

Тромбоз левого желудочка: состояние проблемы и место прямых оральных антикоагулянтов

Ага А.Д.*, Соколова А.А., Напалков Д.А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Тромбоз полости левого желудочка (ЛЖ) является серьезным фактором риска развития инсультов и системных эмболий. Несмотря на очевидную угрозу такого состояния, ведение пациентов с этим потенциально фатальным осложнением отражено в современных рекомендациях недостаточно. Тромб в полости ЛЖ встречается как осложнение при инфаркте миокарда, где частота его формирования составляет около 10%, а также при различных формах кардиомиопатий и новой коронавирусной инфекции. По данным клинических рекомендаций, для резолюции тромба препаратами выбора являются антагонисты витамина К (АВК). Однако эксперты отмечают, что данная терапия не имеет под собой необходимой доказательной базы, а также сопряжено с трудностями из-за фармакокинетических и фармакодинамических особенностей АВК. Этим недостатком лишены прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), возможность использования которых при тромбозе ЛЖ активно изучается. На текущий момент опубликованы результаты 3 рандомизированных клинических исследований, которые показали схожий профиль безопасности и эффективности у ПОАК и АВК. Подавляющее большинство ретроспективных когортных исследований также не выявили значимых различий между двумя группами препаратов, а в некоторых было выявлено превосходство ПОАК, в особенности, по скорости резолюции тромба. Однако встречаются и сообщения о неэффективности и даже потенциальной небезопасности ПОАК в данной клинической ситуации. Существующий объем данных не позволяет сформировать однозначный вывод о равнозначности ПОАК и АВК при резолюции тромбоза ЛЖ. Существует необходимость в проведении более масштабных рандомизированных клинических исследований для определения эффективности и безопасности применения данной группы препаратов у таких пациентов.

Ключевые слова: антагонисты витамина К, варфарин, антикоагулянты, тромбоз левого желудочка, прямые оральные антикоагулянты, апиксaban, ривароксaban, дабигатран, инфаркт миокарда, кардиомиопатия.

Для цитирования: Ага А.Д., Соколова А.А., Напалков Д.А. Тромбоз левого желудочка: состояние проблемы и место прямых оральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):727-733. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-10.

Left Ventricular Thrombosis: Current Perspective and Use of Direct Oral Anticoagulants

Aga A.D.*, Sokolova A.A., Napalkov D.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Left ventricular thrombus (LVT) is a serious risk factor for systemic embolism development. Despite the evident danger of this condition, current guidelines describe management of patients with this potentially fatal complication very briefly. LVT can complicate myocardial infarction where its incidence is around 10%, as well as various forms of cardiomyopathies and novel coronavirus infection. According to clinical guidelines vitamin K antagonists (VKAs) should be used as treatment of choice for thrombus resolution. However, experts point out that this therapy lacks necessary evidential base and bears certain difficulties because of pharmacokinetic and pharmacodynamical properties of VKAs. These drawbacks are absent in direct oral anticoagulants (DOACs), the possibility of using which in LVT is being actively studied. As for now, published results of 3 randomised clinical trials have demonstrated similar safety and efficacy profiles of DOACs and VKAs. Similarly, the majority of retrospective cohort studies did not observe significant differences between two groups, where some of them have shown superiority of DOACs especially in terms of earlier thrombus resolution. Nevertheless, some studies have found DOACs ineffective and even potentially unsafe regarding systemic embolism. Existing data does not allow to form an unambiguous conclusion about the equivalence of DOACs and VKAs for LVT resolution. Large randomised clinical trials are needed to determine efficacy and safety of such treatment in these patients.

Key words: vitamin K antagonists, warfarin, anticoagulants, left ventricular thrombosis, direct oral anticoagulants, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, myocardial infarction, cardiomyopathy.

For citation: Aga A.D., Sokolova A.A., Napalkov D.A. Left Ventricular Thrombosis: Current Perspective and Use of Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):727-733. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-10.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alexandra.aga99@gmail.com

Введение

Наличие тромба в полости левого желудочка (ЛЖ) является серьезным фактором риска для развития инсульта и системных эмболий. Несмотря на очевидную угрозу такого состояния, ведение пациентов с этим потенциально фатальным осложнением отражено в современных рекомендациях недостаточно [1,2]. Множество исследователей подчеркивают, что доказатель-

ная база, на которой основаны схемы диагностики и лечения, является устаревшей или вообще отсутствует, в то время как широкое внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при лечении острого коронарного синдрома отразилось и на частоте выявляемого тромбоза ЛЖ. Так, F. Nabash и соавт. отмечают, что распространенность тромбоза ЛЖ в эпоху ЧКВ снизилась с 33% до 10% по сравнению с данными, полученными до повсеместного внедрения этой методики [3].

Received/Поступила: 17.06.2022

Accepted/Принята в печать: 30.08.2022

Диагностика

Определённую сложность вносит наличие, как минимум, трех различных по чувствительности и специфичности методов – трансторакальной эхокардиографии, чреспищеводной эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Так, в крупном мета-анализе А.А. Robinson и соавт. частота постинфарктного тромбоза ЛЖ при эхокардиографической диагностике составила 3% [4]. В проспективном когортном исследовании J. Pöss и соавт. тромбоз ЛЖ выявлялся у 3,5% пациентов при проведении МРТ сердца с контрастированием [5]. При этом МРТ сердца с отсроченным контрастированием считается наиболее эффективным методом диагностики, обладающим 88%-й и 99%-й чувствительностью [6,7]. Считается, что МРТ сердца с отсроченным контрастированием позволяет обнаружить до 1/3 тромбов, не найденных при проведении эхокардиографии [8]. Из-за схожести при визуализации дифференциальную диагностику тромбоза ЛЖ следует производить с вегетациями при инфекционном эндокардите, опухолями сердца – как доброкачественными, так и злокачественными и метастазами [9].

