

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

На правах рукописи

Петрий Владимир Владимирович

Эффективность транскатетерной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий.

3.1.15. – Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Шугушев Заурбек Хасанович

доктор медицинских наук, доцент

Москва – 2023

Оглавление.

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Стратификация риска ТЭО и риска кровотечений у больных с неклапанной формой ФП.....	14
1.2 Пероральная антикоагулянтная терапия.....	17
1.3 УЛП. Тромбоз УЛП. Эпидемиология. Патогенез тромбообразования.....	23
1.4 Исключение ушка левого предсердия из системного кровотока.....	26
1.4.1. Хирургические и гибридные методы изоляции УЛП.....	26
1.4.2. Эндovasкулярная изоляция УЛП.....	29
1.5. Дополнительные хирургические факторы риска ТЭО.....	41
1.6. Визуализирующая диагностика УЛП до и после операции по исключению УЛП из системного кровотока.....	44
1.7. Качество жизни больных с ФП.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Дизайн исследования.....	48
2.1.1 Параметры, которые оценивались в ходе исследования.....	51
2.1.2. Данные, регистрируемые в карте клинического исследования.....	53
2.1.3. Этапы исследования.....	53
2.2. Отбор пациентов для клинического исследования.....	55
2.3 Клиническая характеристика пациентов.....	55
2.4 Методы диагностики, используемые в работе.....	58
2.4.1. Лабораторные методы исследования.....	58
2.4.2. Электрокардиографическое исследование.....	58
2.4.3. Трансторакальная эхокардиография.....	59
2.4.4. Визуализирующая диагностика УЛП.....	59
2.4.4.1. Чреспищеводная эхокардиография.....	61
2.4.4.2. Компьютерная томография сердца с контрастированием.....	62
2.4.4.3. Ангиография ушка левого предсердия.....	62
2.5 Техника проведения окклюзии УЛП.....	63
2.6 Антитромботическая терапия в группах исследования.....	64
2.7. Оценка качества жизни.....	70
2.8 Методы статистической обработки результатов.....	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	73
3.1. Группа оперативного лечения: характеристики имплантации окклюдеров УЛП.....	73
3.1.1. Оценка значимости затеков в контексте риска тромбоза устройства.....	74

3.1.2. Применение альтернативных схем антитромботической терапии после имплантации окклюдера в зависимости от дополнительных факторов риска...	77
3.2. Определение возможностей МСКТ при визуализации ушка левого предсердия до и после оперативного вмешательства.....	80
3.2.1. Сравнение методов предоперационного измерения размеров и оценки анатомических особенностей УЛП для планирования вмешательства.....	82
3.2.2. Послеоперационное наблюдение с применением методов визуализации УЛП.....	84
3.3. Сравнение двух основных групп по отдаленным результатам профилактики ТЭО и геморрагических осложнений.....	87
3.3.1. Клинические события в интервенционной группе.....	87
3.3.2. Клинические события в консервативной группе.....	90
3.3.3. Сравнение эффективности и безопасности двух стратегий лечения.....	92
3.4. Оценка качества жизни по опроснику SF-36 в исследуемых группах.....	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
4.1. Оценка отдаленных результатов ОУЛП. Сравнение отдаленных результатов профилактики ТЭО методами ОУЛП и консервативной терапии ПОАК.....	98
4.2. Оценка влияния неполной окклюзии, неполной эндотелизации окклюдера и послеоперационной антитромботической терапии на риск тромбоза устройства и тромбоэмболических осложнений.....	102
4.3. Определение возможностей МСКТ сердца с контрастированием в пред- и послеоперационной визуализации УЛП.....	105
4.4. Оценка влияния ОУЛП на качество жизни пациентов.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
Список литературы.....	113
Список сокращений.....	132

ВВЕДЕНИЕ.

Несколько десятилетий подряд болезни системы кровообращения являются лидирующей причиной смертности населения Российской Федерации [9]. В структуре болезней системы кровообращения значимую долю составляют нарушения ритма сердца. Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца – частота встречаемости ФП в мире достигает 2% с тенденцией к увеличению с возрастом: от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет [2,28,101,134]. Мужчины в большей степени, чем женщины, подвержены риску возникновения ФП [2,101]. По данным различных источников, ожидается увеличение распространенности ФП более чем в два раза к 2030г в США и к 2060г в странах ЕС, что может быть обусловлено как увеличением продолжительности жизни, так и улучшением диагностики малосимптомных форм [44,51,90].

Риск смерти у пациентов с ФП увеличивается в 1,5-3,5 раза по сравнению с пациентами без аритмии [101,134]. Кроме того, наличие ФП увеличивает риск инсульта в 4-5 раз, инфаркта миокарда (ИМ) в полтора раза, хронической болезни почек (ХБП) в 1,7 раза, деменции и иных когнитивных нарушений в полтора раза и частоту госпитализаций более чем в 2 раза [28,88,134]. У пациентов с ФП либо хронической сердечной недостаточностью (ХСН) второе состояние разовьется в 40% случаев, так как данные заболевания имеют общие звенья патогенеза [138].

Наиболее опасным осложнением ФП является ишемический инсульт (ИИ). Инсульт относится к числу основных причин недееспособности взрослого населения [106]. Риск инсульта варьирует в разных подгруппах пациентов с ФП от 0,5 до 9,3% [116]. Кардиоэмболический подтип ИИ сопровождается большей смертностью и инвалидизацией, чем другие подтипы ИИ [104]. Это может быть связано с формированием тромбов большого размера, преимущественно в ушке левого предсердия (УЛП), и последующей их миграцией в артерии большого круга кровообращения [34,104]. Таким образом, при ФП в результате кардиоэмболии часто поражается здоровая церебральная артерия в отличие от

инсультов, обусловленных атеросклерозом брахиоцефальных и интракраниальных артерий, когда по мере нарастания стеноза постепенно увеличивается коллатерализация соответствующей зоны кровоснабжения.

На сегодняшний день основой профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП неклапанной этиологии является пероральная антикоагулянтная терапия (ОАК) [2,75]. Основным препаратом этой группы долгое время оставался варфарин (антагонист витамина К, АВК). Прием варфарина позволяет снизить риск ИИ на 50,4-66% по данным различных исследований [25,32]. Однако ряд особенностей применения варфарина, в частности, необходимость частого лабораторного контроля международного нормализованного отношения (МНО), узкое терапевтическое окно, наличие лекарственных и пищевых взаимодействий у препарата, ограничивает его использование в клинической практике у пациентов с неклапанной ФП [18].

С появлением в 2009 году новых прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), обладающих сопоставимым с варфарином профилем эффективности и безопасности, удалось повысить приверженность пациентов к антитромботической терапии [25,121]. Их применение не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля, а также ассоциировано со значимым снижением риска инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смертности в сравнении с варфарином [121]. Однако применение ПОАК сопровождается бóльшим риском желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при сопоставимом общем геморрагическом риске [там же].

Общим недостатком всех антикоагулянтов является низкая комплаентность терапии и связанный с их приемом риск кровотечений. Несмотря на увеличение приверженности пациентов лечению с появлением ПОАК, до половины пациентов с ФП не получает необходимую антикоагулянтную терапию [79,120]. В Российской Федерации, согласно данным регистра РЕКВАЗА, лишь 4,2% пациентов с ФП получают данную терапию [4]. Кроме того, 2,2 % пациентов имеют абсолютные противопоказания к приему ОАК, до 50% - имеют высокий

риск кровотечений либо относительные противопоказания к антикоагулянтной терапии [57,109,129]. Следует отметить, что на фоне приема ПОАК пациенты даже с низким либо умеренным риском кровотечений по шкале HAS-BLED имеют 2-3% риск больших кровотечений в год [29].

