

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТА С ТРОМБОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ПРИ ВНУТРИПРЕДСЕРДНОМ ТРОМБОЗЕ И СПОНТАННОМ ЭХОКОНТРАСТИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Вышлов Е. В.^{1,2}, Баталов Р. Е.¹, Марков В. А.^{1,2}, Попов С. В.¹

Цель. Оценка эффективности применения Тромбовазима® в комплексной противотромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий (ФП) при обнаружении внутрисердечных тромбов или феномена спонтанного эхоконтрастирования.

Материал и методы. В исследование было включено 28 больных с персистирующей фибрилляцией предсердий: 20 больных с тромбами в ушке левого предсердия и 8 больных с феноменом спонтанного эхоконтрастирования II-III степени в полости предсердий по данным чреспищеводного ультразвукового исследования сердца (ЧПУЗИ). Среди пациентов с тромбозом ушка левого предсердия было 15 мужчин и 5 женщин, средний возраст составил 60,3±1,6 г. Среди пациентов с феноменом спонтанного эхоконтрастирования: 4 мужчины и 4 женщины, средний возраст — 58,2±1,2 г. После обнаружения тромбоза или феномена спонтанного эхоконтрастирования всем больным был назначен Тромбовазим® в дозе 800 ЕД 3 раза в день в течение 7 дней в сочетании со стандартной терапией варфарином.

Результаты. На контрольном ЧПУЗИ, выполненном на 8-й день терапии среди 20 пациентов с исходно диагностированным тромбозом ушка левого предсердия у 19 больных отмечено отсутствие тромбов. Уровень общего фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов на фоне приема Тромбовазима® не изменился. У всех больных с феноменом спонтанного эхоконтрастирования после курса терапии Тромбовазимом® этот феномен сохранялся, то есть в отношении устранения этого феномена Тромбовазим® оказался неэффективным. Побочных эффектов по время терапии Тромбовазимом® не наблюдалось.

Заключение. У больных с фибрилляцией предсердий и наличием тромба в полости ушка левого предсердия назначение Тромбовазима® в дозе 800 ЕД 3 раза в день внутрь на фоне стандартной терапии варфарином за 7 дней терапии в 95% случаев обеспечивает лизирование тромбов без развития побочных эффектов. При феномене спонтанного эхоконтрастирования в полости предсердий у больных с фибрилляцией предсердий назначение Тромбовазима® в дозе 800 ЕД 3 раза в день внутрь на фоне стандартной терапии варфарином в течение 7 дней терапии неэффективно и не приводит к исчезно-

ванию этого феномена. Отсутствие эффекта Тромбовазима® при феномене спонтанного эхоконтрастирования косвенно свидетельствует о том, что при этом феномене отсутствуют нити фибрина.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 71–75
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-71-75>

Ключевые слова: Тромбовазим®, тромбоз, фибрилляция предсердий, феномен спонтанного эхоконтрастирования.

¹ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск; ²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия.

Вышлов Е. В.* — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, доцент кафедры кардиологии, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Марков В. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии, заведующий кафедры кардиологии, Попов С. В. — д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 evv@cardio-tomsk.ru

СЭК — спонтанное эхоконтрастирование, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПУЗИ — чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца.

Рукопись получена 19.06.2014
 Рецензия получена 25.06.2014
 Принята к публикации 02.07.2014

COMPARATIVE EFFICACY OF ENZYME MEDICATION WITH THROMBOLYTIC EFFECT IN ATRIUM THROMBOSIS AND SPONTANEOUS ECHO-CONTRAST PHENOMENON IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Vyshlov E. V.^{1,2}, Batalov R. E.¹, Markov V. A.^{1,2}, Popov S. V.¹

Aim. To assess efficacy of Thrombovazim® in combination antithrombotic therapy in atrial fibrillation (AF) with intra-atrial clots of spontaneous echo-contrasting found by echocardiography.