Этиология

Инфаркт миокарда

В патофизиологической основе развития тромбоза ЛЖ лежит создание в полости левого желудочка условий триады Вирхова: стаза крови, эндотелиального повреждения и гиперкоагуляции. Наиболее часто тромбоз ЛЖ встречается в качестве осложнения инфаркта миокарда (ИМ), в частности, при поражении передней стенки ЛЖ с инфаркт-ассоциированной передней нисходящей артерией [8]. Исследователями неоднократно отмечалось, что именно такая локализация повреждения миокарда связана с повышенным риском формирования тромба [4-6]. Помимо самой зоны инфаркта, триггером развития данного осложнения могут послужить акинез или дискинез верхушки ЛЖ, аневризма ЛЖ и обширный размер некроза. Имеющаяся дисфункция сердечной мышцы может значительно увеличить вероятность формирования тромба в полости ЛЖ при остром ИМ: так, у пациентов со сниженной фракцией выброса частота тромбоза может достигать 17,8% [6]. По данным A.I. Lemaître и соавт., степень выраженности сердечной недостаточности может непосредственно влиять на возникновение тромбоза ЛЖ, а повышение уровня натрийуретических пептидов служить фактором риска его развития [10].

Кардиомиопатии

Тромб в полости ЛЖ может формироваться и при других заболеваниях миокарда, например, у пациентов практически со всеми видами кардиомиопатий: как первичных (гипертрофическая, дилатационная, Тако-

цубо, некомпактный миокард) так и вторичных (ишемическая, при гипертиреозе, лекарственно индуцированная, при миодистрофии). Для гипертрофической кардиомиопатии наиболее характерен тромбоз левого предсердия в связи с частым развитием фибрилляции предсердий, но в редких случаях наблюдается тромбоз ЛЖ [11]. При гипертрофической кардиомиопатии на молекулярном и клеточном уровне происходят процессы, приводящие к фиброзу и ремоделированию миокарда, развитию воспаления и микрососудистого тромбоза [12]. Нельзя исключить, что все это может вносить свой вклад в патогенез тромбоза ЛЖ у таких пациентов. Возникающая при кардиомиопатии Такоцубо дисфункция желудочков сердца примерно в 3% случаев приводит к образованию в них тромбов, при этом характерны тромбы в области верхушки, которые могут формироваться в период первых суток от начала заболевания вплоть до 5 нед спустя [13-15]. В качестве факторов риска исследователи выделяют апикальную форму кардиомиопатии Такоцубо, наличие тяжелой систолической дисфункции ЛЖ и лейкоцитоза [14]. У пациентов с некомпактным миокардом существует высокий риск развития тромбозов и тромбоземблических осложнений, особенно в условиях имеющейся систолической дисфункции. В таких случаях необходимо рассмотреть назначение длительной пероральной антикоагулянтной терапии [14, 15]. При ишемической дилатационной кардиомиопатии размер полости ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, максимальная площадь ушка левого предсердия и отсутствие антитромботической терапии, по-видимому, могут являться независимыми предикторами развития тромбоза [18].

Новая коронавирусная инфекция

Новый коронавирус SARS-CoV-2 имеет множество точек приложения. Помимо поражения органов дыхания, он затрагивает пищеварительную, эндокринную, нервную и, в том числе, сердечно-сосудистую системы. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) развивается целый спектр заболеваний – ИМ, перикардит, миокардит, аритмии, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, а также системные тромбоземболии и тромбозы [19-24]. Исследователи также сообщают о формировании тромбов в полости ЛЖ у таких пациентов. Fenton M. и соавт. описывают 82-летнего пациента с COVID-19 и развившимся на его фоне ИМ с подъемом ST, осложнившимся тромбозом ЛЖ. В качестве непосредственной причины отмечается вклад прокоагулянтного состояния, в основе которого могли лежать характерные для COVID-19 тяжелое воспаление, цитокиновый шторм и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [25]. Обоснованность такого предположения прослеживается на примере клинических случаев, где у па-

циентов не имелось триггеров к развитию и отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. В статье O. Materna и соавт. описан случай множественного тромбоза полости ЛЖ у 17-летнего пациента, не имевшего наследственной тромбофилии, с легким течением COVID-19 [26].

Стандарты лечения

Принятым стандартом лечения постинфарктного тромбоза ЛЖ являются оральные антикоагулянты, которые назначаются на срок от 3 до 6 мес под регулярным эхокардиографическим контролем, при этом препаратами выбора являются антагонисты витамина К (АВК) [1, 27]. Эксперты American College of Chest Physicians рекомендуют использовать варфарин (целевое МНО 2,0-3,0), где продолжительность приема которого определяется выбранной тактикой реваскуляризации [28]. Отмечается, что данная терапия основана на ограниченной доказательной базе, включающей нерандомизированные клинические исследования [3]. Определённую сложность вызывают особенности применения АВК – необходимость постоянного контроля МНО и корректировки дозы, непредсказуемость фармакокинетики и множество лекарственных взаимодействий. Этих недостатков ли-

шены прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые постепенно завоевывают свою нишу, став альтернативой привычным антагонистам витамина К при фибрилляции предсердий, тромбозе глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Все больше исследований проводится с целью изучения возможности применения ПОАК при тромбозе ЛЖ (табл. 1).