Таким образом, учитывая вышеизложенные недостатки антикоагулянтной терапии, возникла необходимость разработки альтернативных методов профилактики ТЭО. Широко известно, что основным источником кардиоэмболических событий у больных с неклапанной ФП является ушко левого предсердия (УЛП) [34]. Современные исследования показывают, что до 99% тромбов формируется в УЛП [48]. Следовательно, исключение УЛП из системного кровотока может стать эффективным методом нефармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений [16].

Исключение УЛП из системного кровотока можно осуществить хирургическими методами, такими как клипирование, резекция или перевязка, эндоваскулярными – с помощью имплантации различных видов окклюдированных устройств, и комбинированным способом. Хирургическая резекция УЛП успешно применяется с середины XX столетия [100]. В настоящее время хирургическое ушивание или резекция УЛП рекомендованы пациентам, которым планируется открытое кардиохирургическое вмешательство либо торакоскопическое лечение ФП [2].

Наибольшее распространение получили эндоваскулярные методы изоляции УЛП. К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований, подтверждающих эффективность и безопасность транскатетерной имплантации окклюдеров УЛП, устройства Watchman (Boston Scientific, Массачусетс, США) и Amulet (St Jude Medical, Миннеаполис, США) одобрены к применению управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration - FDA) [76-78, 92].

Мета-анализ ключевых исследований устройства Watchman продемонстрировал значимое снижение риска внутримозгового кровоизлияния (0.15 против 0.96 событий на 100 пациенто-лет; отношение рисков (ОР): 0.22; $p = 0.004$), сердечно-сосудистой или внезапной смертности (1.1 против 2.3 на 100 пациенто-лет; ОР: 0.48; $p = 0.006$) и кровотечений, не связанных с вмешательством (6.0% против 11.3%; ОР: 0.51; $p = 0.006$) по сравнению с консервативной терапией варфарином [76]. Однако, при сопоставимом риске всех типов инсульта и системной эмболии (1.75 против 1.87 на 100 пациенто-лет; ОР: 1.02; 95% ДИ: 0.62-1.7; $p = 0.94$), у пациентов после имплантации окклюдера отмечался более высокий риск ишемического инсульта (1.6 против 0.9 на 100 пациенто-лет; ОР: 1.95; $p = 0.05$) [там же].

Одной из причин ТЭО после эндоваскулярной окклюзии УЛП (ОУЛП) может быть тромбоз, ассоциированный с устройством [7,30,83]. Ряд исследований показал, что у пациентов с выявленным тромбозом устройства риск тромбоэмболических осложнений был выше, чем у пациентов без тромбоза устройства [30,65,83]. Кроме того, в случае выявления тромбоза устройства рекомендуется назначать пациентам антикоагулянтную терапию, что может нивелировать преимущества ОУЛП относительно риска кровотечений [7,65].

Предрасполагающие к тромбозу устройства факторы могут быть связаны как с пациентом (нарушение послеоперационной антитромботической терапии, курение, низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ)), так и с самим устройством, в частности неполная окклюзия УЛП и неполная эндотелизация предсердной поверхности окклюдера [65,115,123,128]. К настоящему моменту, в виду того, что тромбоз устройства и неполная окклюзия УЛП после вмешательства встречаются достаточно редко, и, следовательно, низкой статистической мощности исследований, не установлено достоверной связи между наличием затеков УЛП и тромбозом устройства [83]. Следует отметить, что в различных исследованиях критерий значимости периферического затека в УЛП варьировал от 1 до 5 мм [23,83]. В отдельных исследованиях

продемонстрировано, что наличие даже небольших затеков менее 5 мм может увеличивать риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий до 3х раз (12% против 4,3%, $p=0,3$) [108]. Таким образом, взаимосвязь умеренных затеков в УЛП с риском формирования тромба на устройстве и риском тромбоэмболических осложнений к настоящему моменту изучена недостаточно.

Дополнительным фактором риска тромбообразования является неэндотелизированная предсердная поверхность окклюдера. Несмотря на то, что по данным патологоанатомических исследований на животных эндотелизация окклюдера УЛП занимает около 1,5 месяцев, в реальной клинической практике у пациентов с ФП до 61% устройств остаются не полностью покрытыми эндокардом в течение периода наблюдения в 10 месяцев [70,124].

Неполная эндотелизация окклюдирующих устройств может быть выявлена только по данным компьютерной томографии сердца с контрастированием (КТ) в случае просачивания контрастного вещества в УЛП при отсутствии периферических затеков по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) [128]. Кроме того, КТ-исследование характеризуется более высокой разрешающей способностью, чем ЧПЭхоКГ, и возможностью 3D-реконструкции, что может способствовать выбору оптимального типа, размера и позиции окклюдера [65]. В большинстве исследований авторы сопоставляли между собой показатели, полученные в ходе предоперационного измерения основных размеров УЛП с помощью КТ и ЧПЭхоКГ – было показано, что размеры по данным КТ превышают таковые по данным ЧПЭхоКГ [66,117,122,137]. Однако к настоящему моменту влияние метода пред- и послеоперационной визуализации УЛП на результаты вмешательства и тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде остается малоизученным.

Следующим важным аспектом, влияющим на эффективность и безопасность метода эндоваскулярной окклюзии УЛП, является выбор режима послеоперационной антитромботической терапии. Терапия назначается на 3-6 месяцев для предотвращения тромбообразования на неэндотелизированной

левопредсердной поверхности устройства [75]. Однако в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ) окклюдеров принимали участие пациенты, которые могли длительно применять антикоагулянтную терапию, в то время как в реальной клинической практике ряд пациентов имеет абсолютные противопоказания к антикоагулянтам [77,78,111]. Кроме того, в РКИ и наблюдательных регистрах отмечается высокая степень вариативности режима антитромботической терапии после ОУЛП, что не позволяет оценить ее взаимосвязь с рисками ТЭО и кровотечений [35,111]. Стоит отметить, что в вышеназванных работах лечащий врач мог изменять терапию по своему выбору в зависимости от индивидуальных факторов риска пациента, что не позволяет оценить необходимость изменения режима антитромботической терапии в случае выявления дополнительных хирургических факторов риска ТЭО – неполной окклюзии УЛП или неполной эндотелизации окклюдера.

Первое крупное исследование, в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности профилактики ТЭО у пациентов с ФП методами ОУЛП и консервативной терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), продемонстрировало сопоставимые результаты этих двух стратегий [111]. Однако, несмотря на сходное количество событий конечной точки эффективности и безопасности в двух сравниваемых группах в течение периода наблюдения (около 20 месяцев), можно отметить, что в группе интервенционного подхода присутствуют свойственные только ей, периоперационные осложнения. Более того, поздние осложнения ОУЛП в целом встречаются достаточно редко, что позволяет предположить, что в более отдаленном периоде ОУЛП может получить преимущество, так как на фоне длительного приема ПОАК риск неблагоприятных событий не уменьшается, и лишь увеличивается с возрастом пациента [19]. До настоящего времени исследований, сопоставляющих отдаленные результаты данных двух стратегий, не проводилось.

Немаловажным фактором, влияющим на выбор метода лечения, является качество жизни пациентов. Достоверно известно, что качество жизни пациентов с ФП значительно снижено по сравнению со среднепопуляционными значениями по показателям как физического здоровья, так и психоэмоционального благополучия [1,14,72]. Проведен ряд исследований, в которых сравнивалось качество жизни пациентов с ФП в зависимости от тактики лечения: контроль ритма и контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), хирургические методы лечения ФП [3,15]. Однако когортных исследований, посвященных оценке качества жизни у больных с ФП после эндоваскулярной изоляции УЛП в сравнении с пациентами, принимающими ПОАК, к настоящему моменту не проводилось. Исходя из этого, представляется актуальным сравнение качества жизни пациентов с ФП в зависимости от выбора метода профилактики ТЭО.

Цель исследования:

Оценить эффективность метода транскатетерной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с ФП.

