

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Халимов Закир Захирович

**ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ
УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Мамчур Сергей Евгеньевич

Кемерово – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	12
1.1 Фибрилляция предсердий. Эпидемиология. Патогенез.....	12
1.2 Этиология и факторы риска фибрилляции предсердий.....	14
1.2.1 Фиброз.....	14
1.2.2 Окислительный стресс	15
1.2.3 Роль воспаления	16
1.2.4 Роль образа жизни.....	16
1.2.5 Связь с патологическими состояниями и заболеваниями.....	17
1.3 Катетерная абляция фибрилляции предсердий.....	19
1.4 Профилактика кардиоэмболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	22
1.5 Исключение ушка левого предсердия	24
1.5.1 Хирургическое исключение ушка левого предсердия для профилактики тромбоэмболических осложнений.....	26
1.5.2 Проблемы, связанные с эндоваскулярной окклюзией ушка левого предсердия.....	32
1.5.3 Рекомендации по медикаментозной терапии после эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия.....	36
1.6 Сравнение эндоваскулярной окклюзии и тораскопической ампутации ушка левого предсердия.....	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Общая структура клинического материала.....	38
2.2 Клинико-анамнестическая характеристика изучаемых групп.....	39
2.3 Дизайн исследования.....	49

2.4 Методы исследования.....	55
2.4.1 Электрокардиография.....	56
2.4.2 Суточное мониторирование ЭКГ.....	56
2.4.3 Эхокардиография.....	57
2.4.4 Чреспищеводная эхокардиография.....	58
2.4.5 Мультиспиральная компьютерная томография.....	67
2.5 Техника выполнения торакоскопической ампутации ушка левого предсердия.....	69
2.6 Методика выполнения эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия.....	71
2.7 Статистический анализ.....	80
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	81
3.1 Сравнительная характеристика эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	81
3.2 Сравнительный анализ окклюдеров различных моделей (Watchman, Amplatzer Amulet, Angioline).....	91
3.3 Сравнительный анализ 2D И 3D чреспищеводной эхокардиографии для подбора оптимального размера окклюдера.....	100
3.4 Сравнительный анализ хирургических методов изоляции ушка левого предсердия и приема стандартной антикоагулянтной терапии.....	110
3.5 Клинические случаи.....	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия фибрилляция предсердий (ФП) стала одной из важнейших проблем здравоохранения, а ее распространенность растет, благодаря более широким возможностям лечить хронические сердечные и несердечные заболевания, а также улучшенным возможностям диагностировать ФП [8, 63]. ФП остается наиболее распространенной аритмией, встречающаяся в общей популяции в 2 % случаев и ассоциированной с повышенным риском тромбоэмболических осложнений [7, 8, 24, 127].

Установлено, что ФП приводит к пятикратному, а по некоторым данным к шестикратному увеличению риска тромбоэмболических осложнений и инсульта и двукратному увеличению смертности среди пациентов [3, 103].

Традиционно для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам с ФП назначаются антикоагулянты. Многочисленные исследования показали, что лечение антикоагулянтами значительно снижает риск инсульта/системных эмболий, но при этом нередко сопровождается высоким риском геморрагических осложнений, которые в ряде случаев могут оказаться фатальными [1].

Более того, у части пациентов невозможно назначение антикоагулянтной терапии из-за наличия противопоказаний. Учитывая ключевую роль ушка левого предсердия (УЛП) в образовании и миграции тромбов у пациентов с ФП, хирургические или транскатетерные методы исключения УЛП становятся достойной альтернативой антикоагулянтной терапии и позволяют снизить риски тромбозов и предотвратить кардиоэмболические ишемические события у пациентов с ФП [8, 58]. В соответствии с международными клиническими руководствами, эндоваскулярную изоляцию УЛП рекомендуется выполнять пациентам с ФП и высоким риском инсульта, которым противопоказана антикоагулянтная терапия [1].

Повсеместное использование хирургических методов исключения УЛП не рекомендовано. На сегодняшний день существуют два метода для исключения УЛП – торакоскопическая ампутация и эндоваскулярная окклюзия УЛП [8]. Однако прямых исследований сравнения двух методик исключения УЛП практически не проводилось, а также существует крайне мало работ по сравнению эффективности и безопасности различных окклюдизирующих устройств между собой [8].

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в разработку темы внесли исследования зарубежных авторов. В России данной темой занимались последние несколько лет Симонян Г. Ю., Давтян К. В., Шугушев З. Х. [1, 11] Благодаря результатам работ отечественных и зарубежных исследователей были получены научно обоснованные сведения о роли эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, а также сравнение хирургических методов изоляции ушка левого предсердия (эндоваскулярной окклюзии) и традиционной терапии антикоагулянтами в профилактике тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с ФП. В отдельных работах выполнен анализ результатов мультиспиральной компьютерной томографии сердца с контрастированием в пред- и послеоперационной визуализации при эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия и анализ риска тромбообразования при неполном закрытии ушка левого предсердия. Однако данных работ и опыта эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия пока недостаточно. Метод имеет ограничения, требуется больше исследований по изучению эффективности и безопасности эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия для более широкого ее применения [1,11].

Гипотеза исследования

Эндоваскулярная и хирургическая окклюзия ушка левого предсердия по эффективности и безопасности не уступает медикаментозной терапии у

пациентов с фибрилляцией предсердий и крайне высоким риском кардиоэмболических событий.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность минимально инвазивной хирургической и эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и крайне высоким риском ишемических и геморрагических событий, а также повысить эффективность подбора окклюдизирующих устройств.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность минимально инвазивной хирургической (торакоскопической) и эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий и крайне высоким риском ишемических и геморрагических событий.

2. Сравнить технический успех, частоту интраоперационных осложнений, безопасность и эффективность в отношении профилактики тромбоэмболических событий имплантации различных окклюдеров в ушко левого предсердия – Watchman, Amplatzer Amulet и Angioline – у пациентов с фибрилляцией предсердий при 12-месячном проспективном наблюдении.

3. Сравнить эффективность методик подбора оптимального размера окклюдера в ушко левого предсердия, полученных интраоперационно с помощью двумерного и трехмерного чреспищеводного ультразвукового исследования.

4. Провести сравнительный анализ окклюзии ушка левого предсердия и приема антикоагулянтной терапии в отношении кардиоэмболических событий.

Научная новизна

Впервые в рамках одноцентрового проспективного 12-месячного исследования выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности торакоскопической и эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у

пациентов с фибрилляцией предсердий и крайне высоким риском ишемических и геморрагических событий. Впервые при прямом сравнении двух хирургических методик установлено, что эффективность и безопасность торакоскопической ампутации и эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия эквивалентны. Впервые установлено, что успешность процедуры, безопасность и эффективность различных окклюдизирующих устройств соизмеримы. Впервые установлено, что хирургические методы изоляции ушка левого предсердия сопоставимы по эффективности и безопасности с приемом стандартной антикоагулянтной терапии.

Впервые установлено, что наибольшее соответствие фактического размера окклюдера размеру устройства определяется по методике трехмерной чреспищеводной эхокардиографии, что позволяет по предложенной формуле рассчитать оптимальный размер устройства для каждого пациента.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана высокая эффективность и безопасность хирургических методов изоляции УЛП в отношении профилактики кардиоэмболических событий у пациентов с ФП с использованием новых методов расчета диаметра УЛП.

Показано, что имплантация окклюдеров сопровождалась невысокой частотой интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. Показано, что эффективность и безопасность торакоскопической ампутации и эндоваскулярной окклюзии УЛП сопоставимы и являются достойной альтернативой для профилактики кардиоэмболических осложнений у пациентов с ФП и крайне высоким риском ишемических и геморрагических событий. Решение поставленных задач позволит внедрить в практическую деятельность учреждений здравоохранения новые методы подбора устройств для имплантации в УЛП, повышающие эффективность и безопасность процедуры. Сформулированы рекомендации по оптимизации имплантации окклюдера в УЛП.

Методология и методы исследования

Настоящая работа проводилась как одноцентровое проспективное исследование с ретроспективным компонентом на базе крупного федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Основой для исследования являлись результаты работ отечественных и зарубежных авторов в области изучения использования хирургических методов окклюзии ушка левого предсердия и традиционной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Для решения поставленных задач во время проведения исследования использовались лабораторные, инструментальные (инвазивные и неинвазивные) методы исследования пациентов, которым проведена эндоваскулярная окклюзия и торакоскопическая ампутация ушка левого предсердия, либо альтернативный прием антикоагулянтных препаратов.

Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики. Статистическая обработка данных проведена с использованием критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, точного теста Фишера или хи-квадрат Пирсона (где это необходимо – с поправками Йейтса и Бонферрони). Взаимосвязи между переменными анализировали, используя корреляционный анализ по Спирмену. Анализа выживаемости выполнялся по Каплану-Мейеру.

Положения, выносимые на защиту

1. При сравнении хирургической (торакоскопической) и эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий и высоким риском ишемических событий показаны сопоставимые результаты по эффективности и безопасности. Отсутствие летальности и значимого количества тяжелых осложнений после обеих процедур доказывает соответствие по безопасности между торакоскопической ампутацией и эндоваскулярной окклюзией ушка левого предсердия, а низкое количество кардиоэмболических

событий в обеих группах в течение года послеоперационного наблюдения доказывает эффективность обеих процедур.

2. Технический успех процедуры и эффективность в профилактике системных тромбоэмболий после имплантации окклюдеров различных производителей в ушко левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий при 12-месячном наблюдении сопоставимы. При имплантации различных окклюдеров у пациентов с фибрилляцией предсердий получены аналогичные результаты по частоте интраоперационных осложнений, ишемических и тромбоэмболических событий.

3. При оценке методик визуализации ушка левого предсердия было установлено, что методика трехмерной чреспищеводной эхокардиографии имеет наиболее сильную прямую корреляционную связь между диаметром ушка левого предсердия и размером окклюдера. Была рассчитана формула корреляции для подбора оптимального размера окклюдера при помощи min 3D моделирования. Трехмерная чреспищеводная эхокардиография и 3D моделирование может облегчить процедуру закрытия ушка левого предсердия и максимально точно выбрать соответствующий размер устройства.

4. При сравнительном анализе хирургических методов изоляции ушка левого предсердия и приема стандартной антикоагулянтной терапии в отношении кардиоэмболических событий не было выявлено значимых различий по эффективности и безопасности. Эффективность в профилактике тромбоэмболических событий хирургической изоляции ушка левого предсердия сопоставима с приемом антикоагулянтов. Внедрение эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с высоким риском ишемических событий и инсульта позволит снизить риск осложнений как эмболического, так и геморрагического характера за счет отмены антикоагулянтной терапии и улучшить качество жизни больных с фибрилляцией предсердий.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка обследованных, широкий спектр проведенных клинико-инструментальных исследований, а также использование адекватных поставленным задачам методов статистического анализа. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований (тема № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири; гос. регистрация № 122012000364-5 от 20.01.2022).

Материалы диссертации доложены на: X Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2023); V Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (Санкт-Петербург, 2024); XI Всероссийском съезде аритмологов (Красноярск, 2025); XI Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Томск, 2025).

Внедрение результатов исследования

Положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в клиническую практику подразделений федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша» г. Кемерово. Полученные данные используются в обучении аспирантов и врачей кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и врачей по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, среди которых 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени, входящих в Scopus и в «Белый список» (3 и 4 уровень) и 1 тезисы.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 151 странице машинописного текста состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы. Диссертация содержит 15 таблиц и 55 рисунков. Библиографический указатель включает в себя 148 источников, из них 136 зарубежных авторов.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Областью исследования диссертационной работы являются: профилактика заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической системы (п. 3); клиническая, инструментальная и лабораторная диагностика заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической системы (п. 5); консервативное лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем (п. 6); хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем (п. 7). Указанная область соответствует направлениям исследования паспорта специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Личный вклад автора

Автором лично был разработан дизайн исследования, проведен анализ литературных данных по теме диссертации, проведен набор материала, часть операций, ведение больных, анализ историй болезни, и статистическая обработка данных, а также написание научных статей, тезисов и выступления с докладами по результатам исследования.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

1.1 Фибрилляция предсердий. Эпидемиология. Патогенез

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречаемой аритмией, встречающейся в клинической практике [27, 34, 84]. Согласно литературным данным, распространенность ФП колеблется от 2 до 10-12 % в общей популяции. Более 30 миллионов человек или каждый четвертый взрослый страдает ФП, а риск ее развития увеличивается с возрастом [24, 34, 35, 39, 74]. ФП связана со значительным ростом заболеваемости и смертности среди населения [27, 32].

Предполагаемые основные механизмы развития ФП включают следующее:

- формирование аритмогенного предсердного субстрата как благодатной почвы для развития ФП;
- инициация и поддержание ФП с помощью аритмогенного триггера.

Согласно принятой концепции, ФП возникает вследствие развития эктопической активности, представляющей собой спонтанную деполяризацию миокарда предсердий за пределами синоатриального узла со скоростью, превышающей синусовый ритм. Эти аномальные электрические импульсы подавляют естественный водитель ритма сердца, который более не способен контролировать его ритм. В основе электрических механизмов развития ФП лежит ранняя и отсроченная постдеполяризация, приводящие к эктопической активности, провоцируя развитие ФП. Основные экспериментально установленные молекулярные механизмы этой эктопической активности заключаются в увеличении диастолического высвобождения ионов кальция из депо саркоплазматического ретикулума, что приводит к сокращению

продолжительности потенциала действия, а повышенный направленный внутрь ток ионов калия усиливает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулула в миоцитах [9].

Во время систолы высвобождение кальция запускает сокращение миоцитов. Во время диастолы избыток цитозольного кальция выводится путем его поступления обратно в саркоплазматический ретикулум либо выведения из клетки. При ФП повышенный уровень цитозольного кальция и аномальной триггерная активность инициирует предсердные аритмии [106].

ФП может быть инициирована различными аритмогенными триггерами, изменяющими нормальную электрическую проводимость миокарда, такими как гипокалиемия, гипомagneмизм, гиповолемия, изменения парасимпатической и симпатической активности, приводящие к развитию в предсердиях очагов аномального автоматизма, самоподдерживающихся потенциалов действия и очагов циркуляции возбуждения. Однако, в отсутствии аритмогенного субстрата, при наличии только аритмогенных триггеров, ФП не сохраняется. ФП может сохраняться длительно, и ее становится все труднее купировать, только в случае, когда электрические изменения и аритмогенный субстрат сочетаются со структурными фиброзными изменениями и/или электрическим ремоделированием предсердий [39, 75].

Эктопическая активность обычно возникает из легочных вен (95 %), и только 5 % из нижних и верхних полых вен. Поэтому изоляция эктопической активности в устье легочных вен (УЛВ) лежит в основе хирургического лечения ФП. Электрическая изоляция ЛВ может устранить триггер ФП. Пароксизмальная форма ФП, которая является ее ранней стадией, может корректироваться только изоляцией ЛВ с хорошими результатами. Однако известно, что персистирующая или длительно персистирующая ФП, при которой аритмогенный субстрат прочно сформирован, имеет плохие результаты лечения даже при повторных процедурах. Рецидивы ФП вызваны реконнекцией через сформированную фиброзную ткань и связаны со структурным ремоделированием предсердий.

Таким образом, механизмы развития ФП являются сложными и представляет собой как электрическое, так и структурное ремоделирование ткани предсердий. Фиброз предсердий стал одним из важных и главных патофизиологических компонентов, связанных с развитием и рецидивами ФП, устойчивостью к терапии и осложнениями [34, 46].

1.2 Этиология и факторы риска фибрилляции предсердий

1.2.1 Фиброз

Установлено, что в основе длительно персистирующей ФП лежит ремоделирование предсердий в аритмогенный субстрат в связи с развитием предсердного фиброза [10, 14].

Фиброз проявляется в повышенном отложении белков внеклеточного матрикса в интерстициальной ткани миокарда из-за чрезмерной пролиферации миофибробластов в ответ на патологическое состояние [12, 39]. Было показано, что, помимо фибробластов, в процессе фиброза участвуют многочисленные воспалительные клетки [12]. Во время травмы миокарда моноциты инфильтрируют его и дифференцируются в макрофаги, которые активируют синтез многочисленных профиброзных факторов роста (ИЛ-10, ТФР- β , ИФР-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , другие) и протеаз, которые способствуют ремоделированию матрикса. Более того, после повреждения миокарда цитотоксические Т-лимфоциты инфильтрируют миокард в ответ на сигнализацию цитокинов и активируют секреции провоспалительных интерлейкинов (IL-4 и IL-13), которые стимулируют синтез коллагена [12]. Также тучные клетки в условиях ишемии миокарда и перегрузки давлением высвобождают многочисленные воспалительные и фиброзные медиаторы.

Миофибробласты и избыточное отложение внеклеточного матрикса нарушают непрерывность миокардиальных пучков, препятствуя образованию щелевых контактов между кардиомиоцитами, что приводит к нарушениям проводимости, замедлению скорости проведения в миокарде и, в конечном итоге, формированию однонаправленных блоков проводимости. Более того, миофибробласты образуют коммуникационные каналы с кардиомиоцитами, изменяя их электрофизиологические свойства и вызывая фокальное возбуждение и развитие очагов циркуляции возбуждения (re-entry) [12, 39, 41].

1.2.2 Окислительный стресс

В последние годы изучается роль окислительного стресса в развитии ФП. Активные формы кислорода (АФК) представляют собой побочные продукты, образующиеся в результате метаболизма кислорода. Большое количество АФК может напрямую влиять на ионные каналы и распространение потенциала действия [12]. Пероксид водорода вызывает триггерную активность за счет усиления позднего тока ионов натрия, активации ранней и отсроченной постдеполяризации. Более того, происходит снижение общего тока ионов натрия, что способствует формированию очагов циркуляции возбуждения (re-entry) [39]. Также АФК могут напрямую повышать ток ионов кальция и способствовать ранней постдеполяризации, изменяя внутриклеточный баланс кальция [39]. Доказано, что НАДФН-оксидаза (NOX) играет решающую роль в генерации АФК и поддержании и прогрессировании ФП. В исследованиях, проведенных на животных, супероксид и H_2O_2 , продуцируемые активированными изоформами NOX2 и NOX4, приводят к апоптозу, воспалению и фиброзу миоцитов, что способствует сохранению ФП [24]. Более того, АФК могут активировать окисление кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, что приводит к перегрузке кальцием и образованию множественных волн, запускающих возникновение ФП

[12, 41]. Было продемонстрировано, что АФК также вызывают структурное ремоделирование предсердий [12]. Исследователи из Словакии показали, что АФК могут индуцировать перекисное окисление липидов и изменять структуру и функцию миофибриллярного белка, способствуя повреждению миокарда и дополнительно способствуя формированию аритмогенного субстрата [114].

1.2.3 Роль воспаления

Также установлена роль воспаления в патогенезе ФП. При воспалительном стрессе ангиотензин II стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (например, IL-6, IL-8, TNF- α) и привлечение иммунных клеток. Кроме того, повышенная перегрузка давлением, а также несколько полиморфизмов генов ренина и ангиотензина опосредуют образование ангиотензина II и активацию его рецепторов. Большое значение при связывании воспаления с ФП имеет протромботическое состояние, присутствующее при заболевании [12, 39, 106]. Воспаление способствует как электрическому, так и структурному ремоделированию предсердий. Масштабное проспективное исследование с участием почти 25 тыс. пациентов изучало взаимосвязь воспалительных маркеров с частотой ФП. Согласно его результатам, воспаление является одним из важнейших показателей заболеваемости ФП, а средние уровни воспалительных маркеров в плазме независимо коррелируют с развитием ФП у пациентов [19].

1.2.4 Роль образа жизни

Доказана патогенетическая роль образа жизни, двигательной активности, приема алкоголя и пищевых привычек. Установлено, что потребление алкоголя

увеличивает риск ФП, вызывая электрическое и структурное ремоделирование предсердий. Высокий уровень потребления алкоголя был связан с увеличением частоты возникновения ФП как среди мужчин, так и среди женщин, в то время как умеренное потребление приводит к ФП у большего количества мужчин, чем у женщин, а низкий уровень потребления алкоголя не связан с развитием ФП [23]. Установлено, что ресвератрол, содержащийся в красном вине и винограде, проявляет антиаритмические свойства при ФП, поскольку он потенциально действует как ингибитор внутриклеточного высвобождения кальция, предотвращая его избыток и поддерживая сократительную функцию кардиомиоцитов [126]. А вот Shen J. et al. не выявили связи употребления алкоголя и кофеина с риском ФП [57]. Аналогично Conen D. et al. указывают, что повышенное потребление кофеина не способствует увеличению частоты ФП в популяции [40].

1.2.5 Связь с патологическими состояниями и заболеваниями

Кроме того, установлено влияние на инициацию и поддержание ФП и других патологических состояний и заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и генетические факторы [1, 34, 84].

ФП и АГ часто присутствуют одновременно у одного пациента, а АГ увеличивает частоту новых случаев ФП [84]. АГ провоцирует апоптоз, воспаление кардиомиоцитов и чрезмерную пролиферацию миофибробластов, приводящую к диффузному фиброзу миокарда. Более того, в условиях АГ повышается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), возрастает уровень ангиотензина II с развитием оксидативного стресса, накоплением АФК и изменением электрофизиологических свойств миокарда, что приводит к электрическому ремоделированию предсердий. Более того, АГ повышает

жесткость артерий с последующей потерей диастолической функции, что приводит к дальнейшему электрическому и структурному ремоделированию миокарда [80]. На основании вышесказанного текущие клинические рекомендации по лечению ФП предлагают использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) для предотвращения повторных приступов ФП. Применение блокаторов РААС может предотвратить также впервые возникшую ФП [84].

В настоящее время не вызывает сомнений взаимосвязь ФП и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Одним из механизмов, посредством которого ХСН увеличивает риск развития ФП, является повышение давления в левом предсердии, которое приводит к растяжению его стенок, развитию фиброза и нарушению внутрисердечной проводимости. А ФП приводит к снижению сердечного выброса из-за частого сокращения желудочков, потери сокращения предсердий и неравномерного наполнения желудочков сердца с развитием кардиомиопатии. ХСН и ФП взаимно отягощают друг друга, ухудшают качество жизни и увеличивают смертность пациентов [73, 87].

Все больше исследований проводится с целью изучения взаимосвязи ФП и ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Структурное ремоделирование (увеличение размеров предсердий, отложение жира, интерстициальный фиброз) является ключевым фактором, посредством которого ожирение и сахарный диабет способствуют развитию ФП. Установлено, что объем перикардального жира коррелирует с увеличением левого предсердия и связан с повышенным риском ФП [105]. Важно отметить, что перикардальный жир представляет собой висцеральную жировую ткань, обладающую эндокринными и паракринными свойствами и продуцирующую провоспалительные цитокины, которые изменяют возбудимость ткани предсердий. Кроме того, происходит прямая инфильтрация ткани предсердий адипоцитами, что напрямую нарушает миокардиальную архитектуру и вызывает замедление проводимости, способствующее развитию и поддержанию ФП [115].

Есть убедительные данные о положительном влиянии снижения массы тела на развитие и частоту рецидивов ФП. Удаление предсердного жира за счет потери веса связано с уменьшением степени тяжести ФП и улучшением работы сердца [105]. Потеря веса приводит к улучшению структуры сердца с уменьшением индекса объема левого предсердия и желудочка и конечного диастолического размера левого желудочка. Middeldorp M.E. et al. в своем исследовании показали взаимосвязь избытка веса с естественным прогрессированием ФП, в то время как потеря веса ассоциировалась с регрессом ФП. Таким образом, исходы ФП улучшаются при снижении веса, что дает основание рекомендовать увеличение физической активности и соблюдение диеты в качестве терапии ФП [120].

При сахарном диабете происходит структурное ремоделирование предсердий в результате развития фиброза в миокарде. Интерстициальный фиброз, в результате которого в ткани миокарда накапливается коллаген, приводит к нарушению межклеточного взаимодействия, распространения потенциала действия и развитию реципрокного возбуждения, лежащего в основе ФП.

Резюмируя вышеизложенное, последние исследования доказывают, что оксидативный стресс и воспаление также являются важными факторами при сахарном диабете, запускающими ФП. Было обнаружено, что в тканях предсердий пациентов с сахарным диабетом, из-за нарушения транспорта электронов и дисгликемии в митохондриях происходит повышенная продукция АФК. В дополнение к увеличению образования АФК в предсердиях пациентов с сахарным диабетом истощена система антиоксидантной защиты [115].

1.3 Катетерная абляция фибрилляции предсердий

В целом смертность от ФП за последние несколько десятилетий снизилась. Это, вероятно, связано с успехами в лечении ФП и профилактике

тромбоэмболических осложнений, а также эффективным лечением сопутствующих заболеваний у этих пациентов [24].

Классической терапией контроля ритма при ФП является терапия антиаритмическими препаратами. Однако в настоящее время доступные антиаритмические препараты имеют ограниченную эффективность и безопасность.

Важным изменением в лечении пациентов с ФП стала растущая доступность и использование катетерной аблации ФП, преимущественно путем изоляции легочных вен. Катетерная аблация продемонстрировала эффективность в восстановлении и поддержании синусового ритма и улучшении качества жизни пациентов с ФП [4, 116].

Пароксизмальная ФП инициируется в основном эктопической активностью, исходящей из легочных вен. Легочные вены обладают уникальным распределением ионных каналов и электрофизиологическими свойствами, так что автоматическая активность и локальные участки повторного входа волны возбуждения в этой области генерируют эктопические сокращения.

Катетерная аблация предотвращает эпизоды ФП путем электрической изоляции основного источника триггерной активности – легочных вен, и других триггеров, а также изменения субстрата левого и правого предсердий для предотвращения распространения волн деполяризации.

В последние годы появляется работы, подтверждающие, что катетерная аблация более эффективна, чем антиаритмические препараты, для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП [28]. Например, по данным метаанализа четырех исследований, 76 % пациентов после катетерной аблации ФП не имели рецидивов по сравнению с 19 % пациентов, получающих антиаритмические препараты. Авторы пришли к выводу, что вероятность сохранения синусового ритма при катетерной аблации ФП в 3,7 раза выше, чем при антиаритмической медикаментозной терапии [44]. Это указывает на превосходство катетерной аблации по сравнению с традиционной антиаритмической терапией с точки

зрения рецидива и прогрессирования аритмии, а также улучшения качества жизни пациента.

В крупном исследовании CABANA (катетерная абляция против антиаритмической лекарственной терапии при ФП) с участием более 2000 пациентов с ФП установлено, что катетерная абляция была эффективна в снижении рецидива любой ФП на 48 % и симптоматической ФП на 51 % по сравнению с лекарственной терапией в течение 5 лет наблюдения [5, 125]. В исследовании Al-Kaisey A.M. et al. с участием пациентов с симптоматической ФП также наблюдалось улучшение психологических симптомов тревоги и депрессии и качества жизни пациентов после катетерной абляции по сравнению с антиаритмической терапией [33]. Крупный метаанализ 6 рандомизированных клинических исследований с участием 1212 пациентов с ФП продемонстрировал, что катетерная абляция показала большую эффективность по сравнению с приемом антиаритмических препаратов и приводила к снижению рецидивирующей и симптоматической ФП и госпитализации при одинаковой частоте нежелательных явлений в группах [31]. Согласно еще одному метаанализу 5 исследований с участием 994 пациентов, рецидивы ФП и госпитализации встречались значительно реже у субъектов, перенесших катетерную абляцию, по сравнению с пациентами, получающими антиаритмическую терапию [43]. Исследование Andrade J.G. et al. также показало, что пациенты при катетерной криобаллонной абляции имели значительно более низкую частоту рецидивов ФП, чем пациенты на антиаритмической терапии, что было оценено с помощью непрерывного мониторинга сердечного ритма [54]. Liu Z. et al. провели метаанализ и пришли к выводу, что катетерная абляция в качестве терапии первой линии может снизить частоту рецидивов ФП, а также улучшить качество жизни у пациентов при более низкой частоте госпитализаций [133].

Данные результаты показывают, что катетерная абляция может быть рекомендована в качестве терапии первой линии для профилактики рецидивов ФП и улучшения симптомов у пациентов с симптоматической пароксизмальной

ФП, а также в качестве альтернативного метода лечения у пациентов, которые не имеют эффекта от антиаритмической терапии [4].

1.4 Профилактика кардиоэмболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий

ФП ассоциирована с повышенным риском смерти, в частности от тромбоэмболических осложнений и инсульта. Доказано, что ФП приводит к пятикратному увеличению риска инсульта и двукратному увеличению смертности [24, 34, 103]. Профилактика инсульта представляет собой одну из важнейших терапевтических целей у пациентов с ФП [90].

При ФП первичная и вторичная профилактика церебральной и периферической тромбоэмболии обычно достигается с помощью приема антагонистов витамина К (варфарин или производные кумадина) или пероральных антикоагулянтов (ПОАК), таких как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан.

Прием антикоагулянтной терапии продемонстрировал свою эффективность в снижении частоты тромбоэмболических осложнений, ишемического инсульта и общей смертности [24].

Метаанализ сравнения антагонистов витаминов К, плацебо и антиагрегантной терапии у более 28 тысяч пациентов с ФП и средним периодом наблюдения не менее 3 месяцев, показал, что антагонисты витамина К с достигнутым международным нормализованным отношением (МНО) от 2,0 до 2,9 снижали риск инсульта на 64 % по сравнению с плацебо и на 39 % по сравнению с монотерапией антиагрегантами [72]. Однако узкий терапевтический диапазон, требующий частого мониторинга и коррекции дозы, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и диетой ограничивали использование антагонистов витамина К и привели к появлению альтернативных антикоагулянтов.

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) при изучении продемонстрировали не меньшую эффективность в отношении профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП, а в отдельных случаях даже превосходство, имея меньше геморрагических осложнений по сравнению с варфарином у пациентов с ФП [24, 140]. Четыре крупномасштабных рандомизированных исследования оценили эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП [5, 29, 55, 60, 69, 128]. Метаанализ данных более 71 тысячи пациентов показал, что ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К снижают риск тромбоэмболических событий примерно на 20 %, смертность от всех причин на 10 % и внутричерепное кровоизлияние на 50 % [50].

ПОАК эффективны в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта, связанного с ФП и рекомендованы большинству пациентов с ФП в качестве терапии первой линии, за исключением пациентов с механическими клапанами сердца или тяжелым митральным стенозом с повышенным риском инсульта [5, 13, 24, 140]. При назначении ПОАК предпочтение отдается использованию шкалы CHA₂DS₂-VASc для оценки прогнозирования тромбоэмболических осложнений. Постоянный прием ПОАК с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и пациентам женского пола – с суммой баллов ≥ 3 [1, 4].

Однако не было дано рекомендаций относительно пациентов, перенесших инсульт, несмотря на прием ПОАК. Ишемические инсульты на фоне приема ПОАК представляют значительную долю инсультов, связанных с ФП. Этот важный момент необходимо рассматривать, так как данная группа пациентов с ФП имеют очень высокий риск повторных инсультов [81, 112]. В опубликованном метаанализе данных 1163 пациентов с ФП, включенных в 5 рандомизированных исследований и перенесших первый ишемический инсульт во время приема ПОАК, показан уровень смертности 12,4 % через 3 месяца после инсульта и

рецидив ишемического инсульта у 6,2 % пациентов через 1 год [112]. Также данные ретроспективного многоцентрового исследования 3 тысяч пациентов с ФП, госпитализированных с диагнозом инсульта в рамках приема ПОАК, продемонстрировал высокие показатели смертности (22,8 %) и повторного ишемического инсульта (4,6 %) через 3 месяца [22]. Согласно еще одному метаанализу 7 когортных исследований, проведенному Seiffge D.J. et al., пациенты с ФП, у которых произошел ишемический инсульт на фоне приема ПОАК, были подвержены более высокому риску повторного ишемического инсульта [82]. Данный аспект требует дальнейшего изучения для разработки соответствующих алгоритмов.

1.5 Исключение ушка левого предсердия

Несмотря на введение новых ПОАК для профилактики инсульта, ряд пациентов имеет противопоказания для данной терапии, побочные эффекты, в частности, повышенный риск геморрагических, а также низкая приверженность к лечению и проблемы с качеством жизни. Развитие альтернативных методов профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП должно решить данную проблему при терапии ПОАК.

Изучая механизм развития тромбоэмболических осложнений при ФП, ключевая роль отводится УЛП - основному источнику тромбов. УЛП представляет собой эмбриональный остаток, развивающийся на третьей неделе беременности. УЛП имеет огромное количество функций в организме, к которым относят модуляцию симпатического и парасимпатического тонуса, создание баланса натрийуретических пептидов, давления и объема в левом предсердии, а также вклад в диастолическое наполнение левого желудочка [8]. УЛП функционирует в условиях перегрузки объемом как резервуар и медиатор адаптивных реакций для уменьшения объема циркулирующей крови, в основном

за счет секреции предсердного натрийуретического пептида. При ФП на фоне неэффективного сокращения предсердий УЛП может колебаться со скоростью более 300 раз в минуту, что приводит к существенному снижению оттока крови, ее застою на фоне повышенной адгезивности эндокарда и тромбообразованию [65, 85]. Более того, анатомия УЛП играет важнейшую роль при тромбообразовании. Установлено, что архитектура УЛП сложная, с неоднородной толщиной стенок из расположенных в разной ориентации эндокардиальных и эпикардиальных волокон [9, 136]. Длинная, трубчатая форма и узкое предсердно-аурикулярное соустье УЛП предрасполагают к стазу крови в его полости и тромбообразованию при ФП, когда скорость кровотока в УЛП снижается [58, 98, 135, 136]. Анатомия, изменения скорости кровотока и структурное ремоделирование эндотелия УЛП связаны с повышенным риском тромбоэмболии у пациентов с ФП [136].

УЛП считают самым смертоносным придатком в теле человека [58, 136]. Исследования показали, что более 90 % предсердных тромбов формируются именно в УЛП и эмболизируют магистральные сосуды, вызывая развитие инсульта у каждого четвертого пациента с ФП, что примерно в пять раз чаще, чем у людей без аритмии [136, 140].

Таким образом, учитывая ключевую роль УЛП в образовании и миграции тромбов у пациентов с ФП, хирургические или транскатетерные методы исключения УЛП становятся альтернативой антикоагулянтной терапии для постоянной профилактики инсульта при одновременном снижении риска кровотечения, связанного с длительной антикоагулянтной терапией [7, 8, 58]. Закрытие УЛП направлено на полную герметизацию УЛП, обеспечивая стабильность устройства и избегая тромбоза самого устройства [134].

1.5.1 Хирургическое исключение ушка левого предсердия для профилактики тромбоэмболических осложнений

Закрытие УЛП осуществляется путем торакоскопической ампутации или эндоваскулярной окклюзии.

Хирургическая ампутация УЛП – одна из старейших хирургических процедур, впервые выполненная в 1949 году. Методика эндоваскулярной окклюзии УЛП разными устройствами у пациентов с ФП появилась относительно недавно и стала более распространенной, поскольку это малоинвазивная процедура.

Хотя прямая хирургическая ампутация УЛП имеет преимущество в том, что в кровеносные сосуды не попадают посторонние предметы, что значительно снижает риск образования тромбов, с совершенством процедуры и использованием катетеров нового поколения можно нивелировать риски данного осложнения. Согласно последним данным, тромбы, связанные с устройством, встречаются редко. Данная проблема была связана с транскатетерными саморасширяющимися нитиноловыми пробками и другими типами устройств для УЛП, но их частота не превышала 4 % [65].

Еще одна важная функция УЛП – выработка натрийуретического пептида, которая сохраняется после эндоваскулярной окклюзии в отличие от хирургической ампутации УЛП. По современным представлениям натрийуретический пептид обладает эндокринными (вазодилатация, натрийурез, подавление секреции альдостерона и эндотелина) и аутокринными/паракринными (антигипертрофические, антифиброзные и проангиогенные) эффектами [65].

Натрийуретический пептид предсердий (atrial natriuretic peptides, ANP) синтезируется в основном в левом предсердии и УЛП. Растяжение предсердий и гипернатриемия вызывают выброс ANP, что приводит к усилению выведения натрия и воды, ингибируя секрецию ренина и альдостерона, и снижает тонус артериол и вен, компенсируя сосудосуживающее действие ангиотензина II,

антидиуретического гормона и повышенного симпатического тонуса. Таким образом, на фоне гиперволемии ANP препятствует задержке натрия и воды. В практике по результатам исследования ANP диагностируется и оценивается риск развития сердечной недостаточности. Справедливо заметить, что сохранение продукции ANP в УЛП позволит снизить риски и прогрессирование сердечной недостаточности у пациентов после эндоваскулярной окклюзии УЛП [6].

Последние годы активно изучается эффективность и безопасность эндоваскулярной окклюзии УЛП по сравнению с приемом антикоагулянтной терапии. Использование методики с исключением УЛП может оказаться эффективнее по сравнению с системной терапией антикоагулянтами за счет предотвращения ишемического инсульта и преодоления проблем, связанных с медикаментозной терапией (соблюдение режима лечения, межлекарственные взаимодействия и адекватное дозирование) и снижение риска кровотечений. Однако клинически значимые события, связанные с безопасностью процедуры (например, тампонада сердца, риск транслокации устройства, неполное закрытие УЛП), а также риски остаточного кровотока вокруг устройства при использовании окклюзии УЛП могут повлиять на долгосрочные преимущества данного метода по сравнению с приемом ПОАК [118, 122].

В настоящее время этот подход не применяется в рутинной практике всем пациентам с ФП и высоким тромбоэмболическим риском, и рекомендован только пациентам с противопоказаниями для длительной терапии антикоагулянтами [4]. Результаты исследований показывают, что чрескожное закрытие УЛП представляет собой безопасную альтернативу для пациентов с ФП и противопоказаниями к длительной терапии антикоагулянтами с высоким риском крупного кровотечения [5, 101, 119].

Рандомизированные исследования показали, что эндоваскулярная окклюзия УЛП также эффективна, как варфарин, в профилактике инсульта, системной эмболии или сердечно-сосудистой смерти [142]. Метаанализ, проведенный Hanif H. et al. продемонстрировал тенденцию к снижению инсульта и общей смертности при окклюзии УЛП по сравнению с варфарином без статистически значимого

эффекта [1, 92]. Результаты ряда крупных метаанализов продемонстрировали, что чрескожная окклюзия УЛП является эффективным и безопасным видом лечения для пациентов с ФП, имеющих высокий риск инсульта и противопоказаниями для длительной антикоагулянтной терапии [18, 62].

Сообщается об успешных клинических результатах при имплантации устройств для окклюзии Watchman (Бостон Scientific) в течение длительного периода. Так в Китае, установили, что чрескожная окклюзия УЛП может быть успешно выполнена с низким уровнем осложнений, таких как дислокация устройства и эмболизация, у пациентов с ФП [48, 66]. Согласно крупного метаанализа, окклюзия УЛП была успешно достигнута у 97,8 % пациентов, неблагоприятных событий, связанных с устройством, в ходе исследований не было обнаружено, а частота ишемических событий была низкой. При этом почти 60 % пациентов прекратили прием антикоагулянтной терапии при последующем наблюдении [141]. Устройство для окклюзии Watchman не уступает варфарину в исследовании PROTECT AF по первичным конечным точкам сердечно-сосудистой смерти, любого инсульта или системной эмболии, а через 3,8 лет наблюдения смертность от всех причин была даже значительно ниже. Было отмечено значительное улучшение качества жизни и частоты кровотечений в группе пациентов с окклюзией УЛП по сравнению с группой на терапии варфарином [47]. Метаанализ долгосрочного наблюдения исследований PROTECT-AF и PREVAIL показал, что по сравнению с длительным приемом варфарина окклюзия УЛП с помощью устройства Watchman значительно снижает комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, инсульта или системной эмболии и риск геморрагического инсульта [121]. Таким образом, окклюзия УЛП с помощью устройства Watchman продемонстрировала свою безопасность и эффективность [37].

Крупное проспективное исследование PRAGUE-17 по сравнению окклюзии УЛП с терапией ПОАК с участием 402 пациентов с неуспешной терапией ПОАК, значительным предшествующим кровотечением либо с высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском, продемонстрировало, что

окклюзия УЛП не уступала терапии ПОАК при медиане наблюдения около 20 месяцев, с одинаковыми показателями инсульта от всех причин между группами и численно более низкими показателями кровотечений при использовании окклюзии УЛП [7, 122].