Возможности применения ПОАК при тромбозе ЛЖ

Результаты РКИ

На данный момент по теме использования ПОАК при тромбозе ЛЖ и сравнению их с АВК, опубликовано 3 рандомизированных исследования [29-31]. Наиболее крупное из них No-LVT включало 79 пациентов старше 18 лет с впервые выявленным методом трансторакальной эхокардиографии тромбозом ЛЖ [29]. Терапия ривароксабаном 20 мг/сут (n=39) не уступила по эффективности варфарину (n=40), при этом отмечалась более быстрая резолуция тромба к первому месяцу наблюдения (отношение шансов 2,813; p=0,03). В исследование R. Alcalai и соавт. были включены пациенты, у которых в течение 14 дней после острого ИМ с помощью трансторакальной эхокардиографии был вы-

Table 1. Studies that have investigated the use of DOACs in the treatment of left ventricular thrombosis

Таблица 1. Исследования, в которых изучалось применение ПОАК при лечении тромбоза левого желудочка

Автор, год [ссылка]	Дизайн исследования, количество пациентов (n)	Группы (n)	Срок наблюдения	Результаты, n (%)
Abdelnabi M. и соавт. (2020) [29]	Открытое рандомизированное многоцентровое (n=79)	АВК: варфарин (n=40) ПОАК: ривароксабан 20 мг/сут (n=39)	1, 3, 6 мес	АВК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 1 мес – 19/40 (47,5%); 3 мес – 27/40 (67,5%); 6 мес 32/40 (80,0%) Инсульт: 4 (10,0%). Системная эмболия: 2 (5,0%) ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 1 мес – 28/39 (71,8%); 3 мес – 30/39 (76,9%); 6 мес – 34/39 (87,2%) Инсульт: 0. Системная эмболия: 0
Alcalai R. и соавт. (2020) [30]	Открытое рандомизированное многоцентровое (n=33)	АВК: варфарин (n=15) ПОАК: аликсабан 5 мг и 2,5 мг/сут (n=18)	3 мес	АВК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 14/15 (93%) Крупное кровотечение: 2 (13%). Инсульт: 1 (6%). Смерть: 0 ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 16/17 (94%) Крупное кровотечение: 0. Инсульт: 0. Смерть: 1 (5%)
Ali Z. и соавт. (2020) [44]	Одноцентровое ретроспективное (n=92)	АВК: варфарин (n=60) ПОАК (n=32): ривароксабан (n=18), аликсабан (n=13), дабигатран (n=1)	1 год	АВК: Геморрагический инсульт: 2 Ишемический инсульт: 7 Периферическая эмболия: 5 Полная резолуция тромба ЛЖ: 37 (62%) ПОАК: Ишемический инсульт: 2 Полная резолуция тромба ЛЖ: 18 (53%)
Bahmaid R.A. и соавт. (2019) [63]	Серия клинических случаев (n=7)	ПОАК (n=7): ривароксабан (n=6), дабигатран (n=1)	10,3 мес	Резолуция тромба ЛЖ: 7 (100%)
Bass M.E. и соавт. (2021) [32]	Многоцентровое ретроспективное (n=949)	АВК: варфарин (n=769) ПОАК (n=180): аликсабан (n=79), ривароксабан (n=77), дабигатран (n=29)	90 дней	АВК: Тромбоэмболический инсульт: 90 (11,7%) Инсульт + системная эмболия: 254 (33%) ПОАК: Тромбоэмболический инсульт: 14 (7,8%) Инсульт + системная эмболия: 55 (30,6%)
Cochran J.M. и соавт. (2020) [33]	Многоцентровое ретроспективное (n=73)	АВК: варфарин (n=59) ПОАК (n=14)	1, 6, 12 мес	АВК: Кровотечения: 8 (13,6%). Инсульт: 9 (15,3%) ОКС: 2 (3,4%). Смерть: 2 (3,4%). Резолуция тромба: 12 (85,7%) ПОАК: Кровотечения: 2 (14,3%). Инсульт: 0 ОКС: 1 (7,1%). Смерть: 1 (7,1%). Резолуция тромба: 45 (76,3%)