Задачи исследования:

1. Сравнить отдаленные результаты (48 месяцев) профилактики ТЭО методами эндоваскулярной изоляции УЛП и консервативной терапии ПОАК.
2. Оценить влияние неполной окклюзии УЛП на риск тромбоза устройства и риск ТЭО и определить целесообразность коррекции антитромботической терапии после имплантации окклюдера УЛП с учетом дополнительных факторов риска.
3. Определить возможности МСКТ как дополнительного метода визуализации УЛП в пред- и послеоперационной диагностике при эндоваскулярных вмешательствах по исключению ушка левого предсердия из системного кровотока.
4. Изучить влияние окклюзии УЛП на качество жизни больных с ФП.

Научная новизна:

1. Впервые проведено сравнительное исследование отдаленных (48 месяцев) результатов профилактики тромбоемболических и геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной формой ФП методами эндоваскулярной изоляции УЛП и консервативной терапии ПОАК.
2. Впервые изучено влияние неполной окклюзии УЛП на риск тромбоза устройства и риск тромбоемболических осложнений, а также оценена целесообразность изменения схемы послеоперационной антитромботической терапии в зависимости от наличия дополнительных хирургических факторов риска.
3. Впервые выполнен анализ дополнительных возможностей МСКТ сердца с контрастированием в пред- и послеоперационной визуализации при эндоваскулярных вмешательствах по исключению ушка левого предсердия из системного кровотока.
4. Впервые изучено влияние эндоваскулярной окклюзии УЛП на качество жизни больных с ФП.

Практическая значимость:

1. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность транскатетерной окклюзии УЛП в сравнении с терапией прямыми оральными антикоагулянтами в отдаленном периоде наблюдения, в основном за счет значимого снижения риска геморрагических событий.
2. Дополнительные факторы риска тромбоза устройства, такие как неполная окклюзия УЛП и неполная эндотелизация окклюдизирующего устройства, должны рассматриваться как временные потенциальные хирургические факторы риска тромбоемболических осложнений. При превалировании тромбоемболического риска над риском кровотечений целесообразно рассмотреть вопрос о пролонгации консервативной терапии до устранения факторов риска ТЭО, связанных с вмешательством.

3. Продемонстрирован ряд преимуществ МСКТ сердца с контрастированием в контексте вмешательств по чрескожной ОУЛП. Пациенты более привержены дополнительным послеоперационным исследованиям при использовании метода МСКТ. При послеоперационных контрольных исследованиях МСКТ позволяет выявлять затеки в УЛП через материал устройства, что свидетельствует о неполной эндотелизации тромбогенной поверхности окклюдера и может влиять на выбор схемы антитромботической терапии.
4. Показано, что качество жизни у пациентов после ОУЛП сопоставимо с таковым у пациентов, получающих консервативную терапию ПОАК, что может способствовать выбору эндоваскулярного метода профилактики ТЭО в когорте пациентов со значительным нарушением жизнедеятельности и психоэмоционального состояния.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для улучшения отдаленных результатов профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, высоким риском тромбоэмболических осложнений, высоким или умеренным риском кровотечений и/или неэффективностью консервативной терапии, а также у пациентов, отказывающихся от длительного приема антикоагулянтных препаратов, целесообразно рассмотреть эндоваскулярную изоляцию УЛП.
2. Остаточный кровоток в УЛП, в том числе наличие резидуального потока менее 5 мм в диаметре, является предиктором тромбоза окклюдирующего устройства. Пациентам с неполной окклюзией УЛП возможно назначение антикоагулянтной/двойной антиагрегантной терапии до завершения эндотелизации устройства при отсутствии противопоказаний.
3. МСКТ сердца с контрастированием является предпочтительным методом визуализации ушка левого предсердия у пациентов после эндоваскулярной ОУЛП.

4. Чрескожная ОУЛП может быть рассмотрена в качестве альтернативы консервативной терапии не только у пациентов с ограничениями к приему антикоагулянтов, но и со сниженными показателями качества жизни.

Достоверность выводов и рекомендаций:

В данном многоцентровом исследовании участвовало достаточное количество пациентов (108). Число участников исследования было сопоставимо в двух сравниваемых группах (53 и 55). У авторов исследования отсутствовал конфликт интересов. Статистический анализ данных был осуществлен с применением современного специализированного программного обеспечения. Вышеизложенное свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад автора:

Автор непосредственно участвовал в операциях по транскатетерной окклюзии ушка левого предсердия, в разработке дизайна исследования, сборе клинического материала, обработке, анализе и интерпретации созданной базы данных. Автор участвовал в статистической обработке результатов исследования, в публикации результатов исследования в рецензируемых изданиях ВАК, SCOPUS.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Стратификация риска ТЭО и риска кровотечений у больных с неклапанной формой ФП.

Важнейшим аспектом ведения пациентов с ФП является принятие решения о необходимости назначения антикоагулянтной терапии для профилактики ТЭО. Стратификация риска ТЭО осуществляется на основании подсчета баллов по специально разработанным шкалам риска. К настоящему моменту наиболее распространенной шкалой риска ТЭО является CHA2DS2-VASc, которая является дальнейшим развитием шкалы CHADS2 [59,97]. Применять шкалу CHA2DS2-VASc рекомендуется как в европейских, так и в отечественных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ФП, так как она показала высокую эффективность в прогнозировании риска ТЭО у больных с ФП по данным ряда исследований [2,59,75,97,147]. Факторы риска инсульта, вошедшие в шкалу CHA2DS2-VASc, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Факторы риска тромбоэмболических осложнений при ФП (CHA2DS2-VASc)

Фактор риска	Количество баллов
C — хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
H — артериальная гипертензия	1
A — возраст ≥ 75 лет	2
D — диабет	1
S — ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе	2
VASc — сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних	1

конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

При наличии 1 балла по шкале CHA2DS2-VASc риск инсульта и системной эмболии составляет 1,3% в год, в то время как при максимальном значении в 9 баллов риск ТЭО доходит до 15,2% (таблица 2) [96].

Таблица 2.

Соответствие баллов по шкале CHA2DS2-VASc годовому риску ТЭО

Количество баллов	Годовой риск тромboэмболических событий, %
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

По результатам оценки риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc антикоагулянтная терапия не показана при наличии 1 балла у женщин/0 у мужчин; целесообразно рассмотреть терапию (Класс IIa) при наличии 2 баллов у женщин/1 у мужчин; терапия рекомендована (Класс IA) при наличии ≥ 3 баллов у женщин/ ≥ 2 баллов у мужчин. ПОАК должны быть рассмотрены в качестве терапии 1 линии при отсутствии имплантированных механических клапанов сердца или умеренного/тяжелого митрального стеноза (в таких случаях показано

назначение АВК, целевой уровень МНО зависит от типа протеза/тяжести клапанного порока) [2,75].

Следует отметить, что такие факторы риска ТЭО, как артериальная гипертензия, возраст и ОНМК в анамнезе, в то же время являются и факторами риска кровотечения. При назначении антикоагулянтной терапии, в том числе с целью профилактики тромбозов/тромбоэмболических событий при ФП, следует учитывать риск геморрагических осложнений. Для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий чаще всего используется шкала HAS-BLED [2,39,75,146]. В систематическом обзоре PCORI, основанном на 38 исследованиях прогнозирования риска кровотечений, шкала HAS-BLED продемонстрировала преимущество над другими риск-шкалами [37]. В mAFA-II trial исследователи доказали, что использование этой шкалы также ассоциируется с меньшей частотой «больших» кровотечений и лучшей коррекцией модифицируемых факторов риска [70]. Факторы риска кровотечения, нашедшие отражение в шкале HAS-BLED, представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Факторы риска кровотечений при ФП (шкала HAS-BLED)

Фактор риска	Количество баллов
H — Артериальная гипертензия	1
A — Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	По 1
S — Инсульт	1
B — Кровотечение	1
L — Лабильное МНО	1
E — Возраст >65 лет	1
D — Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1

Результат в 3 балла и более свидетельствует о наличии у пациента высокого риска кровотечения. Однако высокий риск кровотечения по шкале HAS-BLED не должен становиться препятствием для назначения ОАК, так как потенциальная клиническая польза от приема антикоагулянтов превышает риск геморрагических осложнений. Таким пациентам требуется более частое наблюдение и коррекция потенциально модифицируемых факторов риска [2,75].