Доказывает эффективность и безопасность эндоваскулярная окклюзия УЛП и согласно многоцентрового рандомизированного исследования LAAOS III, включающего 2400 пациентов с ФП. Эндоваскулярная окклюзия УЛП значительно снижала развитие ишемических и эмболических событий и сокращала продолжительности пребывания в стационаре и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [53, 108].

Согласно метаанализа Charan Y. et al. с включением 49 статей и более 12 тыс. пациентов, окклюзия УЛП является успешной у более 96 % пациентов, безопасной и эффективной процедурой. Субанализ клинических исследований, сравнивающих устройства для окклюзии УЛП с варфарином, показал более низкую смертность с аналогичным риском кровотечения при использовании окклюзии УЛП, что продемонстрировало важность более широкого применения эндоваскулярной окклюзии УЛП в качестве альтернативы у пациентов с ФП и высоким риском инсульта и кровотечения [26]. Еще один метаанализ сравнения окклюзии УЛП и приема ПОАК, включающий 5 исследований с общим числом пациентов 4778 человек, показал более низкую частоту инсульта, системной эмболии, общей смертности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с окклюзией УЛП [1, 88]. Согласно метаанализа Martin Gutierrez E. et al. хирургическая окклюзия УЛП связана с более низкими показателями эмболических событий и инсульта в послеоперационном периоде у пациентов с ФП в средне- и долгосрочной перспективе наблюдения [36]. А метаанализ Kowalewski M. et al. продемонстрировал отсутствие разницы в отношении ранней смертности и снижении долгосрочной смертности у лиц, перенесших эндоваскулярную окклюзию УЛП, а также снижение риска раннего инсульта на 19 % и позднего инсульта на 13 % [5, 86]. Sahay S. et al. также отмечают, что эндоваскулярная окклюзия УЛП превосходит плацебо и сопоставима с ПОАК в

отношении профилактики смертности, инсульта или системной эмболии, с аналогичным риском кровотечения у пациентов с ФП [131].

В многоцентровом рандомизированном исследовании пациентов с ФП и баллом CHA₂DS₂-VASc не менее 2, которым была проведена эндоваскулярная окклюзия УЛП, выявлены более низкие риски ишемических событий по сравнению с группой без окклюзии УЛП [91].

В целом окклюзия УЛП может быть подходящей альтернативой терапии ПОАК для профилактики инсульта у пациентов с ФП [51, 111].

Стоит отметить, что Connolly S.J. et al. в своей работе указывают, что окклюзия УЛП приносит пользу и обеспечивает снижение риска тромбоэмболии у пациентов независимо от приема ПОАК [109].

Стоит отметить важные данные, полученные в США при анализе регистра окклюдеров Watchman в период с 2016 по 2018 годы. Это самый крупный в мире регистр окклюдеров УЛП, насчитывающий данные о 38158 процедурах окклюзии устройствами Watchman. Большинство пациентов в этом регистре имели относительные или абсолютные противопоказания к длительной антикоагулянтной терапии. Успешность имплантации составила 98,3 %, частота серьезных нежелательных явлений в больнице была крайне низкой: ишемический инсульт развился у 0,12 %, транзиторной ишемической атаки - у 0,04 % пациентов, эмболизация устройством - у 0,07 % пациентов [137].

Были проведены ряд исследований по сравнению различных устройств для окклюзии УЛП между собой. LAARGE, многоцентровой регистр по имплантации окклюдеров в УЛП, продемонстрировал хорошие результаты при наблюдении в течении года в отношении инсульта (1,3 %) и сильного кровотечения (1,6 %) у большинства пациентов с ФП [78]. Как окклюдер Watchman, так и окклюдер ACP/Amulet показали превосходные результаты процедур с сопоставимым успехом имплантации и отсутствием различий в отношении безопасности процедуры и долгосрочной эффективности [146]. В еще одном исследовании при использовании различных устройств для окклюзии не было обнаружено никаких существенных различий в результатах между устройствами и не было поздних

осложнений, связанных с устройством. Стоит отметить, что в дальнейшем пациенты прекращали прием ПОАК либо получали антитромбоцитарную монотерапию [100].

При сравнении безопасности и эффективности различных окклюдеров (наличие тромбообразования на устройстве и параокклюдерного кровотока более 5 мм), Watchman и ACP/Amulet, не было выявлено статистически значимых различий в инсульте, системной эмболии, смерти от всех причин, массивном кровотечении. Эффективность и безопасность процедур были сопоставимы между двумя группами. Группа ACP/Amulet имела значительно более низкие показатели по тромбообразованию и параокклюдерному кровотоку > 5 мм, чем группа Watchman [38].

В другом исследовании устройства ACP/Amulet и Watchman также были схожи с точки зрения процедурных и клинических результатов [94].

При изучении окклюдеров Amulet также были получены хорошие показатели успешности процедуры с высоким показателем закрытия УЛП и низкими показателями ишемических событий [25, 97, 113, 143].

Стоит отметить особую группу пациентов, перенесших геморрагический инсульт или высокий риск кровотечения. Casu G. et al. в своем исследовании показали, что среди лиц с предшествующим внутримозговым кровоизлиянием и имплантацией окклюдера в УЛП, годовой показатель инсульта составил 1,8 %, кровотечения - 5,45 %, что указывало на то, что чрескожная окклюзия УЛП является эффективным вариантом для пациентов с ФП и предшествующим внутричерепным кровоизлиянием. После окклюзии УЛП можно рассмотреть единую стратегию антиагрегантной терапии для пациентов с самым высоким риском рецидива кровотечения [93].

Даже если после катетерной аблации рецидива ФП не наблюдается, рекомендуется превентивная антикоагулянтная терапия. Окклюзия УЛП может заменить прием ПОАК для профилактики эмболии, снижения риска кровотечения и смертности.

Phillips K.P. et al. сообщили данные о долгосрочных результатах комбинированного подхода к лечению ФП - сочетании катетерной аблации и окклюзии УЛП в рамках одной процедуры. У 142 пациентов была проведена сочетанная катетерная аблация и окклюзия УЛП с помощью устройства Watchman. Результаты показывают высокие показатели успешной имплантации устройства и хорошую безопасность процедуры с низкой частотой осложнений. После 2-летнего наблюдения 92 % пациентов не принимали антикоагулянты [49].

Еще в двух метаанализах авторы также указывают на эффективность и безопасность сочетанной катетерной аблации и эндоваскулярной окклюзии УЛП [61, 124].

Ряд авторов также указывает на то, что катетерная аблация ФП, электрическая изоляция УЛП и механическая окклюзия могут выполняться одновременно. Эта методика может повысить успешность процедуры и устранить необходимость в постоянной терапии антикоагулянтами [21, 89, 99].

Однако, несмотря на хорошие результаты, продемонстрированные предыдущими исследованиями, в настоящий момент рутинно всем окклюзия УЛП не рекомендована. К основным показаниям для имплантации окклюдера в УЛП относят неэффективность или противопоказания для антикоагулянтной терапии, высокий риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтов (HASBLED ≥ 3 балла) и ишемических событий (CHADSVASc у мужчин >1 балла, у женщин >2 баллов), а также кровотечения и повторные инсульты в анамнезе [5, 7].

1.5.2 Проблемы, связанные с эндоваскулярной окклюзией ушка левого предсердия

Поскольку существуют значительные риски, связанные с неполной окклюзией УЛП, важный и проблематичный аспект, который следует учитывать

до того, как будет проведена имплантация окклюдера в УЛП, – правильный расчет диаметра «посадочной зоны» для выбранного устройства, измерение глубины, количества и происхождения дополнительных долей УЛП. По оценкам исследователей, 80 % УЛП имеют многодольчатую анатомию, а в ряде случаев анатомию по типу «цветной капусты», чаще ассоциированные с эмболическими событиями [15].

Более того, всегда существует риск остаточного кровотока вокруг устройства даже после удачной имплантации окклюдера из-за неполного закрытия УЛП, что напрямую зависит от оптимального размера подобранного устройства. Утечка вокруг устройства определяется как остаточный поток любого размера, обнаруженный с помощью ЧП ЭхоКГ. Утечка вокруг устройства <5 мм считается незначительной, а утечка >5 мм считается значительной и может быть устранена приемом ПОАК и последующего визуализационного наблюдения [8]. Также чтобы убедиться, что устройство правильно расположено, следует проводить эхокардиографию перед выпиской пациента, а для оценки стабильности устройства, оптимального положения устья и возможного наличия и степени остаточного параокклюдерного кровотока, а также тромба, связанного с устройством, в динамике повторное проведение эхокардиографии [123]. Кроме того, анатомическая изменчивость УЛП не была полностью решена множеством видов устройств, доступных в настоящее время, при этом некоторые морфологии УЛП не соответствуют по структуре устройству для чрескожной окклюзии, что не позволяет проводить процедуру ряду пациентов.

Juan F. et al. в своем исследовании изучали остаточный кровоток вокруг окклюдера УЛП и обнаружили, что кровоток вокруг устройства связан с размером УЛП и неоптимальной техникой имплантации устройства [7, 129]. Именно поэтому перед проведением эндоваскулярной окклюзии УЛП крайне важно правильно оценить размеры устья УЛП для подбора подходящего размера окклюдера. А внутривидовая визуализация играет решающее значение для доставки устройства при транскатетерной окклюзии УЛП и оценки после разворачивания на предмет утечки и осложнений [59, 79].

Традиционно основным эхокардиографическим методом визуализации является чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) в четырех стандартных проекциях – 0°, 45°, 90°, 135°, которая позволяет оценить анатомию УЛП и подобрать подходящий по размеру окклюдер, а также выявить анатомические противопоказания для его имплантации. Двухмерная ЧП ЭхоКГ позволяет оценить состояние устья УЛП и диаметр «посадочной зоны» для имплантации устройства [7].

Транскатетерные структурные вмешательства на сердце требуют глубокого перипроцедурального понимания анатомии сердца и взаимодействия устройств. За последние несколько лет трехмерная ЧП ЭхоКГ в реальном времени стала доступной для использования в дополнении к двумерной ЧП ЭхоКГ для более точной оценки анатомии УЛП, визуализация различных этапов процедуры окклюзии, включая транссептальную пункцию и все катетерные манипуляции внутри сердца, оценки позиционирования устройства и достижения оптимального закрытия УЛП, оценки наличия остаточной полости и связи между УЛП и левым предсердием, а также оценки возможных осложнений после процедуры [7, 20, 45].

Более того, методы 2D-визуализации (2D-ЭхоКГ и ангиография), как правило, недооценивают диаметры УЛП и определяют самые большие диаметры УЛП для определения размера устройства [95]. Адаптация трехмерной ЧП ЭхоКГ в клинической практике и планировании процедур продемонстрировала сокращение обучения специалистов на ранних стадиях транскатетерных вмешательств и лучшие результаты [56, 138].

Трехмерная ЧП ЭхоКГ и моделирование сердца позволяет наиболее точно оценить анатомию УЛП и определить, подходит ли она для имплантации устройства, а также позволяет непрерывно визуализировать все внутрисердечные устройства и катетеры во время процедуры и четко определять расположение устройств внутри УЛП [7, 77, 129]. Трехмерная ЧП ЭхоКГ и моделирование сердца в реальном времени помогает повысить безопасность транскатетерных вмешательств, повышает эффективность и достоверность оценки УЛП и имеет

преимущества по сравнению с другими неинвазивными методами визуализации [20, 144].

В недавнем исследовании по оценке роли 3D ЧП ЭхоКГ выявлено, что у пациентов, перенесших окклюзию УЛП, выбор размера устройства в соответствии с размером, полученным на основе 3D-печатной модели, связан с высокой безопасностью и эффективностью. При помощи 3D ЧП ЭхоКГ и моделирования были достигнуты более высокие результаты успешности имплантации с сокращением времени процедуры без осложнений [7, 30, 64, 76].

Было обнаружено, что 2D ЧП ЭхоКГ значительно занижала максимальный диаметр отверстия УЛП по сравнению с 3D ЧП ЭхоКГ. Более того, измерения, полученные с помощью 3D ЧП ЭхоКГ, связаны с более высокой точностью и лучшим соответствием с имплантированным устройством, чем 2D ЧП ЭхоКГ [107, 130, 147].

Размеры «посадочной зоны» окклюдера, измеренные при помощи 3D ЧП ЭхоКГ, лучше коррелировали с размером устройства, используемого для окклюзии, чем при 2D ЧП ЭхоКГ [7, 14, 17, 139, 147]. Более того, 3D ЧП ЭхоКГ имеет большое значение для распознавания формы отверстия УЛП, позволяя лучше дифференцировать морфологию УЛП и идентифицировать количество долей [7, 17].

Hell M.M. et al. установили, что прогнозируемый размер устройства, основанный на 3D моделировании, был равен окончательно имплантированному устройству в 95 % случаев, а при 2D ЧП ЭхоКГ размеры устройства были занижены у 45 %, что также указывает на большую точность методики 3D ЧП ЭхоКГ [41]. Della Rocca D.G. et al. также установили высокое соответствие между размером устройства на основе 3D ЧП ЭхоКГ с окончательным размером устройства - 96,3 % ($p=0,005$) [7, 139].

1.5.3 Рекомендации по медикаментозной терапии после эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия

В рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2020 года не содержится подробной информации о лечении пациентов после эндоваскулярной окклюзии УЛП. Рекомендации после имплантации устройства основаны на протоколах исследований устройств [1].

Независимо от используемого устройства и риска кровотечения пациенты должны принимать 75–325 мг ацетилсалициловой кислоты в течение неопределенного срока. Однако после имплантации устройства Watchman пациенты делятся на группы с низким и высоким риском кровотечения. Группу с низким риском кровотечения следует лечить варфарином в течение 45 дней с целевым МНО 2–3, а после начать прием 75 мг/день клопидогреля в течение 6 месяцев после процедуры. С другой стороны, в группе Watchman с высоким риском кровотечения или у пациентов с имплантированным устройством ACP/Amulet, независимо от риска кровотечения, не рекомендуются пероральные антикоагулянты, в то время как клопидогрель следует немедленно начинать в дозе 75 мг/день в течение 1–6 месяцев после обеспечения герметизации окклюзированного УЛП.

1.6 Сравнение эндоваскулярной окклюзии и тораскопической ампутации ушка левого предсердия

Вопросу сравнительной характеристики в отношении эффективности и безопасности тораскопической ампутации и эндоваскулярной окклюзии УЛП посвящены единичные исследования. Wang J.L. et al. провели исследование среди 209 пациентов с ФП и сделали выводы, что тораскопическая ампутация и

эндоваскулярная окклюзия УЛП имеют одинаковую эффективность в предотвращении инсульта у пациентов, однако в группе торакоскопической ампутации УЛП было меньше случаев кровотечений [8, 104]. Согласно крупному метаанализу, проведенному Zhang S. et al., включающему 19 исследований и более 1500 пациентов, никаких существенных различий в смертности от инсульта и всех причин не было обнаружено у пациентов, перенесших катетерную окклюзию УЛП по сравнению с торакоскопической ампутацией УЛП после 12-месячного наблюдения [8, 52]. Yoshimoto A. et al. также в своем исследовании не обнаружили никаких существенных различий по количеству интраоперационных и послеоперационных кровотечений или частоте послеоперационного тромбообразования культи УЛП при 100 % успешном закрытии УЛП в сравнении с торакоскопической ампутацией и эндоваскулярной окклюзией УЛП. С точки зрения осуществимости и эффективности в отношении профилактики инсульта оба метода не имели значимых отличий [8, 16]. Raman L. et al. провели исследование, в которое в течение 2 лет вошли пациенты с ФП, которым проводилась торакоскопическая ампутация или эндоваскулярная окклюзия УЛП из-за невозможности или отказа принимать антикоагулянтную терапию. Авторы продемонстрировали осуществимость и сопоставимые клинические результаты обеих методик без значимых перипроцедурных или постпроцедурных осложнений [8, 96]. Однако существуют существенные проблемы по данному вопросу, в частности по сравнению эффективности и безопасности хирургических и транскатетерных методов изоляции ушка левого предсердия, чему посвящена наша научная работа.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая структура клинического материала

Исследование проводилось на базе лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела хирургии сердца и сосудов, отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения и отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (директор – академик Российской академии наук, профессор, д.м.н. О.Л. Барбараш). Было проведено проспективное одноцентровое сравнительное исследование с ретроспективным компонентом, проведенное в период с 2018 по 2025 гг., в которое были включены пациенты в возрасте старше 18 лет с документированной фибрилляцией предсердий, которым выполнено хирургическое исключение ушка левого предсердия. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 8 от 10.10.2022 года.

В исследование было включено 270 пациентов с верифицированным диагнозом фибрилляции предсердий, противопоказаниями для длительного приема антикоагулянтов или высоким риском кровотечений (HAS-BLED ≥ 3 балла) и ишемических событий (CHA₂DS₂-VASc у мужчин ≥ 2 , у женщин ≥ 3 балла) или отказом пациентов от приема антикоагулянтной терапии. Пациенты были распределены на группы:

1 группа – 120 пациентам была выполнена эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия;

2 группа – 30 пациентам была выполнена торакоскопическая ампутация ушка левого предсердия в связи с невозможностью выполнения эндоваскулярной методики по различным причинам (аномалии анатомии, повышенная трабекулярность ушка, окклюзия нижней полой вены и т.п.);

3 группа – группа сравнения (120 пациентов), принимающая на постоянной основе антикоагулянтные препараты. Группа сравнения формировалась из пациентов, имеющих крайне высокий риск ишемических (CHA₂DS₂-VASc у мужчин ≥ 2 , у женщин ≥ 3 балла) и геморрагических событий (HAS-BLED ≥ 3 балла), а также пациентов у которых после эндоваскулярной окклюзии УЛП формировался эндолик, параокклюдерный кровоток, после торакоскопической ампутации формировалась эмбологенная культя, отказывающихся от хирургических методов лечения, и пациентов, которым после эндоваскулярной окклюзии УЛП усиливалась профилактика ишемических событий антикоагулянтными препаратами в связи с крайне высоким риском ишемических событий.

Исследование было нерандомизированным, выбор окклюдизирующего устройства был на усмотрение врача в зависимости от анатомии УЛП и навыков оперирующей бригады. После успешной имплантации устройства пациентам назначали антитромботическую терапию, которая не была строго регламентирована протоколом исследования и назначалась в зависимости от типа устройства и рекомендаций производителя.

2.2 Клинико-anamнестическая характеристика изучаемых групп

Медиана возраста пациентов группы эндоваскулярной окклюзии составила 63 (58; 68) года, группы торакоскопической ампутации – 59,5 (52; 67) лет, группы антикоагулянтной терапии – 65 (60; 70,5) лет. По возрасту группы

эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации УЛП были сопоставимы, $p=0,11$.

В исследуемой группе пациентов с эндоваскулярной окклюзией УЛП преобладали лица мужского пола – 60 % ($n=72$), женщин было 40 % ($n=48$). В группе торакоскопической ампутации УЛП также преобладали мужчины – 66,7 % ($n=20$), женщин было 33,3 % ($n=10$). В группе сравнения мужчины составили 47,5 % ($n=57$), женщины – 52,5 % ($n=63$). Возрастная и гендерная структура соответствовала обычной для больных ФП и представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Возрастная и гендерная характеристика пациентов сравниваемых групп

Показатель	1 группа Эндоваскулярная окклюзия УЛП	2 группа Торакоскопическая ампутация УЛП	3 группа Антикоагулянты	р
Мужчины / женщины, n (%)	72 (60) / 48 (40)	20 (10) / 66,7 (33)	57 (63) / 47,5 (53)	0,182
Возраст, лет, Me (25 %; 75 %)	63 (58; 68)	59,5 (52; 67)	65 (60; 71)	0,079

Все пациенты группы эндоваскулярной окклюзии УЛП имели от 1 до 5 факторов риска сердечно сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди факторов риска ССЗ преобладали: артериальная гипертензия (АГ) – 97,5 % ($n=117$), ожирение – 45,8 % ($n=55$), курение – 49,2 % ($n=59$), сахарный диабет (СД) – 24,2 % ($n=29$). Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ выявлен в 20,8 % случаев ($n=25$).

В группе эндоваскулярной окклюзии УЛП в 63,3 % случаев встречался атеросклероз ($n=76$). У 15 % пациентов группы эндоваскулярной окклюзии УЛП в анамнезе были случаи острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($n=18$), а у 3,3 % пациентов было 2 и более эпизодов ОНМК ($n=4$). В 13,3 % случаев среди лиц группы эндоваскулярной окклюзии УЛП в анамнезе был инфаркт миокарда ($n=16$), проведено аортокоронарное шунтирование (АКШ) в

5 % случаев (n=6), чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) – в 10 % случаев (n=12).

В группе торакоскопической ампутации УЛП пациенты также имели от 1 до 5 факторов риска ССЗ. Среди факторов риска ССЗ преобладали АГ в 90 % (n=27), курение – 43,3 % (n=13), ожирение – 46,6 % (n=14), СД – 6,7 % (n=2). Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ выявлен в 36,7 % (n=11). В группе торакоскопической ампутации УЛП атеросклероз встречался в 50 % случаев (n=15). ОНМК в анамнезе у лиц, перенесших торакоскопическую ампутацию УЛП, встречалось с частотой 13,3 % (n=4), ЧТКА – в 6,7 % (n=2).

В группе сравнения пациенты имели следующую характеристику по факторам риска ССЗ: преобладали АГ – 94,2 % (n=113), ожирение – 42,5 % (n=51), курение – 36,6 % (n=44), СД – 19,2 % (n=23). Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ выявлен в 25 % случаев (n=30). В группе сравнения в 48,3 % случаев встречался атеросклероз (n=58), в анамнезе в 10,8 % случаев было ОНМК (n=13) а в 1,6 % случаев отмечалось более 2 эпизодов ОНМК (n=2), в 8,3 % случаев в анамнезе был инфаркт миокарда (n=10), АКШ – в 0,8 % случаев (n=1), ЧТКА – в 7,5 % случаев (n=9). Характеристика анамнестических данных и факторов риска ССЗ пациентов представлена в таблице 2.

Сравниваемые группы не имели различий по частоте отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ, встречаемости в анамнезе артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, АКШ, ЧТКА. Среди факторов риска группы также не имели отличий по частоте встречаемости курения, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, атеросклероза.

В анамнезе в группе эндоваскулярной окклюзии УЛП кровотечения встречались в 4,2 % случаев (n=5), геморрагический вариант ОНМК – в 2,5 % случаев (n=3), в группе торакоскопической ампутации в 6,6 % случаев были кровотечения в анамнезе (n=2), в 3,3 % случаев – геморрагический вариант ОНМК (n=1), в группе сравнения случаев кровотечения и геморрагического ОНМК не было – 0 % (n=0). При сравнении групп, как по частоте кровотечений, так и по частоте геморрагического инсульта, значимых отличий не было выявлено.

Таблица 2 – Характеристика анамнеза пациентов сравниваемых групп, n (%)

Показатель	1 группа Эндоваскулярная окклюзия УЛП	2 группа Торакоскопическая ампутация УЛП	3 группа Антикоагулянты	р
Наследственный анамнез	25 (20,8)	11 (36,7)	30 (25)	0,192
Курение	59 (49,2)	13 (43,3)	44 (36,6)	0,147
Ожирение	55 (45,8)	14 (46,6)	51 (42,5)	0,844
Сахарный диабет	29 (24,2)	2 (6,7)	23 (19,2)	0,096
Гиперхолестеринемия	65 (51,2)	12 (40)	60 (50)	0,372
Артериальная гипертензия	117 (97,5)	27 (90)	113 (94,2)	0,179
Атеросклероз сосудов	76 (63,3)	15 (50)	58 (48,3)	0,054
ОНМК	18 (15)	4 (13,3)	13 (10,8)	0,629
Два и более ОНМК	4 (3,3)	0 (0)	2 (1,6)	0,693
Инфаркт миокарда	16 (13,3)	0 (0)	10 (8,3)	0,276
АКШ	6 (5)	0 (0)	1 (0,8)	0,162
ЧТКА	12 (10)	2 (6,7)	9 (7,5)	0,124
Частота крупных кровотечений	5 (4,2)	2 (6,6)	0 (0)	0,149
Геморрагический инсульт	3 (2,5)	1 (3,3)	0 (0)	0,515

Пациенты группы эндоваскулярной окклюзии имели следующее распределение по типу ФП: с постоянной формой ФП – 25 % пациентов (n=30), с персистирующей – 29,2 % (n=35), с пароксизмальной – 45,8 % (n=55). Группе пациентов с пароксизмальной формой ФП выполнялась криобаллонная или радиочастотная антральная изоляция легочных вен. У ряда пациентов эффективность проведенной аблации сохранялась непродолжительное время, поэтому эндоваскулярная окклюзия УЛП проводилась с целью профилактики кардиоэмболических событий.

В группе торакоскопической ампутации УЛП в 56,7 % случаев встречалась персистирующая форма ФП (n=17), а в 43,3 % случаев – пароксизмальная (n=13).

В группе сравнения постоянная форма ФП встречалась в 24,2 % случаев (n=29), персистирующая – в 31,6 % (n=38), пароксизмальная – в 44,2 % (n=53) (таблица 3).

При сравнении групп по частоте встречаемости пароксизмальной формы ФП и «непароксизмальных» (постоянной и персистирующей) ФП различий не обнаружено.

Таблица 3 – Распределение в группах по типу фибрилляции предсердий, n (%)

Форма фибрилляции предсердий	1 группа Эндоваскулярная окклюзия УЛП	2 группа Торакоскопическая ампутация УЛП	3 группа Антикоагулянты	p
Пароксизмальная / «Непароксизмальная»	55 (65) / 45,8 (54,2)	13 (17) / 43,3 (56,7)	53 (67) / 44,2 (55,8)	0,952
Итого	120 (100)	30 (100)	120 (100)	

В группе эндоваскулярной окклюзии УЛП 29 пациентам был имплантирован окклюдер Watchman (24,2 %), 13 пациентам – Angioline (10,8 %), 78 пациентам – Amulet (65 %). Выбор окклюдирующего устройства был обусловлен предпочтением оператора и анатомией УЛП.

Структура функциональных классов сердечной недостаточности (по NYHA) у обследованных пациентов сравниваемых групп представлена в таблице 4.

При сравнении групп по классам сердечной недостаточности обнаружено, что в группе ХСН сердечная недостаточность II класса, чем в группе торакоскопической ампутации УЛП и группы сравнения. Сердечная недостаточность I и III класса значительно реже наблюдалась у лиц с эндоваскулярной окклюзией УЛП по сравнению с группой сравнения, но значимых отличий с группой торакоскопической ампутации УЛП не было.

Таблица 4 – Распределение по классам хронической сердечной недостаточности между группами, n (%)

Класс сердечной недостаточности по NYHA	1 группа Эндоваскулярная окклюзия УЛП	2 группа Торакоскопическая ампутация УЛП	3 группа Антикоагулянты	p
I	15 (12,5)	8 (26,7)	44 (36,7)	0,001
II	96 (80)	18 (60)	48 (40)	0,000
III	9 (7,5)	4 (13,3)	28 (23,3)	0,003

Медиана CHA2DS2VASc в группе эндоваскулярной окклюзии УЛП составила 4 (4; 5), HAS-BLED – 4 (4; 5). У мужчин медиана CHA2DS2VASc составила 4 (4; 5), у женщин – 4 (4; 5), $p=0,746$, значимых отличий в группе не выявлено. У мужчин медиана HAS-BLED составила 4 (3,5; 5), у женщин – 4 (4; 5), $p=0,187$, значимых отличий в группе не выявлено.

Медиана CHA2DS2VASc в группе торакоскопической ампутации УЛП составила 4 (4; 5), HAS-BLED – 4 (4; 5). У мужчин медиана CHA2DS2VASc составила 4 (3,5; 4), у женщин – 4,5 (4; 5), $p=0,082$, значимых отличий в группе не выявлено. У мужчин медиана HAS-BLED составила 4 (4; 5), у женщин – 4 (4; 5), $p=0,713$, значимых отличий в группе не выявлено.

В группе сравнения медиана CHA2DS2VASc составила 4 (3; 5), HAS-BLED – 4 (4; 5). У мужчин – медиана CHA2DS2VASc составила 4 (3; 5), у женщин – 4

(4; 5), $p=0,671$, значимых отличий в группе не выявлено. У мужчин медиана HAS-BLED составила 5 (4; 5), у женщин – 4 (4; 5), $p=0,237$, значимых отличий в группе не выявлено.

В таблице 5 приведены сравнительные данные по показателям шкал CHA2DS2VASc и HAS-BLED между группами. Пол и возраст не учитывались.

При сравнении между группами по шкале риска кровотечений значимых отличий между группами не было обнаружено. При сравнении групп по шкале риска инсульта и системных тромбоэмболий также значимых отличий между группами не было обнаружено.

Таблица 5 – Показателя шкал риска CHA2DS2VASc и HAS-BLED в группах, Ме (25 %; 75 %)

Показатель	1 группа Эндоваскулярная окклюзия УЛП	2 группа Торакоскопическая ампутация УЛП	3 группа Антикоагулянты	р
CHA2DS2VASc	4 (4; 5)	4 (4; 5)	4 (3; 5)	0,088
HAS-BLED	4 (4; 5)	4 (4; 5)	4 (4; 5)	0,095

Распределение пациентов сравниваемых групп по антиаритмической терапии представлено в таблице 6.

При сравнении групп между собой значимых отличий в назначаемой антиаритмической терапии не выявлено. Наиболее часто назначаемыми препаратами являлись β -адреноблокаторы (более 70 % случаев во всех группах), следующими по частоте назначений являлись амиодарон и пропafenон, реже всего назначались комбинации амиодарона или пропafenона с БАБ.

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от приема антиаритмических препаратов по группам, n (%)

Тип антиаритмической терапии	1 группа Эндоваскулярная окклюзия УЛП	2 группа Торакоскопическая ампутация УЛП	3 группа Антикоагулянты	p
Амиодарон	10 (8,3)	3 (10)	7 (5,8)	0,644
БАБ	93 (77,5)	21 (70)	96 (80)	0,497
Пропафенон	7 (5,8)	3 (10)	8 (6,7)	0,715
Амиодарон +БАБ	4 (3,3)	2 (6,7)	6 (5)	0,675
Пропафенон+БАБ	6 (5,1)	1 (3,3)	3 (2,5)	0,587

В сравниваемых группах по частоте назначения преобладали антикоагулянты (более 90 %). Стоит отметить, что по назначению различных препаратов антикоагулянтов также не было значимых различий в группах (таблица 7).

Реже назначалась комбинированная терапия ПОАК + антиагрегант (3,3 % в группе эндоваскулярной окклюзии, 3,4 % в группе тораскопической ампутации и 5,8 % в группе сравнения). Только антиагреганты принимали меньшая часть больных (3,3 % в группе эндоваскулярной окклюзии, 6,6 % в группе тораскопической ампутации и 2,5 % в группе сравнения). Группа, принимающая только антиагреганты в качестве антитромбоцитарной терапии, формировалась из пациентов, которым прием антикоагулянтов был противопоказан, и с целью профилактики ишемических событий врачи назначали именно эту терапию, однако, мы расцениваем это как дефект и несоответствие клиническим стандартам.

При анализе частоты назначения ПОАК по группам значимых отличий не было, распределение было практически одинаковым. В сравниваемых группах по частоте назначения преобладали антикоагулянты (более 90 %), таблица 7. Стоит отметить, что по назначению различных препаратов антикоагулянтов также не было значимых различий в группах. Реже назначалась комбинированная терапия ПОАК + антиагрегант (3,3 % в группе эндоваскулярной окклюзии, 3,4 % в группе тораскопической ампутации и 5,8 % в группе сравнения). Только антиагреганты

принимали меньшая часть больных (3,3 % в группе эндоваскулярной окклюзии, 6,6 % в группе тораскопической ампутации и 2,5 % в группе сравнения). Группа, принимающая только антиагреганты в качестве антитромбоцитарной терапии, формировалась из пациентов, которым прием антикоагулянтов был противопоказан, и с целью профилактики ишемических событий врачи назначали именно эту терапию, однако, мы расцениваем это как дефект и несоответствие клиническим стандартам. При анализе частоты назначения ПОАК по группам значимых отличий не было, распределение было практически одинаковым.

Таблица 7 – Распределение пациентов в зависимости от приема антикоагулянтной терапии, n (%)

Тип антикоагулянтной терапии	1 группа Эндоваскулярная окклюзия УЛП	2 группа Тораскопическая ампутация УЛП	3 группа Антикоагулянты	р
Антикоагулянты любые	112 (93,4)	27 (90)	110 (91,7)	0,792
Дабигатран	32 (26,7)	7 (23,3)	30 (25)	0,916
Апиксабан	40 (33,3)	8 (26,7)	33 (27,5)	0,562
Ривароксабан	35 (29,2)	10 (33,3)	39 (32,5)	0,823
Варфарин	5 (4,2)	2 (6,7)	8 (6,7)	0,672
Антиагрегант	4 (3,3)	2 (6,6)	3 (2,5)	0,524
Пероральный антикоагулянт + антиагрегант	4 (3,3)	1 (3,4)	7 (5,8)	0,612

Эхокардиографические данные пациентов на дооперационном этапе представлены в таблице 8. У пациентов во всех группах имелась выраженная атриомегалия, поэтому не имелось перспективы эффективной аблации, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (утолщение задней стенки левого желудочка, медиана в группах 1,1 см), а ударный объем и фракция выброса левого желудочка были умеренно снижены, что, вероятнее всего, является следствием тахикардической кардиомиопатии.

Таблица 8 – Эхокардиографическая характеристика обследованных пациентов с эндоваскулярной окклюзией ушка левого предсердия

Показатели	1 группа Эндоваскулярная окклюзия УЛП	2 группа Торакоскопическая ампутация УЛП	3 группа Антикоагулянты	p
Переднезадний размер ЛП (парастернальная позиция по длинной оси), см	5,4 (5,1; 5,8)	5,45 (5,0; 5,7)	5,4 (5,1; 5,75)	0,515
Переднезадний размер ПЖ (парастернальная позиция по длинной оси), см	3,3 (3,1; 3,6)	3,2 (3,1; 3,3)	3,3 (3,1; 3,9)	0,506
КСР ЛЖ, см	3,5 (3,3; 4,0)	3,8 (3,4; 4,5)	3,6 (3,3; 3,7)	0,485
КДР ЛЖ ЛЖ, см	5,3(5,0; 5,7)	4,95 (4,7; 5,9)	5,4 (5,0; 5,8)	0,219
КСО ЛЖ (Simpson Biplane), мл	75 (70; 81,5)	81 (79; 84)	78 (71; 81,5)	0,012
КДО ЛЖ (Simpson Biplane), мл	136.5 (128,5; 149)	141 (136; 145)	138 (128,5; 147)	0,318
Ударный объем (Simpson Biplane), мл	62 (56; 68)	60,5 (58; 63)	62 (57; 66)	0,333
ФВ ЛЖ (Simpson Biplane), %	45,2 (43,8; 46,7)	42,5 (42; 43,3)	44,5 (42,7; 45,6)	0,0001
Толщина МЖП, см	1 (0,9; 1,2)	1 (0,9; 1,1)	1 (0,9; 1,1)	0,609
Толщина ЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,4)	1,1 (1,05; 1,3)	0,646
Объем ЛП, мл	123 (111, 135)	125 (119; 128)	126 (119; 129)	0,731
BSA, м ²	1,88 (1,78; 1,99)	1,82 (1,76; 1,94)	1,84 (1,77; 1,92)	0,001

2.3 Дизайн исследования

Критерии включения пациентов в группу эндоваскулярной окклюзии УЛП:

1. Подписанное письменное информированное согласие.
2. Возраст ≥ 18 лет.
3. Документированная фибрилляция предсердий (пароксизмальная, персистирующая или постоянная форма).
4. CHA₂DS₂VASc-Score у мужчин ≥ 1 , у женщин ≥ 2 .
5. Высокий риск кровотечения при пероральном приеме антикоагулянтов, особенно у пациентов, по крайней мере, с одним из следующих состояний: HAS-BLED ≥ 3 ; предшествующее внутримозговое / внутриспинальное кровотечение, внутриглазное кровотечение, ухудшающее зрение (BARC: тип 3c); кровотечение, соответствующее BARC типа 3a или 3b (кровотечение из желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы или дыхательных путей), при котором у пациента постоянно повышается риск кровотечения, например, причина кровотечения не может быть успешно устранена; отсутствие хронической болезни почек (расчетная СКФ ≥ 29 мл/мин/1,73м²) по формуле CKD EPI; любое рецидивирующее кровотечение, делающее невозможным хроническую антикоагулянтную терапию.
6. Пациент имеет показания и техническую возможность для установки окклюдера в УЛП.
7. Приверженность пациента к назначенной базовой терапии.

Критерии исключения из исследования:

1. Сопутствующие заболевания, отличные от ФП, требующие хронической терапии антикоагулянтами, например, механический протез клапана сердца.
2. Симптоматическое заболевание сонных артерий (некорригированное).
3. Пересадка сердца в анамнезе.
4. Структурная патология сердца, требующая хирургической коррекции.

5. Активная инфекция или активный эндокардит, или другие инфекции, приводящие к бактериемии.
6. Опухоль сердца.
7. Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью или печеночная недостаточность с коагулопатией).
8. Тяжелая почечная недостаточность ($СКФ < 29$ мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ по формуле CKD EPI).
9. Беременность или период лактации.
10. Для пациенток с репродуктивным потенциалом: нежелание соглашаться на использование высокоэффективного метода контрацепции (индекс Перла < 1) на протяжении всего периода исследования.
11. Известное неизлечимое заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни < 1 года (в том числе с сердечной недостаточностью в терминальной стадии).
12. Пациенты, которые помещены в учреждение в связи с обязательным официальным приказом или постановлением суда.
13. Острая сердечная недостаточность в течение последних 30 дней.
14. Отказ от участия в исследовании.

Период наблюдения составил 12 месяцев с момента включения в исследование.

Критерии оценки:

Первичная комбинированная конечная точка – MACE (включает основные неблагоприятные сердечные, цереброваскулярные и сосудистые события – смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром (ОКС), ОНМК по ишемическому или геморрагическому типу, транзиторная ишемическая атака (ТИА), системная эмболия, опасные для жизни кровотечения); смерть от всех причин; поздний тромбоз или дислокация окклюдера; смерть, связанная с процедурой.

Вторичные конечные точки:

1. Осложнения, связанные с устройством для окклюзии УЛП (срок – 2 месяца) включают:

- а) эмболизация устройства;
- б) эрозия устройства.
- в) инфекция устройства / эндокардит / перикардит;
- г) перфорация / разрыв ушка левого предсердия;
- д) аллергические реакции на компоненты устройства.

3. Осложнения, связанные с процедурой имплантации окклюдера УЛП (срок – 2 месяца):

- а) диссекция ушка левого предсердия;
- б) компрометация митрального клапана;
- в) «эндолики».

4. Выявление реканализации окклюзированного ушка ЛП (срок наблюдения – 12 месяцев).

5. Госпитализация в связи с кровотечением или сердечно-сосудистым событием (срок наблюдения – 12 месяцев).

За период наблюдения были предусмотрены контрольные визиты через 45, 90 и 180 дней после вмешательства, а также телефонный контакт с пациентом или родственником через 12 месяцев. В случаях системных эмболий и ОНМК диагноз подтверждался с помощью компьютерной томографии.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

После имплантации окклюдера проводилась антиагрегантная терапия, согласно рекомендациям производителей устройств: АСК в нагрузочной дозе 300-500 мг, если ранее пациент не принимал антиагреганты, далее – в дозе 75-325 мг в день неопределенно долго, либо клопидогрел в нагрузочной дозе 300-600 мг, если пациент ранее не принимал антиагрегантную терапию, далее – по 75 мг в день в течение 6 месяцев или до достижения адекватной окклюзии УЛП по данным ЧП-ЭхоКГ (таблица 9).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 9 – Рекомендации по перипроцедуральной антитромбоцитарной терапии при имплантации окклюдеров различных производителей [148]

Устройство / риск	Гепарин (АВС ≥ 250 с)	НМГ	АСК	ОАК	Клопидогрел	Комментарии
Watchman / низкий риск	Перед или незамедлительно после транссептальной пункции	После процедуры до достижения МНО >2 (для варфарина)	Нагрузочная доза 300-500 мг (если не принимал до этого), далее 75-325 мг/сут	Начать после процедуры до достижения МНО 2-3 (или ПОАК) в течение 45 дней или подтверждения окклюзии УЛП по данным ЧП ЭхоКГ.	Начать 75 мг/сут после отмены (П)ОАК, продолжить до 6 мес. после процедуры	В некоторых центрах практикуют «терапию моста», хотя нет убедительных данных о ее пользе
Watchman / высокий риск	Перед или незамедлительно после транссептальной пункции	Нет	Нагрузочная доза 300-500 мг (если не принимал до этого), далее 75-325 мг/сут	Нет	Нагрузочная доза 300-600 мг (если не принимал до этого), далее 75 мг/сут до подтверждения окклюзии УЛП	Допускается сокращение приема клопидогреля при высоком риске кровотечения. Он также может быть заменен на АСК на длительное время.