Use of DOAC in LV thrombus
ПОАК при тромбозе ЛЖ

Автор, год [ссылка]	Дизайн исследования, количество пациентов (n)	Группы (n)	Срок наблюдения	Результаты, n (%)
Daher J. и соавт. (2020) [34]	Одноцентровое ретроспективное (n=59)	АВК (n=42): варфарин (n=14), аценокумарол (n=12), флуиндион (n=16) ПОАК (n=17): аликсабан (n=12), ривароксабан (n=4), дабигатран (n=1)	3 мес	АВК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 30 (71,5%) ПОАК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 12 (70,6%)
Durrer-Ariyakuddy K. и соавт. (2019) [35]	Многоцентровое ретроспективное (n=53)	АВК (n=33) ПОАК (n=20)	Медиана 20 (6-35) мес	АВК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 19 (57,5%). Смерть: 2 (6%) ПОАК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 9 (45%). Смерть: 1 (5%)
Gama F. и соавт. (2019) [36]	Одноцентровое ретроспективное (n=66)	АВК (n=53) ПОАК (n=13)	-	АВК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 31 (59,6%) ПОАК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 11 (91,7%)
Guddeti R.R. и соавт. (2020) [37]	Многоцентровое ретроспективное (n=99)	АВК: варфарин (n=80) ПОАК (n=19): аликсабан (n=15), ривароксабан (n=2), дабигатран (n=2)	10,4±3,4 мес	АВК: Инсульт: 2. Кровотечение: 4. Полная резольюция тромба: 81% ПОАК: Инсульт: 0. Кровотечение: 1. Полная резольюция тромба: 80%
Iqbal H. и соавт. (2020) [38]	Одноцентровое ретроспективное (n=84)	АВК: варфарин (n=62) ПОАК (n=22): ривароксабан (n=13), аликсабан (n=8), дабигатран (n=1)	3,0±1,4 года	АВК: Инсульт: 1 (2%) Клинически значимое кровотечение: 6 (10%) Полная резольюция тромба: 42/55 (76,4%) ПОАК: Инсульт: 0. Клинически значимое кровотечение: 0 Полная резольюция тромба: 13/20 (55%)
Jaidka A. и соавт. (2018) [39]	Многоцентровое ретроспективное (n=49)	АВК: варфарин (n=37) ПОАК (n=12)	6 мес	АВК: Эмболии: 2 (5,4%). Крупные кровотечения: 0 Мелкие кровотечения: 6 (16,2%) Резольюция тромба 18/21 (69,2%) ПОАК: Эмболии: 0. Крупные кровотечения: 1 (8,3%). Мелкие кровотечения: 2 (16,7%) Резольюция тромба 8/9 (88,9%)
Jones D.A. и соавт. (2020) [43]	Одноцентровое проспективное (n=101)	АВК: варфарин (n=60) ПОАК (n=41): ривароксабан (n=24), аликсабан (n=15), эдоксабан (n=2)	2,2 года	АВК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 64,4% Клинически значимое кровотечение: 6,7% Системные тромбоземболии: 5% ПОАК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 82% Клинически значимое кровотечение: 0% Системные тромбоземболии: 2,4%
Lim C.W. и соавт. (2019) [56]	Одноцентровое ретроспективное (n=23)	АВК: варфарин (n=18) ПОАК (n=5): дабигатран (n=3), ривароксабан (n=2)	3 мес	АВК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 3 ПОАК: Полная резольюция тромба ЛЖ: 1
Robinson A.A. и соавт. (2020) [55]	Многоцентровое ретроспективное (n=421)	АВК: варфарин (n=300) ПОАК (n=185): аликсабан (n=141), ривароксабан (n=46), дабигатран (n=9)	Медиана 351 день	АВК: Системная эмболия: 14. Смерть: 32. Кровотечение: 19 ПОАК: Системная эмболия: 17. Смерть: 14. Кровотечение: 8
Shokr M. и соавт. (2018) [64]	Серия клинических случаев (n=8)	ПОАК (n=8): аликсабан (n=4), ривароксабан (n=4)	Среднее 4,75 мес	ПОАК: Резольюция тромба ЛЖ: 8 (100%)
Smetana K.S. и соавт. (2017) [65]	Серия клинических случаев (n=10)	ПОАК (n=10): ривароксабан (n=7), аликсабан (n=3)	2 года	ПОАК: Резольюция тромба ЛЖ (3 мес.): 2(20%) Резольюция тромба ЛЖ (2 года): 5/6 (83%) Кровотечение: 1 (16%)
Verma V. и соавт. (2019) [66]	Серия клинических случаев (n=15)	ПОАК: дабигатран (n=15)	1, 3, 6 мес	ПОАК: Резольюция к 3 месяцам наблюдения: 93% Желудочно-кишечное кровотечение: 1
Willeford A. и соавт. (2020) [40]	Многоцентровое ретроспективное (n=151)	АВК: варфарин (n=129) ПОАК (n=22): ривароксабан (n=18), аликсабан (n=4)	12 мес	АВК: Персистенция тромба ЛЖ: 62 (48,1%). Инсульт: 7 (5,4%). Системная эмболия: 1 (0,8%). Переливание крови: 4 (3,1%). Геморрагический инсульт: 1 (0,8%) ПОАК: Персистенция тромба ЛЖ: 9 (40,9%). Инсульт: 0 Системная эмболия: 0. Переливание крови: 1 (4,5%). Геморрагический инсульт: 0