К абсолютным противопоказаниям к приему ОАК относятся непереносимость препаратов, активное кровотечение, тяжелая тромбоцитопения и тяжелая анемия, а также недавно перенесенное серьезное геморрагическое событие, такое как внутримозговое кровоизлияние [75,129].

1.2. Пероральная антикоагулянтная терапия.

В течение длительного времени основным препаратом, направленным на профилактику ТЭО при ФП неклапанной этиологии, оставался варфарин (антагонист витамина К, АВК). В Бирмингемском исследовании было показано, что у пожилых пациентов с ФП прием варфарина с целевым значением МНО 2-3, в сравнении с приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозировке 75 мг/сутки, сопровождается снижением годового риска ишемического инсульта (0,8% против 2,5%, ОР 0.30, 95% ДИ 0.13-0.63, $p=0.0004$) при сопоставимом риске внутримозгового кровоизлияния (1,4% против 1,6%, ОР 0.87, 95% ДИ 0.43-1.73) [102]. В мета-анализе исследований антитромботической терапии при ФП R. Hart и соавт. продемонстрировали, что прием варфарина снижает риск инсульта на 64%, в то время как прием антиагрегантных препаратов – лишь на 22% [73]. В исследовании ACTIVE W было выявлено, что варфарин является более предпочтительным препаратом для профилактики ТЭО при ФП, чем двойная антиагрегантная терапия (ДААТ: аспирин 75-100мг/сутки + клопидогрел 75мг/сутки): годовой риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравниваемых группах составил 5,6% и 3,9%, соответственно, $p=0.0003$ [45].

Однако у препаратов группы АВК, в частности, варфарина, есть ряд существенных недостатков: узкий терапевтический диапазон, необходимость

частого лабораторного контроля МНО и корректировок доз, а также лекарственные и пищевые взаимодействия [49]. До 2/3 пациентов, принимающих варфарин, не могут поддерживать целевое МНО (2-3) более 60% времени, что является необходимым условием эффективности препарата [38]. При значении МНО менее 2 значительно повышается риск ишемического инсульта [143].

В настоящее время в качестве препаратов первой линии антикоагулянтной терапии пациентам с неклапанной ФП рекомендованы прямые оральные антикоагулянты, которые представлены в двух классах: прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат), и ингибиторы фактора свертывания Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).

Первым сопоставлением препарата нового класса с варфарином стало исследование RE-LY: авторы сравнивали эффективность и безопасность дабигатрана этексилата в дозировке 150 и 110 мг дважды в сутки с варфарином, оттитрованным до значений МНО 2-3. Дабигатран в дозировке 110 мг не уступал варфарину в профилактике ТЭО и способствовал снижению риска больших кровотечений. Дабигатран в дозировке 150 мг достоверно снижал риск ТЭО при сопоставимом риске геморрагических осложнений [46].

В исследовании ROCKET-AF ривароксабан в дозировке 20 мг/сутки продемонстрировал сопоставимые с варфарином результаты в отношении профилактики ТЭО и риска больших кровотечений, однако в группе ПОАК было меньше внутричерепных кровоизлияний и фатальных кровотечений [113].

РКИ ARISTOTLE показало превосходство апиксабана над варфарином как по эффективности профилактики ТЭО, так и по риску геморрагических осложнений: в группе апиксабана зафиксировано меньше инсультов и системных эмболических событий, меньше кровотечений и ниже смертность [68].

Последним из ключевых исследований ПОАК было опубликовано РКИ ENGAGE AF-TIMI 48, в котором сравнивается эффективность и безопасность эдоксабана в высокой (60мг/сутки) и низкой (30мг/сутки) дозах и варфарина. Эдоксабан как в высокой, так и в низкой дозировке не уступал варфарину в

профилактике ТЭО и продемонстрировал более низкий риск кровотечений и сердечно-сосудистой смерти [64].

В таблицах 4, 5 представлена подробная сравнительная характеристика результатов исследований 4 доступных ПОАК.

Таблица 4.

Характеристика результатов исследований дабигатрана этексилата (RE-LY) и ривароксабана (ROCKET-AF)

Характеристика	Дабигатран RE-LY			Ривароксабан ROCKET-AF	
	Варфарин N=6022	Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки N=6076	Дабигатран 110 мг два раза в сутки N=6015	Варфарин N=7133	Ривароксабан 20 мг N=7131
Количество пациентов	18113			14264	
Период наблюдения, лет	2			1,9	
Средний возраст, лет	71			73	
Средний балл CHADS2	2,1			3,5	
Годовой риск	Годовой риск, %	Годовой риск, %; ОР в сравнении с варфарином (95% ДИ)	Годовой риск, %; ОР в сравнении с варфарином (95% ДИ)	Годовой риск, %	Годовой риск, %; ОР в сравнении с варфарином (95% ДИ)
Инсульт или системная эмболия	1.69%	1.11%; 0.66 (0.53-0.82)	1.53%; 0.91 (0.74-1.11)	2.4%	2.1%; 0.88 (0.75-1.03)
Ишемический инсульт	1.20%	0.92%; 0.76 (0.60-0.98)	1.34%; 1.11 (0.89-1.40)	1.42%	1.34%; 0.94 (0.75-1.17)
Геморрагический инсульт	0.38%	0.10%; 0.26 (0.14-0.49)	0.12%; 0.31 (0.17-0.56)	0.44%	0.26%; 0.59 (0.37-0.93)
Инфаркт миокарда	0.53%	0.74%; 1.38 (1.00-1.91)	0.72%; 1.35 (0.98-1.87)	1.12%	0.91%; 0.81 (0.63-1.06)
Сердечно-сосудистая смерть	2.69%	2.28%; 0.85 (0.72-0.99)	2.43%; 0.90 (0.77-1.06)	1.71%	1.53%; 0.89 (0.73-1.10)
Смерть от всех причин	4.13%	3.64%; 0.88 (0.77-1.00)	3.75%; 0.91 (0.80-1.03)	2.21%	1.87%; 0.85 (0.70-1.02)
Большое кровотечение	3.36%	3.11%; 0.93 (0.81-1.07)	2.71%; 0.80 (0.69-0.93)	3.4%	3.6%; 1.04 (0.90-1.20)
Малое кровотечение	16.37%	14.84%; 0.91 (0.85-0.97)	13.16%; 0.79 (0.74-0.84)	11.4%	11.8%; 1.04 (0.96-1.13)

Таблица 5.