Продолжение таблицы 9

Устройство / риск	Гепарин (АВС ≥250 с)	НМГ	АСК	ОАК	Клопидогрел	Комментарии
Amulet	Перед или немедленно после транссептальной пункции	Нет	Нагрузочная доза 300-500 мг (если не принимал до этого), далее 75-325 мг/сут	Нет	Нагрузочная доза 300-600 мг (если не принимал до этого), далее 75 мг/сут до подтверждения окклюзии УЛП	Допускается сокращение приема клопидогреля при высоком риске кровотечения. Он также может быть заменен на АСК на длительное время.

В двух случаях тромбоза окклюдизирующего устройства проводилась смена антиагрегантной терапии на варфарин с контролем ЧП-ЭхоКГ через 1,5 месяцев. В отсутствии тромбоза на контрольной ЧП-ЭхоКГ пациенту было рекомендовано отменить варфарин и возобновить прием антиагрегантной терапии. После достижения адекватной окклюзии УЛП по результатам ЧП-ЭхоКГ терапия ПОАК отменялась через 6 мес., пациенты оставались на антитромбоцитарной монотерапии.

2.4 Методы исследования

Перед лечебной процедурой всем пациентам выполнялось обследование, включающее: сбор анамнеза, физикальное исследование, оценку риска инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc и риска кровотечения – по шкале HAS-BLED, общеклинический и биохимический анализ крови, электрокардиографию (ЭКГ), фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), эхокардиографию (Эхо-КГ), в том числе чреспищеводную (ЧП ЭхоКГ), компьютерную томографию сердца с контрастированием.

Всем пациентам выполняли фиброгастродуоденоскопию с целью исключения эрозивных изменений слизистой пищевода и желудка. Пациенты с выявленными при ЭФГДС эрозиями перед проведением хирургического или интервенционного лечения проходили терапию с последующим контрольным эндоскопическим исследованием.

Перед имплантацией окклюдера пациентам проводилась визуализация УЛП с целью изучения его анатомии и исключения тромбоза в УЛП методами 2D ЧП ЭхоКГ в 4 проекциях и 3D ЧП ЭхоКГ.

2.4.1 Электрокардиография

Исследование проводилась в покое в трех стандартных (I, II, III), трех однополюсных (aVR, aVL, aVF) и 6 усиленных грудных отведениях (V1–V6) на аппарате EGG-9320K (Nihon Kohden, Япония). Во время операций и в течение пребывания пациентов в отделении анестезиологии и реанимации проводилось постоянное мониторирование ЭКГ с одновременным неинвазивным определением АД на прикроватных мониторах Life Scope i BSM-2301K (Nihon Kohden, Япония).

2.4.2 Суточное мониторирование ЭКГ

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ на дооперационном этапе, на 3-5 сутки после оперативного вмешательства и в отдаленном периоде (каждые 6 месяцев), а также в случае клинической необходимости. Для проведения суточного мониторирования ЭКГ использовали 2- и 3-канальные устройства Кардиотехника-04-8 (Инкарт, Россия) с оригинальным программным обеспечением.

Оценивались:

- характер ритма, его частота, вариабельность;
- наличие или отсутствие нарушений ритма сердца (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия, брадиаритмии и т.д.);
- изменения сегмента ST.

Эффективность лечебных воздействий у лиц, перенесших одномоментно эндоваскулярную окклюзию УЛП и катетерную аблацию легочных вен, оценивалась как полное отсутствие любых предсердных тахиаритмий

длительностью более 30 секунд. При наличии фибрилляции предсердий оценивалось ее время.

2.4.3 Эхокардиография

Всем пациентам проводилась ЭКГ-синхронизированная трансторакальная эхокардиография на ультразвуковой установке Vivid E95 (General Electric, США) с применением секторного датчика M5Sc с частотой 1,7-3,3 МГц.

Использовались: В-, М-режим, режимы импульснoвоnного, непрерывнoвоnного, цветного доплеровского картирования, тканевого доплера.

Исследование проводилось в парастернальной позиции по длинной и короткой осям, в апикальных двух-, четырех-, и пятикамерной позициях. При необходимости дополнительно выводились субкостальные и супрастернальные позиции.

Оценивали следующие параметры:

- размеры левого и правого предсердий;
- показатели глобальной систолической функции левого желудочка по Simpson:
 - конечный систолический размер (КСР, мм);
 - конечный диастолический размер (КДР, мм);
 - конечный систолический объем (КСО, мл);
 - конечный диастолический объем (КДО, мл);
 - ударный объем (УО, мл);
 - фракция выброса (ФВ, %);
- толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (ЗСЛЖ и МЖП, мм);
- переднезадний размер правого желудочка (ПЖ, мм);

- показатели диастолической функции ЛЖ (при наличии синусового ритма):
 - время изоволюмического расслабления (ВИР, мс);
 - пиковая скорость пассивного (пик E, см/с) наполнения ЛЖ;
 - пиковая скорость наполнения ЛЖ (пик A, см/с) во время систолы предсердий;
 - отношение E/A;
 - показатели тканевого доплера (пики Em, Am, отношения Em/Am, E/Em);
- систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ, мм рт.ст.).

2.4.4 Чреспищеводная эхокардиография

Всем пациентам проводилась ЭКГ-синхронизированная чреспищеводная эхокардиография на ультразвуковой установке Vivid E95 (General Electric) с применением чреспищеводного датчика 6VT-D с частотой 3,0-8,0 МГц. Данным методом оценивалось наличие тромбов (рисунок 3) и эффекта спонтанного эхоконтрастирования в полостях сердца, а также проводилась морфометрия ушка левого предсердия.

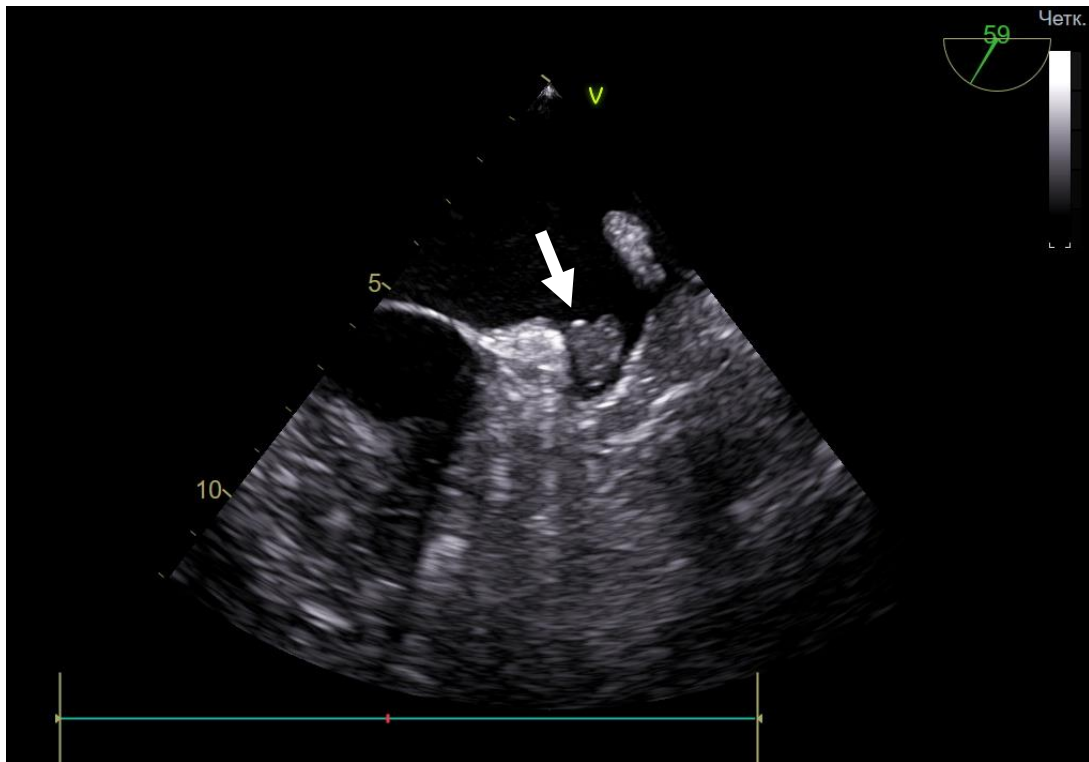


Рисунок 3 – Гиперэхогенный тромб в ушке левого предсердия (указан стрелкой)

Исследование проводилось с использованием двухмерной эхокардиографии с цветным доплеровским картированием и четырехмерной эхокардиографии с выполнением объемной реконструкции ушка левого предсердия. В двухмерном режиме регистрировались изображения, полученные на уровне ушка в положении сканирующей плоскости 0° , 45° , 90° и 135° (рисунки 4, 5, 6, 7). Оценивались линейные размеры ушка на уровне огибающей артерии (ширина и глубина). При помощи четырехмерной эхокардиографии и режима Flexi-slice выполнялась реконструкция ушка в трех взаимно перпендикулярных плоскостях на уровне устья для оценки его овальности, взаимной ориентации ушка, левых легочных вен и выраженности латерального гребня (рисунок 8).

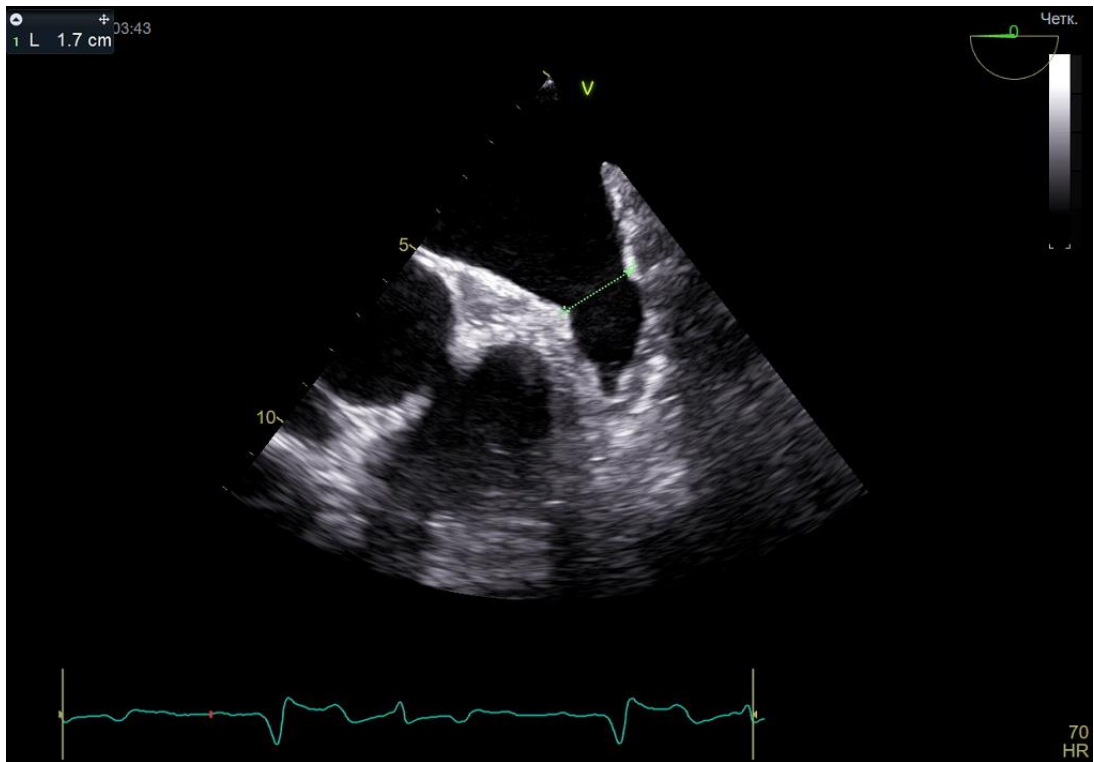


Рисунок 4 – Измерение диаметра устья ушка левого предсердия в положении сканирующей плоскости 0°



Рисунок 5 – Измерение диаметра устья ушка левого предсердия в положении сканирующей плоскости 45°

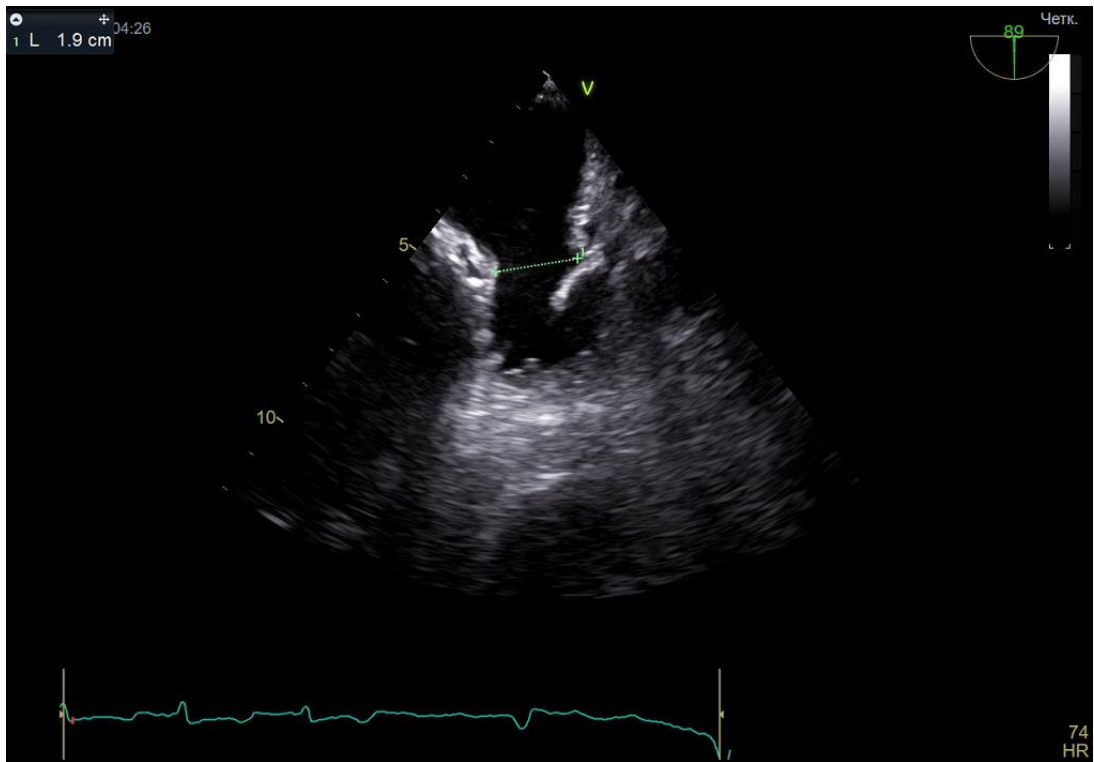


Рисунок 6 – Измерение диаметра устья ушка левого предсердия в положении сканирующей плоскости 90°

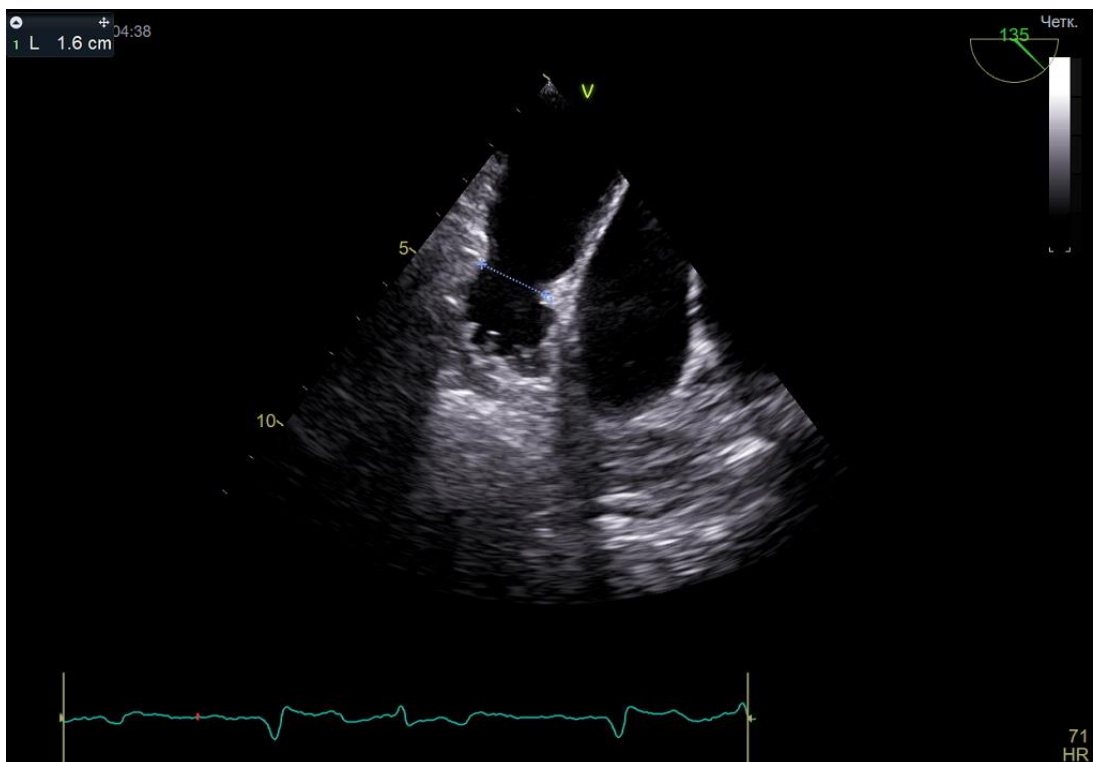


Рисунок 7 – Измерение диаметра устья ушка левого предсердия в положении сканирующей плоскости 135°

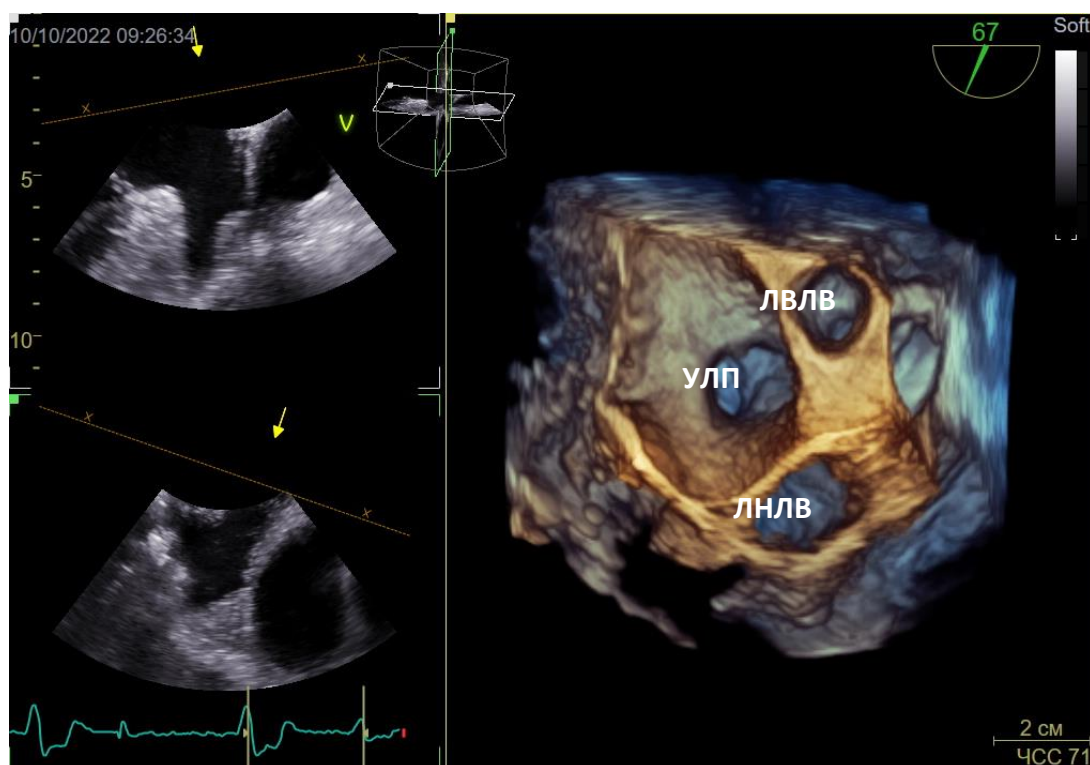


Рисунок 8 – Четырехмерная эхокардиография в режиме Flexi-slice

Чреспищеводная эхокардиография также проводилась с целью оценки наличия и степени спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) и измерения величины пиковой скорости кровотока (ПСК) в УЛП. Согласно классификации СЭК по D. Fatkin (1994 г.) выделяют 4 степени СЭК: I (слабая) степень характеризуется наличием минимальной эхогенности в УЛП или слегка распространяющейся на полость левого предсердия, может быть преходящей, непостоянной в течение сердечного цикла; II (слабо-умеренная) степень — более густой рисунок «вихреобразного» потока по сравнению с I степенью, также распространяющегося на полость левого предсердия, различимый без увеличения усиления; III (умеренная) степень — более густой рисунок «вихреобразного» потока в УЛП, может изменяться по интенсивности, но определяется постоянно в течение всего сердечного цикла; IV (тяжелая) степень — интенсивная эхогенность и очень медленный кружащийся поток в УЛП, обычно с аналогичной эхогенностью в полости левого предсердия [2, 7, 67] (рисунки 9, 10, 11, 12).

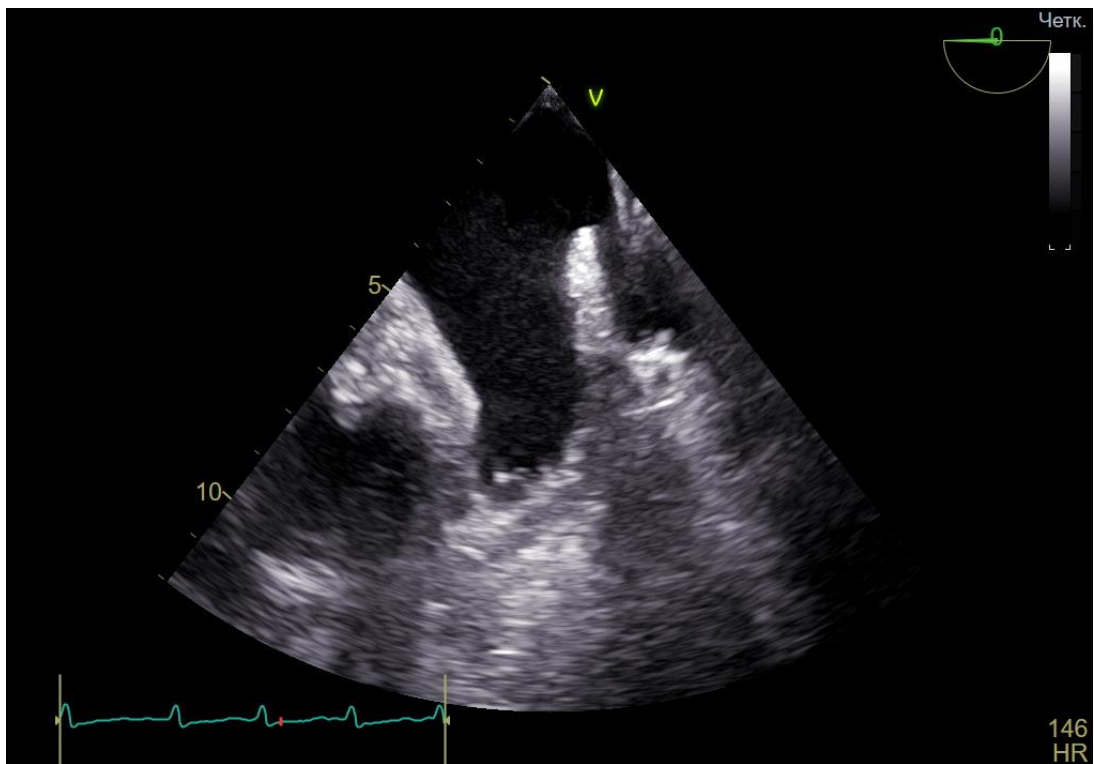


Рисунок 9 – Слабая (mild) степень спонтанного эхоконтрастирования крови по D. Fatkin

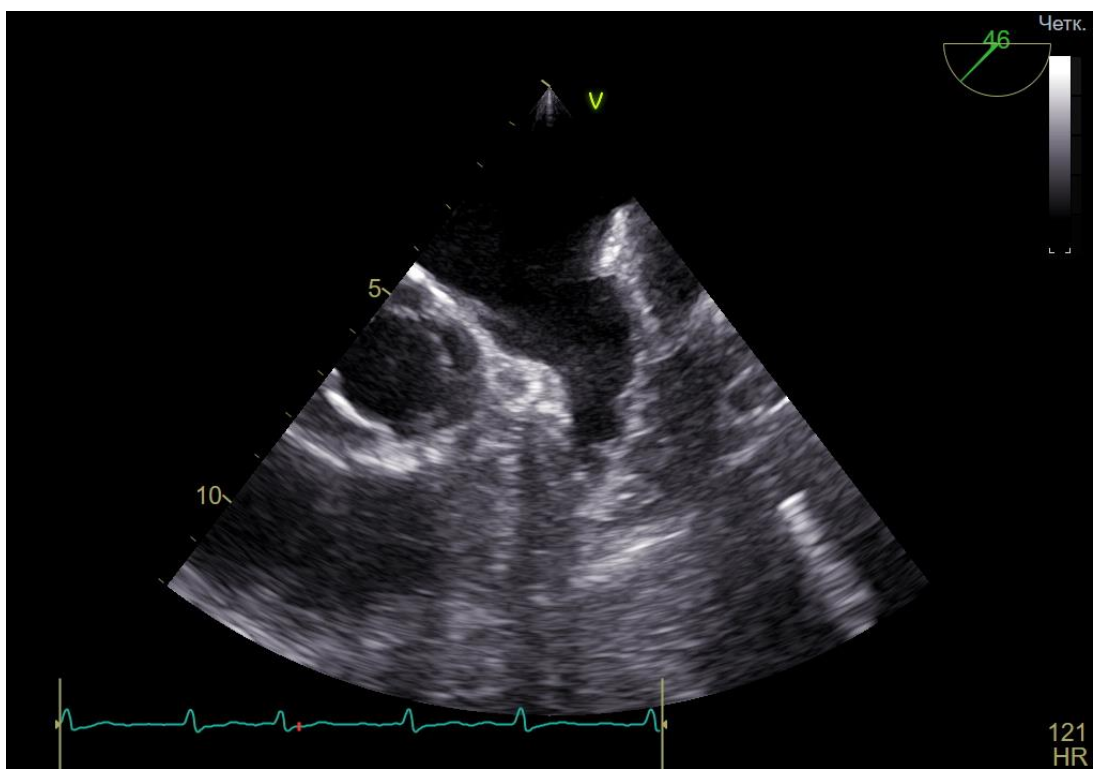


Рисунок 10 – Слабо-умеренная (mild to moderate) степень спонтанного эхоконтрастирования крови по D. Fatkin

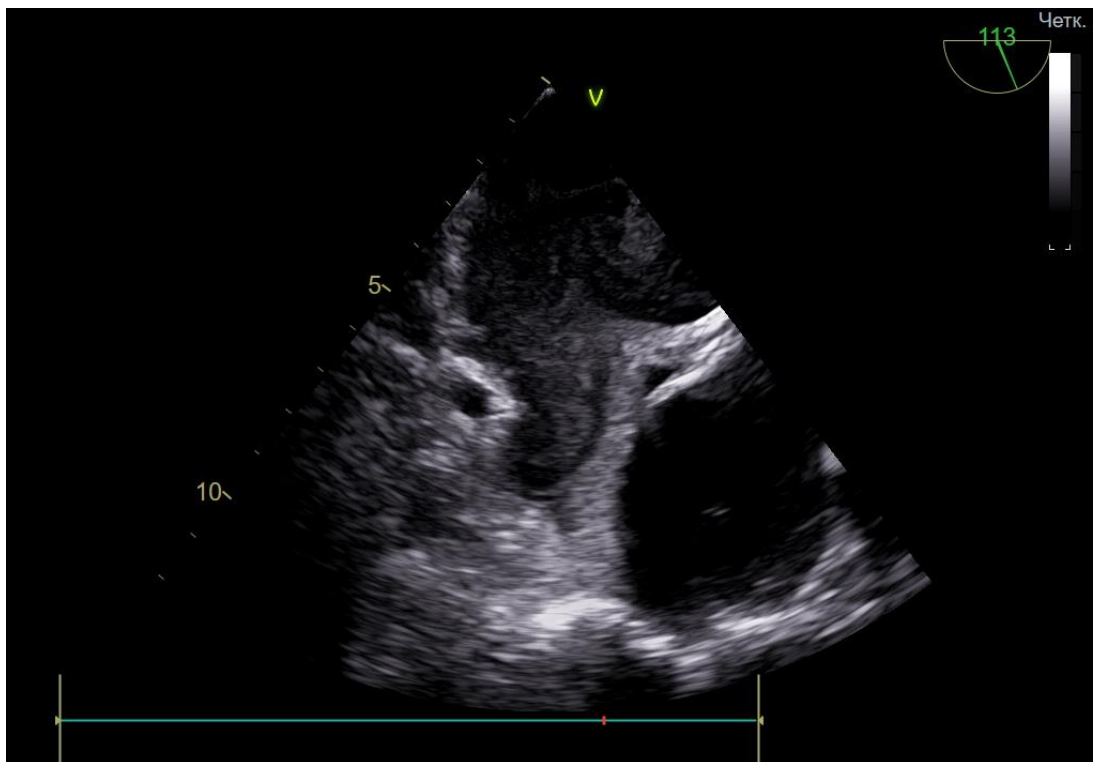


Рисунок 11 – Умеренная (moderate) степень спонтанного эхоконтрастирования крови по D. Fatkin

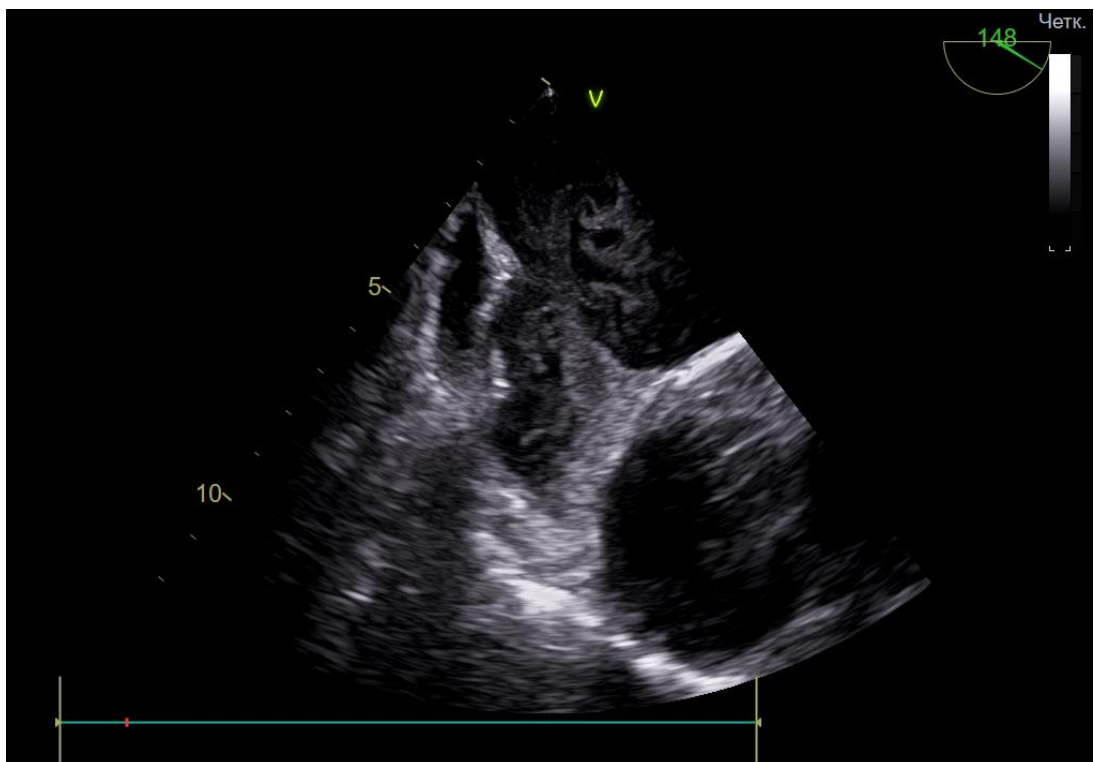


Рисунок 12 – Тяжелая (severe) степень спонтанного эхоконтрастирования крови по D. Fatkin

Величина ПСК отражает гемодинамику в УЛП. При помощи ЧП ЭхоКГ описаны 3 основных типа кровотока в УЛП: тип I – характеризуется регулярным двухфазным опорожнением крови, выявлен при синусовом ритме; тип II – характеризуется быстрым и частым наполнением и опорожнением УЛП, выявлен при ФП; тип III – характеризуется сильным снижением скорости потоков; выявлен при тромбозе УЛП (рисунки 13, 14, 15). ПСК снижается пропорционально увеличению степени СЭК, а у лиц с тромбозом УЛП ее значения самые низкие, поэтому снижение ПСК в УЛП рассматривается как один из сильнейших предикторов тромбообразования [1].

Чреспищеводная эхокардиография также использовалась в качестве основного метода визуализации при выполнении процедуры окклюзии УЛП, что будет изложено подробнее в разделе 3.3.



Рисунок 13 – Первый тип кровотока в ушке левого предсердия характеризуется регулярным двухфазным опорожнением крови, выявляется при синусовом ритме

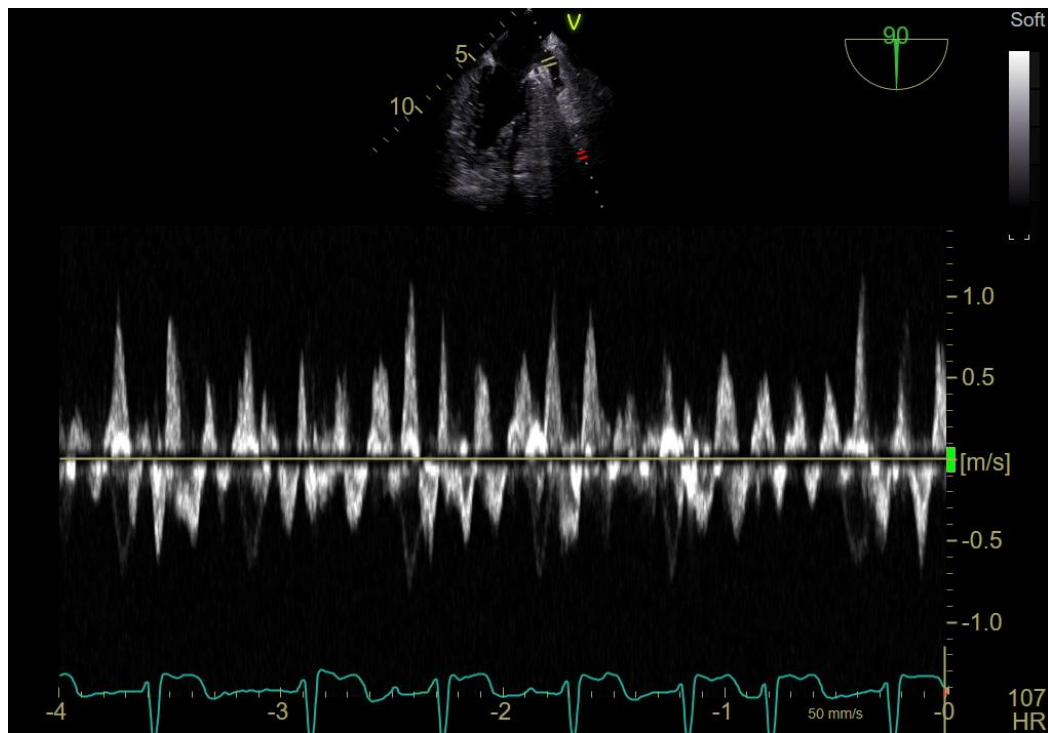


Рисунок 14 – Второй тип кровотока в ушке левого предсердия: быстрое и частое наполнение и опорожнение ушка левого предсердия, характерное для фибрилляции предсердий

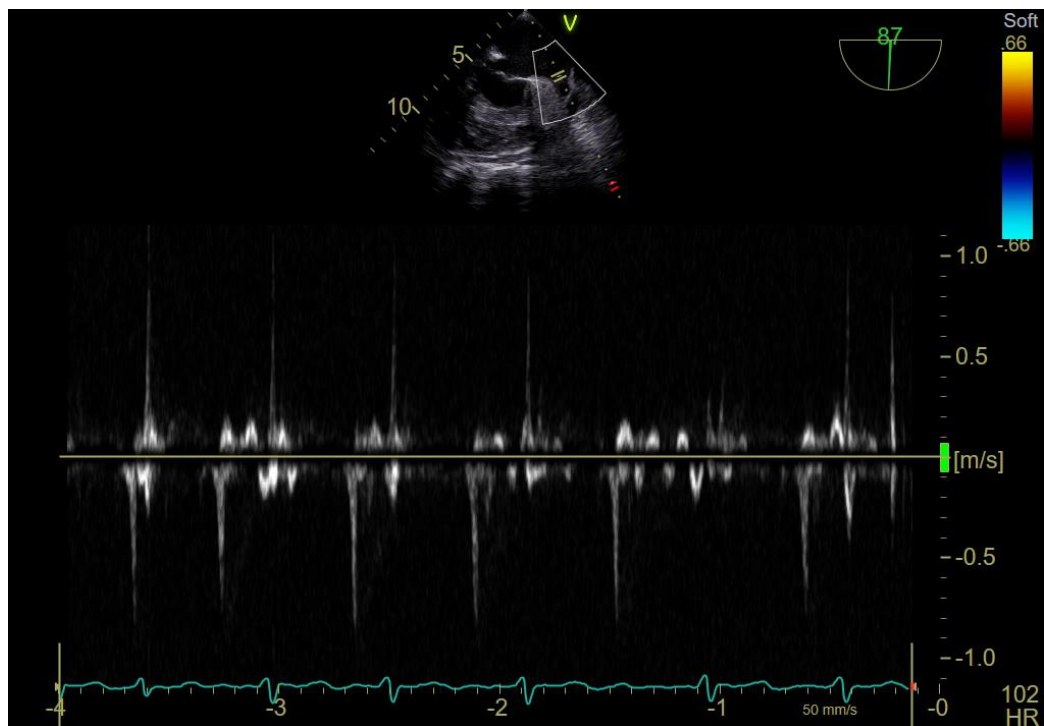


Рисунок 15 – Третий тип кровотока в УЛП характеризуется сильным снижением скорости потоков и выявляется при тромбозе ушка левого предсердия

2.4.5 Мультиспиральная компьютерная томография

Для изучения анатомических особенностей ЛП и с целью оценки анатомии и линейных размеров УЛП проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и ангиография ЛП и УЛП в ЭКГ-синхронизированном режиме на 64-срезовом томографе Somatom Sensation 64 (Siemens, Германия). Контрастирование осуществляли путем внутривенного болюсного введения 100 мл рентгеноконтрастного препарата с помощью автоматического шприца-инжектора в кубитальную вену со скоростью 5 мл/с. Во всех случаях использовали каудокраниальное направление сканирования. Исследование выполняли с задержкой дыхания пациента на вдохе, толщина среза получаемых аксиальных сканов была 1 мм с интервалом 0,9 мм. Анализ полученных изображений осуществляли на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens, Германия). При данном исследовании оценивались отсутствие/наличие тромботических масс в просвете левого предсердия и УЛП, форма и линейные размеры УЛП (рисунки 16, 17, 18).



