,5) |
| Статины, n (%) Statins, n (%) | 357 (56) |
| В-адреноблокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%) | 261 (40,9) |
| Антиагреганты, n (%): Antiplatelet drugs, n (%): | 124 (19,4) |
| Аспирин, n (%) Aspirin, n (%) | 108 (87,0) |
| Клопидогрель, n (%) Clopidogrel, n (%) | 8 (6,5) |
| Аспирин + клопидогрель, n (%) Aspirin + Clopidogrel, n (%) | 8 (6,5) |
| Антиаритмические препараты, n (%): Antiarrhythmic drugs, n (%): | 375 (58,8) |
| – пропafenон, n (%) propafenone, n (%) | 64 (17,1) |
| – амиодарон, n (%) amiodarone, n (%) | 79 (21,1) |
| – соталол, n (%) sotalol, n (%) | 82 (21,9) |
| – аллапинин, n (%) allapinin, n (%) | 21 (5,6) |
| – соталол + аллапинин, n (%) sotalol + allapinin, n (%) | 93 (24,7) |
| – этацизин, n (%) ethacyzin, n (%) | 2 (0,5) |
| – дигоксин, n (%) digoxin, n (%) | 34 (9,1) |

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ф.к. – функциональный класс ХСН, ХБП – хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Note: AF – atrial fibrillation, AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, CHF – chronic heart failure, f.c. – functional class of CHF, CKD – chronic kidney disease (creatinine clearance rate of < 60 mL/min/1,73 m²), ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Подавляющее число включенных в исследование пациентов имели артериальную гипертонию (АГ) (80,3%), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) (87,5%); при этом превалировал II функциональный класс ХСН (66,8%). Пароксизмальная форма ФП наблюдалась чаще (64,6%), чем устойчивые формы в виде персистирующей и постоянной ФП (35,4%). Больше половины пациентов имели ишемическую болезнь сердца – ИБС (53,9%), но частота инфаркта миокарда в анамнезе была низкой (4,7%). Большая часть пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/сартаны (65,2%), статины (56%) и антиаритмические препараты (58,8%), а также каждому пятому пациенту были назначены антиагреганты (19,4%).

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета IBM SPSS STATISTICS 23. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее M и стандартное отклонение (SD); если переменные не являлись нормально распределенными, представляли их в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. В зависимости от распределения при сравнении показателей между группами применяли t -критерий Стьюдента

или U -критерий Манна – Уитни, при сравнении трех и более независимых групп – критерий Краскела – Уоллиса с процедурой множественных сравнений. При сравнении качественных показателей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера с применением поправки Бонферрони при множественных сравнениях. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования. Источник финансирования: Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Результаты

На первом этапе исследования пациенты были разделены на две группы в зависимости от приема ОАК: 440 пациентов принимали ОАК (69%), у 198 пациентов прием ОАК отсутствовал (31%). Частота тромбоза УЛП в группах с приемом и без приема ОАК составила 7,5 и 5,6% соответственно ($p = 0,370$). Далее проведено сравнение пациентов обеих групп по риску ТЭО в соответствии со шкалой $CHA_2DS_2-VAS_c$ (рис. 1).