**Характеристика результатов исследований апиксабана
(ARISTOTLE) и эдоксабана (ENGAGE AF-TIMI 48)**

Характеристика	Апиксабан ARISTOTLE		Эдоксабан ENGAGE AF-TIMI 48		
	Варфарин N=9081	Апиксабан 5 мг два раза в сутки N=9120	Варфарин N=7036	Эдоксабан60 мг N=7035	Эдоксабан30 мг N=7034
Количество пациентов	18201		21105		
Период наблюдения, лет	1,8		2,8		
Средний возраст, лет	70		72		
Средний балл CHADS2	2,1		2,8		
Годовой риск	Годовой риск, %	Годовой риск, %; ОР в сравнении с варфарином (95% ДИ)	Годовой риск, %	Годовой риск, %; ОР в сравнении с варфарином (95% ДИ)	Годовой риск, %; ОР в сравнении с варфарином (95% ДИ)
Инсульт или системная эмболия	1.60%	1.27%; 0.79 (0.66- 0.95)	1.8%	1.57%; 0.87 (0.73- 1.04)	2.04%; 1.13 (0.96- 1.34)
Ишемический инсульт	1.05%	0.97%; 0.92 (0.74- 1.13)	1.25%	1.25%; 1.0 (0.83- 1.19)	1.77%; 1.41 (1.19- 1.67)
Геморрагический инсульт	0.47%	0.24%; 0.51 (0.35- 0.75)	0.47%	0.26%; 0.54 (0.38- 0.77)	0.16%; 0.33 (0.22- 0.50)
Инфаркт миокарда	0.61%	0.53%; 0.88 (0.66- 1.17)	0.75%	0.70%; 0.94 (0.74- 1.19)	0.89%; 1.19 (0.95- 1.49)
Сердечно- сосудистая смерть	-	-	3.17%	2.74%; 0.86 (0.77- 0.97)	2.71%; 0.85 (0.76- 0.96)
Смерть от всех причин	3.94%	3.52%; 0.89 (0.80- 0.998)	4.35%	3.99%; 0.92 (0.83- 1.01)	3.80%; 0.87 (0.79- 0.96)
Большое кровотечение	3.09%	2.13%; 0.69 (0.60- 0.80)	3.43%	2.75%; 0.80 (0.71- 0.91)	1.61%; 0.47 (0.41- 0.55)
Малое кровотечение	-	-	10.15%	8.67%; 0.86 (0.79- 0.93)	6.60%; 0.66 (0.60- 0.71)
Все кровотечения	25.8%	18.1%; 0.71 (0.68- 0.75)	16.40%	14.15%; 0.87 (0.82-0.92)	10.68%; 0.66 (0.62-0.71)

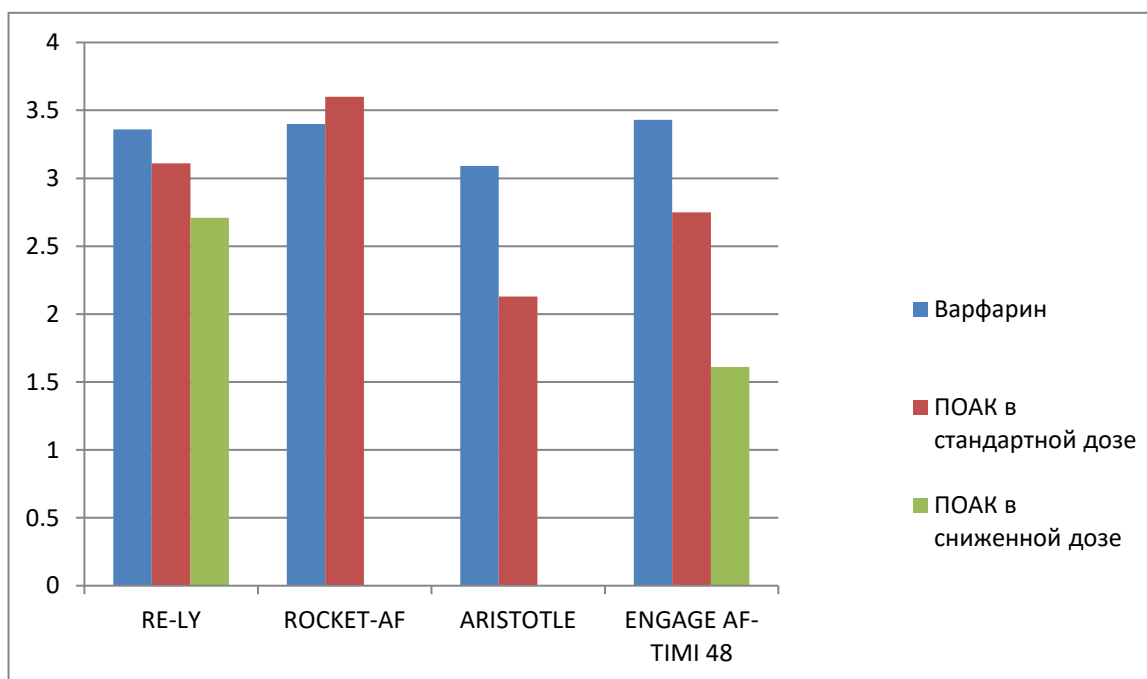
Мета-анализ 4 ключевых исследований ПОАК продемонстрировал, что новые препараты снижают риск инсульта и системной эмболии в сравнении с варфарином (ОР 0.81, 95% ДИ 0.73-0.91, $p < 0.0001$). Кроме того, у пациентов, получавших ПОАК, отмечалось снижение смертности от всех причин (ОР 0.90, 95% ДИ 0.82-0.95, $p = 0.0003$) и риска внутрисердечного кровоизлияния (ОР 0.48, 95% ДИ 0.39-0.59, $p < 0.0001$), однако повышался риск желудочно-кишечного

кровотечения (ОР 1.25, 95% ДИ 1.01-1.55, $p=0.04$). У пациентов, получавших сниженные дозы ПОАК, риск инсульта и системной эмболии был сопоставим с таковым при приеме варфарина (ОР 1.03, 95% ДИ 0.84-1.27, $p=0.74$), риск кровотечений был ниже (ОР 0.65, 95% ДИ 0.43-1.00, $p=0.05$), а риск ишемического инсульта – выше (ОР 1.28, 95% ДИ 1.02-1.60, $p=0.045$) [121].

Однако несмотря на то, что прием ПОАК позволяет снизить риск больших геморрагических осложнений, этот риск остается достаточно высоким – около 2-3% в год (диаграмма 1).

Диаграмма 1.

Годовой риск больших кровотечений по данным ключевых исследований ПОАК (% в год).



Следует отметить, что во всех исследованиях антикоагулянтов для профилактики ТЭО при ФП принимали участие пациенты, которым такие препараты не были противопоказаны. В реальной же клинической практике 7.8-13.1% пациентов противопоказан прием ОАК [84,109,119]. 2.2% больных ФП имеют абсолютные противопоказания к приему антикоагулянтов [129]. Однако такие пациенты вынуждены принимать высокий риск кровотечения, так как в отсутствие назначения ОАК они имеют еще более высокий риск осложнений [119,130].

Важнейшим недостатком пероральной антикоагулянтной терапии для профилактики ТЭО при ФП является низкая приверженность пациентов медикаментозному лечению. В систематическом обзоре исследований, проведенных с 1997 по 2008гг, было выявлено, что частота назначения показанных антикоагулянтов пациентам с ФП варьирует от 19 до 81,3% [110]. Среди пациентов, вошедших в международный наблюдательный регистр GARFIELD, 40,7% пациентов с высоким риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc (более 2 баллов) не получали антикоагулянтную терапию, в то время как 38,7% пациентов с низким риском ТЭО (0 баллов по шкале CHA2DS2-VASc) принимали ОАК [84].

С внедрением в клиническую практику ПОАК ожидалось повышение приверженности пациентов терапии в связи с отсутствием необходимости частого лабораторного контроля и соблюдения диеты, однако в США частота назначения антикоагулянтов пациентам с неклапанной ФП к 2016г составила лишь 51% [120]. По данным регистра РЕКВАЗА в Российской Федерации с 2012 по 2016г частота назначения ОАК выросла с 5,4% до 20%, однако остается недостаточной [13]. Среди пациентов специализированного лечебного учреждения кардиологического профиля доля пациентов с ФП, которым назначались пероральные антикоагулянты, выросла с 32,3% в 2012г до 63,8% в 2014г за счет увеличения частоты назначения ПОАК [11]. По данным исследования АНТЕЙ 72,6% пациентов с ФП неклапанной этиологии принимали ОАК [10]. Основными причинами ненадлежащей медикаментозной профилактики ТЭО у пациентов с ФП является наличие у пациентов противопоказаний к ОАК, высокая стоимость терапии и боязнь побочных эффектов [12,25].

Таким образом, несмотря на некоторые достижения в области медикаментозной профилактики ТЭО у больных ФП с внедрением в клиническую практику ПОАК, приверженность пациентов лечению остается невысокой, а ряд пациентов имеет противопоказания к длительному приему антикоагулянтов.