Рисунок 16 – Мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием в горизонтальной плоскости: измерение глубины и диаметра ушка левого предсердия в устье и на уровне огибающей артерии (указана стрелкой)

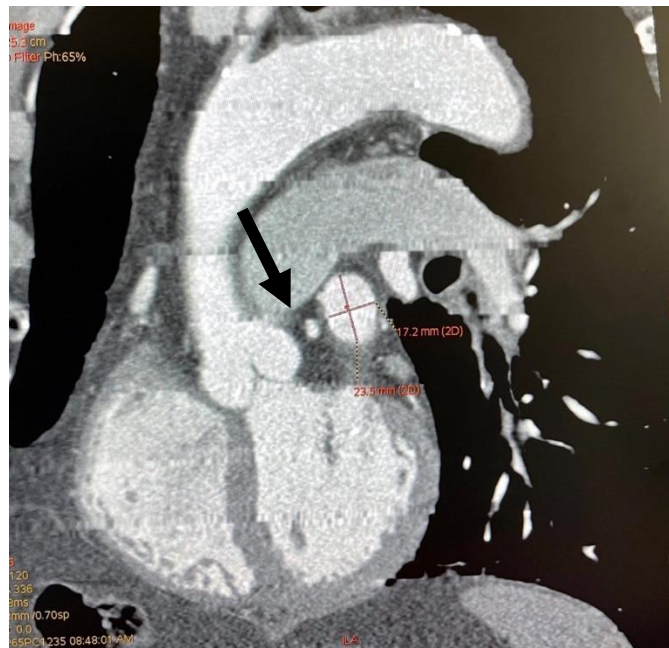


Рисунок 17 – Мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием во фронтальной плоскости: измерение максимального и минимального диаметров ушка левого предсердия на уровне огибающей артерии (указана стрелкой)

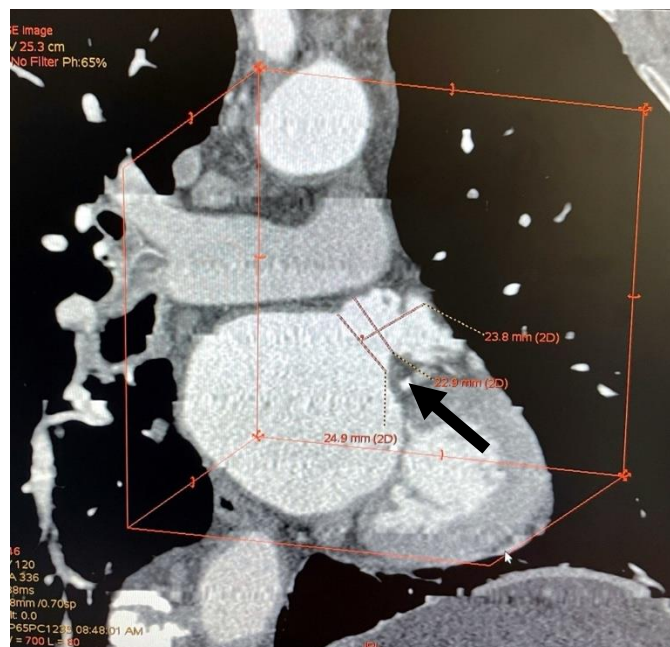


Рисунок 18 – Мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием в сагиттальной плоскости: измерение глубины и диаметра ушка левого предсердия в устье и на уровне огибающей артерии (указана стрелкой)

2.5 Техника выполнения торакоскопической ампутации ушка левого предсердия

Пациента располагали на операционном столе в спинальной позиции, руки вдоль туловища. Интубацию выполняли двухпросветной эндотрахеальной трубкой. Контроль позиции трубки осуществляли при помощи эндоскопа (Karl Storz, Германия). Раздельной интубацией легких создавался однологочный дыхательный режим справа.

Для доступа в левую плевральную полость использовали 10- и 5-миллиметровые порты (Karl Storz, Германия), которые устанавливались в 4, 5 и 6 межреберьях по левым средней подмышечной и задней подмышечной линиям (рисунок 19).



Рисунок 19 – Торакоскопические порты в 4, 5 и 6 межреберьях

Торакоскопия проводилась в условиях положительного давления в плевральной полости (инсуффляция CO₂ со скоростью потока 8-10 л/мин до достижения внутриплеврального давления 8-13 мм рт.ст.). Во время торакоскопии осматривалась плевральная полость на наличие изменений, которые не были выявлены. Коагулятором проводилось вскрытие перикарда. Через нижний порт устанавливался шовитель Endo GIA™, которым ампутировали УЛП (рисунок

20). Для ампутации УЛП использовали кассеты длиной 60 мм со скрепками высотой 4,2 мм. После ревизии линии ампутации УЛП проводилось дренирование левой плевральной полости через контрапертуру для сшивающего аппарата с последующим извлечением торакопортов и ушиванием послеоперационных ран (рисунок 21).

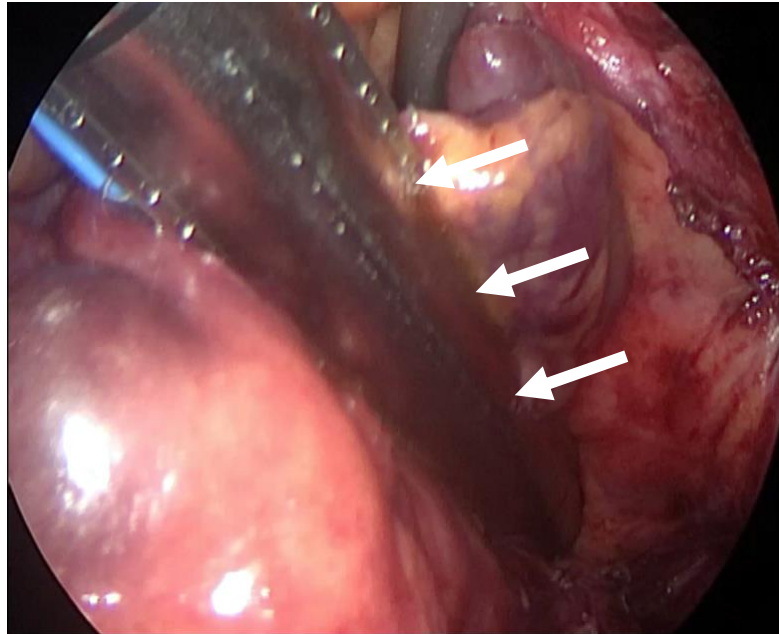


Рисунок 20 – Момент торакоскопической ампутации ушка левого предсердия (указано стрелками)

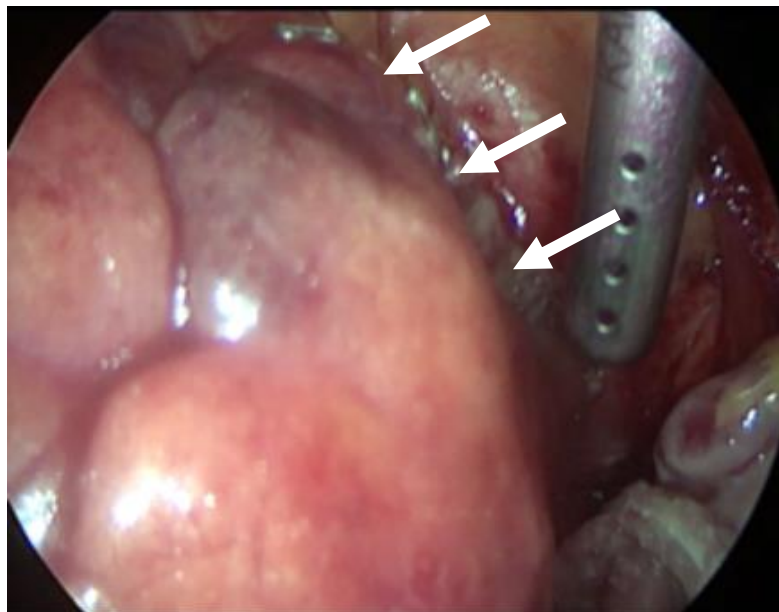
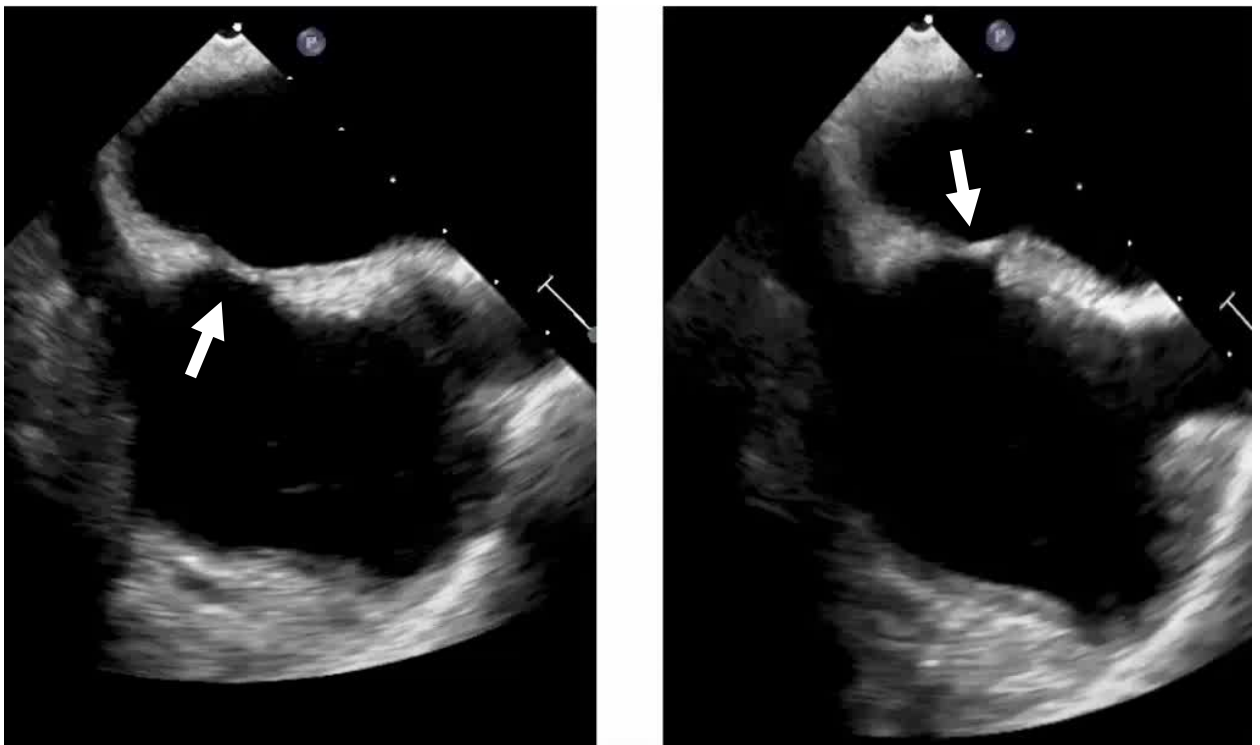


Рисунок 21 – Ревизия линии ампутации ушка левого предсердия (указана стрелками)

2.6 Методика выполнения эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия

Процедура выполнялась с применением эндоваскулярной малоинвазивной методики в условиях рентгенхирургической операционной под эндотрахеальным наркозом. Под контролем чреспищеводной эхокардиографии по методике Brockenbrough выполнялась пункция средне-нижней части межпредсердной перегородки (рисунок 22).



слева – ультразвуковой срез проходит через овальную ямку (указана стрелкой);

справа – момент натяжения (tenting) перегородки (указан стрелкой) перед ее пункцией

Рисунок 22 – Момент транссептальной пункции в бикавальной позиции

На супержестком проводнике в ЛП проводился доставляющий интродьюсер и катетер Pig-tail и выполнялось контрастирование ушка левого предсердия в правой косой проекции 20-25° с каудальной и краниальной ангуляцией 20-25° (рисунок 23). На основании данных ангиографии и чреспищеводной эхокардиографии проводился выбор оптимального размера окклюдера.

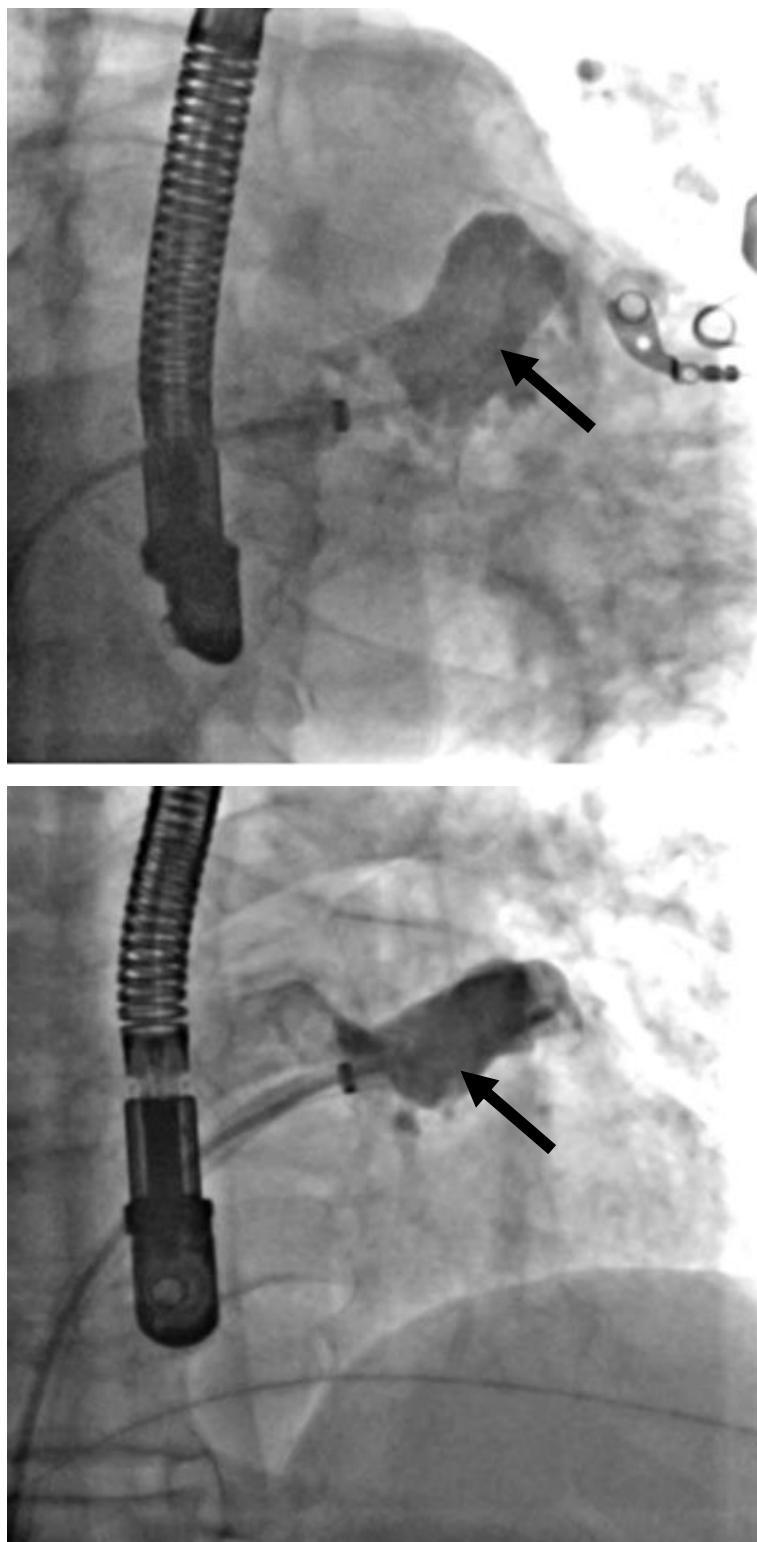


Рисунок 23 – Ангиография ушка левого предсердия (указано стрелкой) в правой косой проекции с краниальной (вверху) и каудальной (внизу) ангуляцией

Окклюдер доставлялся к ушку левого предсердия, выполнялось последовательное его раскрытие (рисунки 24, 25, 26, 27, 28, 29). Окклюдер необходимо раскрыть за огибающей артерией, чтобы его диск не

компрометировал митральный клапан. Выполнялся положительный тест на натяжение (рисунок 30).

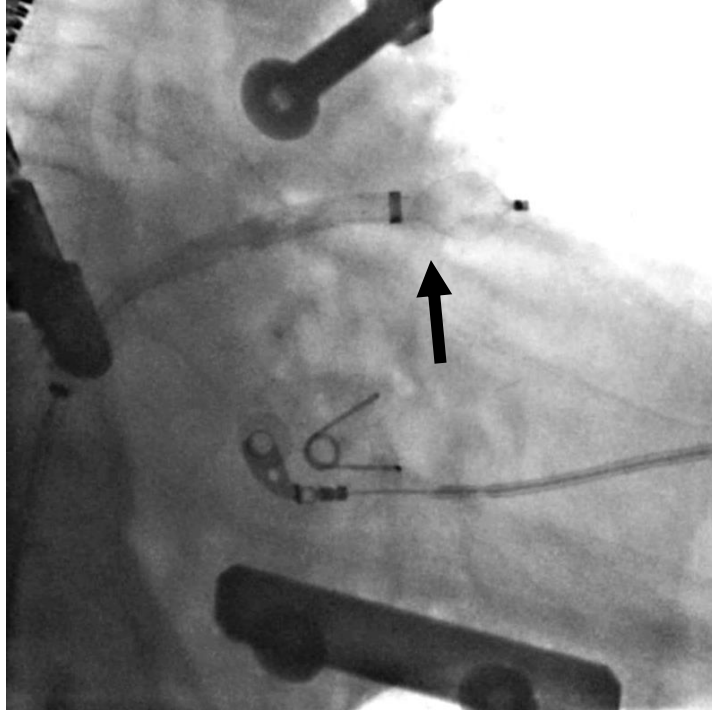


Рисунок 24 – Первый этап раскрытия доли окклюдера Amulet: доля (указана стрелкой) имеет вид «шарика»

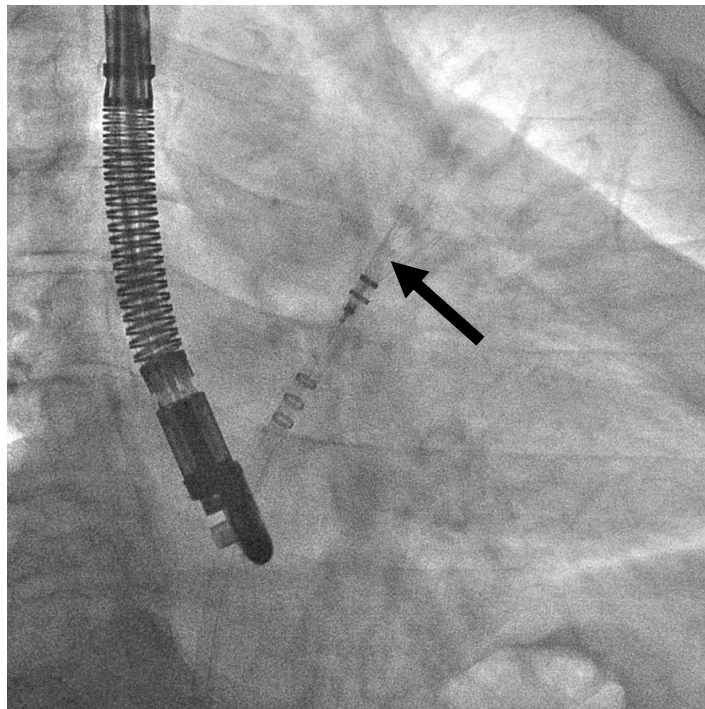


Рисунок 25 – Первый этап раскрытия окклюдера Watchman (указан стрелкой)

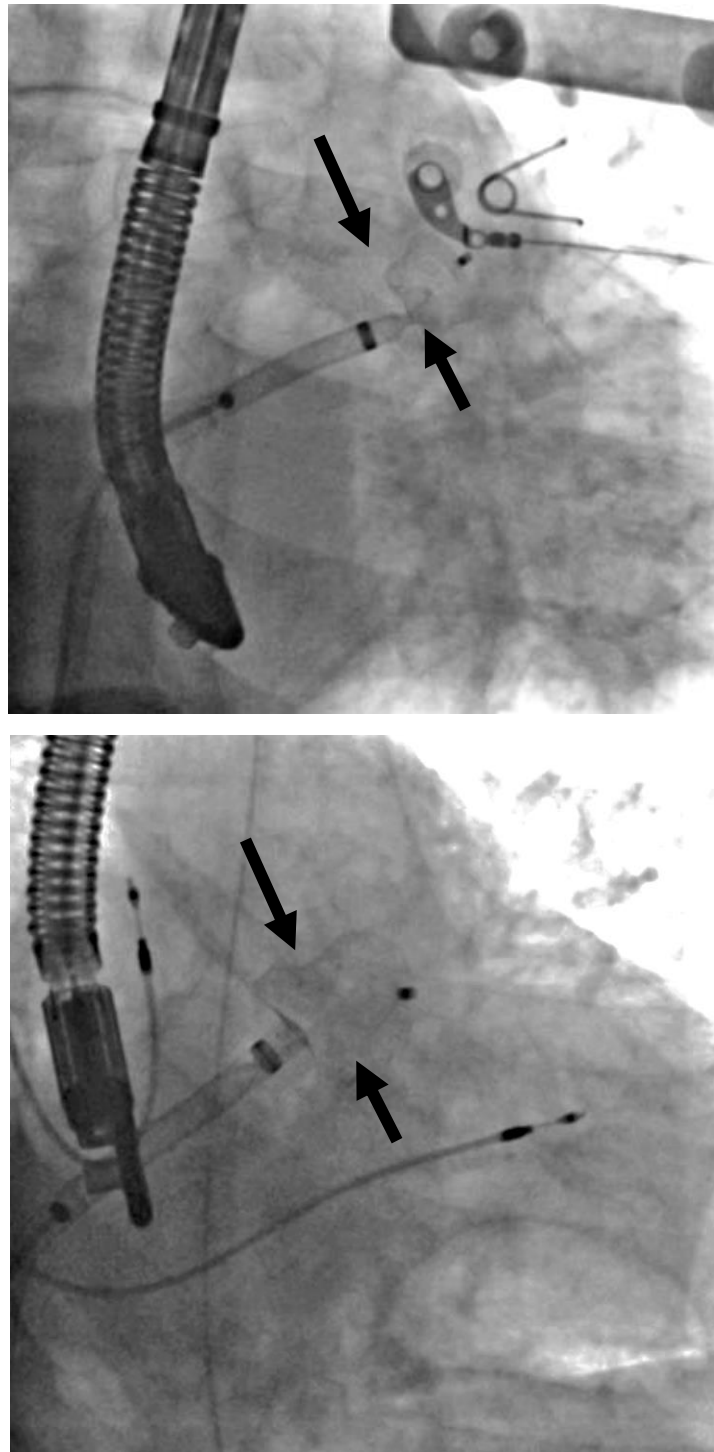


Рисунок 26 – Второй этап раскрытия доли окклюдера Amulet: вверху – доля (указана стрелками) имеет вид «автомобильной шины», что свидетельствует о ее оптимальной компрессии; внизу – доля (указана стрелками) имеет вид «ягоды», что указывает на избыточную компрессию и неадекватный выбор размера устройства

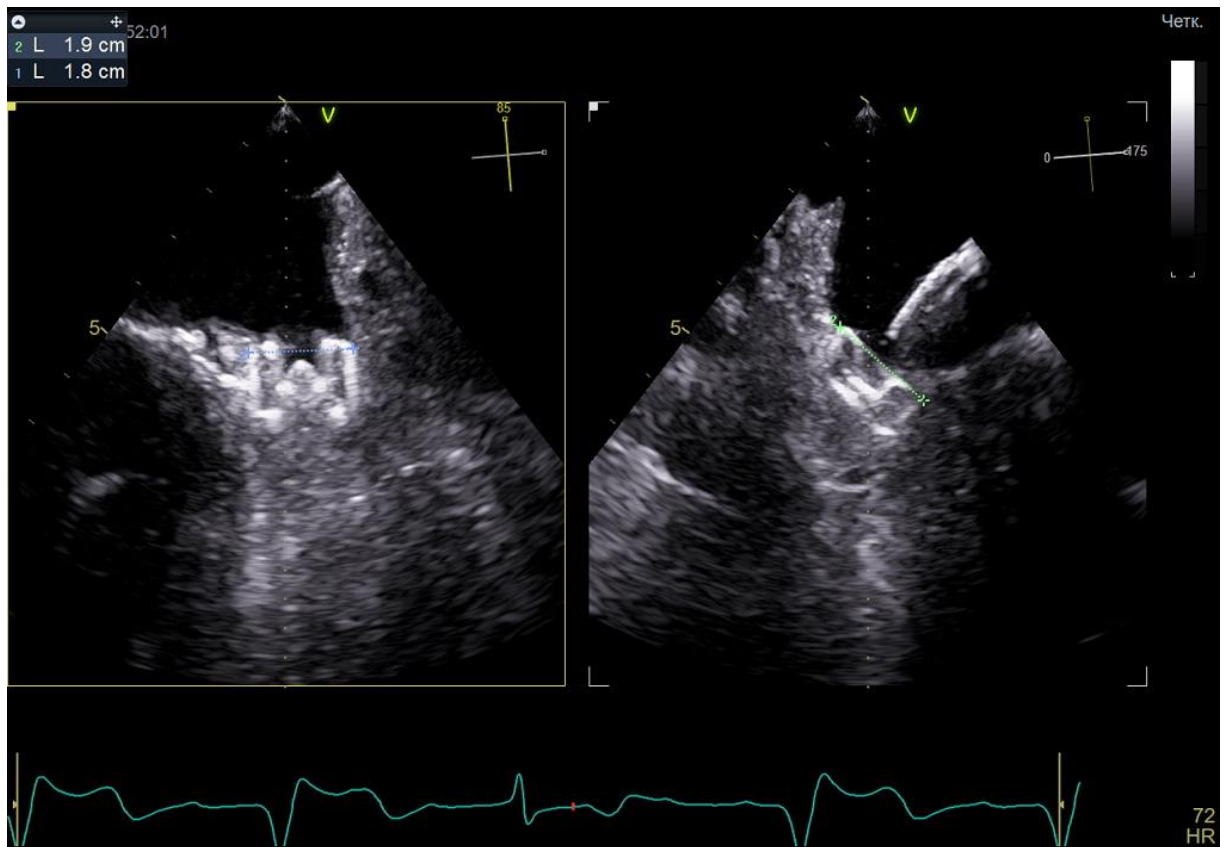


Рисунок 27 – Измерение компрессии доли окклюдера Amulet размером 22 мм в двух взаимно перпендикулярных проекциях. Диаметр доли составляет 18-19 мм, что соответствует 81-86 % от номинального диаметра устройства

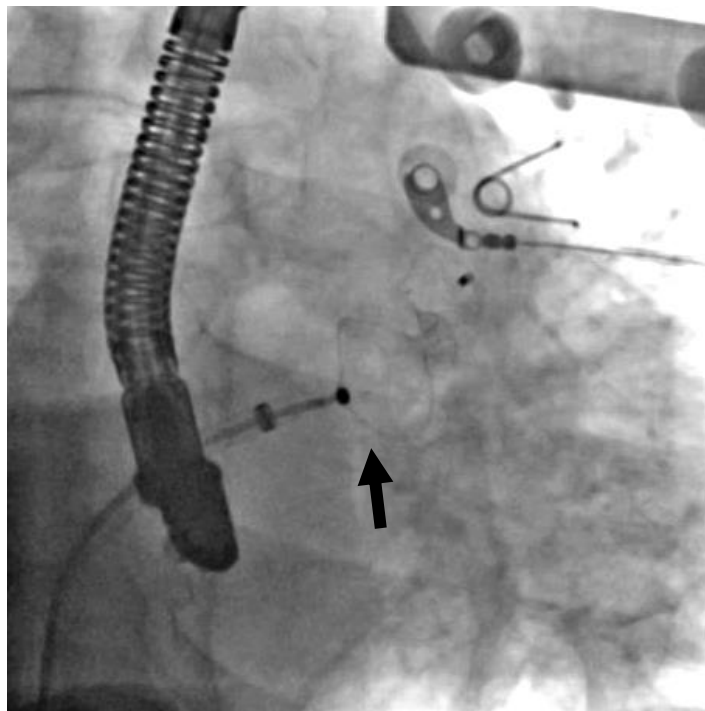


Рисунок 28 – Раскрытие диска (указан стрелкой) окклюдера Amulet

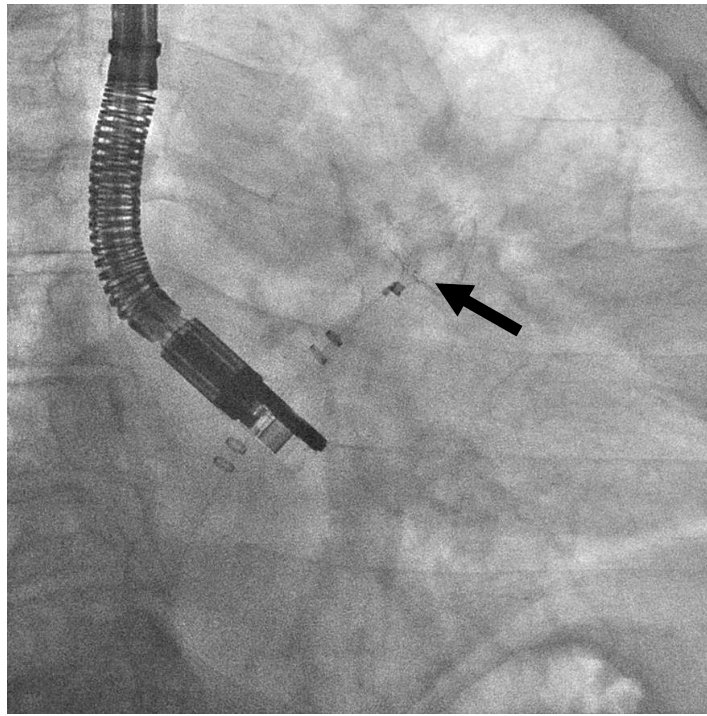
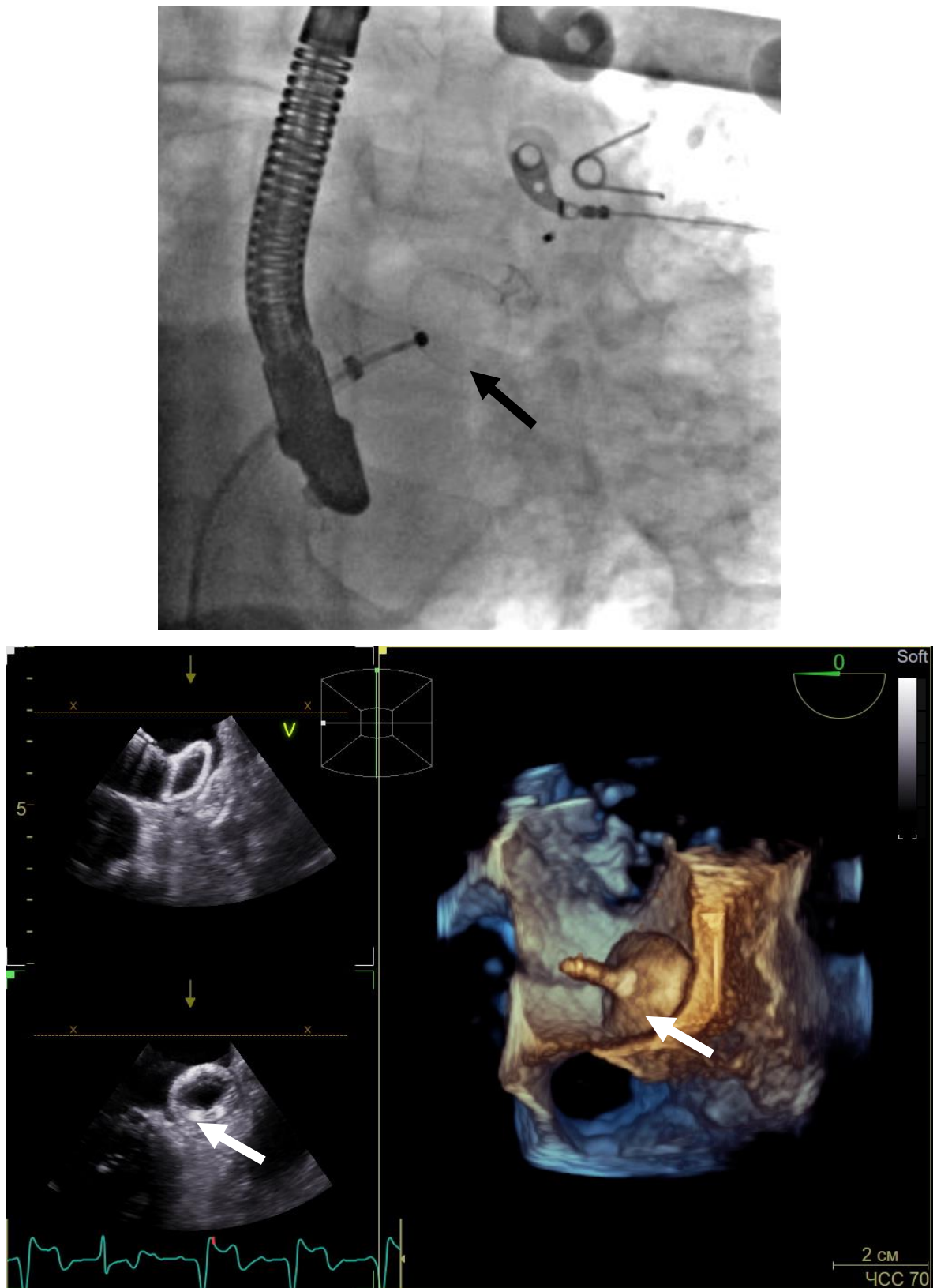


Рисунок 29 – Полное раскрытие окклюдера Watchman (указан стрелкой)

Доставочное устройство отсоединялось от окклюдера, контролировалось его стабильное положение и отсутствие параокклюдерного кровотока; далее интродьюсер удалялся (рисунки 31, 32, 33).

В течение всей процедуры для контроля за проведением инструментария и его корректным размещением в полостях сердца, адекватной аппозиции окклюдера использовались рентгеновское изображение и данные чреспищеводной эхокардиографии.



вверху – флюороскопическое изображение,
внизу – ультразвуковое изображение

Рисунок 30 – Тест на натяжение окклюдера Amulet. Диск окклюдера (указан стрелками) приобретает форму «яйца», при этом доля не дислоцируется

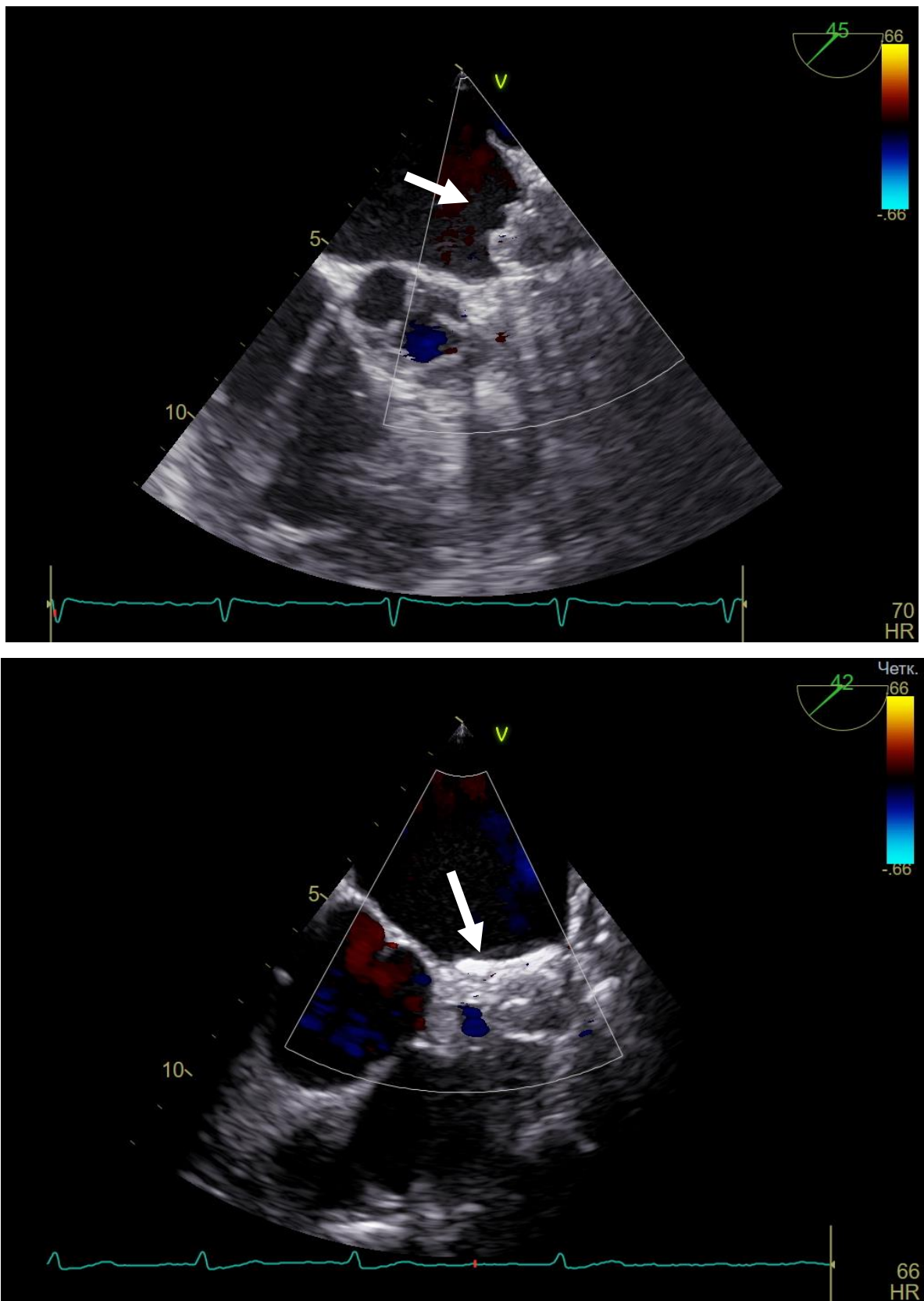


Рисунок 31 – Отсутствие параокклюдерного кровотока по данным цветового доплеровского картирования устройств Watchman (вверху, указан стрелкой) и Amulet (внизу, указан стрелкой)

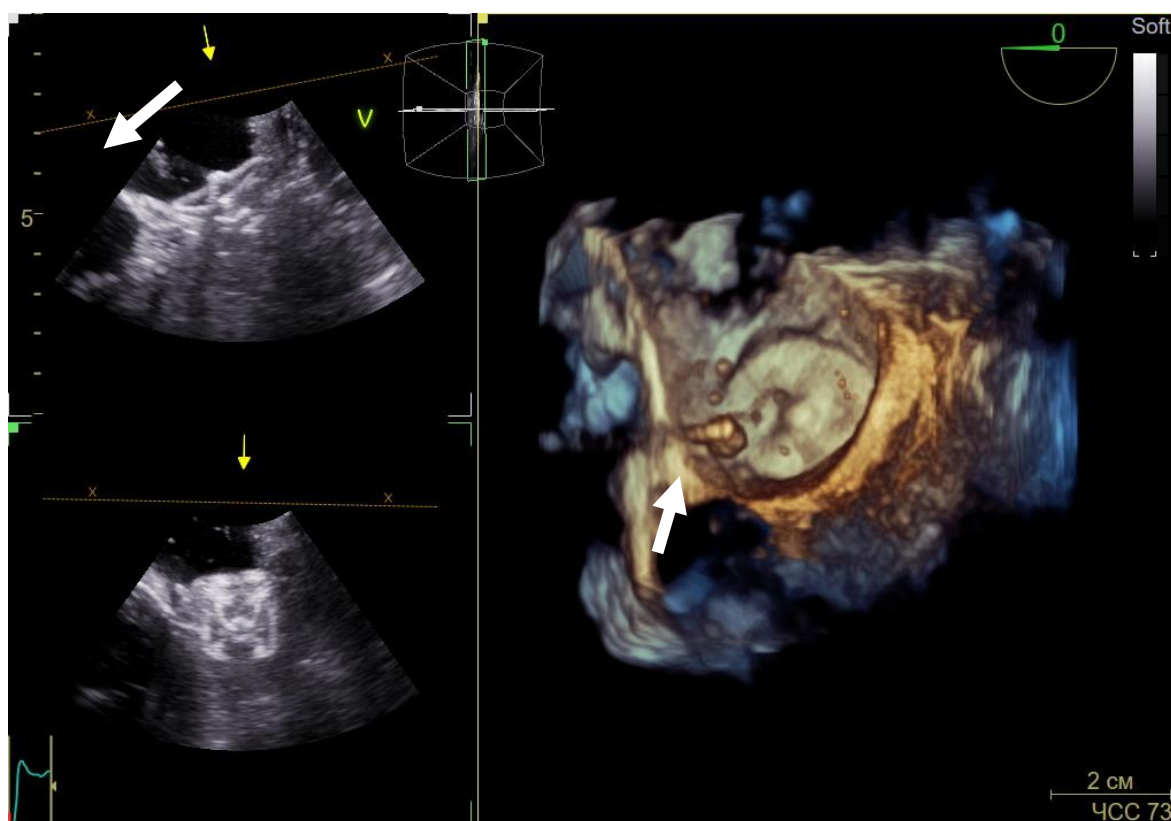


Рисунок 32 – Отсоединение доставочного устройства (указано стрелкой) от окклюдера Amulet. Диск последнего приобрел плоскую форму, полость между диском и гребнем левого предсердия отсутствует, митральный клапан не скомпрометирован

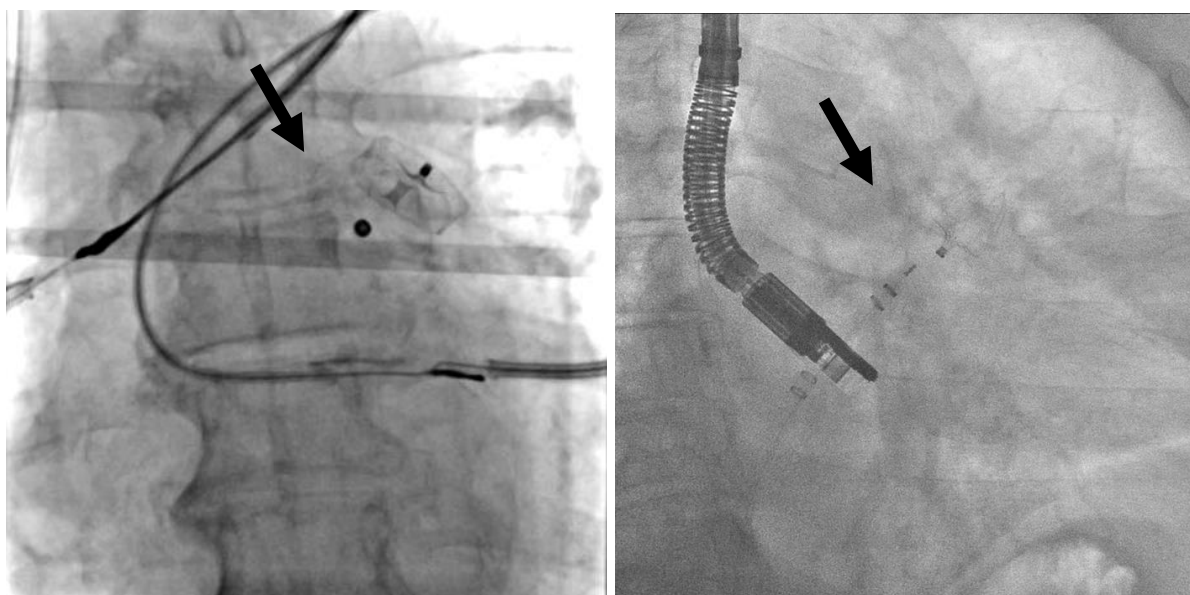


Рисунок 33 – Окклюдеры Amulet (слева) и Watchman (справа, указаны стрелками) отсоединены от доставочного устройства, выполняется контроль стабильности их положения

2.7 Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы MedCalc 23.1.7 (MedCalc Software, Бельгия) и программы Statistica 12.0 (Statsoft, США). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи одновыборочного теста Колмогорова-Смирнова и с помощью визуального анализа гистограмм распределения. Для количественных признаков, вид распределения которых не соответствовал нормальному, вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль); результаты представлены как Me (25 %; 75 %). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и процентных значений (n (%)). При сравнении двух групп для количественных переменных использовали критерий Манна-Уитни, более чем двух групп – критерий Краскела-Уоллиса, для качественных переменных – точный тест Фишера или хи-квадрат Пирсона (где это необходимо – с поправками Йейтса и Бонферрони). Взаимосвязи между переменными анализировали, используя корреляционный анализ по Спирмену. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера, медианы выживаемости сравнивались при помощи логрангового критерия (где это необходимо – с поправкой Йейтса). Различия считали статистически значимыми при значении ошибки первого рода $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сравнительная характеристика эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Группа пациентов, которым проводилась торакоскопическая ампутация УЛП (n=30), была представлена сплошной ретроспективной выборкой. Группа эндоваскулярной окклюзии УЛП (n=120) была сформирована из пациентов, наблюдавшихся проспективно.