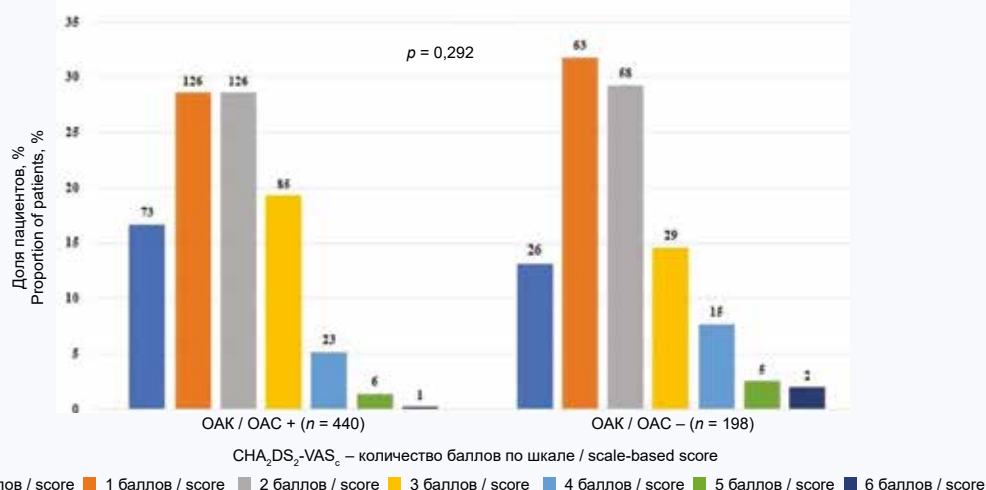


Рис. 1. Сравнение пациентов, принимавших и не принимавших оральные антикоагулянты, по риску тромбоза эмболических осложнений в соответствии со шкалой $CHA_2DS_2-VAS_c$.

Примечание: ОАК – оральные антикоагулянты.

Fig. 1. The comparison of thromboembolic risk in patients treated with oral anticoagulants (OAC) and without OAC according to the $CHA_2DS_2-VAS_c$ score. Note: OAC – oral anticoagulants.

Из рисунка 1 следует, что в обеих группах преобладали пациенты с 1 и 2 баллами по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$: 57,3 и 61,1% соответственно ($p = 0,368$). Данный факт можно объяснить критериями отбора для проведения РЧА. Доля пациентов с 0 баллами по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$, т. е. с низким риском ТЭО, была сходной: 16,5 и 13,1% соответственно ($p = 0,2$). В группе пациентов, принимающих ОАК, было статистически значимо больше пациентов с 3 и более баллами: 26,1 и 11,1% соответственно ($p = 0,0001$).

Далее в зависимости от приема и вида ОАК были сформированы пять групп пациентов: первые четыре группы – пациенты, находившиеся на фоне антикоагулянтной терапии; группу 5 составили 198 пациентов, не принимавших ОАК (31%). Среди всех больных, принимающих ОАК, 167 (26,2%) получали антагонист витамина К (АВК) варфарин (группа 1), 128 (20,1%) – прямой ингибитор тромбина дабигатран (группа 2), 115 (18%) – риваро-

ксабан (группа 3) и 30 (4,7%) – аписабан (группа 4).

Следует отметить, что треть больных при поступлении в стационар были без предшествующей антикоагулянтной терапии (группа 5). Среди 198 пациентов, которые не принимали ОАК, только 26 (13,1%) пациентов имели низкий риск ТЭО (0 баллов по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$), 63 пациента (31,8%) – умеренный риск (1 балл по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$ для мужчин и 2 балла – для женщин), 109 пациентов (55,1%) – высокий риск (2 и более баллов по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$ для мужчин, 3 и более баллов для женщин). Необходимо отметить, что половина больных из группы 5 принимали антиагреганты, хотя треть из них имели ≥ 2 баллов по шкале $CHA_2DS_2-VAS_c$, и у них были показания к назначению ОАК с классом рекомендаций I. В таблице 2 представлены результаты сравнения клинических данных пациентов в зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии

Table 2. Comparative characteristics of patients treated with different anticoagulants