Material and methods. Totally 28 patients included with persisting atrial fibrillation: 20 with thrombosis of the left atrium appendage and 8 with the phenomenon of spontaneous echo-contrasting of II-III grade in atrium by transesophageal ultrasound contrast study (TEECs). Among patients with left appendage thrombosis there were 15 men and 5 women, mean age 60,3±1,6. Among those with spontaneous echo-contrasting — 4 men and 4 women, mean age 58,2±1,2. After detecting the thrombus or spontaneous echo-contrasting phenomenon all patients were prescribed Thrombovazim® in dosage 800U t.i.d. for 7 days with standard warfarin therapy.

Results. On the control TEECs at the 8th day of therapy among 20 patients with previously diagnosed left appendage thrombosis in 19 were found the absence of clots. Level of total fibrinogen and soluble fibrin-monomers complexes in Thrombovazim® intake did not change. In all patients with spontaneous echo-contrasting phenomenon after Thrombovazim® course this phenomenon still existed, so Thrombovazim® was not effective in this phenomenon elimination. There were no side effects of Thrombovazim®.

Conclusion. In atrial fibrillation patients and thrombus in left atrium appendage the use of Thrombovazim® 800U t.i.d. *per os* at the background of standard therapy by warfarin during 7 days in 95% leads to the lysis of clots without side effects. In spontaneous echo-contrasting phenomenon in atrial fibrillation Thrombovazim® 800U t.i.d. *per os* with standard therapy for 7 days does not lead to this phenomenon elimination. The lack of effect of Thrombovazim® in the phenomenon of spontaneous echo-contrasting indirectly suggests that there are not fibrin strands in this phenomenon.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 71–75
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-71-75>

Key words: Thrombovazim®, thrombosis, atrial fibrillation, spontaneous echo-contrasting phenomenon.

¹FSBI SRI of Cardiology of SD RAMS, Tomsk; ²SBEI HPE Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Согласно современным клиническим рекомендациям, если пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) продолжается более 48 часов, для профилактики тромбоэмболий требуется проведение антикоагулянтной терапии варфарином с целевым МНО 2,0–3,0 в течение 3–4 недель до и в течение такого же срока после кардиоверсии. Альтернативным подходом трансторакальному УЗИ является проведение чреспищеводного ультразвукового исследования сердца (ЧПУЗИ), на котором хорошо визуализируются тромбы в полостях сердца, в том числе в ушке левого предсердия. Если при выполнении этого исследования тромбы не обнаружены, можно проводить кардиоверсию без длительной антикоагулянтной подготовки, хотя необходимость последующего приема варфарина сохраняется. Но, если тромбы обнаружены, необходимо проводить стандартную терапию варфарином в течение 3–4 недель до кардиоверсии [1]. Таким образом, в рамках современных клинических рекомендаций пока не существует альтернативы длительной антикоагулянтной подготовки у больных с обнаруженными внутрисердечными тромбами перед кардиоверсией.

Для решения этой проблемы, уменьшения периода подготовки до кардиоверсии и, следовательно, продолжительности госпитализации, мы предложили использовать отечественный препарат Тромбовазим® (ЗАО “Сибирский центр фармакологии и биотехнологий”, Россия). Тромбовазим® — это ферментный препарат с тромболитическим действием, который зарегистрирован для лечения хронической венозной недостаточности. Проведенное пилотное исследование, в котором мы назначали Тромбовазим® больным с внутрисердечными тромбами, показало, что этот препарат в 83% случаях обеспечил растворение тромбов за 7 дней терапии [2], т.е. показал высокую эффективность, что позволило оформить патент на способ лечения [3].

Кроме уже сформировавшегося тромбоза в полости предсердий, феномен спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) также несколько ограничивает возможности оперативного лечения аритмии и восстановления синусового ритма [1]. Этот феномен является предиктором эмболического инсульта в течение 1 года независимо от проведения антикоагулянтной терапии [4]. Поэтому при обнаружении этого феномена обычно проводят противотромботическую терапию, аналогичную терапии при внутрисердечном тромбозе, хотя доказательной базы для этого значительно меньше. Учитывая все вышеизложенное, представляется важным оценить эффективность Тромбовазима® не только при внутрисердечном тромбозе, но и при феномене СЭК в полости предсердий.