Автор, год [ссылка]	Дизайн исследования, количество пациентов (n)	Группы (n)	Срок наблюдения	Результаты, n (%)
Xu Z. и соавт. (2021) [41]	Одноцентровое ретроспективное (n=87)	ABK: варфарин (n=62) ПОАК (n=25): ривароксабан 20 мг (n=8), 15 мг (n=6), 10 мг (n=2) дабигатран 150 мг (n=6), 110 мг (n=3)	2,37±2,1 лет	ABK: Резолюция тромба ЛЖ: 46 (74,2%). Инсульт: 3 (4,8%) Системная эмболия: 1 (1,6%). Кровотечение: 2 (3,2%) Смерть: 3 (4,8%) ПОАК: Резолюция тромба ЛЖ: 19 (76%). Инсульт: 1 (4%) Системная эмболия: 0. Кровотечение: 1 (4%). Смерть: 2 (8%)
Yunis A. и соавт. (2020) [42]	Многоцентровое ретроспективное (n=264)	ABK: варфарин (n=200) ПОАК (n=64)	2 года	ABK: Резолюция тромба ЛЖ: 100%. Кровотечение: 5% Инсульт: 17%. Системная эмболия: 23%. Выживаемость: 81% ПОАК: Резолюция тромба ЛЖ: 97%. Кровотечение: 8%. Инсульт: 15%. Системная эмболия: 20%. Выживаемость: 79%

ABK – антагонисты витамина К, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ЛЖ – левый желудочек, ОКС – острый коронарный синдром

явлен тромбоз ЛЖ. Аписабан 5 или 2,5 мг 2 р/сут (n=18) не уступил варфарину (n=17) по конечным точкам в виде тромбоза и размера тромба, кровотечений, инсультов и системных эмболий, повторных госпитализаций и общей смертности при сроке наблюдения 3 мес. Isa W.Y. и соавт. также сравнили эффективность аписабана 5 мг или 2,5 мг 2 р/сут (n=14) с варфарином (n=13). Критериями включения были: возраст от 18 до 80 лет, сердечная недостаточность с впервые выявленным на трансторакальной эхокардиографии тромбозом ЛЖ и балл по шкале HAS-BLED <3. В группе аписабана уменьшение объема тромба на протяжении первых 6 нед наблюдения происходило быстрее, к 12-й неделе различий по средней редукции тромба в обеих группах выявлено не было (p=0,816).

Результаты наблюдательных исследований

Большинство исследований по сравнению ПОАК и ABK – наблюдательные, ретроспективные, обладающие ограниченным уровнем доказательности. Наиболее крупное из них включало 949 пациентов, получавших в 90-дневный период с момента постановки диагноза «тромбоз ЛЖ» любой препарат из группы ПОАК или варфарин. За конечные точки исследователи взяли частоту тромбоэмболических осложнений (варфарин 33,0%, ПОАК 30,6%, p=0,53) и кровотечений (варфарин 10,9%, ПОАК 7,8%, p=0,40), статистически значимой разницы между двумя группами показано не было [32]. Об отсутствии различий при сравнении ABK и ПОАК сообщает много авторов, публикующих статьи по проведению когортных исследований [33-42]. Jones D.A. и соавт. наблюдали 101 пациента с постинфарктным тромбозом ЛЖ, обнаруженным при помощи трансторакальной эхокардиографии или МРТ сердца. В первичной точке по резолюции тромба ПОАК показали свое преимущество перед варфарином (82,0% против 64,4%, p=0,0018). Клинически значимые кровотечения в группе пациентов, принимавших ПОАК, не были зарегистрированы, а в группе варфарина их частота составила 6,7% (p=0,03) [43]. В ретроспективное исследование Z. Ali и соавт. были включе-

ны пациенты со следующими причинами тромбоза ЛЖ: хроническая ишемическая кардиомиопатия (58%), неишемическая кардиомиопатия (23%), острый ИМ (15%) и кардиомиопатия Такоцубо (3%). В течение первого месяца наблюдения резолюция тромба в группе ПОАК наступала раньше (p<0,00001). Результаты комбинированной конечной точки по инсульту и периферической эмболии также показали превосходство ПОАК над варфарином (p=0,0001) [44]. По данным большого числа мета-анализов и систематических обзоров, ПОАК не уступают ABK по эффективности и безопасности при тромбозе ЛЖ и могут служить им достойной альтернативой [45-51]. Стоит отметить, что из-за ограниченного количества статей и рандомизированных исследований встречаются мета-анализы с противоречивыми выводами. По данным Н.К. Abdelaziz и соавт., риск системной эмболии при использовании ПОАК оказался выше, чем на терапии ABK [52]. При этом F. Michael и соавт. отмечают, что прием ПОАК ассоциирован со снижением риска инсульта без увеличения риска кровотечений [48]. Похожий вывод получен в обзоре R. Chen и соавт. [51] и мета-анализе K. Kido и соавт. [52] – у пациентов, принимающих ПОАК ниже частота клинически значимых кровотечений. Несмотря на обнадеживающие данные, существуют также сообщения о возможной недостаточной эффективности и безопасности ПОАК в качестве терапии при тромбозе ЛЖ. В крупное многоцентровое ретроспективное исследование A.A. Robinson и соавт. было включено 421 пациент с установленным методом трансторакальной эхокардиографии тромбозом ЛЖ, находившихся на антикоагулянтной терапии. По сравнению с варфарином, терапия ПОАК значительно повышала риск развития инсульта и системных эмболий (отношение рисков 2,71; 95% доверительный интервал 1,31-5,57; p=0,01). Тем не менее, исследователи отмечают, что выбор антикоагулянтной стратегии не влиял на смертность. Стоит отметить, что среди ограничений исследования авторы указывают отсутствие контроля приверженности пациентов к лечению при приеме ПОАК и мониторинга показателя TTR (Time in

Therapeutic Range) при приеме варфарина [55]. Результаты небольшого ретроспективного исследования C.W. Lim и соавт. не позволили авторам сделать вывод о схожей эффективности варфарина и ПОАК: из 4 случаев резольции тромба, 3 произошли на фоне приема варфарина [56]. Degheim G. и соавт. описывают формирование у пациента, находившегося на непрерывной терапии ривароксабаном, апикального тромба ЛЖ с последующим развитием инсульта [57]. Моеу М.У.У. и соавт. сообщают о рецидивирующем кардиоэмболическом инсульте у пациента с тромбом ЛЖ, находившимся на терапии дабигатраном, однако необходимо отметить наличие у пациента отягощенного анамнеза и плохой приверженности к терапии [58].