1.3. УЛП. Тромбоз УЛП. Эпидемиология. Патогенез тромбообразования.

Ушко левого предсердия представляет собой слепо оканчивающееся анатомическое образование, исходящее из левого предсердия и имеющее с ним прямое сообщение. УЛП имеет трабекулярное строение и является морфологически высоко вариативной полостью. Функциональная роль данного образования к настоящему моменту окончательно не определена, однако по некоторым данным УЛП играет важную роль в регуляции сердечной деятельности за счет большого количества рецепторов, реагирующих на изменение давления и растяжение ушка, и высокой концентрации кардиоцитов, содержащих гранулы с предсердным натрийуретическим пептидом [40,85]. Кроме того, УЛП может выступать в качестве декомпрессионной камеры в момент систолы предсердий и во время других состояний, сопряженных с повышением давления в левом предсердии (ЛП) [22].

Первые работы, демонстрирующие роль ушка левого предсердия в патогенезе кардиоэмболии, появились в конце 40х – начале 50х годов прошлого века [100]. Позднее, по мере накопления опыта и развития методов ультразвуковой диагностики, было показано, что 57% тромбов у пациентов с ФП клапанной этиологии и 91% тромбов у пациентов с неклапанной ФП формируется в УЛП [34]. В целом, тромбоз УЛП регистрировался у 17% больных с ФП неклапанной этиологии.

Более современное исследование, в которое вошли только пациенты с ФП без поражения клапанного аппарата сердца, подтвердило важнейшую роль УЛП в тромбообразовании: из 87 пациентов с выявленными тромбами в полостях сердца у 100% тромбы лоцировались в ушке левого предсердия, в 1 случае (1,15%) также был выявлен тромбоз ЛП и у 3 пациентов (3,44%) тромбы определялись в ушке правого предсердия [48].

Универсальная теория тромбообразования описана немецким ученым Рудольфом Вирховым и является актуальной и для патофизиологии тромбоза

УЛП. Триада Вирхова включает гиперкоагуляцию, замедление кровотока и повреждение или дисфункцию эндотелия [139]. Для ФП характерно увеличение размеров ЛП и УЛП, что в свою очередь приводит к снижению скорости опорожнения данных полостей сердца [31,71,103]. Предсердная миопатия, характерная для ФП, ведет к гемодинамическим нарушениям как в УЛП, так и в ЛП [103]. В ряде исследований показано, что снижение скорости кровотока в УЛП является независимым предиктором тромбообразования в УЛП и тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной формой ФП [67,131]. Нарушение гемодинамики в ЛП и УЛП ассоциировано с выявлением такого эффекта, как спонтанное эхо-контрастирование (СЭК). Патологической основой СЭК является агрегация эритроцитов и макромолекул, в частности фибриногена [139]. Считается, что выявление СЭК по данным ЧПЭхоКГ ассоциировано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений и, в частности, ишемического инсульта [33,145].

Хорошо известно, что при ФП отмечается как системное, так и местное (в ЛП и УЛП) состояние гиперкоагуляции, что подтверждается повышением уровней фрагментов протромбина 1 и 2, Д-димера, бета-тромбоглобулина, сосудистого эндотелиального фактора роста, фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена, комплексов тромбин-антитромбин и др. [41,42,81,98]. Некоторые факторы гиперкоагуляции являются одновременно маркерами воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, что позволяет считать эти процессы неразрывно связанными между собой. Наличие аритмии ассоциировано с повреждением, воспалением, фиброзом и эндотелиальной дисфункцией, причем эти патологические процессы более выражены в УЛП, чем в ЛП и правых отделах сердца [47,61,98,139].

Следует отметить, что существует несколько классификаций УЛП по морфологическим типам. Наиболее распространенным является вариант, предложенный Di Biase и соавт. [50]. В зависимости от анатомических особенностей УЛП выделяется 4 морфологических типа:

1. Кактус – основная центральная доля и несколько дополнительных долек, расположенных в разных направлениях от основной.
2. Куриное крылышко – наличие значимого изгиба основной доли в ее проксимальной или средней трети, возможно наличие дополнительных долек.
3. Сачок (флюгер) – одна основная доминантная доля без значимого изгиба, возможно наличие вторичных и третичных небольших дополнительных долек.
4. Цветная капуста – отсутствие доминантной доли, вариантное количество долек, устье чаще, чем при других типах, овальной формы.

Частота встречаемости морфологических типов УЛП и взаимосвязь формы УЛП с риском ТЭО представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Классификация морфологических особенностей УЛП, предложенная Di Biase и соавт.

Морфологический тип УЛП	Кактус	Куриное крылышко	Сачок	Цветная капуста
Распространенность	30%	48%	19%	3%
Риск ТЭО	12%	4%	10%	18%

Кроме того, установлена взаимосвязь между морфологическим типом УЛП и его функциональными характеристиками: скорость кровотока в УЛП формы куриного крыла выше, чем в УЛП формы кактуса и цветной капусты, но сопоставима с таковой при форме сачка [62].

Другой вариант классификации УЛП предложен Lacomis J и соавт. [91]. По данным МСКТ сердца выделено 3 морфологических типа:

1. Ушко ориентировано вверх приблизительно параллельно легочному стволу и левой границе сердца.

2. Ушко ориентировано вниз приблизительно параллельно легочному стволу и левой границе сердца.
3. Ушко ориентировано вверх, однако отклоняется медиально и располагается между легочным стволом и левым предсердием.

Наиболее распространенным является второй тип ориентации УЛП – он встречается у 60-70% пациентов с ФП [91].

Также существуют варианты анатомической систематики, основанные на определении количества долек, формы устья УЛП и его локализации относительно устьев легочных вен [24,99,136]. Многообразие классификаций УЛП отражает его крайне высокую анатомическую вариативность, что обуславливает некоторые сложности при исключении данной полости сердца из системного кровотока.

1.4. Исключение ушка левого предсердия из системного кровотока.

Данные о преимущественном формировании тромбов в ушке левого предсердия у пациентов с неклапанной ФП определили высокий интерес к возможности его исключения из системного кровотока. В отличие от антикоагулянтной терапии, такой подход является радикальным и местным, а не системным, и, таким образом, практически лишен ее основных недостатков – риска кровотечений и низкой комплаентности.

1.4.1. Хирургические и гибридные методы изоляции УЛП.

Хирургическая изоляция УЛП является эффективной операцией, снижающей риск тромбоэмболических осложнений при ФП. Арсенал кардиохирургии включает такие методы исключения УЛП из системного кровотока, как резекция, перевязка, ушивание различными техниками, применение степлера и эпикардальное клипирование [6,8].

Ранние исследования хирургической окклюзии УЛП во время открытых вмешательств не сердце продемонстрировали спорные результаты. Так,

исследование Katz и соавт. показало высокую частоту неполной изоляции УЛП после его перевязки по данным ЧПЭхоКГ – 36%. Из этих больных у 50% отмечалось наличие эффекта спонтанного эхо-контрастирования либо тромбоза УЛП, а 22% пациентов перенесли тромбоэмболическое осложнение [87]. В исследовании LAAOS технический успех окклюзии УЛП, определяемый как отсутствие культы длиной более 1 см, составил лишь 43% в группе шовной изоляции и 72% в группе, в которой использовался степлер [74]. LAAOS II продемонстрировало обнадеживающие результаты – успех операции, оцененный как отсутствие резидуальной струи по данным интраоперационного ЧПЭхоКГ и отсутствие культы более 1 см, достигнут у всех пациентов [141]. В течение года наблюдения инсульт произошел у 1 пациента (3,9%) в группе окклюзии УЛП и у 3 пациентов (12%) в группе оптимальной медикаментозной терапии. Эти данные позволили провести наиболее крупное рандомизированное контролируемое клиническое исследование LAAOS III [140]. Из пациентов с ФП, направленных на какое-либо кардиохирургическое вмешательство, в группу изоляции УЛП было включено 2379 пациентов, а в группу медикаментозной профилактики ТЭО – 2391 пациент. Большинство пациентов в группе хирургической изоляции УЛП также продолжали прием антикоагулянтов после операции. В группе окклюзии УЛП ишемический инсульт или системная эмболия произошли у 4,8% пациентов, в то время как в группе медикаментозной терапии – у 7,0% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53-0,85; $p=0,001$).