В группах анализировались следующие исходы: смерть от всех причин, острый коронарный синдром (ОКС), ОНМК по ишемическому или геморрагическому типу, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия, перипроцедуральные осложнения: кровотечения, парез диафрагмального нерва, плеврит, пневмоторакс, гемоторакс, гематомы в месте пункции магистральных сосудов, эмбологенные культы УЛП после торакоскопической ампутации УЛП, тромбоз или дислокация окклюдера, диссекция УЛП, «эндолики», реканализации окклюзированного УЛП по результатам чреспищеводной эхокардиографии, а также смерть, связанная с процедурой [8].

За период наблюдения были предусмотрены контрольные визиты через 45, 90 и 180 дней после вмешательства, а также телефонный контакт с пациентом или родственником через 12 месяцев. В случаях системных эмболий и ОНМК диагноз подтверждался с помощью компьютерной томографии.

По возрасту группы были сопоставимы. Медиана возраста пациентов группы эндоваскулярной окклюзии составила 63 (58; 68) лет, в группе торакоскопической ампутации УЛП – 59,5 (52; 67) лет, $p=0,11$.

По гендерной структуре группы также не имели различий между собой. В группе пациентов с эндоваскулярной окклюзией УЛП преобладали лица мужского пола – 60 % (n=72), женщин было 40 % (n=48). В группе торакоскопической ампутации УЛП также преобладали мужчины – 66,7 % (n=20), женщин было 33,3 % (n=10).

Все пациенты сравниваемых групп имели факторы риска ССЗ. В группе эндоваскулярной окклюзии УЛП преобладали АГ – 97,5 %, ожирение – 45,8 %, курение – 49,2 % и СД – 24,2 %. В анамнезе более чем у половины пациентов встречался атеросклероз (63,3 %), у каждого шестого – ОНМК (15 %), а у 3,3 % пациентов было более двух эпизодов ОНМК, в 13,3 % случаев в анамнезе установлен инфаркт миокарда, в 5 % случаев было проведено АКШ и в 10 % случаев – ЧТКА.

В группе торакоскопической ампутации УЛП у пациентов среди факторов риска ССЗ также преобладали АГ в 90 %, курение – 43,3 %, ожирение – 46,6 % и СД – 6,7 %. Атеросклероз сосудов встречался у каждого второго пациента (50 %), в 13,3 % случаев встречалось ОНМК, не было случаев инфаркта миокарда, но в 6,7 % случаев было проведено ЧТКА.

В группе эндоваскулярной окклюзии УЛП частота кровотечений в анамнезе составила 4,2 %, а геморрагического инсульта – 2,5 % случаев; в группе торакоскопической ампутации частота кровотечений составила 6,6 %, а геморрагического инсульта – 3,3 % случаев. По частоте геморрагических событий у пациентов сравниваемых групп также не было выявлено различий (таблица 10).

Пациенты группы эндоваскулярной окклюзии имели в 25 % случаев постоянную форму ФП, в 29,2 % – персистирующую, и в 45,8 % – пароксизмальную. Пациентам с пароксизмальной формой ФП выполнялась криобаллонная изоляция легочных вен или радиочастотная антральная изоляция легочных вен. Эффективность проведенной процедуры сохранялась непродолжительное время, поэтому эндоваскулярная окклюзия УЛП проводилась с целью профилактики кардиоэмболических событий. В группе

торакоскопической ампутации УЛП было 56,7 % случаев персистирующей формы ФП, 43,3 % случаев – пароксизмальной (рисунок 34).

Таблица 10 – Характеристики пациентов группы эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации ушка левого предсердия

Показатель	1 группа эндоваскулярной окклюзии УЛП	2 группа торакоскопической ампутации УЛП	p
Возраст, лет, Me (25 %; 75 %)	63 (58; 68)	59,5 (52; 67)	0,110
Мужчины / женщины, n (%)	72 (60) / 48 (40)	20 (66,7) / 10 (33,3)	0,644
CHA2DS2VASc, баллы	4 (4; 5)	4 (4; 5)	0,080
HAS-BLED, баллы	4 (4; 5)	4 (4; 5)	0,861
Курение, n (%)	59 (49,2)	13 (43,3)	0,713
Ожирение, n (%)	55 (45,8)	14 (46,6)	0,934
Сахарный диабет, n (%)	29 (24,2)	2 (6,7)	0,062
Гиперхолестеринемия, n (%)	65 (51,2)	12 (40)	0,236
Артериальная гипертензия, n (%)	117 (97,5)	27 (90)	0,090
Атеросклероз сосудов, n (%)	76 (63,3)	15 (50)	0,259
ОНМК, n (%)	18 (15)	4 (13,3)	0,817
ИМ, n (%)	16 (13,3)	0 (0)	0,034
АКШ, n (%)	6 (5)	0 (0)	0,465
ЧТКА, n (%)	12 (10)	2 (6,7)	0,833
Частота крупных кровотечений, n (%)	5 (4,2)	2 (6,6)	0,923
Геморрагический инсульт, n (%)	3 (2,5)	1 (3,3)	0,704



Рисунок 34 – Распределение в группах по формам фибрилляции предсердий

В процессе обследования у всех пациентов обеих групп был подтвержден высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений [9].

Медиана CHA2DS2VASc в группе эндоваскулярной окклюзии УЛП составила 4 (4; 5) балла, HAS-BLED – 4 (4; 5). У мужчин медиана CHA2DS2VASc составила 4 (4; 5) балла, у женщин – 4 (4; 5), $p=0,746$. У мужчин медиана HAS-BLED составила 4 (3,5; 5) балла, у женщин – 4 (4; 5), $p=0,187$. Значимых гендерных отличий в группе по CHA2DS2VASc и HAS-BLED не выявлено.

Медиана CHA2DS2VASc в группе торакоскопической ампутации УЛП составила 4 (4; 5) балла, HAS-BLED – 4 (4; 5). У мужчин медиана CHA2DS2VASc составила 4 (3,5; 4) балла, у женщин – 4,5 (4; 5), $p=0,082$. У мужчин медиана HAS-BLED составила 4 (4; 5) балла, у женщин – 4 (4; 5), $p=0,713$. Гендерных различий в группе по CHA2DS2VASc и HAS-BLED также не обнаружено.

При сравнении групп между собой по показателям шкал CHA2DS2VASc ($p=0,08$) и HAS-BLED ($p=0,861$) группы были сопоставимы.

При проведении анализа эффективности и безопасности эндоваскулярной окклюзии УЛП и торакоскопической ампутации УЛП не было обнаружено значимых отличий. В группе пациентов с торакоскопической ампутацией УЛП сформировалась эмбологенная культя УЛП глубиной в среднем 1,6 см в 6,7 % случаев (n=2) (рисунок 35). Этим пациентам было рекомендовано продолжить прием антикоагулянтной терапии – варфарина [8].

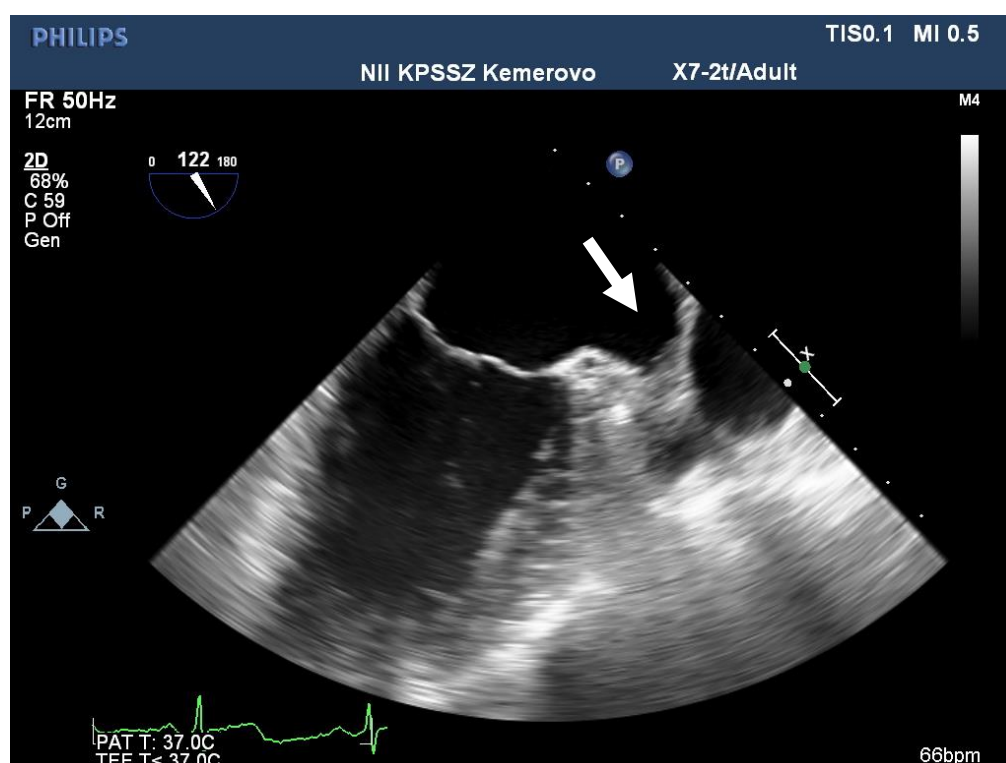
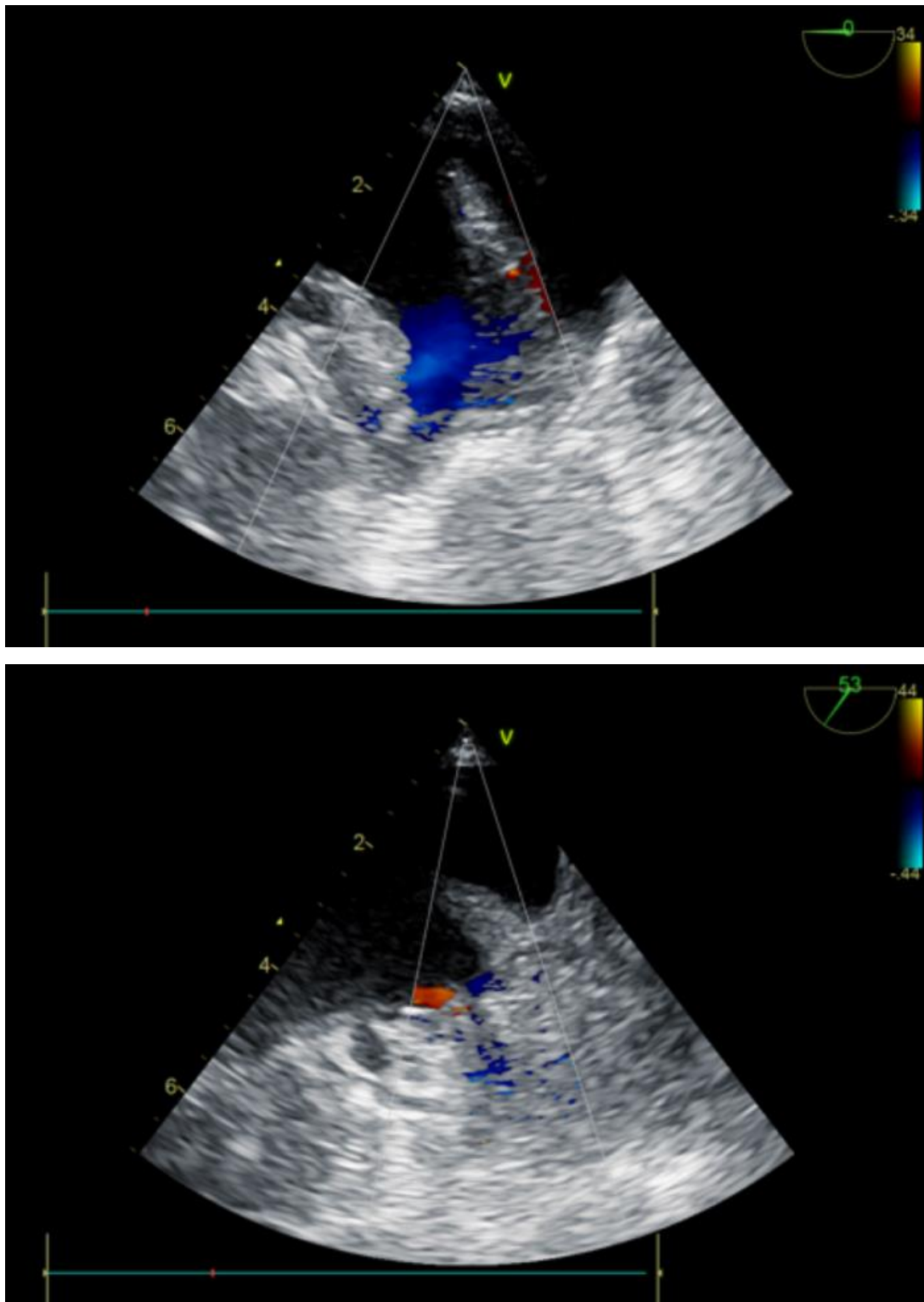


Рисунок 35 – Чреспищеводная эхокардиография после торакоскопической ампутации ушка левого предсердия. Имеется эмбологенная культя ушка левого предсердия глубиной более 1 см (указана стрелкой)

На рисунке 36 представлена ЧП ЭхоКГ до и после успешно выполненной торакоскопической ампутации УЛП с отсутствием культи и остаточного кровотока. На рисунке 37 представлена ЧП ЭхоКГ после неудачной торакоскопической ампутации УЛП с наличием культи и остаточного кровотока по результатам доплерометрии.



вверху – исходная чреспищеводная визуализация ушка левого предсердия в режиме цветового доплеровского картирования; имеется кровоток в неокклюзированном ушке (синие оттенки);
внизу – полная ампутация ушка левого предсердия с отсутствующим кровотоком

Рисунок 36 – Пример «качественной» ампутации ушка левого предсердия



Рисунок 37 – Пример «некачественной» ампутации ушка левого предсердия: имеется высокоскоростной «эндолик» (указан стрелкой) как к датчику (вверху), так и от него (в центре); внизу – двунаправленный кровоток через него в режиме импульсно-волнового доплера

Остальным пациентам ($n=28$) в послеоперационном периоде был отменен прием антикоагулянтной терапии с переводом на антиагрегантную. Среди пациентов, перенесших торакоскопическую ампутацию УЛП, в течение первых 30 суток после операции не было выявлено ни одного случая значимых кровотечений, пареза диафрагмального нерва, плеврита, пневмоторакса, гемоторакса [8].

У 2 пациентов с эндоваскулярной окклюзией УЛП (окклюдеры Watchman/Angioline) не был установлен окклюдер в связи с анатомическими особенностями УЛП и окклюзией нижней полой вены. Техническая успешность процедуры составила 98,3 %. Частота периоперационных осложнений у пациентов, перенесших эндоваскулярную окклюзию УЛП, была низкой. В 2,5 % случаев ($n=3$) были выявлены гематомы в месте пункции магистральных сосудов, в 2,5 % случаев ($n=3$) были обнаружены тромбы на окклюзирующем устройстве по результатам чреспищеводной эхокардиографии, что также потребовало назначения варфарина у этих пациентов (рисунок 38) [8].

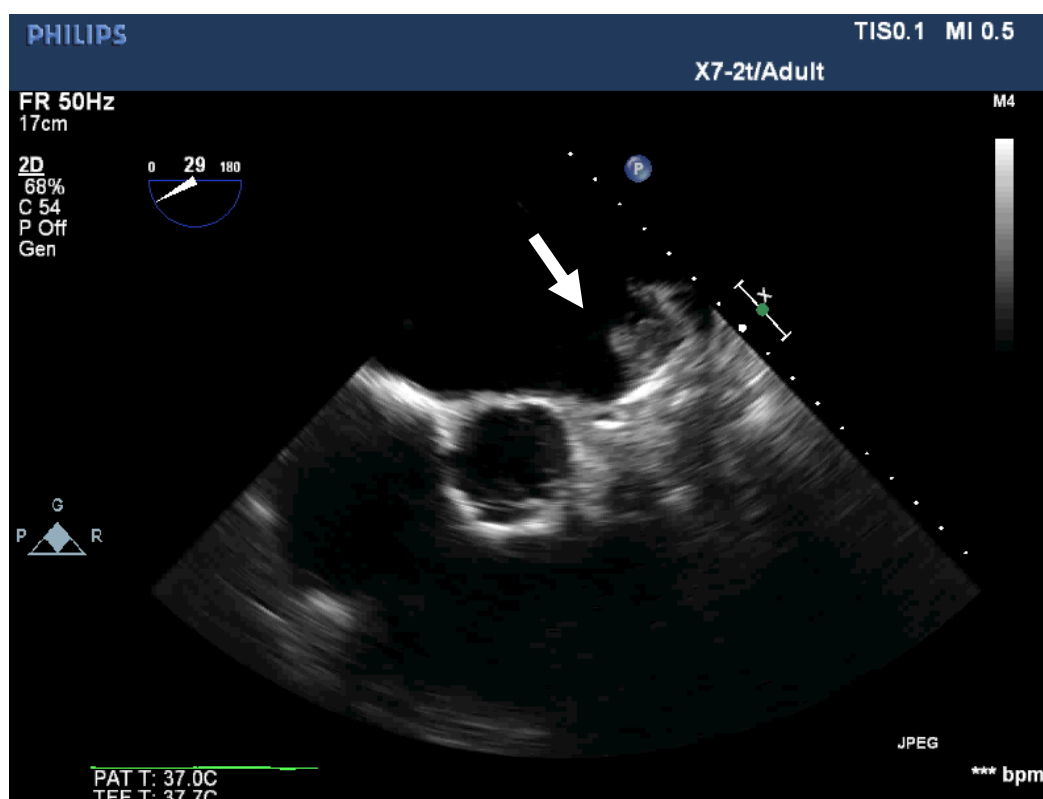


Рисунок 38 – Тромб на окклюзирующем устройстве (указан стрелкой)

Через 1,5 месяца после начала терапии на контрольной чреспищеводной эхокардиографии тромботические массы на окклюдизирующем устройстве не были обнаружены, и антикоагулянтная терапия была отменена [8]. Остальным пациентам (n=117) в послеоперационном периоде был отменен прием антикоагулянтной терапии с переводом на антиагрегантную терапию. Также у 2 пациентов (1,7 %) во время имплантации окклюдера в УЛП в результате несоответствующего диаметра диска окклюдизирующего устройства образовалась остаточная полость между гребнем и окклюдером глубиной 0,7 см (рисунок 39) [8]. Случаев дислокации окклюдера, диссекции УЛП, реканализации окклюдированного УЛП, эндоликов >5 мм по результатам ЧП ЭхоКГ не было выявлено.

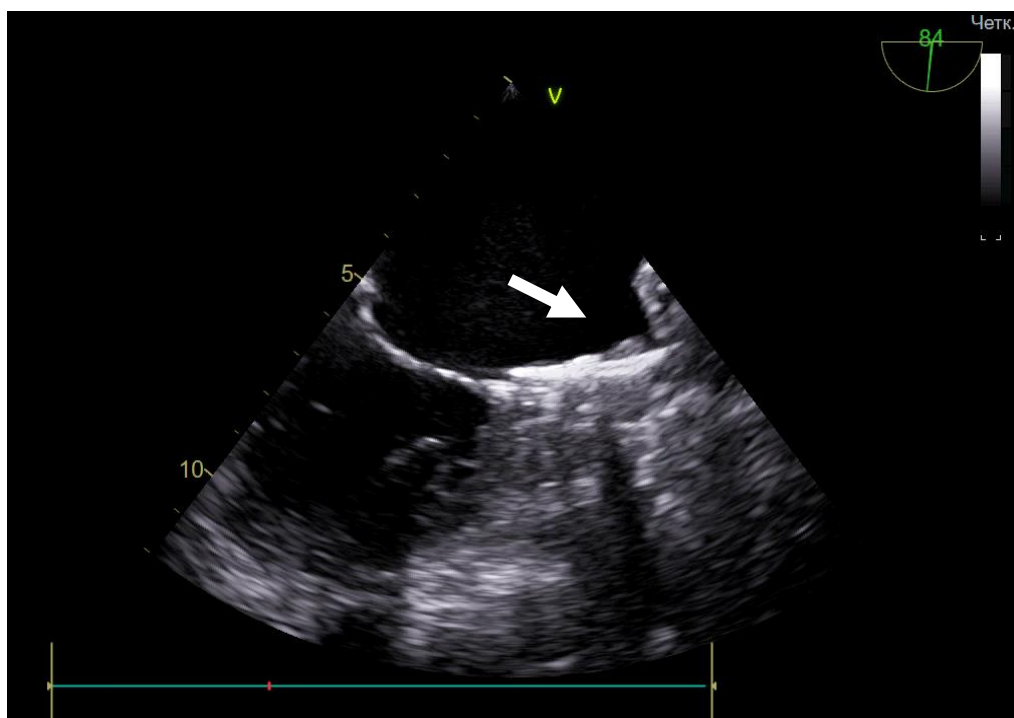


Рисунок 39 – Остаточная полость между гребнем и окклюдером (указана стрелкой)

В группе торакоскопической ампутации УЛП в динамике 1 пациент через 45 дней не вышел на телефонный контакт и выбыл, еще 1 пациент через 180 дней также не вышел на телефонный контакт и выбыл из исследования. В течение года послеоперационного наблюдения у 1 пациента группы торакоскопической ампутации УЛП случилась ТИА через 12 месяцев наблюдения, у 1 пациента –

ОНМК через 6 месяцев – суммарно 2 случая ишемических событий (6,7 %). Через 12 месяцев наблюдения не было выявлено ни одного летального случая у пациентов с торакоскопической ампутацией УЛП.

В группе эндоваскулярной окклюзии УЛП через 45 дней 1 пациент не вышел на телефонный контакт и выбыл из исследования. В 2 случаях у пациентов случилось ОНМК через 1 и 3 месяца наблюдения, соответственно (1,7 %) и 3 случая ТИА (2,5 %).

Осложнения и исходы после торакоскопической ампутации ушка левого предсердия:

- кровотечение – 0 (0 %);
- парез диафрагмального нерва – 0 (0 %);
- плеврит – 0 (0 %);
- пневмоторакс – 0 (0 %);
- гемоторакс – 0 (0 %);
- остаточная культя УЛП – 2 (6,7 %);
- ОНМК/ТИА – 2 (6,7 %);
- летальность – 0 (0 %);

Итого 4 (13,3 %).

Осложнения и исходы после эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия:

- кровотечение – 0 (0 %)
- гематома в месте пункции сосудов – 3 (2,5 %)
- гемоперикард – 0 (0 %)
- тампонада – 0 (0 %)
- дислокация окклюдера – 0 (0 %)
- диссекция УЛП – 0 (0 %)
- реканализация (0 %) окклюзированного УЛП – 0 (0 %)
- остаточная полость между гребнем и окклюдером – 2 (1,7 %)
- тромбоз окклюдера – 3 (2,5 %)

- ОНМК/ТИА – 5 (4,2 %)
- Летальность – 0 (0 %)

Итого 13 (10,9 %)

В группе торакоскопической ампутации УЛП было суммарно 4 случая осложнений, в группе эндоваскулярной окклюзии УЛП – 13 осложнений. По суммарной частоте всех неблагоприятных событий по группам значимых отличий не выявлено, $p=0,699$.

Значимых отличий по частоте тромбоэмболических осложнений (ТИА/ОНМК) в течение года наблюдения по группам также не было обнаружено, $p=0,616$.

Полученные нами данные указывают на сопоставимые показатели по эффективности и безопасности между торакоскопической ампутацией и эндоваскулярной окклюзией УЛП. Отсутствие летальности и значимого количества нетяжелых осложнений после обеих процедур, низкая частота ишемических событий в обеих группах, без статистически значимых отличий между группами, доказывает, что обе методики закрытия УЛП безопасны и эффективны в отношении кардиоэмболических событий у пациентов с ФП.

3.2 Сравнительный анализ окклюдеров различных моделей (Watchman, Amplatzer Amulet, Angioline)

Ста двадцати пациентам была успешно выполнена эндоваскулярная окклюзия УЛП. Двоим пациентам не был имплантирован окклюдер Watchman/Angioline в связи с анатомическими особенностями УЛП в одном случае и наличием тромбоза нижней полой вены во втором случае. Успешность имплантации окклюдера Watchman/Angioline составила 95,2 %, в то время как успешность имплантации окклюдера Amulet составила 100 % ($p=0,247$).

Выбор окклюдизирующего устройства был на усмотрении врача в зависимости от анатомии УЛП и навыков оперирующей бригады [1]. 78 пациентам установлен окклюдер Amplatzer Amulet (65 %), 42 пациентам – окклюдер Watchman/Angioline (35 %).

После успешной имплантации устройства пациентам назначали антитромботическую терапию, которая не была строго регламентирована протоколом исследования и назначалась в зависимости от типа устройства и рекомендаций производителя [1]. После имплантации окклюдера Watchman/Angioline при низком риске кровотечений назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75-325 мг в день неопределенно долго, либо клопидогрел по 75 мг в день в течение 6 месяцев; при высоком риске кровотечений назначалась АСК в дозе 75-325 мг в день неопределенно долго, либо прием клопидогрел по 75 мг в день в течение 1-6 месяцев или до достижения адекватной окклюзии УЛП и отсутствии тромбоза по данным ЧП-ЭхоКГ. После имплантации окклюдера Amplatzer Amulet назначалась АСК в дозе 75-325 мг в день неопределенно долго, либо клопидогрел по 75 мг в день в течение 1-6 месяцев или до достижения адекватной окклюзии УЛП и отсутствии тромбоза по данным ЧП-ЭхоКГ [1].

В 2 случаях тромбоза окклюдизирующего устройства проводилась смена антиагрегантной терапии на варфарин с контролем ЧП-ЭхоКГ через 1,5 месяцев. В отсутствии тромбоза на контрольной ЧП-ЭхоКГ пациенту было рекомендовано отменить варфарин и возобновить прием предшествующей антиагрегантной терапии.

За период наблюдения были предусмотрены контрольные визиты через 45, 90 и 180 дней после вмешательства, а также телефонный контакт с пациентом или его родственниками через 12 месяцев. Через 45, 90 и 180 дней после имплантации окклюдера в УЛП проводили ЧП-ЭхоКГ и оценивали положение устройства, наличие тромбоза на его поверхности и остаточного кровотока в УЛП.

В качестве первичной комбинированной конечной точки эффективности рассматривали: смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный

синдром, ОНМК по ишемическому или геморрагическому типу, ТИА, системную эмболию, опасные для жизни кровотечения, смерть от всех причин, поздний тромбоз или дислокацию окклюдера, смерть, связанную с процедурой. В качестве вторичной конечной точки рассматривали: осложнения, связанные с окклюдером: эмболизация, эрозии окклюдизирующего устройства, инфекции, связанные с имплантацией окклюдера, перфорация/разрыв УЛП, аллергические реакции на компоненты устройства, диссекция УЛП, компрометация митрального клапана, «эндолики» > 5 мм, реканализация окклюдированного УЛП.

В случаях системных эмболий и ОНМК диагноз подтверждался с помощью компьютерной томографии.

По возрасту группы были сопоставимы. Медиана возраста пациентов группы окклюдера Watchman/Angioline составила 61,5 (56; 67) года, группы окклюдера Amplatzer Amulet – 63 (58; 68) года, без значимых различий ($p=0,179$).

Значимых отличий по гендерному составу по группам не было: в обеих группах преобладали лица мужского пола. В группе окклюдера Watchman/Angioline женщины составили 47,6 % ($n=20$), в группе окклюдера Amplatzer Amulet – 35,9 % ($n=28$), мужчины в группе окклюдера Watchman/Angioline составили 52,4 % ($n=22$), а в группе окклюдера Amplatzer Amulet – 64,1 % ($n=50$), $p=0,291$.

Распределение по формам ФП в группах было следующим. В группе окклюдера Watchman/Angioline постоянная форма ФП встречалась в 26,2 % случаев ($n=11$), персистирующая – в 40,5 % ($n=17$), пароксизмальная – в 33,3 % ($n=14$), в группе окклюдера Amplatzer Amulet постоянная форма ФП встречалась в 41 % случаев ($n=32$), персистирующая – в 42,3 % ($n=33$), пароксизмальная – в 16,7 % ($n=13$). Разницы по частоте различных форм ФП по группам не было.

В обеих группах был высокий риск, как ишемических событий, так и кровотечений. Медиана CHA₂DS₂VASc в группе окклюдера Watchman/Angioline составила 5 (4; 5) баллов, медиана HAS-BLED – 4 (4; 5) балла. Медиана CHA₂DS₂VASc в группе окклюдера Amplatzer Amulet составила 4 (4; 5) балла, медиана HAS-BLED – 4 (4; 5) балла. Разницы по шкалам CHA₂DS₂VASc

($p=0,083$), HAS-BLED ($p=0,596$) также не выявлено. Среди факторов риска ССЗ преобладали: артериальная гипертензия, ожирение и курение в обеих группах.

Частота сахарного диабета по группам не отличалась, у каждого четвертого пациента в обеих группах: в группе окклюдера Watchman/Angioline в 21,4 % случаев, в группе окклюдера Amplatzer Amulet в 25,6 % случаев, $p=0,771$. Частота патологии щитовидной железы также по группам не отличалась: в группе окклюдера Watchman/Angioline – в 16,6 % случаев, в группе окклюдера Amplatzer Amulet – в 12,8 % случаев, $p=0,762$.

В группе окклюдера Watchman/Angioline у 71,4 % пациентов встречался атеросклероз, у 19 % пациентов – ОНМК в анамнезе, у 14,2 % – инфаркт миокарда в анамнезе, у 4,7 % проведено АКШ, в 2,4 % случаев – ЧТКА. В группе окклюдера Amplatzer Amulet у 58,9 % пациентов встречался атеросклероз, у 28,2 % пациентов – ОНМК в анамнезе, у 10,2 % – инфаркт миокарда в анамнезе, у 5,1 % проведено АКШ, в 14,1 % случаев ЧТКА.

В сравниваемых группах преобладала ХСН II ФК – 85,8 % в группе окклюдера Watchman/Angioline и 76,9 % – в группе окклюдера Amplatzer Amulet.

При анализе анамнестических данных выявлено, что значимых отличий между группами по частоте факторов риска ССЗ, патологии щитовидной железы, сахарного диабета, ОНМК, атеросклероза сосудов, инфаркта миокарда и перенесенных чрескожных коронарных вмешательств не было выявлено между группами различных окклюдеров, что позволяет сделать вывод, что пациенты обеих групп были сопоставимы по всем основным характеристикам.

По частоте крупных кровотечений и геморрагического инсульта в анамнезе в группах также не было отличий (таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика пациентов группы эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия

Показатель	Watchman/Angioline	Amplatzer Amulet	p
Мужчины / женщины, n (%)	22 (52,4) / 20 (47,6)	50 (64,1) / 28 (35,9)	0,291
Возраст, лет, Me (25 %; 75 %)	61,5 (56; 67)	63 (58; 68)	0,179
Пароксизмальная ФП, n (%)	14 (33,3)	13 (16,7)	0,063
Персистирующая ФП, n (%)	17 (40,5)	33 (42,3)	1,000
Постоянная ФП, n (%)	11 (26,2)	32 (41)	0,156
CHA2DS2VASc, Me (25 %; 75 %)	5 (4; 5)	4 (4; 5)	0,083
HAS-BLED, Me (25 %; 75 %)	4 (4; 5)	4 (4; 5)	0,596
Курение, n (%)	22 (52,4)	37 (47,4)	0,744
Ожирение, n (%)	27 (64,3)	43 (55,1)	0,437
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (95,2)	77 (98,7)	0,523
ХСН ФК I, n (%)	3 (7,1)	12 (15,3)	0,253
ХСН ФК II, n (%)	36 (85,8)	60 (76,9)	0,340
ХСН ФК III, n (%)	3 (7,1)	6 (7,8)	1,000
ОНМК, n (%)	8 (19)	22 (28,2)	0,376
ИМ, n (%)	6 (14,2)	8 (10,2)	0,719
Сахарный диабет, n (%)	9 (21,4)	20 (25,6)	0,771
Патология щитовидной железы, n (%)	7 (16,6)	10 (12,8)	0,762
АКШ, n (%)	2 (4,7)	4 (5,1)	0,725
ЧТКА, n (%)	1 (2,4)	11 (14,1)	0,085
Атеросклероз сосудов, n (%)	30 (71,4)	46 (58,9)	0,249
Крупные кровотечения, n (%)	1 (2,4)	4 (5,1)	0,810
Геморрагический инсульт, n (%)	1 (2,4)	2 (2,6)	0,581

После успешной имплантации окклюдера (n=120) пациентам назначили антитромботическую терапию в комбинации с ПОАК или варфарином. Были назначены следующие комбинации антитромботической терапии: АСК + варфарин, АСК + ПОАК, клопидогрел + варфарин, клопидогрел + ПОАК.

В таблице 12 указаны варианты и частота назначения антитромбоцитарной терапии у пациентов после успешной имплантации окклюдера в УЛП. Данные комбинации антитромботической терапии были рекомендованы производителями окклюдирующих устройств. Значимых отличий по назначенной антитромбоцитарной терапии и предложенных схем между группами различных окклюдеров не было выявлено.

Таблица 12 – Варианты и частота назначения антитромбоцитарной терапии у пациентов после успешной имплантации окклюдера в ушко левого предсердия, n (%)

Препараты	Watchman/Angioline	Amulet	p
АСК + ПОАК	28 (66,6)	48 (61,5)	0,692
АСК + варфарин	0 (0)	1 (1,3)	1,000
Клопидогрел + ПОАК	12 (28,6)	25 (32)	0,836
Клопидогрел + варфарин	2 (4,8)	4 (5,2)	1,000

В течение года послеоперационного наблюдения первичных конечных точек эффективности/безопасности достигли 119 пациентов (99,2 %) из 120. Один пациент через 45 дней не вышел на телефонный контакт и выбыл из исследования.

За время наблюдения ишемический инсульт произошёл у 2 пациентов из группы окклюдеров Amplatzer Amulet (2,6 %) через 1 и 3 месяца наблюдения, соответственно, в 1 случае ОНМК привел к летальному исходу у пациента, и 2 случая ТИА (2,6 %). Случаев геморрагического инсульта, опасных для жизни кровотечений, смерти от всех причин, смерти, связанной с процедурой – не было. В группе окклюдеров Amplatzer Amulet поздний тромбоз возник в 2 случаях (2,6 %), что потребовало назначения варфарина у данных больных. Также у 2

пациентов (2,6 %) во время имплантации окклюдера Amplatzer Amulet в УЛП в результате некорректного диаметра диска окклюдирующего устройства образовалась остаточная полость между гребнем и окклюдером глубиной 0,7 см. Однако случаев дислокации окклюдера Amplatzer Amulet не было. В группе окклюдеров Amplatzer Amulet был 2 случая гематом в месте пункции магистральных сосудов. В группе окклюдеров Watchman/Angioline – 1 случай гематомы в месте пункции (2,4 %), 1 случай позднего тромбоза на окклюдирующем устройстве (2,4 %) и 1 случай ТИА (2,4 %). В группе окклюдеров Watchman/Angioline эпизодов ишемических и геморрагических инсультов, смерти от всех причин, остаточных полостей и дислокации устройства не было отмечено (таблица 13) [8].