Возможности применения ПОАК при кардиомиопатиях

Данные об эффективности ПОАК при тромбозе ЛЖ на фоне кардиомиопатии ограничиваются отдельными клиническими случаями. Кауа А. и соавт. [57] и В. Каку и соавт. [58] продемонстрировали резольцию тромба у больных с гипертрофической кардиомиопатией при применении апиксабана и дабигатрана соответственно. Elikowski W. и соавт. описали полное исчезновение множественного тромбоза ЛЖ у больного с дилатационной кардиомиопатией на фоне приема апиксабана в течение недели [61]. Sun H. и соавт. сообщают об успешном применении низкой дозы ривароксабана 10 мг/сут для лечения тромбоза ЛЖ при некомпактном миокарде [62].

Заключение

Несмотря на большой объем имеющихся на сегодняшний день обнадеживающих данных, сформировать однозначный вывод о взаимозаменяемости АВК и ПОАК при лечении тромбоза ЛЖ нельзя. Разнородность

полученных исследователями выводов может быть связана со множеством факторов. Во-первых, в подавляющем большинстве исследований проводилось сравнение группы, где применялся варфарин, с группой, принимавшей различные ПОАК. Хотя по ранее зарегистрированным показаниям ПОАК могут применяться без каких-либо предпочтений, мы не можем утверждать то же самое в случае тромбоза ЛЖ. Во-вторых, во многие исследования были включены пациенты с различными причинами возникновения тромба, либо причина не указывалась вовсе. Разница в патогенезе заболевания в исследуемых группах может влиять на эффективность лечения. В том числе влияние может оказывать антитромбоцитарная терапия, которую принимают пациенты, перенесшие ИМ. Также стоит отметить, что для эффективного терапевтического эффекта АВК необходимо длительное нахождение пациента в целевом диапазоне МНО, поэтому оценка достоверности результатов, особенно в ретроспективных исследованиях, может быть затруднительна. Аналогично, для достижения необходимого антикоагулянтного состояния при терапии ПОАК, должны быть использованы корректные дозы препаратов. Однако не во всех исследованиях можно найти указание на применявшиеся дозы, а при использовании сниженных доз не всегда объясняются причины такого решения. Важно заметить, что изучаемые когорты сильно различались по возрасту, сопутствующим заболеваниям, лабораторным показателям и многим другим клиническим характеристикам. Существует большая необходимость в проведении масштабных РКИ для окончательного решения вопроса об эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с тромбозом ЛЖ.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Kropacheva ES. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Atherothrombosis*. 2020;(1):134-52 (In Russ.) [Кропачева Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении. *Атеротромбоз*. 2020;(1):134-52.] DOI:10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.
- Habash F, Vallurupalli S. Challenges in management of left ventricular thrombus. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):203-13. DOI:10.1177/1753944717711139.
- Robinson AA, Jain A, Gentry M, McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:554-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.07.069.
- Pöss J, Desch S, Eitel C, et al. Left Ventricular Thrombus Formation After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Insights From a Cardiac Magnetic Resonance Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(10):e003417. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.115.003417.
- Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart*. 2012;98(23):1743-9. DOI:10.1136/heartjnl-2012-301962.
- Roifman I, Connelly KA, Wright GA, Wijesundera HC. Echocardiography vs. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Left Ventricular Thrombus: A Systematic Review. *Can J Cardiol*. 2015;31(6):785-91. DOI:10.1016/j.cjca.2015.01.011.
- Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. A Novel Imaging Algorithm for Post Myocardial Infarction Left Ventricular Thrombus – Regional LV Function on Echocardiography as a Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):505-15. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.06.017.
- Dinesh Kumar US, Shetty SP, Sujay KR, Wali M. Left ventricular mass: A tumor or a thrombus diagnostic dilemma. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(4):728-32. DOI:10.4103/0971-9784.191551.
- Lemaître AI, Picard F, Maurin V et al. Clinical profile and midterm prognosis of left ventricular thrombus in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1333-41. DOI:10.1002/ehf2.13211.
- Hamada M. Left Ventricular Thrombus in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2019;58(4):465-7. DOI:10.2169/internalmedicine.1646-18.
- Becker RC, Owens AP, Sadayappan S. Tissue-Level Inflammation and Ventricular Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):177-83. DOI:10.1007/s11239-019-02026-1.
- Herath HMMTB, Pahalagamage SP, Lindsay LC, et al. Takotsubo cardiomyopathy complicated with apical thrombus formation on first day of the illness: a case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):176. DOI:10.1186/s12872-017-0616-0.
- Ding KJ, Cammann VL, Szawan KA, et al. Intraventricular Thrombus Formation and Embolism in Takotsubo Syndrome: Insights From the International Takotsubo Registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):279-87. DOI:10.1161/ATVBAHA.119.313491.
- Shilova AS, Shmotkina AO, Yafarova AA, Gilyarov MY. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):598-604 (In Russ.) [Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: совре-