В мета-анализе Tsai и соавт. подтверждена польза изоляции УЛП во время открытых кардиохирургических вмешательств: риск инсульта был достоверно ниже в группе окклюзии УЛП как в первые 30 дней после операции (0,95% против 1,9%; ОШ 0,46; $p=0,005$), так и в ходе дальнейшего наблюдения (1,4% против 4,1%; ОШ 0,48; $p=0,01$) [133].

Из эпикардиальных устройств в настоящее время наиболее распространенным является AtriClip (AtriCure Inc, Огайо, США). По данным исследования EXCLUDE, интраоперационный успех изоляции УЛП по данным

ЧПЭхоКГ составил 95,7%, а осложнений, связанных непосредственно с устройством, не было зафиксировано [17]. Систематический обзор Toale и соавт. продемонстрировал высокую эффективность и безопасность эпикардального клипирования: изоляция УЛП достигнута у 97,8% пациентов, риск инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) варьировал от 0,2 до 1,5 на 100 пациенто-лет при том, что 59,7% пациентов отменили прием антикоагулянтных препаратов [132].

Гибридная методика, в частности, система Lariat (SentreHeart, Redwood City, Калифорния, США), одобренная FDA, может быть использована у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтам. При выполнении изоляции УЛП с помощью данной системы один катетер транссептально доставляется в УЛП, и, с помощью специальных направляющих, на УЛП эпикардально накладывается хирургическая лигатура. С накоплением опыта удалось снизить частоту неполной окклюзии УЛП с более чем 20% до 6,5%, однако имеются данные о высоком риске тромбообразования в случае наличия остаточного кровотока [63,93,107]. Кроме того, затеки могут формироваться в отдаленном периоде – в исследовании Gianni на момент завершения операции неполная окклюзия УЛП отмечалась у 5 из 98 пациентов, а в ходе контрольного ЧПЭхоКГ через 6 месяцев выявлено 12 новых случаев остаточного кровотока, которые сохранились и через 12 месяцев после операции [63]. С другой стороны, необходимость двойного доступа обуславливает достаточно высокую частоту осложнений, таких как перфорация УЛП и гемоперикард – до 20% [107].

Несмотря на отсутствие инородных объектов в полостях сердца после проведения хирургической изоляции УЛП, данные методики в настоящее время не рассматриваются как альтернатива антикоагулянтной терапии, консервативное лечение рекомендуется продолжать в соответствии с факторами риска ТЭО вне зависимости от успеха операции [2]. В отдельных случаях хирургическая окклюзия УЛП может рассматриваться как изолированный метод профилактики ТЭО, однако, в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями

по ведению пациентов с ФП, хирургические методы рекомендованы пациентам, которым планируется выполнение открытого или торакоскопического кардиохирургического вмешательства [2,5]. Таким образом, хирургические способы изоляции УЛП не могут разрешить всех противоречий в области профилактики ТЭО при ФП.

1.4.2. Эндоваскулярная изоляция УЛП.

К настоящему моменту наибольшее распространение получили специально разработанные для исключения УЛП из системного кровотока эндокардиальные устройства - окклюдеры, транссептально доставляемые в УЛП через доставочную систему. Очевидным преимуществом такого подхода является малая инвазивность процедуры и возможность проведения вмешательства у пациентов высокого хирургического риска. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП, эндоваскулярная окклюзия УЛП может быть рассмотрена у пациентов с противопоказаниями к длительной медикаментозной гипокоагуляции [75]. Согласно отечественным методическим рекомендациям, закрытие УЛП с помощью окклюдера может быть рекомендовано отдельной категории пациентов с ФП с абсолютными противопоказаниями к приему ОАК [2]. Также, транскатетерная окклюзия УЛП может быть оправдана у ряда пациентов в особых клинических ситуациях:

- пациенты с высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений;
- пациенты, нуждающиеся в тройной антитромботической терапии неопределенно долго;
- пациенты с онкологическими заболеваниями, повышающими риск спонтанных кровотечений, которые невозможно оценить существующими валидизированными шкалами геморрагических рисков;

- пациенты, которым была выполнена электрическая изоляция УЛП в дополнение к изоляции устьев ЛВ в процессе эндоваскулярного лечения аритмии;
- пациенты с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин;
- недееспособные пациенты с невозможностью адекватного контроля приема антикоагулянтной терапии
- пациенты, настаивающие на эндоваскулярной окклюзии УЛП ввиду категорического отказа от приема антикоагулянтов;
- пациенты с расстройствами центральной нервной системы, повышающими риск падений/травм;
- пациенты с потенциально повышенным риском серьезных травм, которые отказываются от изменения своего привычного образа жизни [2].

Первым опытом чрескожной окклюзии УЛП стало применение устройства PLAATO (ev3 Endovascular Inc., Миннесота, США), которое представляет собой каркас из нитинола, покрытый полимерной мембраной [127]. Окклюдер был успешно имплантирован 15 пациентам, после операции им назначалась двойная антиагрегантная терапия (АСК 300 мг неопределенно долго и клопидогрел 75 мг в течение 6 месяцев). Лишь у 1 пациента в ходе процедуры развилось осложнение – гемоперикард, ему был выполнен перикадиоцентез. Контрольная ЧПЭхоКГ через 1 месяц не выявила ни смещения или миграции устройств, ни тромботических наложений на предсердной поверхности устройства. Дальнейшие исследования продемонстрировали эффективность и безопасность вмешательства: смертность в первые сутки составила 1,1%, риск гемоперикарда - 3,3%, риск эмболизации устройством – 0,6%; за период наблюдения годовой риск инсульта у пациентов составил 2,3%, в то время как предикторный риск в соответствии со стратификацией риска по шкале CHADS2 достигал 6,6% [27]. В настоящее время окклюдер PLAATO не производится.

После подтверждения эффективности и безопасности эндоваскулярных методик изоляции УЛП, было разработано множество различных окклюзирующих устройств: Watchman, Watchman FLX (Boston Scientific, Массачусетс, США), Amplatzer Cardiac Plug (ACP), Amulet (ACP-2) (St Jude Medical, Миннеаполис, Миннесота, США), LAmbre (Lifetech Scientific (Shenzhen) Co., Ltd., Шэньчжэнь, Китай), Occlutech LAA Occluder (Occlutech, Йена, Германия), WaveCrest (Biosense Webster, Калифорния, США), SeaLA (Hangzhou Valued Medtech Co., Ltd., Ханчжоу, Китай) и окклюдер УЛП Ангиолайн (НПК Ангиолайн, Новосибирская обл., Российская Федерация). Многие из них не представлены в Российской Федерации.

Наибольшую доказательную базу имеют окклюдеры Watchman/Watchman FLX и ACP/Amulet. Окклюдер Watchman представляет собой саморасширяющееся устройство, состоящее из нитинолового каркаса и пористой мембраны из политетрафторэтилена. Watchman FLX является второй генерацией окклюдера и имеет улучшенный, более безопасный дизайн с замкнутым дистальным концом и более широкий размерный ряд. Watchman является устройством, на базе исследований которого было проведено сравнение эффективности и безопасности профилактики ТЭО методом чрескожной окклюзии УЛП и консервативным методом - приемом варфарина.