Таблица 13 – Частота осложнений у пациентов с ФП с успешно имплантированными окклюдерами, n (%)

Осложнения	Watchman / Angioline	Amplatzer Amulet	P
Гематомы в месте пункции	1 (2,4)	2 (2,6)	1,000
Тромбоз окклюдирующего устройства	1 (2,4)	2 (2,6)	0,959
Остаточная полость между окклюдером и гребнем	0 (0)	2 (2,6)	0,541
ОНМК по ишемическому типу	0 (0)	2 (2,6)	0,541
ТИА	1 (2,4)	2 (2,6)	1,000
Итого	3 (7,2)	10 (13)	0,339

Суммарно в группе окклюдеров Watchman/Angioline было 7,2 % осложнений, в группе окклюдеров Amplatzer Amulet – 13 %, $p=0,339$. Таким образом, согласно данным нашего исследования, значимых отличий по частоте осложнений, связанных с имплантацией окклюдера в УЛП и развития

ишемического инсульта между группами окклюдеров Watchman/Angioline и Amulet не было выявлено.

На рисунке 40 представлен анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера. Количество достигнутых контрольных точек в группе окклюдера Watchman/Angioline составило 1, в группе окклюдера Amplatzer Amulet – 4. Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера выявил, что риск неблагоприятных событий конечной точки эффективности не отличался по группам ($p=0,494$), вверху ось ординат начинается с 85 с целью демонстрации масштаба различий между группами и степени наложения доверительных интервалов; внизу ось ординат начинается с 0 с целью демонстрации крайне невысокой частоты наступления конечной точки в обеих группах (рисунок 40).

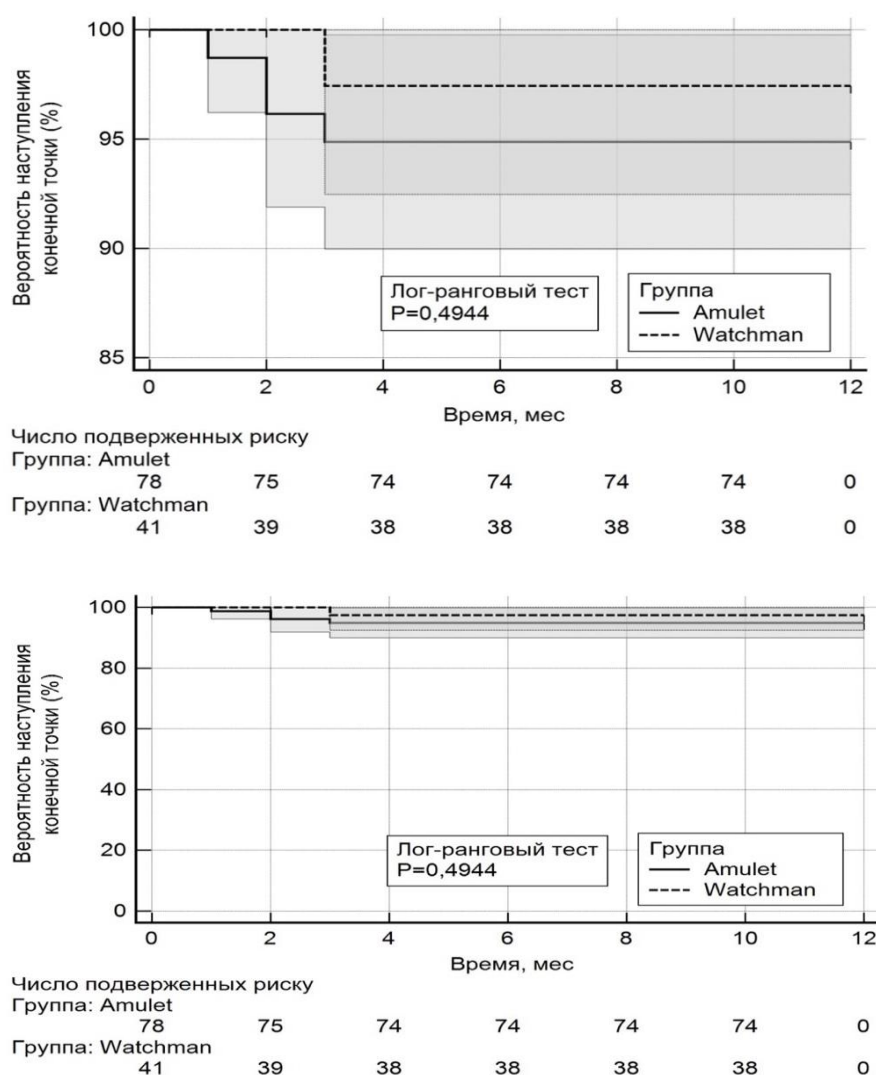


Рисунок 40 – Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера между группами различных окклюдирующих устройств

3.3 Сравнительный анализ 2D и 3D чреспищеводной эхокардиографии для подбора оптимального размера окклюдера

Важный и проблематичный аспект, который следует учитывать до того, как будет проведена имплантация окклюдера в УЛП – правильный выбор диаметра «посадочной зоны» для выбранного устройства, измерение глубины, количества и происхождения дополнительных долей УЛП. По оценкам исследователей, 80 % УЛП имеют многодольчатую анатомию, а увеличение количества долей УЛП ассоциировано с тромбозом. Морфология УЛП по типу «цветной капусты» чаще всего связана с эмболическими событиями. Также морфология УЛП зависит от пола или возраста [7, 70].

Более того, всегда существует риск остаточного кровотока вокруг устройства даже после удачной имплантации окклюдера в связи с неполным закрытием УЛП, что напрямую зависит от оптимального размера подобранного устройства. Juan F. et al. в своем исследовании изучали остаточный кровоток вокруг окклюдера УЛП и обнаружили, что кровоток вокруг устройства связан с размером УЛП и неоптимальной техникой имплантации устройства [7, 8, 83].

Именно поэтому перед проведением эндоваскулярной окклюзии УЛП крайне важно правильно оценить размеры устья УЛП для подбора подходящего размера окклюдера.

Традиционно основным методом визуализации является чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) в 4 стандартных проекциях – 0; 45; 90 и 135°, которая позволяет оценить анатомию УЛП и подобрать подходящий по размеру окклюдер, а также выявить анатомические противопоказания для его имплантации (см. рисунки 4, 5, 6, 7). Двухмерная и трехмерная ЧП ЭхоКГ используется в сочетании с рентгеноскопическим контролем (контрастной ангиографией) и позволяет оценить состояние устья УЛП и диаметр места для имплантации устройства.

Появление метода 3D чреспищеводной эхокардиографии и моделирования сердца, вероятно, позволяет, как мы считаем, более точно оценивать размеры устья УЛП и подбирать более адекватный размер окклюдирующего устройства. Вышеизложенное послужило предпосылками для сравнительной оценки эффективности различных методов визуализации устья УЛП с последующим подбором диаметра окклюдера [7] (рисунок 41).

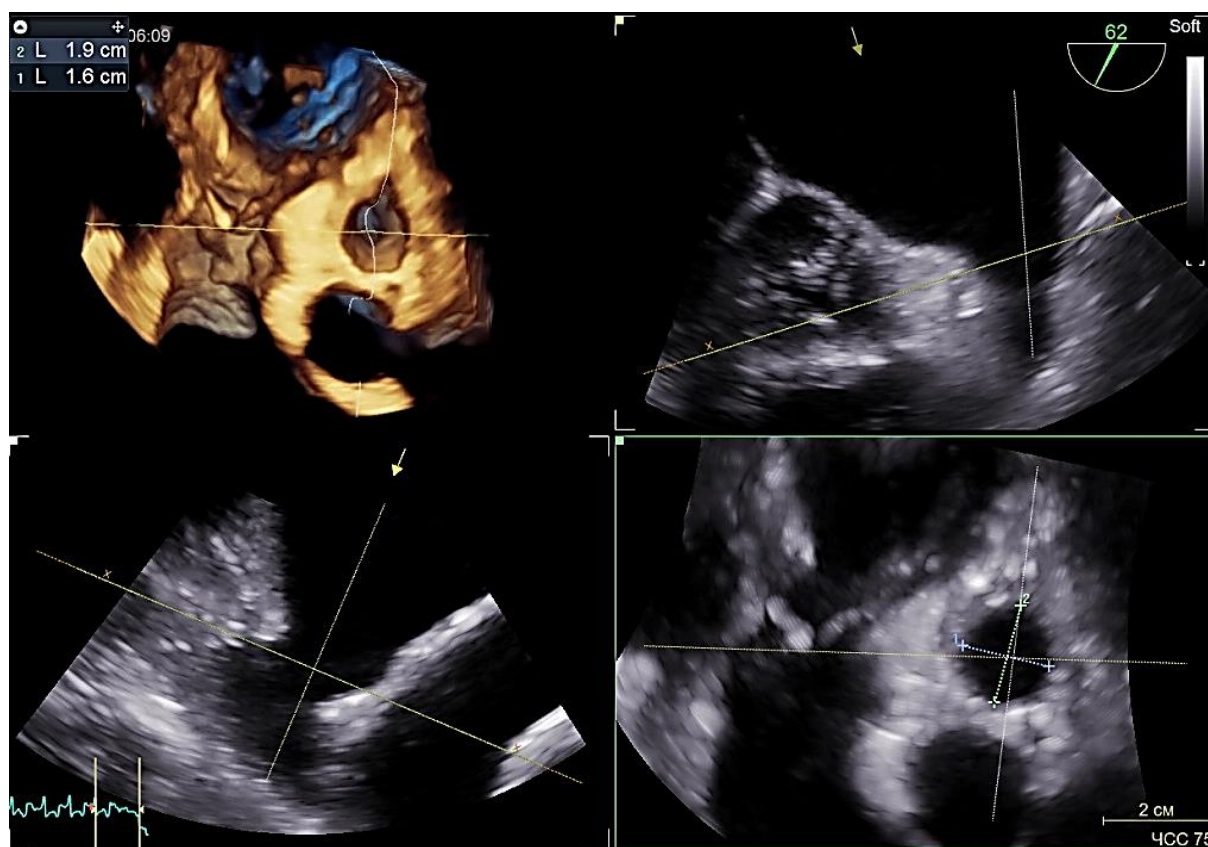


Рисунок 41 – Трехмерная реконструкция ушка левого предсердия и измерение максимального и минимального диаметра его устья

Проводился сравнительный анализ эффективности традиционных методов измерения устья УЛП (2D ЧП ЭхоКГ в 4 проекциях и контрастная ангиография) и метода 3D ЧП ЭхоКГ у 45 пациентов, которым имплантировались окклюдеры в УЛП. В процессе исследования оценивались соответствие выбранного диаметра окклюдера и размеров устья УЛП методами. Медиана возраста пациентов составила 62 года (54; 67). Среди пациентов было 80 % мужчин (n=36), и 20 % женщин (n=9) [7].

В процессе обследования у всех пациентов обеих групп был подтвержден высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений: медиана риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc – 3 (2; 4) балла; медиана риска кровотечений HASBLED – 5 (4; 5) баллов. Значимой разницы по медиане показателей CHA₂DS₂VASc и HAS-BLED среди пациентов мужского и женского пола не было обнаружено. Среди лиц мужского пола медиана CHA₂DS₂VASc составила 3 (2; 4) балла, среди лиц женского пола – 3 (3; 4) балла, $p=0,181$; медиана HAS-BLED среди мужчин составила 5 (4; 5) баллов, среди женщин – 5 (4; 5) баллов, $p=0,727$ [7].

У 2 пациентов (4,4 %) выявлено в анамнезе не менее 1 случая транзиторной ишемической атаки (ТИА), у 8 пациентов (17,8 %) – случаи острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), среди которых повторные ОНМК встречались у 3 пациентов (6,7 %).

Перед имплантацией окклюдера пациентам проводилась визуализация УЛП методами 2D ЧП ЭхоКГ в 4 проекциях и 3D ЧП ЭхоКГ и моделирование. Исследование выполнялось на ультразвуковой системе Vivid E95 (General Electric, США) при помощи чреспищеводного датчика 6 VT с частотой 2,9-8 МГц. В первую очередь выполнялась стандартная методика для оценки размеров УЛП в двухмерном режиме. Производились сканы на уровне 0°, 45°, 90°, 135°, оценивались диаметр «посадочной зоны» и глубина УЛП (см. рисунки 4, 5, 6, 7). В качестве альтернативы выполнялась трехмерная реконструкция УЛП и определялись размеры и форма устья УЛП (см. рисунок 41). Эта же методика использовалась интраоперационно для контроля положения устройства после имплантации [7].

В таблице 14 указаны размеры диаметра УЛП по результатам визуализации методами 2D ЧП ЭхоКГ и 3D ЧП ЭхоКГ.

Таблица 14 – Размеры диаметра ушка левого предсердия по данным двумерной и трехмерной чреспищеводной эхокардиографии и моделирования

Фактический размер окклюдера	2D 0°	2D 45°	2D 90°	2D 135°	Max 3D	Min 3D
25	21	19	22	21	24	18
28	23	23	24	22	27	26
31	20	16	18	22	26	25
20	18	17	20	23	20	18
20	19	19	20	19	19	16
18	15	14	16	19	19	17
25	21	19	21	20	19	23
21	14	14	16	15	20	18
22	20	19	18	15	21	19
20	19	19	16	16	22	19
20	17	16	17	18	23	18
28	25	22	22	25	25	22
21	21	17	18	17	20	19
18	16	20	20	16	18	17
25	23	18	20	21	23	19
27	20	23	23	19	21	23
16	15	14	17	17	16	14
20	24	19	17	17	22	18
21	17	15	18	18	19	18
16	15	13	13	13	15	14
22	18	17	18	19	19	20
21	18	17	17	18	20	17
21	15	16	16	17	20	15
25	22	19	22	22	24	19
22	20	20	19	24	21	18
20	19	17	17	18	17	17
31	23	25	26	24	20	27
21	14	14	15	14	18	14
20	23	20	17	17	21	18
21	18	16	18	18	18	18
21	18	17	16	18	20	17
21	15	16	16	17	20	15
25	22	20	22	23	25	19
22	20	20	19	18	21	18
31	23	25	26	24	24	27
21	16	15	16	18	18	14
25	23	18	20	20	24	19
27	20	23	24	23	21	23

Продолжение таблицы 14

Фактический размер окклюдера	2D 0°	2D 45°	2D 90°	2D 135°	Max 3D	Min 3D
20	19	19	16	17	21	19
20	17	15	17	19	21	18
28	25	22	21	22	22	25
25	21	18	22	20	25	18
28	23	22	24	24	27	26
31	20	16	17	20	28	25
20	18	18	20	15	20	19

При сравнении методов 2D и 3D ЧП ЭхоКГ установлено, что методика 3D ЧП ЭхоКГ имеет наиболее сильную прямую корреляционную связь при определении диаметра УЛП и позволяет наиболее точно подобрать размер окклюдера (таблица 15).

Таблица 15 – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена при сравнении различных методик визуализации ушка левого предсердия и его фактического размера

Проекция	2D 0°	2D 45°	2D 90°	2D 135°	Max 3D	Min 3D
Фактический размер окклюдера	$r_s=0,649$ $p<0,05$	$r_s=0,523$ $p<0,05$	$r_s=0,664$ $p<0,05$	$r_s=0,712$ $p<0,05$	$r_s=0,647$ $p<0,05$	$r_s=0,758$ $p<0,05$

С помощью программы Statistica 12.0 была вычислена формула линейной зависимости между рассчитанным и фактическим размером окклюдера УЛП:

$$y=kx + b \quad (1)$$

где y – фактический размер окклюдера;

x – размер окклюдера, рассчитанный по min 3D моделированию;

k – коэффициент наклона прямой, рассчитанный программой;

b – постоянная, указывающий на линию пересечения с осью Y .

Было обнаружено, что наиболее сильная положительная корреляция существует между минимальным диаметром УЛП по данным 3D ЧП ЭхоКГ и

фактически выбранным размером окклюдера ($r_s=0,758$, $p<0,05$). Используя формулу (1), получаем:

$$\text{Фактический размер окклюдера} = 0,9727 \times x + 4,1914,$$

где x – размер окклюдера, рассчитанный по min 3D моделированию (рисунок 42).

Данную формулу расчета оптимального размера окклюдера УЛП мы рекомендуем использовать для подбора окклюзирующего устройства перед его имплантацией [7].

Положительная корреляция меньшей, но высокой, силы выявлена между максимальным диаметром УЛП по данным 3D ЧП ЭхоКГ и фактически выбранным размером окклюдера, $r_s=0,647$, $p<0,05$. Формула корреляции между размером окклюдера УЛП, рассчитанного при помощи max 3D моделирования, и фактическим размером окклюдера. Используя формулу (1), получаем:

$$\text{Фактический размер окклюдера} = 1,0016 \times x + 1,6777,$$

где x – размер окклюдера, рассчитанный по max 3D моделированию (рисунок 43).

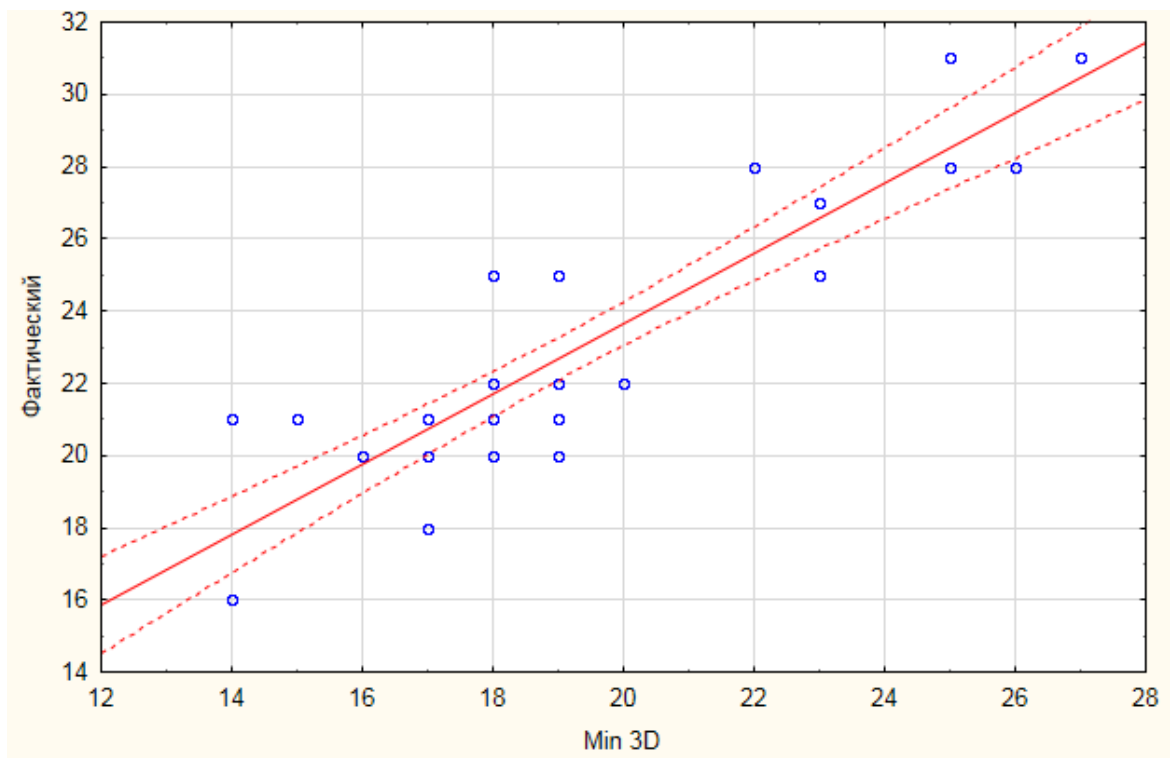


Рисунок 42 – Диаграмма рассеяния между размером окклюдера, рассчитанным по Min 3D моделированию, и фактическим размером окклюдера ушка левого предсердия

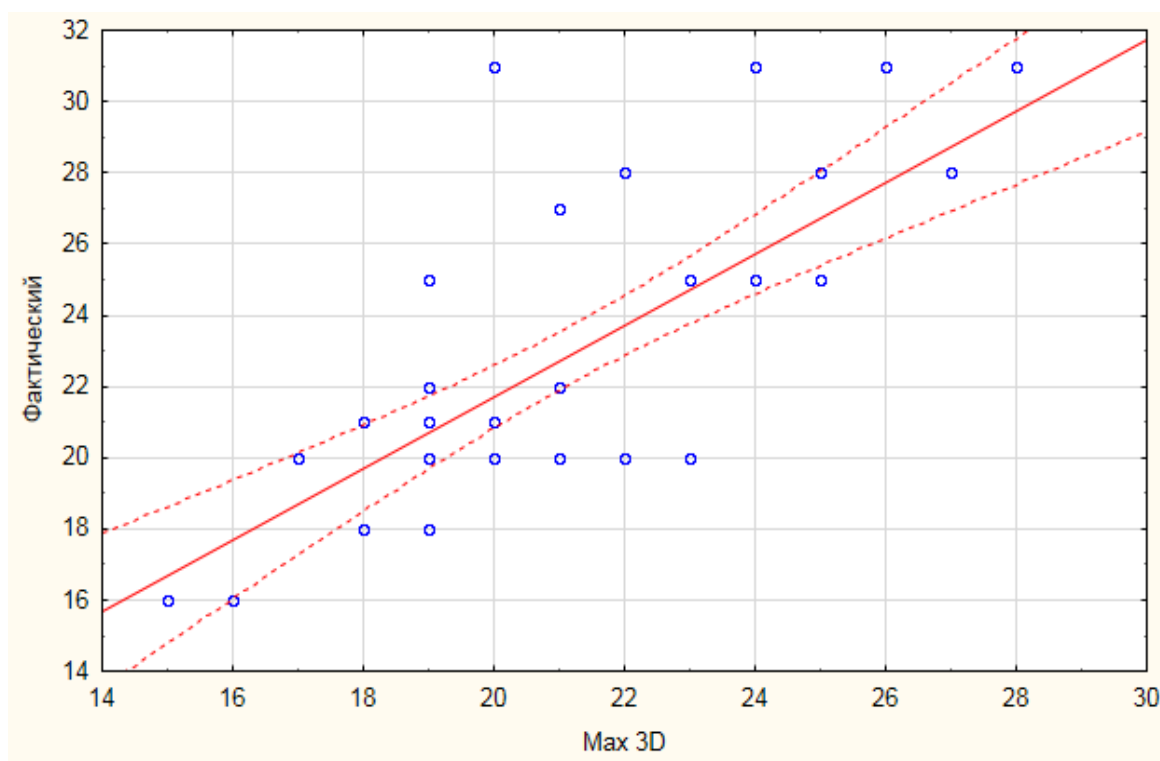


Рисунок 43 – Диаграмма рассеяния между размером окклюдера, рассчитанным по max 3D моделированию, и фактическим размером окклюдера ушка левого предсердия

При использовании методики 2D ЧП ЭхоКГ минимальная корреляция отмечается при определении размера окклюдера в проекции 45° , $r_s=0,523$, $p<0,05$. Формула корреляции между размером окклюдера УЛП, рассчитанного при помощи ЧП ЭхоКГ в проекции 45° , и фактическим размером окклюдера. Используя формулу (1), получаем:

$$\text{Фактический размер окклюдера} = 0,851 \times x + 7,3795,$$

где x – размер окклюдера, рассчитанный в проекции 45° (рисунок 44).

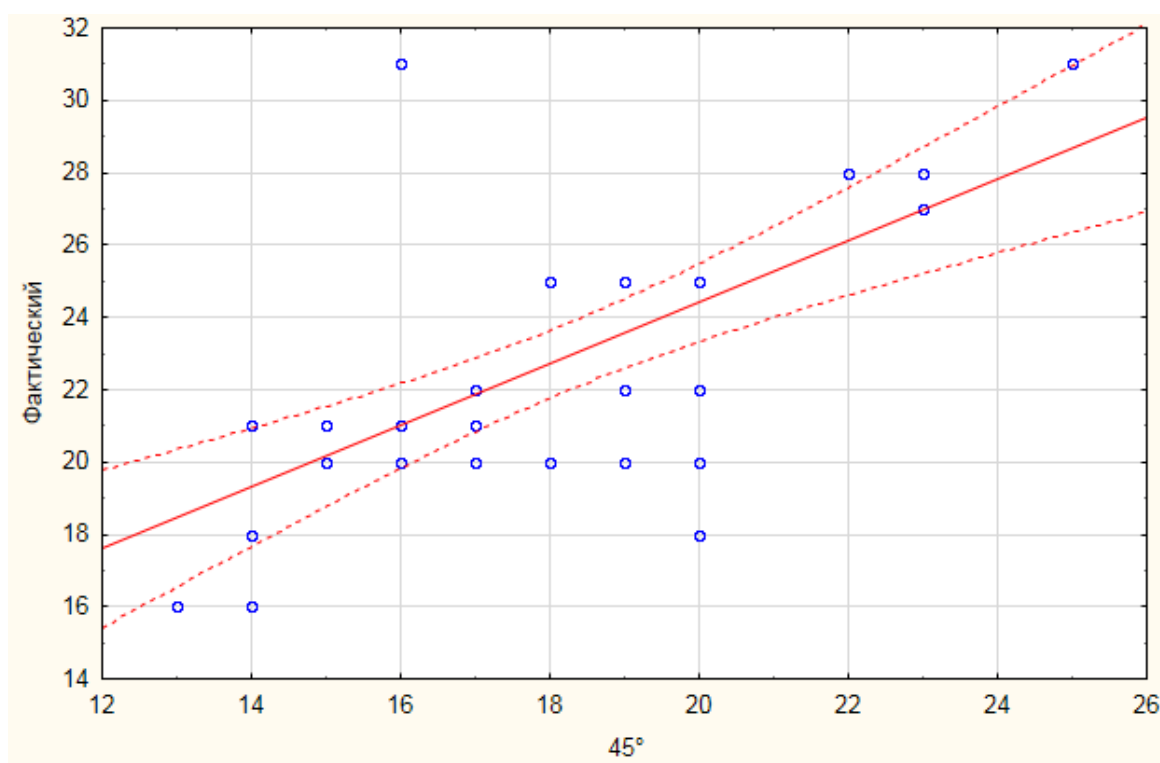


Рисунок 44 – Диаграмма рассеяния между размером окклюдера, рассчитанным по чреспищеводной эхокардиографии в проекции 45°, и фактическим размером окклюдера ушка левого предсердия

При 2D ЧП ЭхоКГ выявлены средней силы корреляции между фактическим размером окклюдера и размерами по данным, полученным в проекции 0° ($r_s=0,649$, $p<0,05$) и 90° ($r_s=0,664$, $p<0,05$).

Формула корреляции между размером окклюдера УЛП, рассчитанного при помощи ЧП ЭхоКГ в проекции 0°, и фактическим размером окклюдера. Используя формулу (1), получаем:

$$\text{Фактический размер окклюдера} = 0,8748 \times x + 5,9409,$$

где x – размер окклюдера, рассчитанный в проекции 0° (рисунок 45).

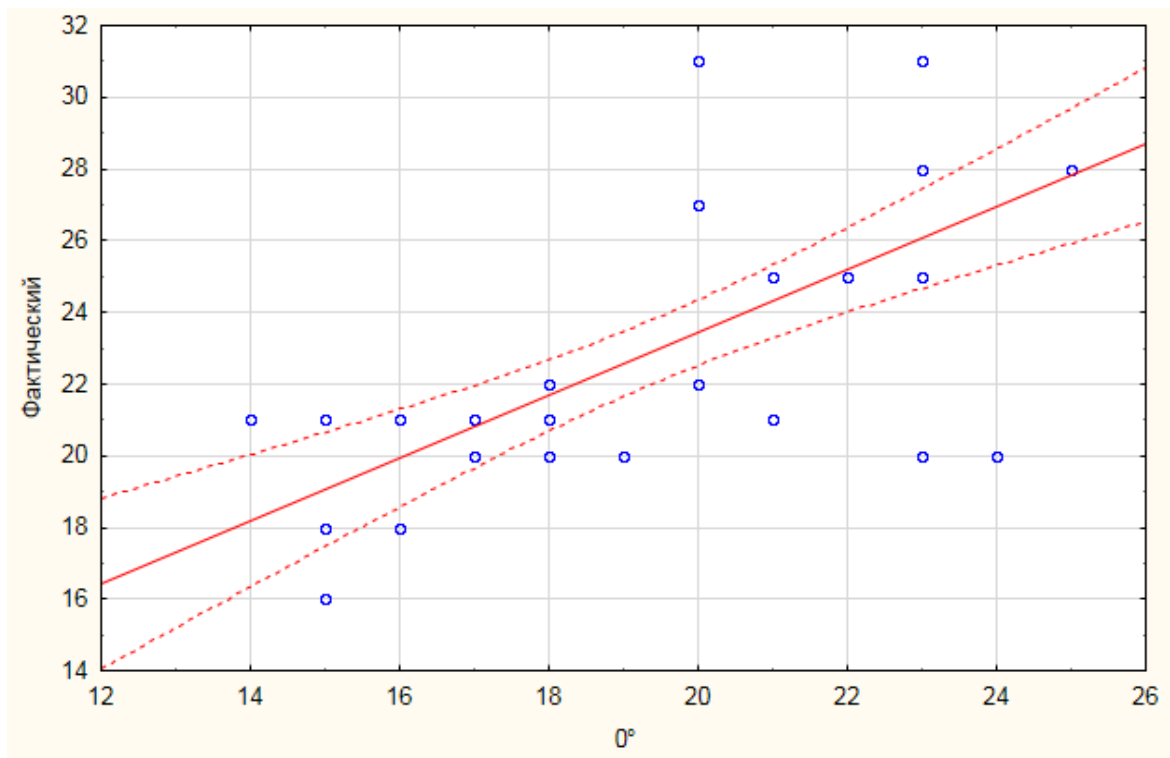


Рисунок 45 – Диаграмма рассеяния между размером окклюдера, рассчитанным по чреспищеводной эхокардиографии в проекции 0°, и фактическим размером окклюдера ушка левого предсердия

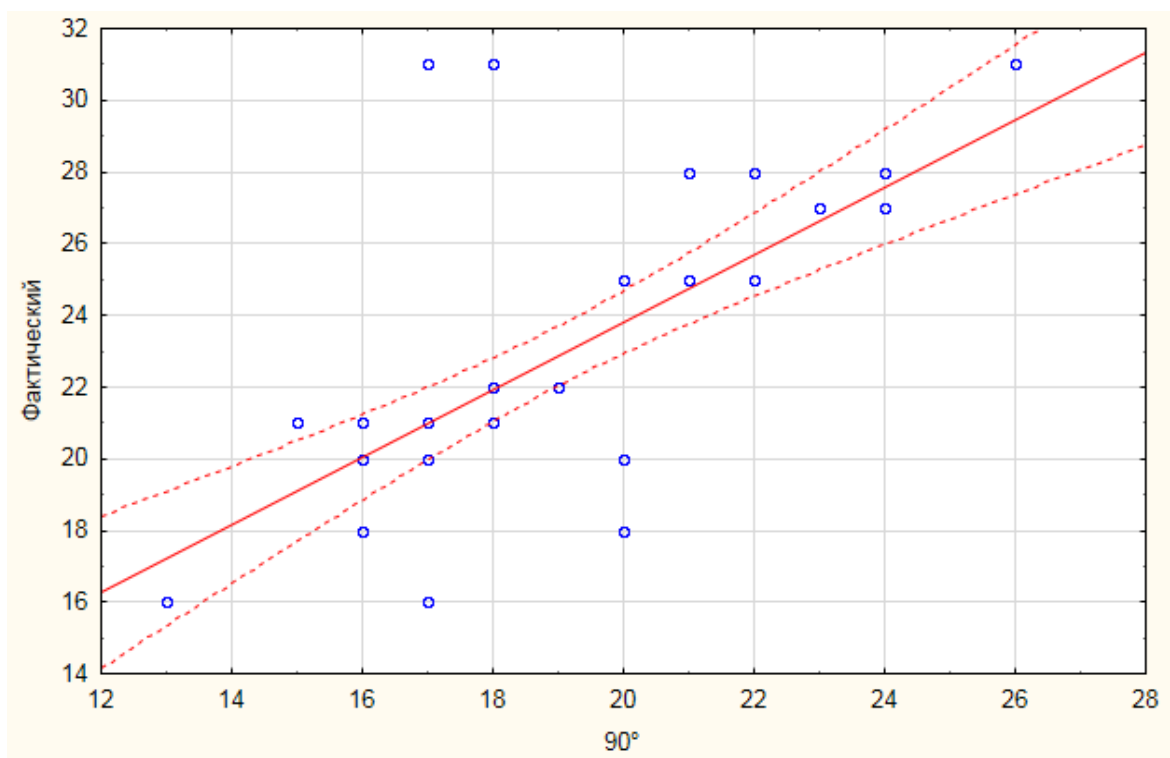


Рисунок 46 – Диаграмма рассеяния между размером окклюдера, рассчитанным по чреспищеводной эхокардиографии в проекции 90°, и фактическим размером окклюдера ушка левого предсердия

Формула корреляции между размером окклюдера УЛП, рассчитанного при помощи ЧП ЭхоКГ в проекции 90°, и фактическим размером окклюдера. Используя формулу (1), получаем:

$$\text{Фактический размер окклюдера} = 0,9421 \times x + 4,9693,$$

где x – размер окклюдера, рассчитанный в проекции 90° (см. рисунок 46).

Наиболее сильная корреляция при использовании методики 2D ЧП ЭхоКГ отмечается при определении размера окклюдера в проекции 135°, однако сила корреляции меньше, чем по данным min 3D моделирования, $r_s = 0,712$, $p < 0,05$. Формула корреляции между размером окклюдера УЛП, рассчитанного при помощи ЧП ЭхоКГ в проекции 135°, и фактическим размером окклюдера. Используя формулу (1), получаем:

$$\text{Фактический размер окклюдера} = 0,979 \times x + 4,1586,$$

где x – размер окклюдера, рассчитанный в проекции 135° (рисунок 47).

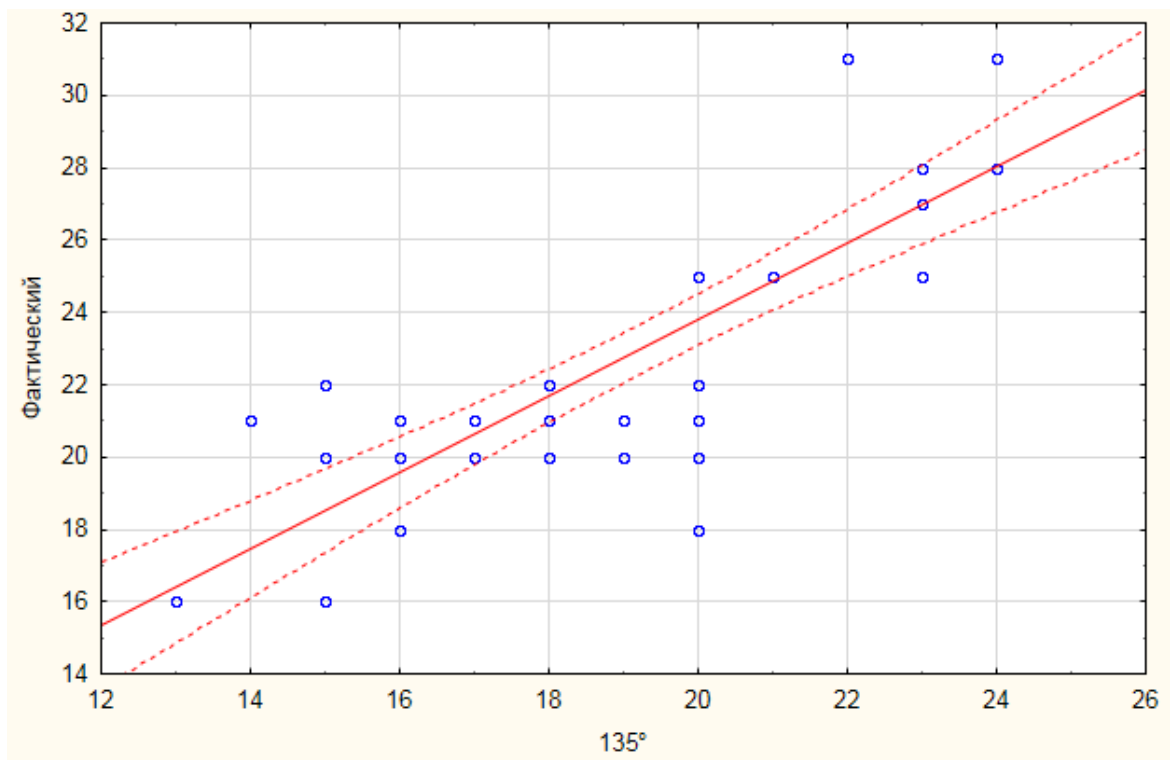


Рисунок 47 – Диаграмма рассеяния между размером окклюдера, рассчитанным по чреспищеводной эхокардиографии в проекции 135°, и фактическим размером окклюдера ушка левого предсердия

Важно отметить, что УЛП редко имеет округлое устье. Чаще всего в основании отмечается его выраженная овальность (рисунок 48).

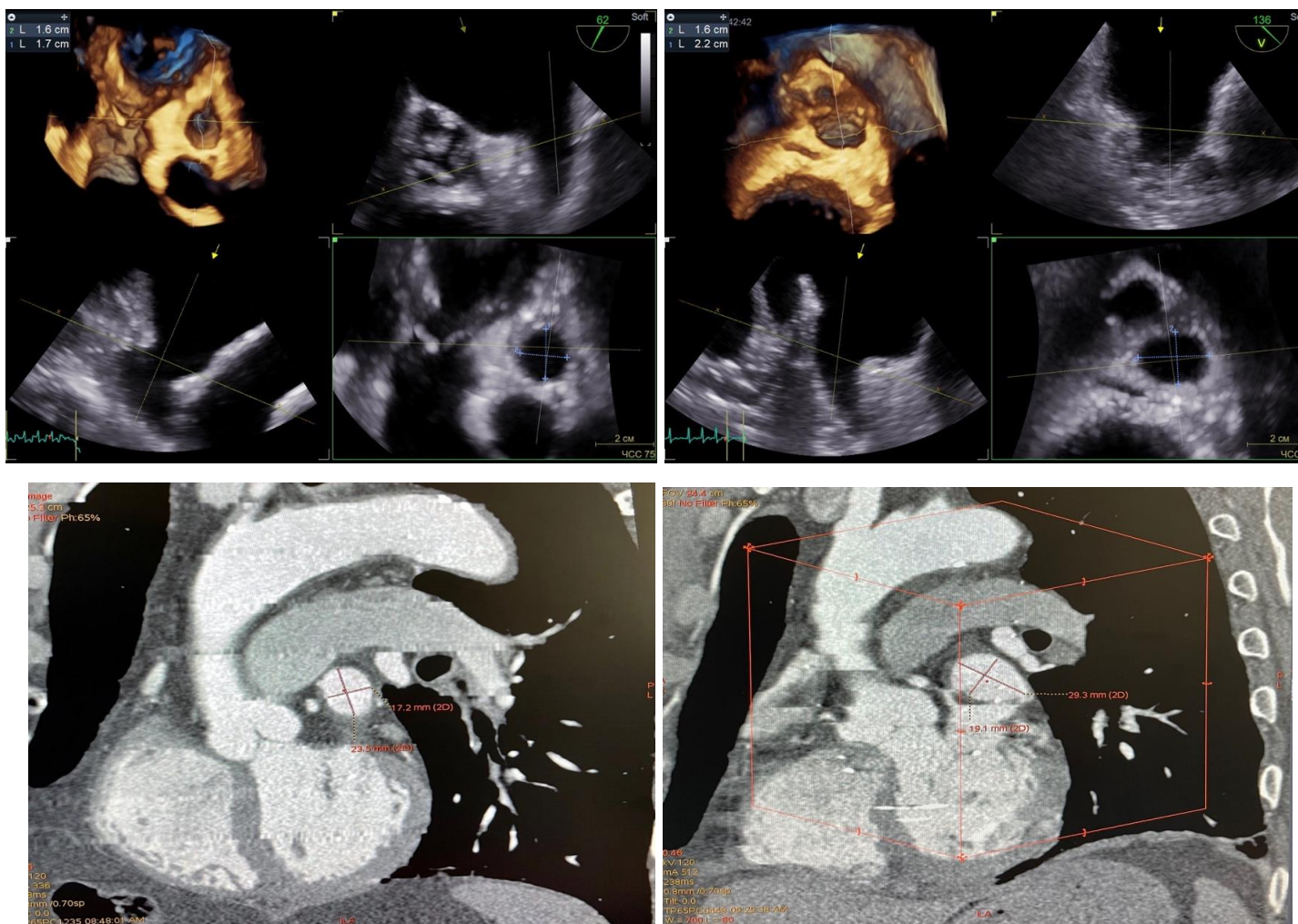


Рисунок 48 – Демонстрация степени овальности основания ушка по данным 3D чреспищеводной эхокардиографии (вверху) и компьютерной томографии с контрастированием (внизу): на левых изображениях основание ушка левого предсердия имеет округлую форму, на правых – овальную

Именно поэтому при проведении 2D ЧП Эхо КГ важно произвести измерения в каждой из четырех проекций. Даже в таком случае высока вероятность того, что ни одно из измерений не будет выполнено в проекции с максимальным и минимальным диаметром устья УЛП. При проведении 3D ЧП ЭхоКГ всегда можно быть уверенным в том, что измерения выполнены именно в этих проекциях. То же самое можно сказать и о МСКТ (рисунок 48), которая, в отличие от 3D ЧП ЭхоКГ, сопряжена с лучевой нагрузкой и побочными эффектами контрастных препаратов.