| Характеристики Parameters | Группа 1 (варфарин), n = 167 Group 1 (Warfarin), n = 167 | Группа 2 (дабигатран), n = 128 Group 2 (Dabigatran), n = 128 | Группа 3 (ривароксабан), n = 115 Group 3 (Rivaroxaban), n = 115 | Группа 4 (апиксабан), n = 30 Group 4 (Apixaban), n = 30 | Группа 5 (без ОАК), n = 198 Group 5 (without OAC), n = 198 | p-value |
|--|---|---|---|--|--|---------|
| Возраст, лет, M ± SD Age, years, M ± SD | 58,3 ± 8,9 | 56,9 ± 9,1 | 58,4 ± 7,9 | 57,6 ± 8,3 | 57,1 ± 9,9 | 0,495 |
| Пол: Sex: | | | | | | |
| – мужской, n (%) male, n (%) | 105 (62,9) | 89 (69,5) | 71 (61,7) | 14 (46,7) | 121 (61,1) | 0,119 |
| – женский, n (%) female, n (%) | 62 (37,1) | 39 (30,5) | 44 (38,3) | 16 (53,3) | 77 (38,9) | |
| Форма ФП: Type of AF: | | | | | | |
| – пароксизмальная, n (%) paroxysmal, n (%) | 96 (57,5) | 82 (64,1) | 75 (65,2) | 16 (53,3) | 143 (72,2) | 0,599 |
| – персистирующая, n (%) persisten, n (%) | 55 (32,9) | 39 (30,4) | 32 (27,8) | 10 (33,3) | 45 (22,7) | |
| – постоянная, n (%) permanent, n (%) | 16 (9,6) | 7 (5,5) | 8 (7) | 4 (13,3) | 10 (5,1) | |
| АГ, n (%) AH, n (%) | 134 (80,2) | 99 (77,3) | 90 (78,3) | 25 (83,3) | 164 (82,8) | 0,863 |
| ИБС, n (%) CAD, n (%) | 91 (54,5) | 71 (55,5) | 61 (53) | 14 (46,7) | 107 (54) | 0,846 |
| ХСН ф.к.: CHF f.c.: | | | | | | |
| – 1, n (%) | 23 (15,5) | 30 (27) | 35 (33,7) | 7 (25) | 42 (25,1) | 0,120 |
| – 2, n (%) | 109 (73,7) | 73 (65,8) | 64 (61,5) | 20 (71,4) | 107 (64,1) | |
| – 3, n (%) | 16 (10,8) | 8 (7,2) | 5 (4,8) | 1 (3,6) | 18 (10,8) | |
| Атеросклероз, n (%) Vascular disease, n (%) | 20 (11,9) | 10 (7,8) | 12 (10,4) | 3 (10) | 26 (13,1) | 0,655 |
| ТЭО в анамнезе, n (%) TEE, n (%) | 7 (4,2) | 4 (3,1) | 5 (4,3) | 1 (3,3) | 9 (4,5) | 0,976 |
| СД, n (%) DM, n (%) | 13 (7,8) | 10 (7,8) | 8 (7) | 3 (10) | 17 (8,6) | 0,957 |
| ХБП, n (%) CKD, n (%) | 4 (2,4) | 2 (1,6) | 3 (2,6) | 1 (3,3) | 10 (5,1) | 0,916 |
| CHA ₂ DS ₂ -VAS _c , Me [Q ₁ ; Q ₃] CHA ₂ DS ₂ -VAS _c score, Me [Q ₁ ; Q ₃] | 2 [1;3] | 2 [1;2] | 2 [1;3] | 2 [1;3] | 2 [1;3] | 0,243 |
| HAS-BLED, Me [Q ₁ ; Q ₃] HAS-BLED Score, Me [Q ₁ ; Q ₃] | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 0,416 |

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ф.к. – функциональный класс ХСН, ТЭО – тромбоемболические осложнения, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²), ОАК – оральные антикоагулянты.

Note: AF – atrial fibrillation, AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, CHF – chronic heart failure, f.c. – functional class of CHF, TEE – thromboembolic events, DM – diabetes mellitus, CKD – chronic kidney disease (creatinine clearance rate of < 60 mL/min), OAC – oral anticoagulants.

Согласно нашим данным, пациентам, направленным для проведения РЧА, ОАК с разным механизмом действия (если рассматривать вместе ингибиторы Ха-фактора) назначались примерно с одинаковой частотой. Пациенты, принимавшие различные ОАК, не различались по возрасту, полу, клиническим характеристикам, включая количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VAS_c и HAS-BLED.

В нашем центре всем пациентам перед планируемой РЧА, независимо от длительности приема ОАК и формы ФП, с целью исключения тромбоза УЛП и предотвращения ТЭО выполнялась чреспищеводная ЭхоКГ. В целом тромбоз УЛП выявлен у 44 пациентов, что составило 6,9%. Частота выявления тромбоза УЛП на фоне приема разных групп антикоагулянтных препаратов представлена на рисунке 2.

Статистически значимых различий по частоте тромбоза УЛП на фоне приема разных ОАК не было выявлено ($p = 0,467$). Примечательно, что в группе пациентов с тромбозом УЛП один пациент, принимающий дабигатран, имел низкий риск по шкале CHA₂DS₂-VAS_c. Также отсутствовали статистически значимые различия по частоте выявления феномена СПЭК: в группе 1 – 14,4%, группе 2 – 12,5%, группе 3 – 14%, группе 4 – 9,3%, группе 5 – 30,2% ($p = 0,229$). Необходимо добавить, что в нашем исследовании приверженность пациентов к терапии не оценивалась.