- менные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. 2018;14(4):598-604. DOI:10.20996/1819-6446-201814-4-598-604.
16. Chimenti C, Lavalle C, Magnocavallo M, et al. A proposed strategy for anticoagulation therapy in noncompaction cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2021;9(1):241-50. DOI:10.1002/ehf2.13694.
17. Pitta S, Thatai D, Afonso L. Thromboembolic complications of left ventricular noncompaction: case report and brief review of the literature. J Clin Ultrasound JCU. 2007;35(8):465-8. DOI:10.1002/jcu.20349.
18. Bakalli A, Georgievska-Ismael L, Kocinaj D, et al. Left ventricular and left atrial thrombi in sinus rhythm patients with dilated ischemic cardiomyopathy. Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg. 2012;66(3):155-8. DOI:10.5455/medarh.2012.66.155-158.
19. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. Blood. 2020;136(4):381-3. DOI:10.1182/blood.202007335.
20. Giustino G, Pinney SP, Lala A, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23. DOI:10.1016/j.jacc.2020.08.059.
21. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. J Am Coll Cardiol. 2020;76(5):533-46. DOI:10.1016/j.jacc.2020.06.007.
22. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):543-58. DOI:10.1038/s41569-020-0413-9.
23. Diaz-Arocutipa C, Torres-Valencia J, Saucedo-Chinchay J, Cuevas C. ST-segment elevation in patients with COVID-19: a systematic review. J Thromb Thrombolysis. 2021;52(3):738-45. DOI:10.1007/s11239-021-02411-9.
24. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. J Hum Hypertens. 2021;35(1):4-11. DOI:10.1038/s41371-020-0387-4.
25. Fenton M, Siddavaram S, Sugihara C, Husain S. Lessons of the month 3: ST-elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus formation: an arterial thrombotic complication of severe COVID-19 infection. Clin Med Lond Engl. 2020;20(4):437-9. DOI:10.7861/clinmed.2020-0266.
26. Materna O, Koubský K, Pádr R, Janoušek J. Major left ventricular thrombi in an adolescent with COVID-19-associated inflammatory syndrome. Eur Heart J. 2021;42(33):3207. DOI:10.1093/eurheartj/ehab165.
27. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):e78-140. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
28. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S-47S. DOI:10.1378/chest.141253.
29. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, et al. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1590-2. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.049.
30. Alcalai R, Butnaru A, Moravsky G, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Left Ventricular Thrombus. A Prospective Multicenter Randomized Clinical Trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8(7):660-7. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab057.
31. Isa WY W, Wong N, Mohamed Yusof AK, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Left Ventricular Thrombus: A Pilot Prospective Randomized Open Blinded Study Investigating Size Reduction or Resolution of Left Ventricular Thrombus. J Clin Prev Cardiol. 2020;9(4):150-4. DOI:10.4103/JCPC.JCPC_41_20.
32. Bass ME, Kiser TH, Page RL, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin for the treatment of left ventricular thrombus. J Thromb Thrombolysis. 2021;52(2):517-22. DOI:10.1007/s11239-020-02371-6.
33. Cochran JM, Jia X, Kaczmarek J, et al. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: A Retrospective, Multicenter Study and Meta-Analysis of Existing Data. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021;26(2):173-8. DOI:10.1177/1074248420967644.
34. Daher J, Da Costa A, Hilaire C, et al. Management of Left Ventricular Thrombi with Direct Oral Anticoagulants: Retrospective Comparative Study with Vitamin K Antagonists. Clin Drug Investig. 2020;40(4):343-53. DOI:10.1007/s40261-020-00898-3.
35. Durrer-Ariyukduy K, Moccetti F, Stämpfli S. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for treatment of left ventricular thrombus – insights from multicenter registry. Cardiovasc Med. 2019;22:P27. DOI:10.4414/cvm.2019.02052.
36. Gama F, Freitas P, Tabulo M, et al. Direct oral anticoagulants are an effective therapy for left ventricular thrombus formation. Eur Heart J. 2019;40(Suppl_1):ehz747.0118. DOI:10.1093/eurheartj/ehz747.0118.
37. Guddeti RR, Anwar M, Walters RW, et al. Treatment of Left Ventricular Thrombus With Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Observational Study. Am J Med. 2020;133(12):1488-91. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.05.025.
38. Iqbal H, Straw S, Craven TP, et al. Direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonist for the management of left ventricular thrombus. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2032-41. DOI:10.1002/ehf2.12718.
39. Jaidka A, Zhu T, Lavi S, Johri A. Treatment of left ventricular thrombus using warfarin versus direct oral anticoagulants following anterior myocardial infarction Can J Cardiol. 2018;34(10):S143. DOI:10.1016/j.cjca.2018.07.194.
40. Willeford A, Zhu W, Stevens C, Thomas IC. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Left Ventricular Thrombus. Ann Pharmacother. 2021;55(7):839-45. DOI:10.1177/1060028020975111.
41. Xu Z, Li X, Li X, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus. Ann Palliat Med. 2021;10(9):9427-34. DOI:10.21037/apm-21-1683.