Таким образом, 3D ЧП ЭхоКГ и моделирование может облегчить процедуру закрытия УЛП и максимально точно выбрать соответствующий размер устройства. Оценка морфологии УЛП с помощью 3D ЧП ЭхоКГ дает возможность более точно подобрать устройство для закрытия и является надежным методом визуализации, позволяющим контролировать работу устройства и оценивать закрытие на месте [7].

3.4 Сравнительный анализ хирургических методов изоляции ушка левого предсердия и приема стандартной антикоагулянтной терапии

При сравнении эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации УЛП по сравнению с группой пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию, не было обнаружено значимых отличий в показателях эффективности и безопасности.

В группе сравнения было 4 случая ТИА (3,3 %), в группе торакоскопической ампутации УЛП – 2 случая ТИА/ОНМК (6,7 %), в группе эндоваскулярной окклюзии УЛП – 2 случая ОНМК, один из которых привел к летальному исходу, и 3 случая ТИА – суммарно 5 законченных случаев (4,2 %).

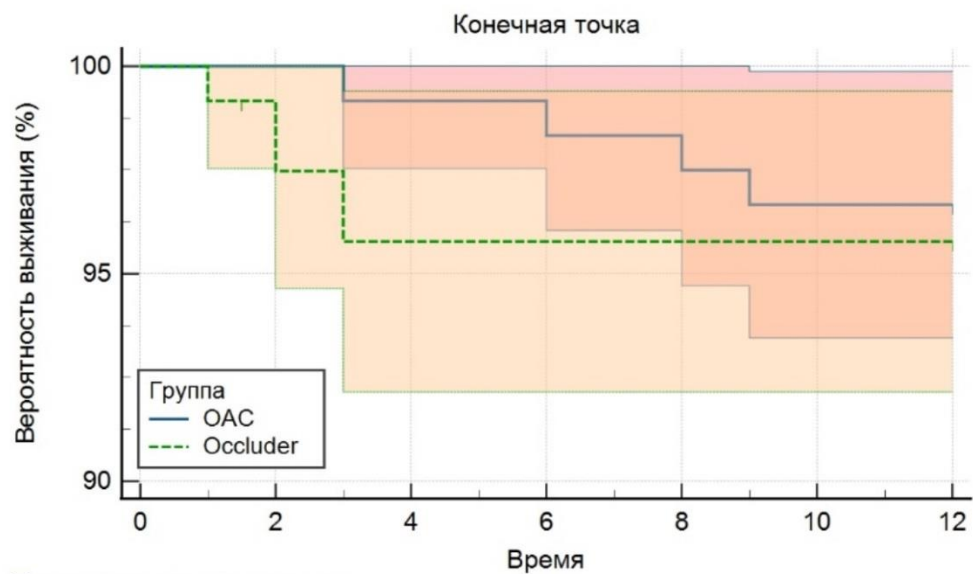
При сравнении группы эндоваскулярной окклюзии УЛП и группы антикоагулянтной терапии значимых отличий по кардиоэмболическим событиям не было обнаружено, $p=0,446$.

При сравнении группы торакоскопической ампутации УЛП и группы антикоагулянтов значимых отличий по кардиоэмболическим событиям не было обнаружено, $p=0,178$.

При анализе выживаемости по методу Каплана-Мейера обнаружено, что риск неблагоприятных событий конечной точки эффективности при сравнении групп эндоваскулярной окклюзии УЛП и группы сравнения, принимающих ПОАК, не отличался по группам ($p=0,699$), вверху ось ординат начинается с 90 с целью демонстрации масштаба различий между группами и степени наложения доверительных интервалов; внизу ось ординат начинается с 0 с целью демонстрации крайне невысокой частоты наступления конечной точки в обеих группах (рисунок 49).

При сравнении трех групп между собой, обнаружено, что суммарная частота событий конечной точки составила в группе эндоваскулярной окклюзии – 5, в группе торакоскопической ампутации - 2, в группе антикоагулянтов – 4.

При анализе выживаемости по методу Каплана-Мейера между группами торакоскопической ампутации, эндоваскулярной окклюзии и группы сравнения выявил, что риск неблагоприятных событий конечной точки эффективности не отличался по группам ($p=0,676$), вверху ось ординат начинается с 85 с целью демонстрации масштаба различий между группами и степени наложения доверительных интервалов; внизу ось ординат начинается с 0 с целью демонстрации крайне невысокой частоты наступления конечной точки во всех группах (рисунок 50).



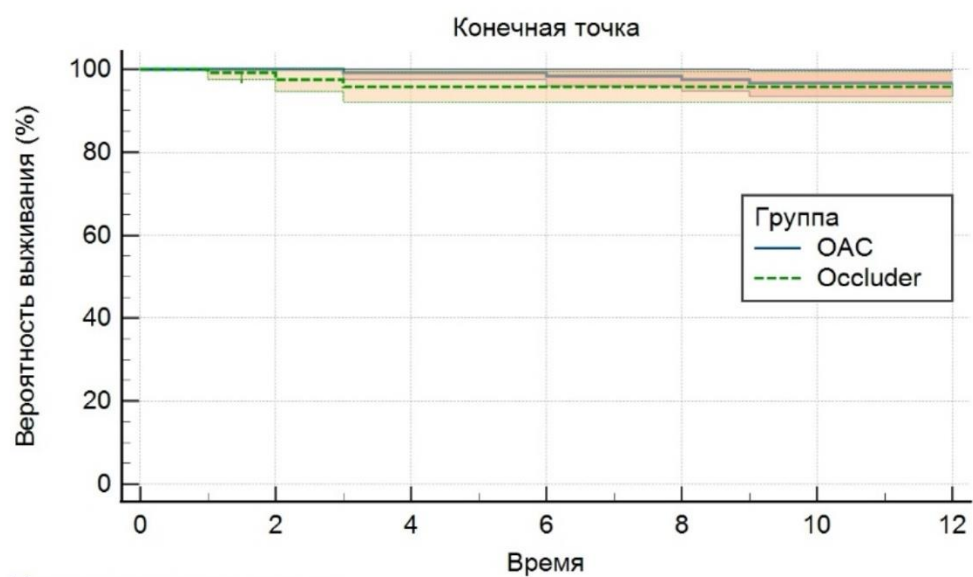
Число подверженных риску

Группа: OAC

120 120 119 118 117 116 0

Группа: Occluder

120 115 113 113 113 113 0



Число подверженных риску

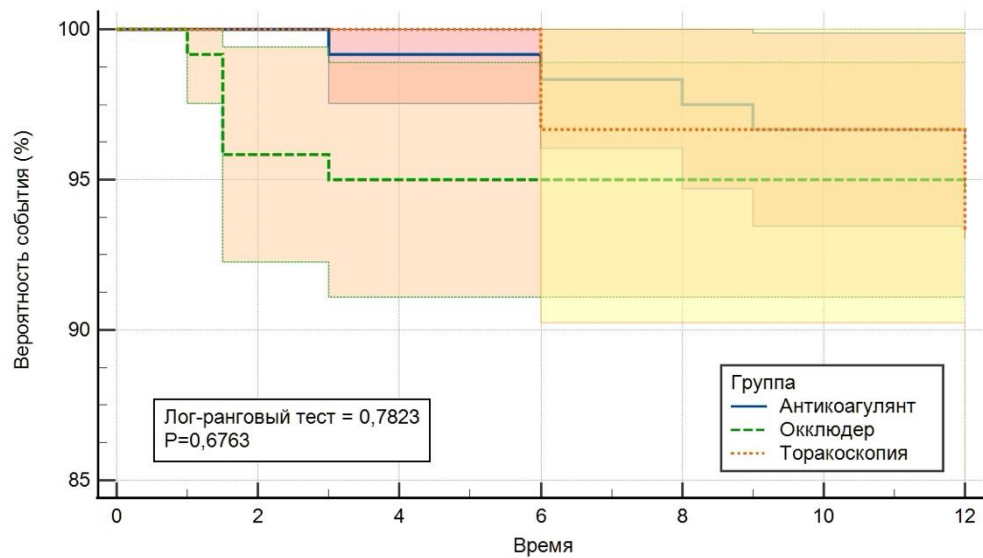
Группа: OAC

120 120 119 118 117 116 0

Группа: Occluder

120 115 113 113 113 113 0

Рисунок 49 – Анализ Каплана-Мейера при сравнении эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия и группы антикоагулянтной терапии



Число подверженных риску

Группа: Антикоагулянт

120

120

119

118

117

116

0

Группа: Окклюдер

120

115

114

114

114

114

0

Группа: Торакоскопия

30

30

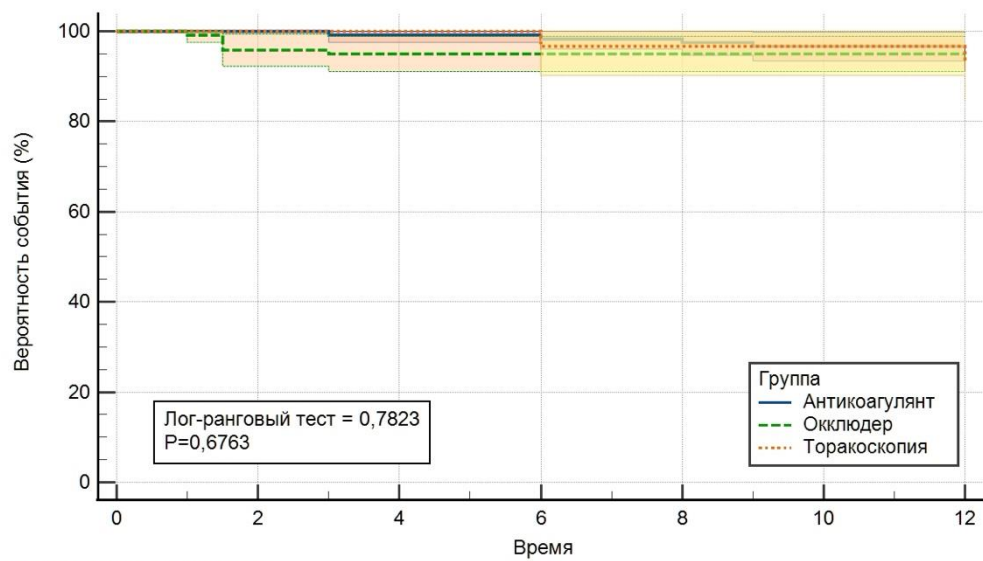
30

29

29

29

0



Число подверженных риску

Группа: Антикоагулянт

120

120

119

118

117

116

0

Группа: Окклюдер

120

115

114

114

114

114

0

Группа: Торакоскопия

30

30

30

29

29

29

0

Рисунок 50 — Анализ Каплана-Мейера при сравнении групп торакоскопической ампутации, эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия и группы сравнения

Таким образом, эффективность и безопасность профилактики тромбоэмболических событий при помощи хирургической и эндоваскулярной изоляции УЛП сопоставима с приемом антикоагулянтов.

3.5 Клинические случаи

Клинический случай 1. Успешная РЧА персистирующей ФП после имплантации окклюдера в УЛП. У ряда пациентов после имплантации окклюдера в УЛП в связи с риском дислокации окклюдирующего устройства, торакоскопическая РЧА остается практически единственным хирургическим методом лечения сохраняющейся персистирующей ФП для длительного контроля СР [9]. Пациентка П., 68 лет, с 2005 г. наблюдается с диагнозом: ИБС: пароксизмальная тахисистолическая форма ФП. Относительная недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов. ХСН IIА, ФК II. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4.

При обследовании в 2014 и 2018 гг. по данным коронароангиографии (КАГ) окклюзионно-стенотических изменений не выявлено.

С 2019 г. у пациентки наблюдалось учащение и удлинение эпизодов ФП. Пациентка была планово госпитализирована в мае 2019 г., выставлен диагноз: ИБС: Персистирующая форма ФП. В лечении на момент поступления в стационар принимала варфарин в дозе 6,125 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, лозап плюс 50/12,5 мг/сут. Эффект от приема антиаритмической терапии (ААТ) не отмечала.

Из анамнеза установлено, что на фоне приема варфарина в 2018 и 2019 гг. неоднократно возникал гемартроз правого коленного сустава.

В стационаре в связи с высокой степенью симптомности аритмии и неэффективностью ААТ определены показания к хирургическому лечению, была проведена криобаллонная изоляция легочных вен от 15.05.2019 г. Выполнена пункция общей бедренной вены справа, далее проведен жесткий проводник в

правое предсердие, по которому введен Preface MP. По Preface MP введена игла для пункции межпредсердной перегородки (МПП). Далее проведена пункция общей левой бедренной вены и проведен датчик внутрисосудистого ультразвука в правое предсердие. Выполнена пункция МПП. В полость левого предсердия заведен FlexCath. Поочередно выполнена криобаллонная ИЛВ длительность 240 секунд. В связи с высоким рассчитанным риском по шкале CHADSVASc 3 балла, нежелание пациентки длительно принимать антикоагулянты, в плановом порядке вторым этапом пациентке была проведена эндоваскулярная окклюзия УЛП (11.06.2019 г.). Пациентке рекомендован прием ААТ – амиодарон 200 мг в сутки в послеоперационном периоде [5].

В августе 2019 г. пациентка отмечала жалобы на перебои в работе сердца и самостоятельно купировала приступы ФП приемом пропафенона 300 мг и в связи с отсутствием эффекта вызов СМП. Пациентка была повторно госпитализирована в кардиологическое отделение в связи с сохраняющейся ФП, подтвержденной данными электрокардиографии (ЭКГ) от августа 2019 г.

По данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) от 22.08.2019 г. в УЛП – окклюдер, положение окклюдера корректное, тромбов в полостях сердца не выявлено (рисунок 51). Через 3 месяца после имплантации окклюдера и проведения чреспищеводной ЭхоКГ пациентке было рекомендовано отменить антикоагулянтную терапию, начать прием АСК в дозе 75 мг/сут совместно с клопидогрел в дозе 75 мг/сут, ААТ - амиодарон 200 мг/сут [5].

Проведена консультация хирурга-аритмолога, рассчитанный риск по шкале CHADSVASc составляет 3 балла, HASBLED – 3 балла, определены показания для торакоскопической РЧА в плановом порядке в связи с низкой эффективностью, ранее проведенной криобаллонной ИЛВ, отсутствии контроля СР и сохранении ФП.



Рисунок 51 – Корректное расположение окклюдера в ушке левого предсердия, отсутствие параокклюдерного кровотока

Пациентка была госпитализирована в октябре 2020 года в кардиохирургическое отделение. На период поступления предъявляла жалобы на периодические перебои в работе сердца и учащенное сердцебиение,

сопровожающееся давящей болью за грудиной. По результатам чреспищеводной ЭхоКГ от 14.10.2020 года: в УЛП – окклюдер, положение окклюдера корректное, тромбов в полостях сердца не выявлено. По данным трансторакальной ЭхоКГ от 13.10.2020 года – относительная недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов, легочная гипертензия, склеротические изменения аорты, аортального клапана.

В связи с сохранением пароксизмом ФП, отсутствием контроля СР на фоне приема в послеоперационном периоде в течение года амиодарон 200 мг в сутки 16.10.2020 года проведена торакоскопическая абляция. Известно, что манипуляции в левом предсердии при выполнении эндоваскулярной РЧА и криобаллонной ИЛВ создают потенциальный риск дислокации окклюдизирующего устройства из УЛП, поэтому у данной пациентки была проведена торакоскопическая РЧА, которая выполняется под визуальным контролем, и риск дислокации окклюдизирующего устройства минимален.

Доступом в 3, 4 и 5 межреберьях были установлены торакоскопические порты по средней и задней подмышечной линии справа и слева. Торакоскопия проведена в условиях положительного давления в плевральных полостях. Открыт перикард, выделены косой и поперечный синусы перикарда, абляторами AtriCure (биполярным) и MLP сформирована зона изоляции устьев лёгочных вен и левого предсердия (box lesion). Верифицирована изоляция ЛВ и задней стенки ЛП. Произведено ушивание перикарда и торакоскопических отверстий. Плевральная полость дренирована активно с обеих сторон. По окончании процедуры наблюдался синусовый ритм с ЧСС 64 уд/мин.

В послеоперационном периоде в течение трех дней пациентка находилась под наблюдением в отделении анестезиологии и реанимации с последующим переводом в кардиохирургическое отделение, явлений нарушения ритма не отмечалось.

В течение десяти дней наблюдения нарушения ритма сердца не рецидивировали, состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное. По данным суточного мониторингирования ЭКГ в течение всего периода наблюдения

сохранялся синусовый ритм со средней ЧСС 74 уд/мин (60-136 уд/мин). По данным трансторакальной ЭхоКГ от 21.10.2020 года расхождения листков перикарда не выявлено, сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная.

Пациентка была выписана на амбулаторный этап долечивания на десятый день после операции, было рекомендовано продолжить прием амиодарона в дозе 200 мг/сут, а также аторвастатина, лозартана, спиронолактона и торасемида [5].

Повторные осмотры через 3 и 6 месяцев не выявили клинически значимых пароксизмов ФП или иных нарушений ритма, что позволило отменить пациентке ААТ. В динамике у пациентки возросла толерантность к физической нагрузке. На последнем визите через 10 месяцев после операции у пациентки по данным чреспищеводной ЭхоКГ положение окклюдера в УЛП корректное, тромбов в полостях сердца не выявлено.

В представленном случае для достижения реизоляции ЛВ и восстановления ритма сердца у пациентки с длительно персистирующей ФП после установки окклюдера в УЛП потребовалось проведение торакоскопической РЧА в связи с неэффективностью ранее проведенного интервенционного криобаллонного вмешательства.

Исследуя доступные источники литературы – PubMed, Google Scholar, Elibrary – мы не нашли подобных клинических случаев. Нами обнаружены клинические случаи эффективности катетерной аблации после ранее неудачных операций ИЛВ и окклюзии УЛП у пациентов с ФП, и не было случаев торакоскопической аблации [5, 42, 68, 145].

Walker и Phillips в 2015 г. сообщали о 10 случаях успешной катетерной аблации ЛП при ФП у пациентов с имплантированным устройством WATCHMAN [5, 145]. Neeger C.H. и et al. в своей статье описывали опыт проведения катетерной аблации у 8 пациентов с симптоматической пароксизмальной или персистирующей ФП и ранее имплантированными устройствами WATCHMAN или AMPLATZER для закрытия УЛП. Успешная РЧА устьев ЛВ была достигнута без перипроцедурных осложнений. Авторы не

отмечали дислокаций устройства, у 1 пациента обнаружен тромб, связанный с устройством, несмотря на терапию дабигатраном, у 5 пациентов сохранялся стабильный синусовый ритм, и в течение 554 дней наблюдения не возникло ни одного случая кровотечения или инсульта [5, 68].

Turagam M.K. et al. в статье описали опыт катетерной аблации у 60 пациентов с ФП и установленным окклюдером WATCHMAN. Среди пациентов наблюдалась электрическая активность УЛП в 56 %, а реципрокная тахикардия и триггеры ФП - в 28 % случаев. У 17 пациентов была предпринята попытка электрической изоляции, и только у 10 из них была достигнута полная изоляция УЛП. При визуализации после процедуры обнаружены эндолики у 30 % пациентов и новые значительные эндолики (≥ 5 мм) - у 10 % пациентов после успешной РЧА, что потребовало продолжения лечения антикоагулянтами. Однако авторы указывают, что электрическая изоляция УЛП может оказаться затруднительной, а попытка ее выполнения может привести к повышенному риску параокклюдерного кровотока и рецидива ФП почти у всех пациентов [5, 42].

РЧА, несмотря на то, что является основным методом лечения ФП из-за ее безопасности и низкой инвазивности, сопровождается высокой частотой рецидивов ФП, которая достигает 43 % в течение первого года наблюдения. Рецидивирующая симптоматическая ФП или предсердная тахикардия после процедуры РЧА требуют повторной аблации у 20–40 % пациентов. Однако повторная аблация может привести к рубцеванию ткани предсердий, что может способствовать образованию проаритмогенного субстрата в предсердиях, что впоследствии приводит к появлению новых не легочных венозных триггеров или атипичному трепетанию предсердий в будущем. Тотальная торакоскопическая аблация может быть хорошим выбором лечения, благодаря высокой возможности достижения трансмуральности у пациентов с рефрактерной ФП. По последним данным, этот метод устраняет ФП у 80–90 % пациентов [5, 102].

В данном аспекте проведение именно торакоскопической РЧА после неудачной катетерной РЧА у пациентов с сохраняющейся ФП, в сочетании с уже

имеющимся окклюзирующим устройством в УЛП, является обоснованной манипуляцией с точки зрения эффективности в длительном сохранении СР и профилактики осложнений.

Таким образом, данный клинический случай показывает, что торакоскопическая РЧА может быть эффективным и наиболее безопасным методом лечения, особенно у пациентов с уже установленным окклюдером УЛП для длительного контроля СР. Наш клинический случай – первый в практике нашего центра, а также, учитывая не описанных ранее подобных клинических случаев в доступной литературе, является оригинальным и важным в практическом отношении, который может помочь практикующим врачам персонализировано подходить к терапии и достигнуть эффективности в лечении пациентов с ФП [5].

Резюмируя вышеизложенное, торакоскопическая РЧА может быть эффективным методом лечения ФП у пациентов после имплантации окклюдера в УЛП для длительного контроля синусового ритма.

Клинический случай 2. Неуспешная попытка имплантации окклюдера в УЛП в результате окклюзии нижней полой вены. Не у всех пациентов эндоваскулярный подход к окклюзии УЛП может быть успешен, как правило, из-за анатомических ограничений (недостаточная глубина ушка, повышенная трабекулярность или «дольчатость» и т.п.) или тромбоза ушка [8, 10, 132]. В казуистических случаях имплантировать окклюдер не удастся из-за невозможности обеспечения сосудистого доступа, например, при окклюзии нижней полой вены (НПВ) [10, 71].

У пациента А. 77 лет в мае 2021 года при прохождении медицинского осмотра на электрокардиографии (ЭКГ) впервые выявлен ритм ФП неизвестной давности. Пациенту было рекомендовано проведение суточного мониторинга ЭКГ (СМ-ЭКГ), по результатам которого была установлена нормосистолическая форма ФП. Пациент с 2018 года страдает гипертонической болезнью III стадии, риск 4. В качестве лекарственной терапии получает бисопролол 7.5 мг, валсартан 80 мг 2 раза в день, варфарин 6,125 мг/сут. В анамнезе на фоне приема варфарина

в 2021 году возник гемартроз правого коленного сустава [10]. При эхокардиографии выявлена дилатация левого предсердия (переднезадний размер – 55 мм), умеренное снижение сократительной функции левого желудочка (фракция выброса 44 % по Simpson), диастолическая дисфункция по гипертрофическому типу, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (индекс относительной толщины миокарда левого желудочка – 0,45, индекс массы миокарда – 130 г/м²). Других изменений на эхокардиографии выявлено не было. Проведена консультация аритмолога, рекомендовано проведение коронароангиографии (КАГ). В июле 2021 года выполнена в плановом порядке КАГ, на которой морфологических изменений и окклюзионно-стенотических поражений коронарных артерий не выявлено. После проведения КАГ и чреспищеводной эхокардиографии, при которой данных за тромбоз камер сердца не выявлено, пациент повторно консультирован аритмологом, определена тактика в пользу электроимпульсной терапии. Выполнена трехкратная попытка биполярной/секвенциальной кардиоверсии энергиями 150, 175, 200 Дж, синусовый ритм восстановить не удалось. Ввиду отсутствия симптоматики, выраженной дилатации ЛП, неизвестной давности аритмии и невозможности восстановления синусового ритма при помощи кардиоверсии форма аритмии квалифицирована как постоянная.

Имелся высокий риск по шкале HAS-BLED (4 балла [артериальная гипертензия, возраст более 65 лет, нестабильное МНО на приеме варфарина, кровотечение в анамнезе]), а также сам пациент настаивал на эндоваскулярной имплантации окклюдера в УЛП. Выполнены замеры УЛП (рисунок 52), в результате которых выбрано устройство Watchman с ориентировочным диаметром 24 мм [10].

Во время эндоваскулярного доступа не удалось провести проводник в правое предсердие, он встречал сопротивление тотчас дистальнее уровня печеночных вен. Проведена нижняя каваграфия, констатировано наличие окклюзии НПВ с развитой сетью коллатералей (рисунок 53). Катетеризирована левая бедренная вена, через которую также выполнено контрастирование. Выявлено, что левая подвздошная вена впадает в ту же НПВ, что и правая [10].

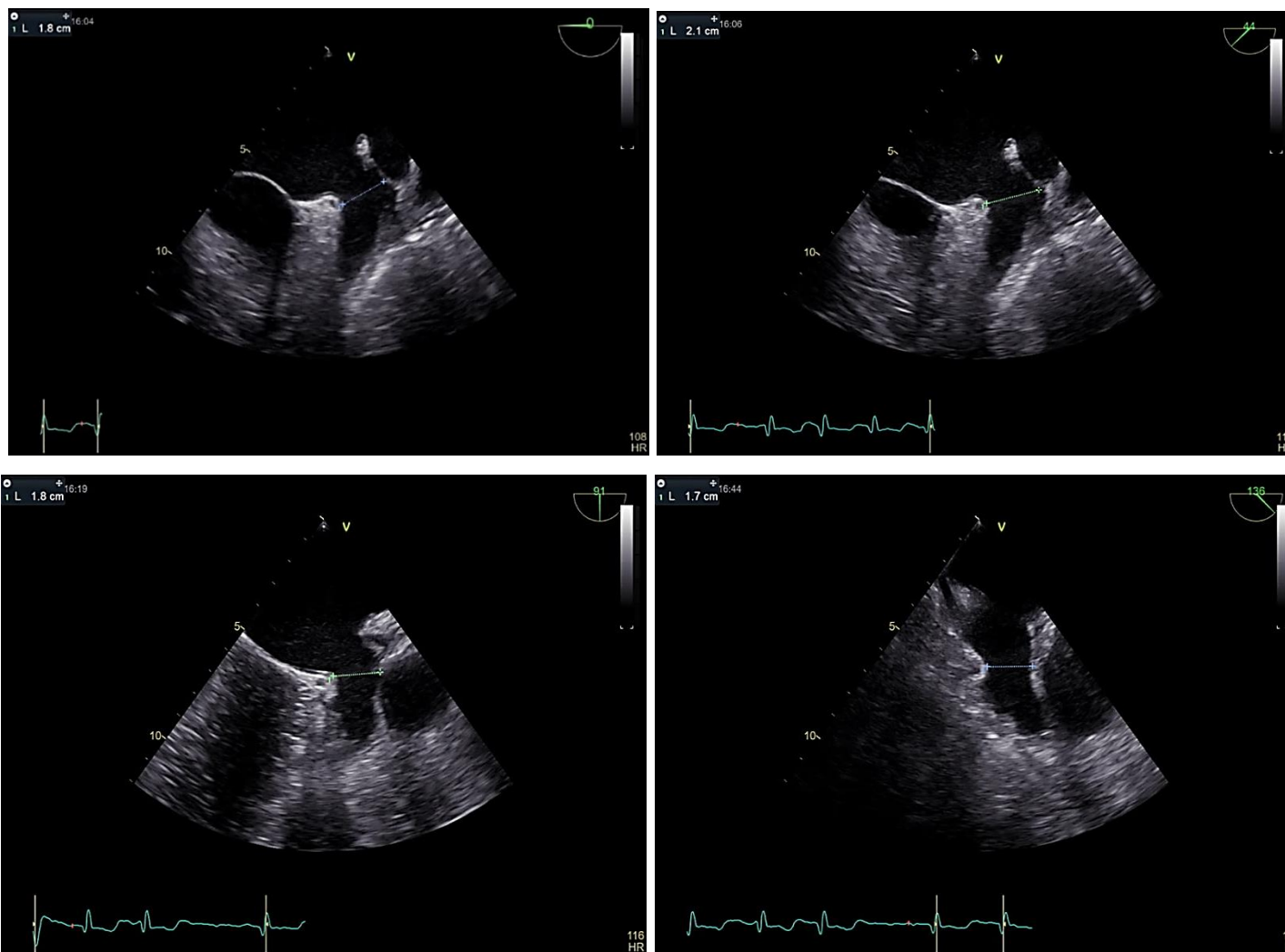


Рисунок 52 – Чреспищеводная эхокардиография у пациента А. с измерением основания ушка левого предсердия в позициях 0°, 45°, 90°, 135°. Максимальный диаметр основания ушка левого предсердия составил 21 мм, что соответствует диаметру окклюдера Watchman 24 мм

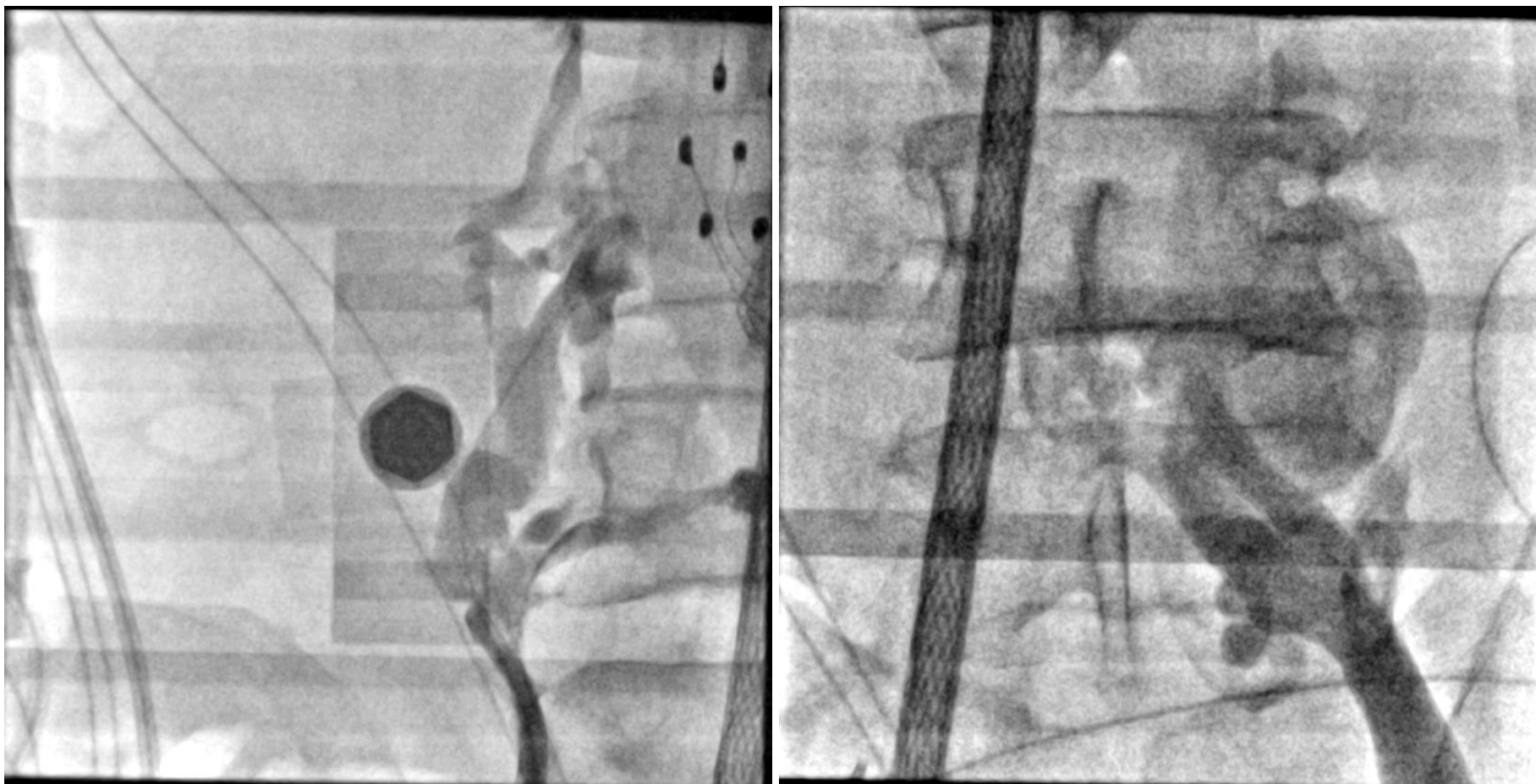


Рисунок 53 – Нижняя каваграфия из правого (слева) и левого (справа) бедренного доступа у пациента А., на которой констатировано наличие окклюзии нижней полой вены тотчас ниже печеночных вен с развитой сетью коллатералей

Катетеризирована правая внутренняя яремная вена с намерением выполнить ретроградную реканализацию проводником нижней поллой вены, однако через нее не удалось провести проводник ниже уровня почечных вен. Катетеры удалены, выполнен гемостаз, наложены асептические повязки.

Учитывая высокий риск по шкале HAS-BLED и настоятельную просьбу пациента минимизировать продолжительность приема антикоагулянтов, выбрана тактика торакоскопической ампутации УЛП, которая и была выполнена в условиях эндотрахеального наркоза с отдельной интубацией в условиях положительного давления в плевральных полостях (инсуффляция CO₂) [10]. Доступ осуществлялся в IV, V и VI межреберьях по средне- и заднеподмышечным линиям. Перикард взят на держалки. Установлен шов EndoGIA и лигировано ушко левого предсердия (см. рисунок 20). Перикард ушит. Кровотечения нет. Ушивание торакоскопических отверстий. Плевральная полость дренирована активно с обеих сторон.

За период наблюдения в стационаре гемодинамика стабильна, нарастания явлений сердечной недостаточности не отмечается. По результатам чреспищеводной эхокардиографии в полостях сердца тромбов не выявлено. Пациенту рекомендовано наблюдение кардиолога по месту жительства, продолжить прием антикоагулянтов и антиаритмических препаратов.

Спустя 3 месяца, выполнена контрольная чреспищеводная эхокардиография, во время которой тромбоза в области культы УЛП не зарегистрировано (рисунок 54).

Пациенту отменены антикоагулянты, назначен клопидогрел в дозе 75 мг и аспирин в дозе 125 мг. Данное сочетание спустя 3 месяца было заменено на монотерапию клопидогрелом.

В описанном клиническом случае у пациента в связи с анатомическими особенностями НПВ не удалось провести успешную эндоваскулярную имплантацию окклюдера в УЛП, которая, к слову, относится к классу показаний ПВ у больных ФП, которые не желают или не могут получать антикоагулянты, в

том числе из-за высокого риска кровотечений или ранее состоявшихся кровотечений.

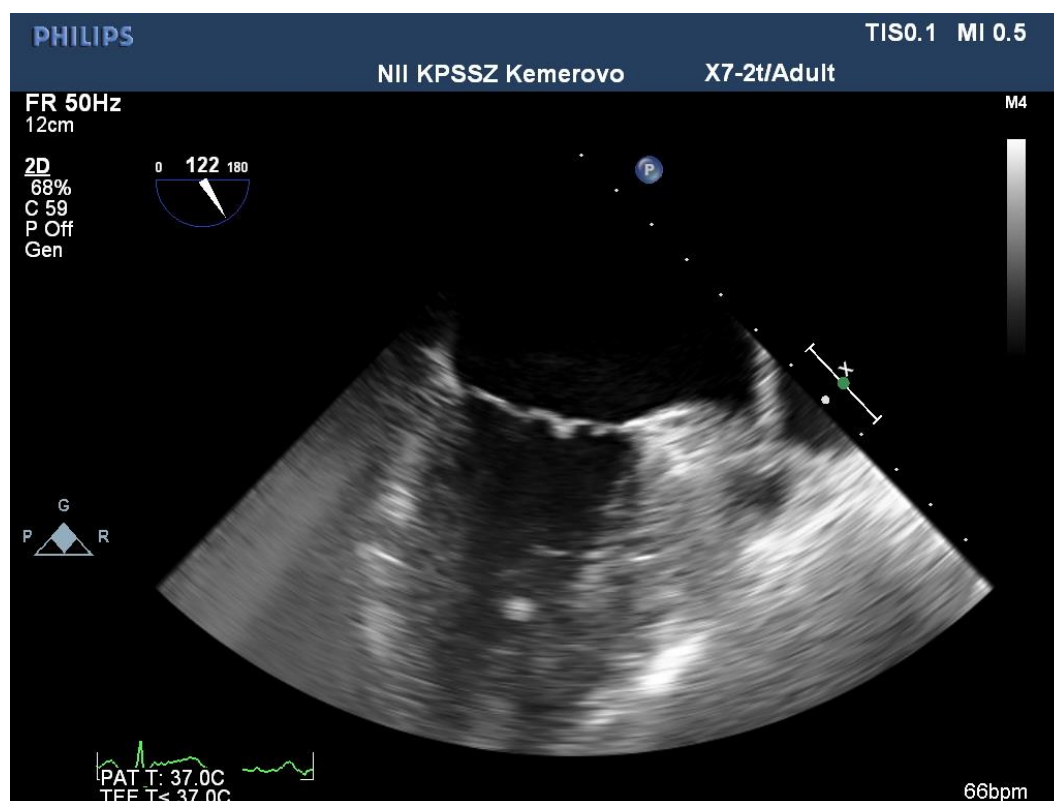


Рисунок 54 – «Неэмбологенная» культя ушка левого предсердия у пациента А. спустя три месяца после процедуры

В литературе описан единственный случай окклюзии НПВ, которая стала препятствием для имплантации окклюдера УЛП [10, 117]. Однако авторы описали лишь неуспешную процедуру, не указав, были ли предприняты какие-то альтернативные подходы к окклюзии УЛП.

Данный клинический случай интересен с двух точек зрения. Во-первых, торакоскопический подход позволяет выполнить эффективную процедуру хирургической окклюзии (в данном случае путем ампутации) УЛП при отсутствии возможности эндоваскулярного доступа. Такой метод не описан в международных экспертных консенсусах, однако в данном конкретном случае был единственно возможным способом адекватно профилактировать тромбоэмболические осложнения у больного с высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED.

Во-вторых, главным противопоказанием к эндоваскулярной окклюзии УЛП является его тромбоз, который не является противопоказанием к его хирургической окклюзии, в том числе путем его ампутации, поскольку при ампутации ушко удаляется вместе с тромбом. Исключением является наличие тромба, флотирующего за пределами основания ушка в полость левого предсердия. Поэтому торакоскопическая окклюзия УЛП может быть выполнена в том числе у ряда тех пациентов, у кого эндоваскулярный подход невозможен и в связи с тромбозом УЛП.

Применяя описанный подход, следует, однако, внимательно относиться к состоянию культи ампутированного ушка и отменять антикоагулянты только в том случае, когда культя не является эмбологенной.

Таким образом, торакоскопическая имплантация окклюдера в УЛП может рассматриваться в качестве альтернативной процедуры в случае окклюзии НПВ и невозможности выполнения эндоваскулярных вмешательств [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий риск смерти от тромбоэмболических осложнений и инсульта при ФП и адекватная профилактика ишемических событий представляет собой одну из важнейших терапевтических целей у пациентов с ФП [90].

При ФП первичная и вторичная профилактика в основном церебральной и периферической тромбоэмболии обычно достигается с помощью антагонистов витамина К или различных пероральных антикоагулянтных препаратов (ПОАК), таких как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Прием антикоагулянтной терапии продемонстрировал свою эффективность в снижении частоты тромбоэмболических осложнений, в частности ишемического инсульта, и общей смертности [29, 32, 35, 55, 60, 69, 128].