Нами был проанализирован уровень международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимавших варфарин (группа 1), в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза УЛП (рис. 3).

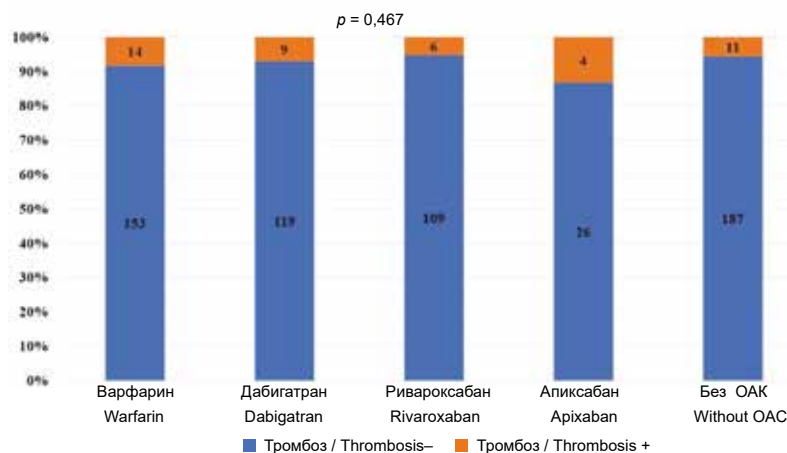


Рис. 2. Частота тромбоза ушка левого предсердия на фоне приема разных групп антикоагулянтных препаратов
Примечание: ОАК – оральные антикоагулянты.
Fig. 2. The frequency of LAA thrombosis while on treatment with different groups of anticoagulants
Note: OAC – oral anticoagulants; LAA: left atrial thrombosis.

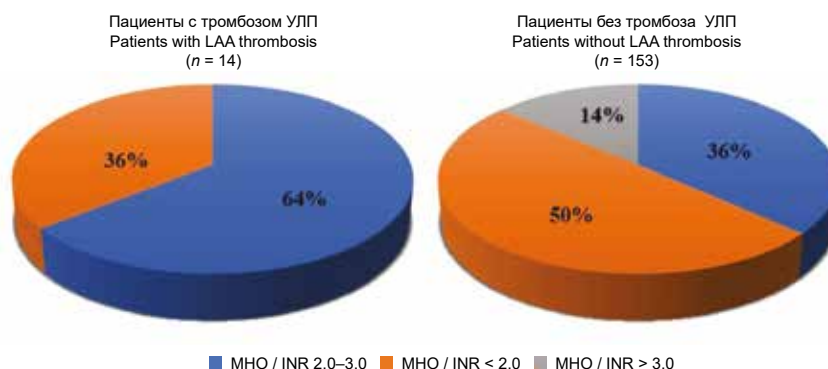


Рис. 3. Уровень МНО у пациентов, принимавших варфарин, в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза ушка левого предсердия
Примечание: МНО – международное нормализованное отношение.
Fig. 3. The level of INR in patients taking warfarin, depending on the presence or absence of LAA thrombosis.
Note: INR – international normalized ratio; LAA: left atrial thrombosis.

Среди пациентов, принимавших варфарин, в группе с тромбозом УЛП отмечена большая частота достижения терапевтического уровня МНО ($p = 0,04$), и не было ни одного пациента с показателем МНО $> 3,0$. Что касается доли пациентов, не достигших терапевтического уровня МНО, то различий между группами не получено. В группе больных без наличия тромбоза УЛП почти половина не достигли терапевтического уровня МНО, и только треть из них получали адекватную антикоагулянтную терапию варфарином.

Таким образом, несмотря на клинические рекомендации, касающиеся периоперационной терапии ОАК при планируемой РЧА при ФП, примерно треть пациентов с ФП на момент госпитализации не принимали ОАК; причем половина из них принимали антиагреганты, прием которых не показан. Спектр назначаемой терапии антикоагулянтами включает все группы ОАК, в том числе АВК и прямые ОАК. Частота выявленных тромбозов не зависела от вида ОАК, хотя необходимо отметить, что приверженность к терапии ОАК не изучалась. Примечательно, что в группе пациентов, принимающих варфарин, выявлена большая частота достижения терапевтического уровня по сравнению с пациентами без тромбоза.