Цель работы — оценить эффективность Тромбовазима® при внутрисердечном тромбозе и феномене спонтанного эхоконтрастирования у больных с фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

Исследование было проведено по протоколу, одобренному комитетом по биомедицинской этике ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование было включено 28 больных с персистирующей ФП: 20 с тромбозом ушка левого предсердия (УЛП) и 8 — с феноменом СЭК умеренной интенсивности (2–3 степени по Fatkin D., 1994) в полости предсердий. Критерием исключения были протезированные клапаны сердца и противопоказания к противотромботической терапии. В качестве основного заболевания как причины ФП преобладала ИБС, которая была диагностирована у 20 больных (71%), у 6 больных основным диагнозом была гипертоническая болезнь (21%), и по 1 пациенту были с постмиокардитическим кардиосклерозом и идиопатическим нарушением сердечного ритма. Среди пациентов с тромбозом УЛП было 15 мужчин и 5 женщин, средний возраст составил $60,3 \pm 1,6$ г. Среди пациентов с феноменом СЭК: 4 мужчин и 4 женщины, средний возраст — $58,2 \pm 1,2$ г. ЧПУЗИ осуществлялось с помощью ультразвуковой системы “ESAOTE mylabe 30 cw”. После проведения ЧПУЗИ и обнаружения тромбозов или феномена СЭК больным был назначен Тромбовазим® в дозе 800 ЕД 3 раза в день в течение 7 дней. На 8-й день проводилось контрольное ЧПУЗИ. Сопутствующая противотромботическая терапия: 7 пациентов с тромбозами и 3 пациента с феноменом спонтанного эхоконтрастирования уже получали варфарин. При этом только у 4-х пациентов с тромбозами МНО при поступлении в клинику был >2 . В остальных случаях, то есть у большинства больных, варфарин был назначен одновременно с Тромбовазимом®. 11 пациентов с тромбозами и 4 с феноменом спонтанного эхоконтрастирования получали аспирин в дозе 75–125 мг в день. У 5 пациентов с тромбозами УЛП до и после терапии Тромбовазимом® определяли уровень D-димера качественным методом с помощью тест-системы Helena Biosciences Europe с уровнем чувствительности 250 нг/мл.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего. Для оценки качественных показателей применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2). При анализе количественных признаков в 2-х зависимых группах применялся непараметрический метод Вилкоксона.

Результаты

Основные результаты терапии Тромбовазимом® в течение 1 недели у больных с тромбозами ушка левого предсердия представлены в таблице 1.

На контрольном ЧПУЗИ среди 20 пациентов с исходно диагностированным тромбозом УЛП,

у 19 больных отмечено отсутствие тромбов. Таким образом, эффективность терапии Тромбовазимом® составила 95%. Уровень общего фибриногена на фоне приема Тромбовазима® не изменился: до и сразу после курса лечения он составил $4,2 \pm 0,4$ и $4,5 \pm 0,5$ г/л, соответственно. Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов по ортофенатролиновому тесту также существенно не изменился: $9,8 \pm 2,0$ и $9,2 \pm 1,8$ мг%. Скорость изгнания из УЛП после курса терапии Тромбовазимом® увеличилась с $32,0 \pm 8,2$ до $45,1 \pm 8,0$ см/сек ($p < 0,01$). У 5 пациентов до и после терапии Тромбовазимом® определяли уровень D-димера качественным методом. Этот уровень не выходил за пределы нормальных значений. Побочных эффектов по время терапии Тромбовазимом® не наблюдалось.

Среди 8 пациентов с исходно диагностированным феноменом СЭК после недельной терапии Тромбовазимом® на контрольном ЧПУЗИ у всех пациентов сохранялся этот феномен.