Последние европейские и американские клинические рекомендации по лечению ФП рекомендуют использовать ПОАК для профилактики инсульта у отдельных пациентов с ФП (за исключением пациентов с механическими клапанами сердца или умеренным либо тяжелым митральным стенозом) с повышенным риском инсульта [13].

Однако изучение вопроса по оценке эффективности и безопасности эндоваскулярной окклюзии УЛП, ее сравнение с торакоскопической ампутацией УЛП и сравнение с приемом антикоагулянтной терапии остается открытым, малоизученным.

Полученные нами данные согласуются с литературными. При оценке эффективности в профилактике тромбоэмболических событий эндоваскулярная окклюзия УЛП сопоставима с приемом антикоагулянтов. В ряде ранее опубликованных исследований указывается о высокой эффективности эндоваскулярной окклюзии УЛП по сравнению с приемом ПОАК [98]. В исследовании PROTECT AF наблюдали снижение относительного риска ишемических инсультов и системных тромбоэмболий на 46 % по сравнению с контрольной группой. Согласно данным нескольких метаанализов в отношении профилактики ишемических событий и снижении риска геморрагических

событий у пациентов с ФП, эндоваскулярная окклюзия УЛП показала значимые благоприятные результаты [18, 26, 65, 88]. Недавно опубликованные данные крупного проспективного исследования PRAGUE-17 для сравнения окклюзии УЛП с терапией ПОАК показали, что у пациентов с неудачной терапией ПОАК, значительным предшествующим кровотечением, либо с сочетанием высокого тромбоэмболического и геморрагического риска, окклюзия УЛП не уступала терапии ПОАК при медиане наблюдения около 20 месяцев с одинаковыми показателями инсульта от всех причин между группами и численно более низкими показателями кровотечений при использовании окклюзии УЛП [5, 8, 110, 122]. Согласно нашим результатам, при анализе выживаемости у пациентов, принимающих антикоагулянты и перенесших окклюзию УЛП, значимых различий также не выявлено. Таким образом, эндоваскулярная окклюзия УЛП сопоставима с антикоагулянтной терапией, а в ряде случаев (например, у лиц с предшествующей неуспешной терапией антикоагулянтами), вероятно, может быть рассмотрена как безопасная альтернативная тактика.

Согласно недавнему метаанализу сравнения различных устройств для окклюзии УЛП (Charan Y. et al.), окклюзия УЛП является безопасной и эффективной процедурой [26]. Все устройства имели сходные результаты в отношении эффективности – снижение инсульта (ишемического и геморрагического) и безопасности – снижение доли смертности, связанной с процедурой, до 0,2 %. В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. Не выявлено значимых отличий по частоте осложнений, связанных с имплантацией окклюдера в УЛП и развития ишемического инсульта между группами различных окклюдеров, а анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера выявил, что риск неблагоприятных событий конечной точки эффективности не отличался между группами.

Вопрос сравнения двух методов изоляции УЛП – торакоскопической ампутации и эндоваскулярной окклюзии – также мало изучен в литературе; имеются единичные прямые исследования двух хирургических методов [16, 52, 96, 104]. Нами также не выявлено тяжелых осложнений, а случаи тромбоэмболических и летальных событий были единичными.

Wang J.L. et al. провели исследование среди пациентов с ФП и сделали выводы, что торакоскопическая ампутация и эндоваскулярная окклюзия УЛП имеют одинаковую эффективность в предотвращении инсульта у пациентов, однако в группе торакоскопической ампутации УЛП было меньше случаев кровотечений [8, 104]. Согласно крупному метаанализу, проведенному Zhang S., никаких существенных различий в смертности от инсульта и всех причин не было обнаружено у пациентов, перенесших катетерную окклюзию УЛП по сравнению с торакоскопической ампутацией УЛП после 12-месячного наблюдения [52]. Yoshimoto A. et al. также в своем исследовании не обнаружили никаких существенных различий по количеству интраоперационных и послеоперационных кровотечений или частоте интраоперационных массивных кровотечений, а также послеоперационного тромбирования культи УЛП при 100 % успешном закрытии УЛП при сравнении торакоскопической резекции и эндоваскулярной окклюзии УЛП [8, 16]. Raman L. et al. также указывают на осуществимость и сопоставимые клинические результаты обеих методик без значимых перипроцедуральных или постпроцедуральных осложнений [8, 96].

Полученные нами данные также указывают на отсутствие значимых различий по эффективности и безопасности между торакоскопической ампутацией и эндоваскулярной окклюзией УЛП. Отсутствие летальности и значимого количества нетяжелых осложнений после обеих процедур доказывает сопоставимые результаты по безопасности между торакоскопической ампутацией и эндоваскулярной окклюзией УЛП, а отсутствие в течение года послеоперационного наблюдения тромбоэмболических осложнений в группах доказывает эффективность обеих процедур [8].

При сравнении двух методик визуализации УЛП нами установлено, что 3D ЧП ЭхоКГ в реальном времени имеет более сильную корреляционную связь при определении диаметра УЛП и позволяет наиболее точно подобрать размер окклюдера и провести детальную морфологическую оценку УЛП [7]. Наши данные согласуются с литературными, согласно которым также установлена максимальная корреляция и соответствие оптимального размера окклюдера и его расчетного диаметра по методике 3D ЧП ЭхоКГ [20, 56]. По нашим данным, 2D

ЧП ЭхоКГ меньше коррелирует с фактическим размером окклюдера УЛП по сравнению с методикой 3D ЧП ЭхоКГ. Наши результаты указывают на наибольшую корреляцию между минимальным диаметром по данным 3D ЧП ЭхоКГ и меньшую корреляцию между максимальным диаметром по данным 3D ЧП ЭхоКГ и размером фактически выбранного окклюдера. Полученные нами коэффициенты корреляции оказались ниже коэффициентов, указанных в литературе [17, 107, 147]. Предположительно, такая разница возникла в связи с тем, что перед проведением диагностических процедур проводилась регидратация пациентов и изменение объема циркулирующей крови, которые могли повлиять на показатели определяемых размеров УЛП [7].

Согласно Marchandise S. et al., 3D ЧП ЭхоКГ и моделирование сердца позволяет наиболее точно оценить анатомию УЛП и определить, подходит ли она для имплантации устройства, а также позволяет непрерывно визуализировать все внутрисердечные устройства и катетеры во время процедуры и четко определять расположение устройств внутри УЛП [129]. Abdelmoneim S.S. et al. полагают, что 3D ЧП ЭхоКГ повышает эффективность и достоверность оценки и имеет преимущества по сравнению с другими неинвазивными методами визуализации [20]. В недавно проведенном авторами исследовании по оценке роли 3D ЧП ЭхоКГ и моделирования перед проведением окклюзии УЛП было доказано, что у пациентов, перенесших окклюзию УЛП, выбор размера устройства в соответствии с размером, полученным на основе 3D-печатной модели, связан с высокой безопасностью и эффективностью. В группе пациентов с 3D моделированием были достигнуты более высокие результаты успешности имплантации и более короткого времени процедуры без осложнений [7, 56].

Предложенная нами формула позволяет рассчитать оптимальный размер устройства для каждого пациента индивидуально, что может быть применимо в реальной клинической практике для повышения успешности транскатетерных вмешательств на УЛП [7].

ВЫВОДЫ

1. При сравнении хирургической (торакоскопической) и эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий и высоким риском геморрагических и ишемических событий продемонстрированы сопоставимые результаты по эффективности и безопасности. Отсутствие летальности и значимого количества нетяжелых осложнений после обеих процедур, низкое количество кардиоэмболических событий в обеих группах в течение года послеоперационного наблюдения – доказывает сопоставимые результаты по эффективности и безопасности между торакоскопической ампутацией и эндоваскулярной окклюзией ушка левого предсердия. Торакоскопическая ампутация и эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия сопоставимы и являются достойной альтернативой для профилактики кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и крайне высоким риском ишемических и кардиоэмболических событий.

2. Технический успех процедуры при имплантации различных окклюдеров в ушко левого предсердия – Watchman, Amplatzer Amulet и Angioline – у пациентов с фибрилляцией предсердий сопоставим. Успешность имплантации окклюдера Watchman/Angioline составила 95,2 %, а успешность имплантации окклюдера Amulet – 100 % ($p=0,247$). По частоте интраоперационных осложнений при имплантации окклюдеров различных производителей в ушко левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий отличий также не выявлено. Эффективность профилактики системных тромбоэмболий после имплантации окклюдеров различных производителей в ушко левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий при 12-месячном наблюдении сопоставима. По частоте острого нарушения мозгового кровообращения значимых различий не было обнаружено. По частоте тромбозов окклюдера ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий при 12-месячном наблюдении значимых отличий между различными окклюзирующими устройствами не было выявлено.

3. При оценке методик визуализации ушка левого предсердия было установлено, что методика трехмерной чреспищеводной эхокардиографии имеет наиболее сильную прямую корреляционную связь между диаметром ушка левого предсердия и размером окклюдера и позволяет наиболее точно подобрать его размер. Была рассчитана формула для подбора оптимального размера окклюдера при помощи трехмерного моделирования. Трехмерная чреспищеводная эхокардиография и моделирование может облегчить процедуру закрытия ушка левого предсердия и максимально точно выбрать соответствующий размер устройства.

4. При сравнительном анализе хирургических методов изоляции ушка левого предсердия и стандартной антикоагулянтной терапии частота возникновения кардиоэмболических событий была сопоставимой. При сравнении группы эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия и группы антикоагулянтов значимых отличий по кардиоэмболическим событиям не было обнаружено ($p=0,446$). При сравнении группы торакоскопической ампутации ушка левого предсердия и группы антикоагулянтов отличия также не были статистически значимыми ($p=0,178$). Таким образом, эффективность профилактики тромбоэмболических событий посредством хирургической изоляции ушка левого предсердия сопоставима с приемом антикоагулянтов. Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера установил, что риск неблагоприятных событий, включая смерть от всех причин, МАССЕ, поздний тромбоз или дислокацию окклюдера, смерть, связанную с процедурой, не отличался по группам ($p=0,676$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Интраоперационное измерение линейных размеров ушка левого предсердия методом трехмерной чреспищеводной эхокардиографии позволяет наиболее точно оценить анатомические особенности ушка левого предсердия по сравнению с двумерной чреспищеводной эхокардиографией. Результаты измерения, полученные при помощи трехмерной чреспищеводной эхокардиографии и предложенная формула рекомендуется для подбора оптимального размера окклюдера при помощи минимального трехмерного моделирования.

2 Имплантация устройств для окклюзии ушка левого предсердия вне зависимости от выбора окклюзирующего устройства ассоциирована с низкими рисками кардиоэмболических осложнений в течение 12 месяцев наблюдения после процедуры. Проведение эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия может быть рекомендовано пациентам с фибрилляцией предсердий при высоком риске кардиоэмболического инсульта, нуждающимся в эффективной немедикаментозной профилактике инсульта

3 В случае невозможности проведения эндоваскулярной методики изоляции ушка левого предсердия в качестве альтернативы, сопоставимой по эффективности и безопасности, рекомендована торакоскопическая ампутация ушка левого предсердия, позволяющая профилактировать кардиоэмболические события у пациентов с фибрилляцией предсердий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABC	—	активированное время свертывания
АГ	—	артериальная гипертензия
АСК	—	ацетилсалициловая кислота
БАБ	—	β -адреноблокаторы
ЗСЛЖ	—	задняя стенка левого желудочка
КДО	—	конечный диастолический объем
КДР	—	конечный диастолический размер
КСО	—	конечный систолический объем
КСР	—	конечный систолический размер
КТ	—	компьютерная томография
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛП	—	левое предсердие
МЖП	—	межпредсердная перегородка
МНО	—	международное нормализованное отношение
НМГ	—	низкомолекулярный гепарин
ОАК	—	оральные антикоагулянты
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ПОАК	—	прямые оральные антикоагулянты
СД	—	сахарный диабет
ТИА	—	транзиторная ишемическая атака
УЛП	—	ушко левого предсердия
ФВ	—	фракция выброса
ФП	—	фибрилляция предсердий
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ЧП ЭхоКГ	—	чреспищеводная эхокардиография
ЭКГ	—	электрокардиография
ЭхоКГ	—	эхокардиография
BSA	—	площадь поверхности тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитромботическая терапия после успешной эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском кардиоэмболического инсульта / К. В. Давтян, Г. Ю. Симонян, А. Г. Топчян [и др.] // Вестник аритмологии. – 2022. – № 1 (107). – С. 24–31.
2. Бакалец, Н. Ф. Причины, предрасполагающие факторы и клинические последствия спонтанного эхокардиографического контрастирования / Н. Ф. Бакалец, Е. С. Паремская, Д. С. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 12–24.
3. Григорян, С. В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий / С. В. Григорян, Л. Г. Азарпетян, К. Г. Адамян // Рос. кардиологический журн. – 2018. – № 9. – С. 71–76. 7
4. Клинические рекомендации для взрослых «Фибрилляция и трепетание предсердий» / Российское кардиологическое общество, Министерство здравоохранения РФ. – М., 2020. – 185 с.
5. Клинический случай радиочастотной торакоскопической аблации персистирующей фибрилляции предсердий после имплантации окклюдера в ушко левого предсердия / З. З. Халимов, Н. С. Бохан, К. А. Козырин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30, № 4: e6–e10.
6. Перспективы использования предсердного натрийуретического гормона в диагностике артериальной гипертензии / Т. И. Кузьминова, Ю. С. Романенкова, М. И. Кызымко [и др.] // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы III Междунар. науч. конф. – М., 2016. – С. 9–12.
7. Сравнительная характеристика различных эхокардиографических методов визуализации ушка левого предсердия для подбора оптимального размер устройства перед имплантацией окклюдера в ушко левого предсердия / З. З.

- Халимов, С. Е. Мамчур, И. Н. Мамчур [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 136–145.
8. Сравнительная характеристика эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / З. З. Халимов, С. Е. Мамчур, И. Н. Мамчур [и др.] // *Вестник аритмологии*. – 2024. – Т. 31, № 3. – С. 5–11.
 9. Таймасова, И. А. Сравнительная оценка катетерного и торакоскопического подходов в лечении персистирующей и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.15. / И. А. Таймасова. – М., 2022. – 145 с.
 10. Торакоскопическая ампутация ушка левого предсердия как альтернатива эндоваскулярной окклюзии / З. З. Халимов, С. Е. Мамчур, И. Н. Мамчур [и др.] // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 116–121.
 11. Шугушев, З.Х. Непосредственные и отдаленные результаты имплантации окклюдера ушка левого предсердия у больных фибрилляцией предсердия / З. Х. Шугушев, Л. В. Родионова, О.Н. Ганеева, Н.В. [и др.] // *Рос. кардиологический журн.* – 2016. – №9 – С. 28-32.
 12. Юркулиева, Г. А. Патофизиологические аспекты развития и сохранения фибрилляции предсердий / Г. А. Юркулиева, С. А. Донаканян, Л. А. Бокерия // *Анналы аритмологии*. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 113–118.
 13. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140: e125–e151.
 14. 3D Printing for sizing left atrial appendage closure device: head-to-head comparison with computed tomography and transoesophageal echocardiography /

- M. M. Hell, S. Achenbach, I. S. Yoo [et al.] // *EuroIntervention*. – 2017. – Vol. 13 (10). – P. 1234–1241.
15. 3D Printing, Computational Modeling, and Artificial Intelligence for Structural Heart Disease / D. D. Wang, Z. Qian, M. Vukicevic [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imag.* – 2021. – Vol. 14 (1). – P. 41–60.
 16. A comparison between stand-alone left atrial appendage occlusion and resection as a method of preventing cardiogenic thromboembolic stroke / A. Yoshimoto, Y. Suematsu, K. Kurahashi [et al.] // *General Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2023. – Vol. 72 (3). – P. 157–163.
 17. A comparison of two-dimensional and real-time 3D transoesophageal echocardiography and angiography for assessing the left atrial appendage anatomy for sizing a left atrial appendage occlusion system: impact of volume loading / B. Al-Kassou, A. Tzikas, F. Stock [et al.] // *EuroIntervention*. – 2017. – Vol. 12 (17). – P. 2083–2091.
 18. A meta-analysis for efficacy and safety evaluation of transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with nonvalvular atrial fibrillation / Z. Wei, X. Zhang, H. Wu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (31): e4382.
 19. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women / D. Conen, P. M. Ridker, B. M. Everett [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1730–1736.
 20. Abdelmoneim, S. S. Techniques To Improve Left Atrial Appendage Imaging / S. S. Abdelmoneim, S. L. Mulvagh // *J. Atr. Fibrillation*. – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 1059.
 21. Ablation of Atrial Fibrillation in Combination with Left Atrial Appendage Occlusion in A Single Procedure. Rationale and Technique / I. G. Bolao, N. Calvo, A. Macias [et al.] // *J. Atr. Fibrillation*. – 2016. – Vol. 8 (5). – P. 1346.
 22. Aetiology, secondary prevention strategies and outcomes of ischaemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation / A. A. Polymeris, T. R. Meinel, H. Oehler [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2022. – Vol. 93. – P. 588–598.

23. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis / C. Gallagher, J. M. L. Hendriks, A. D. Elliott [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 246. – P. 46–52.
24. Alonso, A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing? / A. Alonso, Z. Almuwaqqat, A. Chamberlain // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 31 (8). – P. 469–473.
25. Amplatzer left atrial appendage occlusion: single center 10-year experience / F. Nietlispach, S. Gloekler, R. Krause [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 82 (2). – P. 283–289.
26. An updated systematic review and meta-analysis of early outcomes after left atrial appendage occlusion / C. Yerasi, M. Lazkani, P. Kolluru [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2018. – Vol. 31 (2). – P. 197–206.
27. Andersen, J. H. Atrial fibrillation—a complex polygenetic disease / J. H. Andersen, L. Andreassen, M. S. Olesen // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2021. – Vol. 29 (7). – P. 1051–1060.
28. Ang, R. The role of catheter ablation in the management of atrial fibrillation / R. Ang, M. J. Earley // *Clin. Med. (Lond).* – 2016. – Vol. 16 (3). – P. 267–271.
29. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. McMurray [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 981–992.
30. Application of 3D printing technology to left atrial appendage occlusion / H. Li, Bingshen, Qingyao, M. Shu [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 231. – P. 258–263.
31. Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-line Therapy of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials / M. K. Turagam, D. Musikantow, W. Whang [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6 (6). – P. 697–705.
32. Atrial fibrillation / B. J. J. M. Brundel, X. Ai, M. T. Hills [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2022. – Vol. 8 (1). – P. 21.

33. Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs Medical Therapy and Psychological Distress: A Randomized Clinical Trial / A. M. Al-Kaisey, R. Parameswaran, C. Bryant [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 330 (10). – P. 925–933.
34. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics / M. Sagris, E. P. Vardas, P. Theofilis [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 23 (1). – P. 6.
35. Baman, J. R. Atrial Fibrillation / J. R. Baman, R. S. Passman // JAMA. – 2021. – Vol. 325 (21). – P. 2218.
36. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients / E. Martin Gutierrez, M. Castaño, J. Gualis [et al.] // Eur. J. Cardio-Thoracic. Surg. – 2020. – Vol. 57 (2). – P. 252–262.
37. Bergmann, M. W. LAA occluder device for stroke prevention: Data on WATCHMAN and other LAA occluders / M.W. Bergmann // Trends Cardiovasc. Med. – 2017. – Vol. 27 (6). – P. 435–446.
38. Bing, S. Clinical efficacy and safety comparison of Watchman device versus ACP/Amulet device for percutaneous left atrial appendage closure in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of clinical trials / S. Bing, R. R. Chen // Clin. Cardiol. – 2023. – Vol. 46 (2). – P. 117–125.
39. Bosch, N. A. Atrial Fibrillation in the ICU / N. A. Bosch, J. Cimini, A. J. Walkey // Chest. – 2018. – Vol. 154 (6). – P. 1424–1434.
40. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women / D. Conen, S. E. Chiuve, B. M. Everett [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 92 (3). – P. 509–514.
41. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies / M. Cheng, Z. Hu, X. Lu [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 30 (4). – P. 448–454.
42. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Watchman Left Atrial Appendage Occlusion Device: Results from a Multicenter Registry / M. K. Turagam, M. Lavu, M. R. Afzal [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2017. – Vol. 28 (2). – P. 139–146.

43. Catheter Ablation is Superior to Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis / R. Cardoso, G. B. Justino, F. P. Graffunder [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2022. – Vol. 119 (1). – P. 87–94.
44. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review / A. Noheria, A. Kumar, J. V. Wylie [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168 (6). – P. 581–586.
45. Catheter-based left atrial appendage occlusion procedure: role of echocardiography / G. Perk, S. Biner, I. Kronzon [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 13 (2). – P. 132–138.
46. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation / N. Voigt, J. Heijman, Q. Wang [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, (2). – P. 145–156.
47. Chava, R. Left Atrial Appendage Occlusion: What Are the Options and Where is the Evidence? / R. Chava, M. K. Turagam, D. D. Lakkireddy // *J. Innov. Card. Rhythm. Manag.* – 2018. – Vol. 9 (4). – P. 3095–3106.
48. Clinical application of percutaneous left atrial appendage occlusion guided only by transesophageal echocardiography without fluoroscopy and angiography in the patients with nonvalvular atrial fibrillation / H. Huang, L. Chen, J. Liu [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2022. – Vol. 37 (6). – P. 1479–1485.
49. Combining left atrial appendage closure and catheter ablation for atrial fibrillation: 2-year outcomes from a multinational registry / K. P. Phillips, A. Romanov, S. Artemenko [et al.] // *Europace.* – 2020. – Vol. 22 (2). – P. 225–231.
50. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials / C. T. Ruff, R. P. Giugliano, E. Braunwald [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 955–962.
51. Comprehensive Review of Percutaneous and Surgical Left Atrial Appendage Occlusion / M. Świączkowski, E. J. Dąbrowski, P. Muszyński [et al.] // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2024. – Vol. 11 (8). – P. 234.

52. Concomitant transcatheter occlusion versus thoracoscopic surgical clipping for left atrial appendage in patients undergoing ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis / S. Zhang, Y. Cui, J. Li [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9: 970847.
53. Cost Implications of Left Atrial Appendage Occlusion During Cardiac Surgery: A Cost Analysis of the LAAOS III Trial / A. Eqbal, W. Tong, A. Lamy [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2023. – Vol. 12 (10): e028716.
54. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation / J. G. Andrade, G. A. Wells, M. W. Deyell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384 (4). – P. 305–315.
55. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151.
56. Device Sizing Guided by Echocardiography–Based Three–Dimensional Printing Is Associated with Superior Outcome after Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion / Y. Fan, F. Yang, G. S. Cheung [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2019. – Vol. 32 (6). – P. 708–719.
57. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / J. Shen, V. M. Johnson, L. M. Sullivan [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93 (2). – P. 261–266.
58. Different Techniques of Surgical Left Atrial Appendage Closure and Their Efficacy: A Systematic Review / M. D'Abramo, S. Romiti, S. Saltarocchi [et al.] // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 24 (6). – P. 184.
59. Echocardiographic Imaging for Left Atrial Appendage Occlusion: Transesophageal Echocardiography and Intracardiac Echocardiographic Imaging / D. D. Wang, T. J. Forbes, J. C. Lee [et al.] // *Interv. Cardiol. Clin.* – 2018. – Vol. 7 (2). – P. 219–228.
60. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / R. P. Giugliano, C. T. Ruff, E. Braunwald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 2093–2104.

61. Efficacy and safety of catheter ablation combined with left atrial appendage occlusion for nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / Y. Jiang, F. Li, D. Li [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 43 (1). – P. 123–132.
62. Efficacy and Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Contemporary Studies / H. Xu, X. Xie, B. Wang [et al.] // *Heart Lung. Circ.* – 2016. – Vol. 25 (11). – P. 1107–1117.
63. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza [et al.] // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 213–220.
64. Evaluation of the left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography: implications for catheter-based left atrial appendage closure / G. Nucifora, F. F. Faletra, F. Regoli [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imag.* – 2011. – Vol. 4 (5). – P. 514–523.
65. Evidence and Challenges in Left Atrial Appendage Management / T. Yamamoto D. Endo, S. Matsushita [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2022. – Vol. 28 (1). – P. 1–17.
66. Experience of left atrial appendage occlusion with the WATCHMAN device in Chinese patients / Z. Zhai, M. Tang, X. Su [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 314–321.
67. Fatkin, D. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo / D. Fatkin, R. P. Kelly, M. P. Feneley // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 23 (4). – P. 961–969.
68. Feasibility and clinical efficacy of left atrial ablation for the treatment of atrial tachyarrhythmias in patients with left atrial appendage closure devices / C-H. Heeger, A. Rillig, T. Lin [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12 (7). – P. 1524–1531.
69. Galea, R. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulation / R. Galea, D. Seiffge, L. Räber // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12 (18): 5784.

70. Gorczyca-Michta, I. Percutaneous left atrial appendage occlusion: New perspectives for the method. Review / I. Gorczyca-Michta, B. Wożakowska-Kapłon // *Cardiol J.* – 2017. – Vol. 24 (5). – P. 554–562.
71. Harris, R. D. The etiology of inferior vena caval obstruction and compression / R. D. Harris // *CRC Crit. Rev. Clin. Radiol. Nucl. Med.* – 1976. – Vol. 8 (1). – P. 57–86.
72. Hart, R. G. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 857–867.
73. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury / M. A. Carlisle, M. Fudim, A. D. DeVore [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2019. – Vol. 7 (6). – P. 447–456.
74. Hybrid and surgical procedures for the treatment of persistent and longstanding persistent atrial fibrillation / J. M. Sanchez, G. Al-Dosari, S. Chu [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2018. – Vol. 16 (2). – P. 91–97.
75. Ihara, K. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation / K. Ihara, T. Sasano // *Front. Physiol.* – 2022. – Vol. 13: 862164.
76. Improving Left Atrial Appendage Occlusion Device Size Determination by Three-Dimensional Printing-Based Preprocedural Simulation / W. D. Kim, I. Cho, Y. D. Kim [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9: 830062.
77. Interventional left atrial appendage occlusion: added value of 3D transesophageal echocardiography for device sizing / B. Goebel, S. Wieg, A. Hamadanchi [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imag.* – 2016. – Vol. 32 (9). – P. 1363–1370.
78. Interventional occlusion of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Acute and long-term outcome of occluder implantation in the LAARGE Registry / J. Brachmann, T. Lewalter, I. Akin [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 58 (3). – P. 273–280.
79. Intracardiac vs Transesophageal Echocardiography for Left Atrial Appendage Occlusion With Watchman FLX in the U.S. / E. G. Ferro, M. Alkhouli, D. G. Nair [et al.] // *JACC Clin. Electrophys.* – 2023. – Vol. 9 (12). – P. 2587–2599.

80. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management / J. Gumprecht, M. Domek, G. Y. H. Lip [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2019. – Vol. 33 (12). – P. 824–836.
81. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation / D. J. Seiffge, G. M. De Marchis, M. Koga [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2020. – Vol. 87. – P. 677–687.
82. Ischemic stroke in oral anticoagulated patients with atrial fibrillation / L. D’Anna, F.T. Filippidis, K. Harvey [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2022. – Vol. 145 (3). – P. 288–296.
83. Juan, F. The Clinical Impact of Incomplete Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With Atrial Fibrillation: A PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) Substudy / F. Juan, V. Gonzalez, Saibal Kar // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59 (10). – P. 923–929.
84. Kallistratos, M. S. Atrial fibrillation and arterial hypertension / M. S. Kallistratos, L. E. Poulimenos, A. J. Manolis // *Pharmacol. Res.* – 2018. – Vol. 128. – P. 322–326.
85. Karim, N. The left atrial appendage in humans: structure, physiology, and pathogenesis / N. Karim, Y. S. Ho, E. Nicol // *Europace.* – 2020. – Vol. 22 (1). – P. 5–18.
86. Kowalewski, M. Systematic review and meta-analysis of left atrial appendage closure's impact on early-and long-term mortality and stroke / M. Kowalewski, M. Świączkowski, Ł. Kuźma [et al.] // *JTCVS Open.* – 2024. – Vol. 19. – P. 131–163.
87. Larned, J. M. Atrial Fibrillation and Heart Failure / J. M. Larned, S. Raja Laskar // *Congestive Heart Failure.* – 2009. – Vol. 15. – P. 24–30.
88. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Al-Abcha, Y.

- Saleh, M. Elsayed [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2022. – Vol. 36. – P. 18–24.
89. Left Atrial Appendage Electrical Isolation and Concomitant Device Occlusion to Treat Persistent Atrial Fibrillation: A First-in-Human Safety, Feasibility, and Efficacy Study / S. Panikker, J. W. Jarman, R. Virmani [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9 (7): e003710.
 90. Left atrial appendage occlusion / D. R. Holmes, K. Korsholm, J. Rodés-Cabau [et al.] // *EuroIntervent.* – 2023. – Vol. 18 (13): e1038–e1065.
 91. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke / R. P. Whitlock, E. P. Belley-Cote, D. Paparella [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384 (22). – P. 2081–2091.
 92. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / H. Hanif, E. P. Belley-Cote, A. Alotaibi [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. – 2018. – Vol. 59 (1). – P. 128–139.
 93. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation patients with previous intracranial bleeding: A national multicenter study / G. Casu, G. D'Angelo, F. Ugo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 328. – P. 75–80.
 94. Left Atrial Appendage Occlusion in Non-Valvular Atrial Fibrillation in a Korean Multi-Center Registry / J. S. Kim, H. Lee, Y. Suh [et al.] // *Circ. J.* – 2016. – Vol. 80 (5). – P. 1123–1130.
 95. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer Amulet: update on device sizing / X. Freixa, A. Aminian, A. Tzikas [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 59 (1). – P. 71–78.
 96. Left atrial appendage occlusion: long-term follow up of watchman vs. stand-alone thoracoscopic atri-clip in an elderly population / L. Raman, Patricia Gasper, Benoit Herbert [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2022. – Vol. 19 (5). – P. 496.
 97. Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion with AMPLATZER™ Amulet™ Device: Real Life Data with Mid-Term Follow-Up Results / M. L. Şahiner, E. B.

- Kaya, C. Çöteli [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2019. – Vol. 113 (4). – P. 712–721.
98. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target / D. Regazzoli, F. Ancona, N. Trevisi [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2015: 205013.
 99. Long-Term Efficacy and Anticoagulation Strategy of Left Atrial Appendage Occlusion During Total Thoracoscopic Ablation of Atrial Fibrillation to Prevent Ischemic Stroke / J. Y. Kim, D. S. Jeong, S. J. Park [et al.] // Front Cardiovasc. Med. – 2022. – Vol. 9: 853299.
 100. Long-term outcome of left atrial appendage occlusion with multiple devices / A. Radinovic, G. Falasconi, A. Marzi [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2021. – Vol. 344. – P. 66–72.
 101. Mechanical antithrombotic intervention by LAA occlusion in atrial fibrillation / C. M. Yu, A. A. Khattab, S. C. Bertog [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2013. – Vol. 10 (12). – P. 707–722.
 102. Mid-Term Results of Totally Thoracoscopic Ablation in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation after Catheter Ablation / S. K. Lim, J. Y. Kim, Y. K. On [et al.] // Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2020. – Vol. 53 (5). – P. 270–276.
 103. Migdady, I. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review / I. Migdady, A. Russman, A. B. Buletko // Semin. Neurol. – 2021. – Vol. 41 (4). – P. 348–364.
 104. Minimally invasive thoracoscopic left atrial appendage occlusion compared with transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in recurrent nonvalvular atrial fibrillation patients after radiofrequency ablation: a prospective cohort study / J. L. Wang, K. Zhou, Z. Qin [et al.] // J. Geriatr. Cardiol. – 2021. – Vol. 18 (11). – P. 877–885.
 105. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation / D. H. Lau, S. Nattel, J. M. Kalman [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136 (6). – P. 583–596.

106. Molecular Insights in Atrial Fibrillation Pathogenesis and Therapeutics: A Narrative Review / K. A. Papathanasiou, S. G. Giotaki, D. A. Vrachatis [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 11 (9). – P. 1584.
107. Multimodality Approach for Endovascular Left Atrial Appendage Closure: Head-To-Head Comparison among 2D and 3D Echocardiography, Angiography, and Computer Tomography / G. Italiano, A. Maltagliati, V. Mantegazza [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10 (12). – P. 1103.
108. Narayan, P. Concomitant left atrial appendage occlusion in patients undergoing cardiac surgery / P. Narayan // *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2021. – Vol. 37 (5). – P. 605–607.
109. Oral Anticoagulation Use and Left Atrial Appendage Occlusion in LAAOS III / S. J. Connolly, J. S. Healey, E. P. Belley-Cote [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 148 (17). – P. 1298–1304.
110. Osmancik, P. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation / P. Osmancik, D. Herman, P. Neuzil // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 79 (1). – P. 1–14.
111. Outcomes of left atrial appendage occlusion vs. non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation / W. Y. Ding, J. M. Rivera-Caravaca, E. Fazio-Eynullayeva [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2022. – Vol. 111 (9). – P. 1040–1047.
112. Outcomes of patients with atrial fibrillation and ischemic stroke while on oral anticoagulation / A. P. Benz, S. H. Hohnloser, J. W. Eikelboom [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2023. – Vol. 44. – P. 1807–1814.
113. Outcomes of the roll-in cohort of the Amulet IDE trial of left atrial appendage occlusion / D. Lakkired, D. Thaler, C. R. Ellis [et al.] // *Heart Rhythm O2*. – 2022. – Vol. 3 (5). – P. 493–500.
114. Oxidative modification of rat cardiac mitochondrial membranes and myofibrils by hydroxyl radicals / E. Babusikova, P. Kaplan, J. Lehotsky, M. Jesenak, D. Dobrota // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2004. – Vol. 23. – P. 327–335.

115. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes / B. S. Karam, A. Chavez–Moreno, W. Koh [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 120.
116. Parameswaran, R. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies / R. Parameswaran, A. M. Al-Kaisey, J. M. Kalman // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18 (3). – P. 210–225.
117. Pardon the Interruption: An Interrupted Inferior Vena Cava Discovered During Attempted Implantation of a Left Atrial Appendage Occlusion Device / S. Saha, K. Krishnan, C. J. Kavinsky [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2017. – Vol. 11 (17). – P. 155–157.
118. Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for the Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Review and Critical Appraisal / P. D. Schellinger, G. Tsivgoulis, T. Steiner [et al.] // *J. Stroke.* – 2018. – Vol. 20 (3). – P. 281–291.
119. Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: An Emerging Option in Patients with Atrial Fibrillation at High Risk of Bleeding / G. Cimmino, F. S. Loffredo, E. Gallinoro [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57 (5). – P. 444.
120. PREVENTion and regReSsive Effect of weight–loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE–AF study / M. E. Middeldorp, R. K. Pathak, M. Meredith [et al.] // *Europace.* – 2018. – Vol. 20 (12). – P. 1929–1935.
121. Price, M. J. Left Atrial Appendage Occlusion: Data Update / M. J. Price // *Interv. Cardiol. Clin.* – 2018. – Vol. 7 (2). – P. 159–168.
122. Price, M. J. Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion in the DOAC Era / M. J. Price, J. Saw // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75 (25). – P. 3136–3139.
123. Qamar, S. R. Comparison of cardiac computed tomography angiography and transoesophageal echocardiography for device surveillance after left atrial appendage closure / S. R. Qamar, S. Jalal, S. Nicolaou // *EuroIntervention.* – 2019. – Vol. 15 (8). – P. 663–670.

124. Qu, J. Effect of catheter ablation combined with left appendage occlusion for non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis / J. Qu, Z. Wang, S. Wang // J. Cardiothorac. Surg. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 132.
125. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial / J. E. Poole, T. D. Bahnson, K. H. Monahan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 75 (25). – P. 3105–3118.
126. Red Wine, Resveratrol and Atrial Fibrillation / L. S. Stephan, E. D. Almeida, M. M. Markoski [et al.] // Nutrients. – 2017. – Vol. 9 (11). – P. 1190.
127. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review / E. Vizzardi, A. Curnis, M. G. M. Latini [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2014. – Vol. 15 (3). – P. 235–253.
128. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 883–891.
129. Role of Cardiac Imaging for Catheter-based Left Atrial Appendage Closure / S. Marchandise, J. Kefer, J.B. le Polain de Waroux [et al.] // J. Atr. Fibrillation. – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 702.
130. Roles of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in peri-operation of transcatheter left atrial appendage closure / Q. Zhou, H. Song, L. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96 (4): e5637.
131. Sahay, S. Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: a network meta-analysis from randomised trials / S. Sahay, L. Nombela-Franco, J. Rodes-Cabau [et al.] // Heart. – 2017. – Vol. 103 (2). – P. 139–147.
132. Sedaghat, A. Thrombus Formation After Left Atrial Appendage Occlusion With the Amplatzer Amulet Device / A. Sedaghat, J-W. Schrickel, R. Andrié [et al.] // JACC Clin Electrophysiol. – 2017. – Vol. 3 (1). – P. 71–75.
133. Short-term and long-term effects of cryoballoon ablation versus antiarrhythmic drug therapy as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / Z. Liu, Y. Lu, H. Wang [et al.] // Clin. Cardiol. – 2023. – Vol. 46 (10). – P. 1146–1153.

134. Sievert, K. Left Atrial Appendage Occlusion Strengths and Weaknesses of the Lobe-Only Occluder Concept in Theory and in Practice / K. Sievert, L. Asmarats, D. Arzamendi // *Interv. Cardiol. Clin.* – 2022. – Vol. 11 (2). – P. 195–203.
135. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation / R. Beigel, N. C. Wunderlich, S. Y. Ho [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2014. – Vol. 7 (12). – P. 1251–1265.
136. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications / W. D. Johnson, A. K. Ganjoo, C. D. Stone [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 17 (6). – P. 718–722.
137. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry / J. V. Freeman, P. Varosy, M. J. Price [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75 (13). – P. 1503–1518.
138. The Value of 3D Printing Models of Left Atrial Appendage Using Real-Time 3D Transesophageal Echocardiographic Data in Left Atrial Appendage Occlusion: Applications toward an Era of Truly Personalized Medicine / P. Liu, R. Liu, Y. Zhang [et al.] // *Cardiology.* – 2016. – Vol. 135 (4). – P. 255–261.
139. Three-dimensional intracardiac echocardiography for left atrial appendage sizing and percutaneous occlusion guidance / D. G. Della Rocca, M. Magnocavallo, C. Gianni [et al.] // *Europace.* – 2023. – Vol. 26 (1): euae010.
140. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation / D. J. Seiffge, D. J. Werring, M. Paciaroni [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 117–126.
141. Toale, C. Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review / C. Toale, G. J. Fitzmaurice, D. Eaton [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2019. – Vol. 29 (5). – P. 655–662.
142. Tomasiuk, M. Zabieg przezskórnej eliminacji uszka lewego przedsionka serca – kogo i kiedy kwalifikować? / M. Tomasiuk, K. Mitreęga, Z. Kalarus // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2021. – Vol. 49 (294). – P. 437–441.

143. Twelve-month follow-up of left atrial appendage occlusion with Amplatzer Amulet / C. Kleinecke, J. W. Park, M. Gödde [et al.] // *Cardiol. J.* – 2017. – Vol. 24 (2). – P. 131–138.
144. Two-dimensional versus three-dimensional transesophageal echocardiography in percutaneous left atrial appendage occlusion / W. Streb, K. Mitreğa, T. Podolecki [et al.] // *Cardiol. J.* – 2019. – Vol. 26 (6). – P. 687–695.
145. Walker, D. T. Left atrial catheter ablation subsequent to Watchman left atrial appendage device implantation: a single centre experience / D. T. Walker, K. P. Phillips // *Europace.* – 2015. – Vol. 17 (9). – P. 1402–1406.
146. WATCHMAN versus ACP or Amulet devices for left atrial appendage occlusion: a sub-analysis of the multicentre LAARGE registry / J. Ledwoch, J. Franke, I. Akin [et al.] // *EuroIntervent.* – 2020. – Vol. 16 (11): e942–e949.
147. Zhang, L. Percutaneous closure of the left atrial appendage: The value of real time 3D transesophageal echocardiography and the intraoperative change in the size of the left atrial appendage / L. Zhang, T. Cong, A. Liu // *Echocardiography.* – 2019. – Vol. 36 (3). – P. 537–545.
148. EHRA expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion / M. Glikson, R. Wolff, G. Hindricks [et al.] // *Europace.* – 2020. – Vol. 22 (184): euz258.