Обсуждение

В соответствии с отечественными и европейскими рекомендациями всем пациентам перед проведением РЧА за три недели до оперативного вмешательства необходимо назначать ОАК [8, 9]. По данным проведенного нами исследования, 31% пациентов не принимали ОАК до поступления в стационар, среди них больше половины имели высокий риск ТЭО и нуждались в постоянном приеме ОАК независимо от планируемой РЧА. Поскольку мы не изучали приверженность к лечению, можно лишь предполагать, что это связано либо с плохой информированностью пациентов о необходимости приема ОАК, либо с низкой приверженностью их к лечению. В любом случае, доля пациентов без приема ОАК была выше, чем в других исследованиях. Так, M. Gawalko соавт., а также H. Armbruster и соавт. указывают на отсутствие приема ОАК у 11,2% пациентов до поступления в стационар перед выполнением оперативного вмешательства [11, 12]. В публикации американских исследователей из 2 334 всех операций РЧА 136 процедур (5,8%) были выполнены у пациентов без предшествующего назначения антикоагулянтной терапии, объяснив отсутствие ОАК более благоприятным коморбидным фоном и низким риском ТЭО

у пациентов [13]. При этом в приведенных выше исследованиях на амбулаторном этапе варфарин назначался чаще, чем прямые ОАК [11–13]. В отличие от зарубежных публикаций в ряде отечественных работ отмечается, что варфарин назначался лишь в 15–19% случаев [14, 15]. Наши данные, в свою очередь, демонстрируют равномерное распределение назначения разных групп ОАК.

Согласно нашим результатам, частота тромбоза УЛП составила 6,9% и не зависела от приема ОАК на амбулаторном этапе перед операцией. Вероятно, это было связано с тем, что в группе пациентов с предшествующим приемом ОАК было больше пациентов с высоким риском ТЭО, с ≥ 3 баллами по шкале CHA₂DS₂-VAS_c. Другим объяснением может быть наличие других, более значимых, чем предшествующий прием ОАК факторов риска тромбоза УЛП у пациентов, которым ОАК были назначены заранее. Также на частоту тромбоза, вероятно, повлияла приверженность к терапии ОАК, которая в нашем исследовании не была изучена. По данным современной литературы, частота выявления тромбов в УЛП значительно варьирует. В обзоре, посвященном тромбозу УЛП при неклапанной ФП, Y. Zhang и соавт. показали, что распространенность тромбоза УЛП среди пациентов с ФП, не принимающих ОАК или получающих субтерапевтические дозы антагонистов витамина К, составляет от 5 до 27%. При приеме терапевтических доз ОАК выявляемость тромбов в ушке ЛП значительно ниже – от 0,5 до 8,3% случаев [16]. J. Yang и соавт. в своем метаанализе представили результаты сравнения разных стратегий антикоагулянтной терапии, указывая на более низкую частоту обнаружения тромбоза УЛП на фоне приема прямых ОАК в сравнении с АВК (ОШ: 0,59, 95% ДИ: 0,42–0,84). Между тем значительной разницы между приемом дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по частоте возникновения тромбоза ЛП не выявлено [17]. M. Gawalko и соавт. в своем исследовании, включающем данные 859 пациентов, пока-

зали, что частота тромбоза УЛП не зависела от вида принимаемых ОАК ($p = 0,40$) [11]. R. Winkle и соавт., в свою очередь, выявили, что частота тромбоза УЛП на фоне приема ривароксабана была статистически значимо выше, чем на фоне приема остальных препаратов ($p = 0,007$), что, по мнению авторов, было связано с ранней (от 36 до 60 ч) отменой препарата перед РЧА [13].

Для профилактики ТЭО у пациентов, получающих АВК, первостепенное значение имеет качественный контроль уровня МНО. К сожалению, данные реальной клинической практики свидетельствуют о недостаточном контроле за этим показателем на амбулаторном этапе. Так, результаты нашего наблюдения демонстрируют неудовлетворительное качество контроля МНО, поскольку почти половина пациентов из группы 1 (48,5%) имели МНО менее 2,0. Сходные результаты были получены в исследовании A. Nakalahti и соавт., в котором оценивалась безопасность выполнения РЧА на фоне непрерывной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП: 103 (45,2%) из 228 пациентов не достигли терапевтического уровня МНО [18]. Также больше половины пациентов с субтерапевтическим МНО было выявлено в исследовании M. Schmidt и соавт. (55,2%) и регистре РЕКВАЗА (60–74%) [19, 20].