Обсуждение

В настоящей работе подтверждены уже опубликованные нами предварительные результаты о высокой эффективности Тромбовазима® в растворении внутрипредсердных тромбов в течение 7 дней терапии [2]. Более того, эта эффективность возросла с 83% до 95%.

Несмотря на то, что согласно клиническим рекомендациям все больные получали терапию варфарином, представляется, что эффект Тромбовазима® по лизису тромбов у этих пациентов не имел зависимости от сопутствующей терапии. Большинству больных — 13 из 20 — варфарин был впервые назначен параллельно с Тромбовазимом®. За неделю терапии не у всех этих больных удалось достичь целевого уровня МНО, поэтому вклад этой терапии не мог быть существенным. Еще 7 пациентов уже некоторое время получали варфарин, и у 4-х из них к моменту назначения Тромбовазима® имелось терапевтическое значение МНО, однако при этом у них сохранялся тромбоз УЛП. Известно, что для растворения тромбов часто необходима значительно более длительная терапия, чем рекомендованные 3-4 недели [5], но даже длительный прием антикоагулянтов не гарантирует растворение тромбов и отсутствие кардиоэмболического инсульта [4]. Конечно, вполне возможно, что у последних 4-х пациентов до поступления в клинику МНО в течение какого-то времени было ниже терапевтического уровня, но, во-первых, это только предположение, а во-вторых, такое количество больных не могло значительно повлиять на основные выводы.

Мы не обнаружили влияния Тромбовазима® на показатели коагулограммы. В частности, не было реакции уровня фибриногена на терапию Тромбовазимом®. Это согласуется с уже опубликованными данными, полученными и в лаборатории, и в клинике, что Тромбовазим® является фибринспецифичным тромболитиком, разрушает только фибрин и не влияет на фибриноген [6, 7]. Мы

Таблица 1
Результаты терапии Тромбовазимом®
у больных с тромбозами ушка левого предсердия

Показатель	До	После	P
Кол-во больных с тромбозами (n)	20 (100%)	1 (5%)	<0,05
Фибриноген общий (г/л)	$4,2 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,5$	нд
РФМК (мг %)	$9,8 \pm 2,0$	$9,2 \pm 1,8$	нд
Скорость изгнания из ушка ЛП (см/сек)	$30,8 \pm 4,6$	$47,2 \pm 5,5$	$p < 0,05$

не обнаружили статистически значимой динамики уровня фибринмономерных комплексов по ортофенатролиновому тесту, хотя был верифицирован внутрисердечный тромбоз, который затем был лизирован. Но, при этом необходимо отметить, что уровень фибринмономерных комплексов был несколько повышен и до, и после терапии Тромбовазимом®, что свидетельствует о состоянии небольшой гиперкоагуляции и согласуется с данными литературы [1]. Обнаруженный в нашей работе нормальный уровень D-димера у пациентов с диагностированным тромбозом УЛП может быть обусловлен низкой чувствительностью применяемого нами качественного теста. Согласно данным литературы риск тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий повышается при уровне D-димера ≥ 150 нг/мл [8]. Применяемый нами тест определяет уровни только ≥ 250 нг/мл.

После терапии Тромбовазимом® повысилась скорость кровотока в УЛП. Известно, что сниженная скорость кровотока в УЛП является одним из предикторов развития тромбоза и кардиоэмболических осложнений, или, как минимум, ассоциируется с ними [9, 10]. Это обусловлено как непосредственно нарушением внутрисердечной динамики при ФП, так и процессами фиброза в миокарде УЛП [11]. Тромбовазим® не может за 7 дней терапии изменить структуру миокарда. Наиболее вероятно, что повышение скорости — это результат освобождения полости УЛП от тромботических масс.

Таким образом, в клинической практике появляется возможность значительно ускорить растворение внутрипредсердного тромба и, соответственно, возможность восстановления синусового ритма и/или проведение оперативного лечения аритмии. Эти процедуры можно проводить в рамках одной госпитализации, тогда как раньше требовалось выписывать больных для 3-х недельной терапии варфарином. Учитывая при этом расходы на дорогу, особенно для больных из другого региона, экономия финансовых средств может быть значительной.