42. Yunis A, Seese L, Stearns B, et al. Direct oral anticoagulants are effective therapy in treating left ventricular thrombi. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):948. DOI:10.1016/j.jacc.2020.07.078.
43. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, et al. The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(5):398-404. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab096.
44. Ali Z, Isom N, Dalia T, et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. Thromb J. 2020;18:29. DOI:10.1186/s12959-020-00242-x.
45. Saleh Y, Al-Abcha A, Abdelkarim O, et al. Meta-Analysis Investigating the Role of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in the Treatment of Left Ventricular Thrombi. Am J Cardiol. 2021;150:126-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2021.03.032.
46. Saleiro C, Lopes J, De Campos D, et al. Left Ventricular Thrombus Therapy With Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021;26(3):233-43. DOI:10.1177/1074248420977567.
47. Li S, Deng Y, Tong Y, et al. Assessment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the management of left ventricular thrombus. Clin Cardiol. 2021;44(6):754-60. DOI:10.1002/clc.23553.
48. Michael F, Natt N, Shurrab M. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Left Ventricular Thrombi: A Systematic Review and Meta-analysis. CJC Open. 2021;3(9):1169-81. DOI:10.1016/j.cjco.2021.04.007.
49. Trongsak A, Thangjui S, Kewcharoen J, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Acta Cardiol. 2021;76(9):933-42. DOI:10.1080/00015385.2020.1858538.
50. Kajj M, Shokr M, Ramappa P. Use of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: Systematic Review of Current Literature. Am J Ther. 2020;27(6):e584-90. DOI:10.1097/MJT.0000000000000937.
51. Tomasoni D, Sciatti E, Bonelli A, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Left Ventricular Thrombus-A New Indication? A Meta-summary of Case Reports. J Cardiovasc Pharmacol. 2020;75(6):530-4. DOI:10.1097/FJC.0000000000000826.
52. Abdelaziz HK, Megaly M, Debski M, et al. Meta-Analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants to Vitamin K Antagonists for The Management of Left Ventricular Thrombus. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2021;19(5):427-32. DOI:10.1080/14779072.2021.1915134.
53. Chen R, Zhou J, Liu C, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Intern Med. 2021;131(5):429-38. DOI:10.20452/pamw.15923.
54. Kido K, Ghaffar YA, Lee JC, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. PLoS One. 2021;16(6):e0252549. DOI:10.1371/journal.pone.0252549.
55. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. JAMA Cardiol. 2020;5(6):685-92. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0652.
56. Lim CW, Mamat RM, Hishammuddin IA, et al. Left Ventricular Thrombus: Patient Characteristics and Treatment from a Single Tertiary Centre's Experience. Int J Cardiol. 2019;297:20-1. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.11.056.
57. Degheim G, Berry A, Zughab M. Off label use of direct oral anticoagulants for left ventricular thrombus. Is it appropriate? Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(5):98-101.
58. Moey MY, Tomdio AN, Achike O, Kabirdas D. Large Left Ventricular Thrombus as a Cause of Recurrent Cardioembolic Stroke While on Dabigatran. CASE Cardiovasc Imaging Case Rep. 2018;2(5):222-4. DOI:10.1016/j.case.2018.04.008.
59. Kaya A, Hayiroglu MI, Keskin M, et al. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir. 2016;44(4):335-7. DOI:10.5543/tkda.2015.68054.
60. Kaku B. Intra-cardiac thrombus resolution after anti-coagulation therapy with dabigatran in a patient with mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a case report. J Med Case Reports. 2013;7:238. DOI:10.1186/1752-1947-7-238.
61. Elkowski W, Malek-Elkowska M, Fertala N, et al. Fast apixaban-related resolution of left ventricular thrombi in a patient with dilated cardiomyopathy. Pol Merkuriusz Lek. 2018;44(259):19-22.
62. Sun H, Zhao Q, Wang Y, et al. Daily 10mg rivaroxaban as a therapy for ventricular thrombus related to left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Medicine (Baltimore). 2018;97(4):e9670. DOI:10.1097/MD.00000000000009670.
63. Bahmaid RA, Ammar S, Al-Subaie S, et al. Efficacy of direct oral anticoagulants on the resolution of left ventricular thrombus—A case series and literature review. JRSM Cardiovasc Dis. 2019;8:2048004019839548. DOI:10.1177/2048004019839548.
64. Shokr M, Ahmed A, Abubakar H, et al. Use of direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombi: A tertiary center experience and review of the literature. Clin Case Rep. 2018;7(1):135-42. DOI:10.1002/ccr3.1917.
65. Smetana KS, Dunne J, Parrott K, et al. Oral factor Xa inhibitors for the treatment of left ventricular thrombus: a case series. J Thromb Thrombolysis. 2017;44(4):519-24. DOI:10.1007/s11239-017-1560-7.
66. Verma B, Singh A, Kumar M. Use of dabigatran for treatment of left ventricular thrombus: A tertiary care center experience. J Fam Med Prim Care. 2019;8(8):2656-60. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_459_19.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ага Александра Дмитриевна [Alexandra D. Aga]
ORCID 0000-0002-9399-407X

Соколова Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Sokolova]
ORCID 0000-0001-5938-8917

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]
ORCID 0000-0001-6241-2711