Заключение

Таким образом, по данным нашего исследования, в реальной клинической практике 31% пациентов с ФП перед планируемой РЧА на догоспитальном этапе не принимали ОАК. Среди ОАК препараты с различным механизмом действия назначались примерно с одинаковой частотой. Не выявлено статистически значимых различий по частоте тромбоза УЛП у пациентов, принимающих различные ОАК. У пациентов, принимающих варфарин, отмечена низкая частота достижения терапевтического уровня МНО перед поступлением пациентов в стационар для проведения РЧА.

Литература

- Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K., Tyrrell P. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
- Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Veltkamp R., Nabavi D. et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357–3364. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
- Chang T., Hsu H., Huang G. Severe complications of left atrial appendage thrombi: A Case Report. *J. Radiol. Sci.* 2012;37:73–77.
- Saric M., Armour A., Arnaout S., Chaudhry F., Grimm R., Kronzon I. et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42. DOI: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
- Scherr D., Dalal D., Chilukuri K., Dong J., Spragg D., Henrikson C. et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009;20(4):379–384. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
- Puwanant S., Varr B.C., Shrestha K., Hussain S., Tang W., Gabriel R. et al. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(22):2032–2039. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.037.
- McCready J.W., Nunn L., Lambiase P.D., Ahsan S., Segal O., Rowland E. et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace*. 2010;12(7):927–932. DOI: 10.1093/europace/euq074.
- Ревшвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств; 3-е изд. М.: МАКС Пресс; 2017:704.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- Gawalko M., Kaplon-Cieślicka A., Budnik M., Babiarz A., Bodys A., Uliński R. et al. Comparison of different oral anticoagulant regimens in patients with atrial fibrillation undergoing ablation or cardioversion. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017;127(12):823–831. DOI: 10.20452/pamw.4117.
- Armbruster H., Lindsley J., Moranville M., Habibi M., Khurram I.M., Spragg D.D. et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother.* 2015;49(3):278–284. DOI: 10.1177/1060028014563950.
- Winkle R., Mead R., Engel G., Kong M.H., Patrawala R.A. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: Comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace*. 2014;16(10):1443–1449. DOI: 10.1093/europace/euu196.
- Шидловская С.А., Гиляров М.Ю., Богданова А.А., Громыко Г.А., Кучина А.Ю., Сафонов Н.В. Антикоагулянтная терапия при проведении радиочастотной абляции. *Сеченовский вестник*. 2019;10(1):63–68. DOI: 10.26442/22187332.2019.1.63-68.

15. Тарасов А.В., Давтян К.В., Шатахян В.С., Котвицкий А.Д. Рациональная антикоагулянтная терапия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при проведении катетерной изоляции устьев легочных вен. *Вестник аритмологии*. 2016;(86):26–31.
16. Zhan Y., Joza J., Rawahi M., Barbosa R.S., Samuel M., Bernier M. et al. Assessment and management of the left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *The Canadian Journal Cardiology*. 2017;34(3):252–261. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.
17. Yang J., Zhang X., Wang X., Zhang C., Chen S., Hu S.J. Comparison of transesophageal echocardiography findings after different anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19:261. DOI: 10.1186/s12872-019-1209-x.
18. Hakalahti A., Uusimaa P., Ylitalo K., Raatikainen M.J.P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011;13(5):640–645. DOI: 10.1093/europace/eur038.
19. Schmidt M., Segerson N., Marschang H., Akoum N., Rittger H., Clifford S.M. et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009;32(8):995–999. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02429.x.
20. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Перевезева К.Г., Загребельный А.В. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):40–46. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.