В отличие от больных с внутрисердечными тромбами, при феномене СЭК Тромбовазим® оказался абсолютно неэффективным. Причина этого, вероятно, заключается в том, что Тромбовазим® действует как прямой тромболитик на нити фибрина, из которого состоит тромб. Неэффективность Тромбовазима® при феномене СЭК свидетельствует о том, что при этом феномене отсутствуют нити фибрина. Таким образом,

подтверждается мнение, что спонтанное эхоконтрастирование обусловлено реологическими нарушениями крови, сладж-синдромом, а не реальным формированием фибринового тромба. Конечно, эти нарушения способствуют тромбообразованию и в динамике могут привести к формированию тромба. Эта возможность проявляется повышением риска эмболического инсульта при наблюдении за этими пациентами в течение 1 года и более [4, 9]. Следует подчеркнуть, что этот риск относится к длительному наблюдению. В литературе мы обнаружили только одну работу 2001 года по оценке значения феномена СЭК на частоту нормализационных эмболий при кардиоверсии [12]. При обследовании 195 больных с феноменом СЭК авторы обнаружили увеличение числа внутрисердечных тромбов до и после кардиоверсии в этой группе, в основном за счет больных с феноменом СЭК IV степени, но без статистически значимого влияния феномена СЭК на частоту нормализационных тромбоэмболий. Авторы объяснили это недостаточным количеством наблюдений и сделали вывод, что необходимы дальнейшие исследования, особенно по клиническому значению феномена СЭК II-III степеней.

Есть данные, что при феномене СЭК повышена частота церебральной микроэмболии, которая регистрировалась с помощью транскраниального доплеровского мониторирования средних мозговых артерий в течение часа [13]. Это относилось именно к микроэмболиям без клинических признаков острого нарушения

мозгового кровообращения. При исключении внутрипредсердного тромбоза согласно рекомендациям можно проводить кардиоверсию. Таким образом, значение феномена СЭК как противопоказания для кардиоверсии обосновано значительно слабее, чем внутрисердечный тромбоз. Решение о возможности кардиоверсии на фоне этого феномена принимается, как правило, исходя из личного опыта специалиста и традиций клиники. Поэтому можно констатировать, что этот вопрос остается открытым и требуются дальнейшие исследования в этом направлении. В любом случае, Тромбовазим® при данном феномене неэффективен.

Заключение

У больных с ФП и наличием тромбов в полости предсердий назначение Тромбовазима® в дозе 800 ЕД 3 раза в день внутрь на фоне стандартной терапии варфарином за 7 дней терапии в 95% случаев обеспечивает лизирование тромбов без развития побочных эффектов.

При феномене спонтанного эхоконтрастирования в полости предсердий у больных с ФП назначение Тромбовазима® в дозе 800 ЕД 3 раза в день внутрь на фоне стандартной терапии варфарином в течение 7 дней терапии неэффективно и не приводит к исчезновению этого феномена. Отсутствие эффекта Тромбовазима® при феномене спонтанного эхоконтрастирования косвенно свидетельствует о том, что при этом феномене отсутствуют нити фибрина.

Литература

1. The management of atrial fibrillation. The national guidelines of Russian cardiology society, Russian arrhythmia society and Russian cardiac surgery society. 2012. Russ J Cardiol 2013; 4, Suppl.3. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные клинические рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества аритмологов и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал 2013;4, приложение 3).
2. Vyshlov EV, Markov VA, Popov SV. First experience of Trombovasim using for lysis of atrial thrombus in patient with atrial fibrillation. Siberian Medical Journal (Tomsk) 2011; 3 (1): 102-5. Russian (Вышлов Е. В., Марков Е. В., Попов С. В. Первый опыт применения тромбовазима для лизиса внутрисердечных тромбов у больных с фибрилляцией предсердий. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011; 3 (1): 102-5).
3. Vyshlov EV, Popov SV, Vereshagin EI. The way of treatment the patients with atrial fibrillation or atrial flutter and intra-atrial thrombosis before cardioversion. The patent for invention № 2402327 on 27.10.2010. Russian (Вышлов Е. В., Марков В. А., Попов С. В., Верещагин Е. И. Способ лечения больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий и наличием тромбов в полости предсердий перед восстановлением синусового ритма. Патент на изобретение № 2402327 от 27 октября 2010 г.).
4. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, et al. Patients With Atrial Fibrillation and Dense Spontaneous Echo Contrast at High Risk. A Prospective and Serial Follow-Up Over 12 Months With Transesophageal Echocardiography and Cerebral Magnetic Resonance Imaging. J Am Coll Cardiol. June 7, 2005; 45: 1807-12.
5. Isaeva MY, Zotova IV, Alekhin MN, et al. The exposure of left atrial appendage thrombus: the comparison transesophageal echocardiographic examination and multispiral computed tomography. Kremlovskaya medicina. 2006; 2: 20-24. Russian (Исаева М. Ю., Зотова И. В., Алехин М. Н. и др. Выявление тромбоза ушка левого предсердия: сравнение чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. Кремлевская медицина 2006; 2: 20-24).
6. Vyshlov EV, Plotnikov MB, Chernyshova GA, et al. Thrombolytic activity of trombovasim in experiment. Thrombosis, hemostasis and rheology 2006; 2: 56-9. Russian (Вышлов Е. В., Плотников М. Б., Чернышова Г. А. и др. Тромболитическая активность тромбовазима в эксперименте. Тромбоз, гемостаз и реология 2006; 2: 56-9).
7. Plotnikov MB, Dygay AM, Aliev OI, et al. Antithrombotic and thrombolytic effects of new domestic proteolytic drug Trombovasim. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2009; 147, 4: 418-21. Russian (Плотников М. Б., Дыгай А. М., Алиев О. И. и др. Антитромботический и тромболитический эффекты нового отечественного протеолитического препарата тромбовазима. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009; 147, 4: 418-21).
8. Nozawa T, Inoue H, Hirai T. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2006 Apr 28; 109(1): 59-65.
9. Shchukin YuV, Rubanenko AO, Germanov AV, et al. Risk factors of ischemic stroke in patients with chronic atrial fibrillation. Journal of arrhythmology 2012; 67: 20-5. Russian (Щукин Ю. В., Рубаненко А. О., Германов А. В. и др. Факторы риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2012; 67: 20-5).
10. Alekseevskaya IN, Persidskikh YuA, Kornelyuk IV, et al. Predictors of the left atrial appendage thrombosis in patients with persistent atrial fibrillation. Journal of arrhythmology 2009; 56: 20-5. Russian (Алексеевская И. Н., Персидских Ю. А., Корнелюк И. В. и др. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2009; 56: 20-5).
11. Mitrofanova KB, Kovalsky GB. Morphologic changes of myocardium at atrial fibrillation. Arkhiv patologii 2011; 6: 10-4. Russian (Митрофанова Л. Б., Ковальский Г. Б. Морфологические изменения миокарда при фибрилляции предсердий. Архив патологии 2011; 6: 10-4).
12. Pavlov AV, Zimina VJu. Prognostic importance of atrial spontaneous contrast phenomenon in prediction of thromboembolic complications in the patients with non-valvular atrial fibrillation. Ultrasound and functional diagnostics 2001; 4: 117-23. Russian (Павлов А. В., Зимица В. Ю. Сравнительное значение феномена спонтанного контрастирования предсердий в отношении нормализационных осложнений у больных, страдающих неклапанной формой фибрилляции предсердий. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001; 4: 117-23).
13. Grontovskaya AV. The influence of cardioversion on the indexes of cerebral microembolia of patients with atrial fibrillation of nonvalvular aetiology. Medicinskij al'manah 2011; 3(16): 126-31. Russian (Гронтовская А. В. Влияние кардиоверсии на показатели церебральной микроэмболии у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Медицинский альманах 2011; 3(16): 126-31).