References

1. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K., Tyrrell P. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
2. Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Veltkamp R., Nabavi D. et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357–3364. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
3. Chang T., Hsu H., Huang G. Severe complications of left atrial appendage thrombi: A Case Report. *J. Radiol. Sci.* 2012;37:73–77.
4. Saric M., Armour A., Arnaout S., Chaudhry F., Grimm R., Kronzon I. et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42. DOI: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
5. Scherr D., Dalal D., Chilukuri K., Dong J., Spragg D., Henrikson C. et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009;20(4):379–384. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
6. Puwanant S., Varr B.C., Shrestha K., Hussain S., Tang W., Gabriel R. et al. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(22):2032–2039. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.037.
7. McCready J.W., Nunn L., Lambiase P.D., Ahsan S., Segal O., Rowland E. et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace*. 2010;12(7):927–932. DOI: 10.1093/europace/euq074.
8. Revishvili A.Sh., Bojtsov S.A., Davtjan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Kuptsov V.V. et al. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and use of implantable antiarrhythmic devices; 3rd ed. Moscow: MAKS Press; 2017:704 (In Russ.).
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
10. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
11. Gawalko M., Kaplon-Cieślicka A., Budnik M., Babiarczyk A., Bodys A., Uliński R. et al. Comparison of different oral anticoagulant regimens in patients with atrial fibrillation undergoing ablation or cardioversion. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017;127(12):823–831. DOI: 10.20452/pamw.4117.
12. Armbruster H., Lindsley J., Moranville M., Habibi M., Khurram I.M., Spragg D.D. et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother.* 2015;49(3):278–284. DOI: 10.1177/1060028014563950.
13. Winkle R., Mead R., Engel G., Kong M.H., Patrawala R.A. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: Comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace*. 2014;16(10):1443–1449. DOI: 10.1093/europace/euu196.
14. Shidlovskaya S.A., Gilyarov M.Yu., Bogdanova A.A., Gromyko G.A., Kuchina A.Yu., Safonov N.V. Anticoagulation therapy during radiofrequency ablation. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):63–68 (In Russ.). DOI: 10.26442/22187332.2019.1.63-68.
15. Tarasov A.V., Davtyan K.V., Shatakhtsyan V.S., Kotvitsky A.D. Appropriate anticoagulant therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation during catheter ostial pulmonary vein isolation. *Journal of Arrhythmology*. 2016;86:26–31 (In Russ.).
16. Zhan Y., Joza J., Rawahi M., Barbosa R.S., Samuel M., Bernier M. et al. Assessment and management of the left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *The Canadian Journal Cardiology*. 2017;34(3):252–261. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.
17. Yang J., Zhang X., Wang X., Zhang C., Chen S., Hu S.J. Comparison of transesophageal echocardiography findings after different anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19:261. DOI: 10.1186/s12872-019-1209-x.
18. Hakalahti A., Uusimaa P., Ylitalo K., Raatikainen M.J.P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011;13(5):640–645. DOI: 10.1093/europace/eur038.
19. Schmidt M., Segerson N., Marschang H., Akoum N., Rittger H., Clifford S.M. et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009;32(8):995–999. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02429.x.
20. Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Per-everzeva K.G., Zagrebelyny A.V. et al. The control of international normalized ratio in patients with atrial fibrillation treated with warfarin in outpatient and hospital settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):40–46 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.

Информация о вкладе авторов

Белокурова А.В. – получение, ведение электронной базы данных, статистический анализ клинических данных и результатов инструментальных исследований, анализ и интерпретация данных, оформление иллюстраций к статье и ее написание.

Гизатулина Т.П. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Хорькова Н.Ю. – критическая проверка важного интеллектуального содержания, участие в оформлении статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Belokurova A.V. – data collection, electronic medical records maintenance, statistical analysis of clinical data and instrumental examination results, data analysis and interpretation, preparation of illustrations for the article, and writing the manuscript.

Gizatulina T.P. – development of the concept and design of the study and the final approval of the manuscript for publication.

Khorkova N.Yu. – critical review of the manuscript for essential intellectual content and contribution to design of the article.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the writing the article, vouching for its accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Белокурова Альфира Вагисовна, младший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6049-8985.

E-mail: alfira_m@inbox.ru.

Гизатулина Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4472-8821.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Хорькова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования; врач кардиолог, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7083-3214.

E-mail: Khorkova@infarkta.net.

 **Белокурова Альфира Вагисовна**, e-mail: alfira_m@inbox.ru.

Information about the authors

Alfira V. Belokurova, Junior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6049-8985.


E-mail: alfira_m@inbox.ru

Tatiana P. Gizatulina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4472-8821.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Natalia Yu. Khorkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods; Cardiologist at the Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disturbances and Pacing, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7083-3214.

E-mail: Khorkova@infarkta.net.

 **Alfira V. Belokurova**, e-mail: alfira_m@inbox.ru.

Received May 16, 2020

Поступила 16.05.2020