В пилотное клиническое исследование окклюдера Watchman было включено 66 пациентов [126]. 13 пациентам было имплантировано устройство первого поколения. У 2 пациентов произошла миграция устройства (в обоих случаях окклюдер извлечен эндоваскулярно), 2 умерли по несвязанным с вмешательством причинам. В дальнейшем устройство было модифицировано и при последующих 53 операциях миграций устройства отмечено не было. У 2 пациентов из 66 развился перикардальный выпот/гемотампонада, связанные с транссептальной пункцией, гемотампонада еще у одного пациента возникла при проведении теста с подтягиванием для оценки адекватной позиции устройства, который после этого был модифицирован. К 6 месяцу послеоперационного

периода 91.7% пациентов прекратили прием варфарина. За период наблюдения в среднем 2 года не зарегистрировано инсультов или эпизодов системной эмболии, у 2 пациентов была транзиторная ишемическая атака, при этом только у одного из них отмечались небольшие тромботические наложения на поверхности устройства. Еще у трех пациентов выявлены тромботические массы на предсердной поверхности устройства, однако во всех случаях дополнительный прием варфарина в течение 6 месяцев привел к резорбции тромбов, после этого пациенты продолжили монотерапию аспирином [126].

Результаты первого многоцентрового рандомизированного клинического испытания Watchman, получившего название PROTECT AF, были опубликованы в 2009 году [78]. В исследование было включено 707 пациентов с неклапанной формой ФП, которые не имели противопоказаний к приему варфарина. Они были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу транскатетерной окклюзии УПП устройством Watchman (463 пациента) и группу варфарина (244 пациента), соответственно. Устройство было успешно имплантировано у 90,9% пациентов. Первичная композитная конечная точка эффективности, включающая инсульт, системную эмболию и сердечно-сосудистую смерть/смерть неясной этиологии, была достигнута через 1,5 года (1065 пациенто-лет) в 3% случаев в группе вмешательства и в 4,9% случаев в группе лекарственной терапии (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35-1,25). Конечная точка безопасности, которую оценивали по частоте таких осложнений, как кровотечения, гемотампонада, миграция устройства и перипроцедурный инсульт, была достигнута в группе окклюдера в 7,4 случаях на 100 пациенто-лет по сравнению с 4,4 случаями на 100 пациенто-лет в группе варфарина (ОР 1,69; 95% ДИ 1,01–3,19). Несмотря на относительно меньший риск возникновения любого типа инсульта в группе Watchman (ОР 0,71; 95% ДИ 0,35-1,64), риск ишемического инсульта оказался выше, чем у пациентов, принимавших варфарин (ОР 1,34; 95% ДИ 0,60-4,29) [78].

Из-за сохранения опасений по поводу перипроцедурных осложнений, было проведено второе ключевое РКИ по сопоставлению окклюдера Watchman и

варфарина [77]. В исследование PREVAIL включили 407 пациентов с большими рисками ТЭО, чем в PROTECT AF. В группу вмешательства вошли 269 пациентов, в контрольную группу (варфарина) – 138. Частота технического успеха имплантации окклюдера увеличилась с 90,9% в PROTECT AF до 95,1% в PREVAIL ($p=0,04$). Оценка эффективности по первичной конечной точке была схожей в группе окклюдера и варфарина (0,064 против 0,063; ОР 1,07; 95% ДИ 0,57-1,89). Частота осложнений в группе окклюдера значительно снизилась по сравнению с PROTECT AF, всего у 2,2% пациентов в раннем послеоперационном периоде возникло осложнение. Частота гемоперикарда, требующего хирургического устранения, снизилась с 1,6% до 0,4% ($p=0,027$), а гемоперикарда, требующего дренирования, с 2,9% до 1,5% ($p=0,36$) [77].

Мета-анализ РКИ PROTECT AF и PREVAIL и регистров продленного доступа к ним показал высокую эффективность и безопасность чрескожной ОУЛП: имплантация окклюдера по сравнению с медикаментозной терапией варфарином приводит к значительному снижению частоты геморрагических инсультов (0,15 против 0,96 событий на 100 пациенто-лет; ОР 0,22; $p = 0,004$), кровотечений, не связанных с вмешательством (6,0% против 11,3%; ОР 0,51; $p = 0,006$), а также снижению сердечно-сосудистой или внезапной смертности (1,1 против 2,3 случаев на 100 пациенто-лет; ОР 0,48; $p = 0,006$). Риск инсульта любого типа и системной эмболии был схожим в сравниваемых группах (1,75 против 1,87 случаев на 100 пациенто-лет; ОР 1,02; 95% ДИ 0,62-1,7; $p = 0,94$), однако в группе окклюдера риск ишемического инсульта был выше, чем в группе варфарина (1,6 против 0,9 случаев на 100 пациенто-лет; ОР 1,95; $p = 0,05$) [76].

В исследование ASAP были включены пациенты, имевшие противопоказания к варфарину, в отличие от когорты пациентов PROTECT AF и PREVAIL [118]. Они получали ДААТ (АСК+клопидогрел/тиклопидин) в течение 6 месяцев после окклюзии УЛП устройством Watchman. Окклюдер был успешно имплантирован 94,7% пациентов. Осложнения, связанные с процедурой или устройством, возникли у 8,7% пациентов. У 6 из 150 пациентов в ходе

контрольных исследований был выявлен тромбоз устройства, у 1 из них произошел ишемический инсульт, в остальных же случаях тромботические наложения на предсердной поверхности окклюдера успешно разрешены с помощью консервативной терапии. Снижение риска ишемического инсульта и системной эмболии по сравнению с предикторным риском на основании шкалы CHADS₂, если бы участники принимали только АСК, составило 77% (7,4% - предикторный годовой риск, 1,7% - годовой риск инсульта в когорте пациентов ASAP) [118].

Изучение эффективности и безопасности транскатетерной ОУЛП у коморбидных пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии продолжилось в исследовании EWOLUTION [35]. В него было включено 1025 пациентов со средним риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc 4.5 ± 1.6 , что соответствует расчетному риску инсульта 7,2% в год при отсутствии терапии; средний риск кровотечения по шкале HAS-BLED составил 2.3 ± 1.2 , что соответствует расчетному риску геморрагических осложнений 5% в год при лечении варфарином, при этом 73,3% пациентов имели противопоказания к приему ОАК. Окклюдер успешно имплантирован 98,5% пациентам, а частота значимых госпитальных осложнений не превысила 2,8%. Послеоперационная антитромботическая терапия включала варфарин у 16% пациентов, ПОАК - у 11%, ДААТ (АСК + клопидогрел) - у 60% и монотерапию антиагрегантным препаратом у - 7%; 6% пациентов после ОУЛП не принимали никаких антитромботических лекарственных средств. Тромботические наложения на поверхности окклюдера выявлены в ходе контрольной ЧПЭхоКГ у 3,7% пациентов, при этом не было установлено связи тромбоза устройства ни с режимом антитромботической терапии, ни с тромбоемболическими осложнениями. В течение 2 лет наблюдения зафиксирована 161 смерть от всех причин (16,4%), из них 28,6% случаев отнесено к сердечно-сосудистой смертности. Годовой риск инсульта составил 1,3% что соответствует снижению фактического риска по сравнению с предикторным на 83%; частота больших

кровотечений, не связанных с операцией, составила 2,7% в год, что соответствует снижению риска кровотечения на 46% по сравнению с предикторным на фоне приема варфарина [36].

Крупнейшей базой данных по чрескожной окклюзии УЛП является регистр NCDR LAAO [58]. В США с 2016 по 2018 гг было проведено 38158 попыток вмешательств по окклюзии УЛП. 3% операций были прерваны по тем или иным причинам до осуществления венозного доступа и 4,2% - после. Из вмешательств, в ходе которых была предпринята попытка доставки и раскрытия устройства в УЛП, окклюдер был успешно имплантирован в 98,3% случаев. Несмотря на то, что пациенты имели более высокие риски ТЭО и кровотечений (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc - 4.6 ± 1.5 , по шкале HAS-BLED - 3.0 ± 1.1), чем в ключевых исследованиях Watchman, PROTECT AF и PREVAIL, частота значимых госпитальных осложнений была ниже - 2,16%.

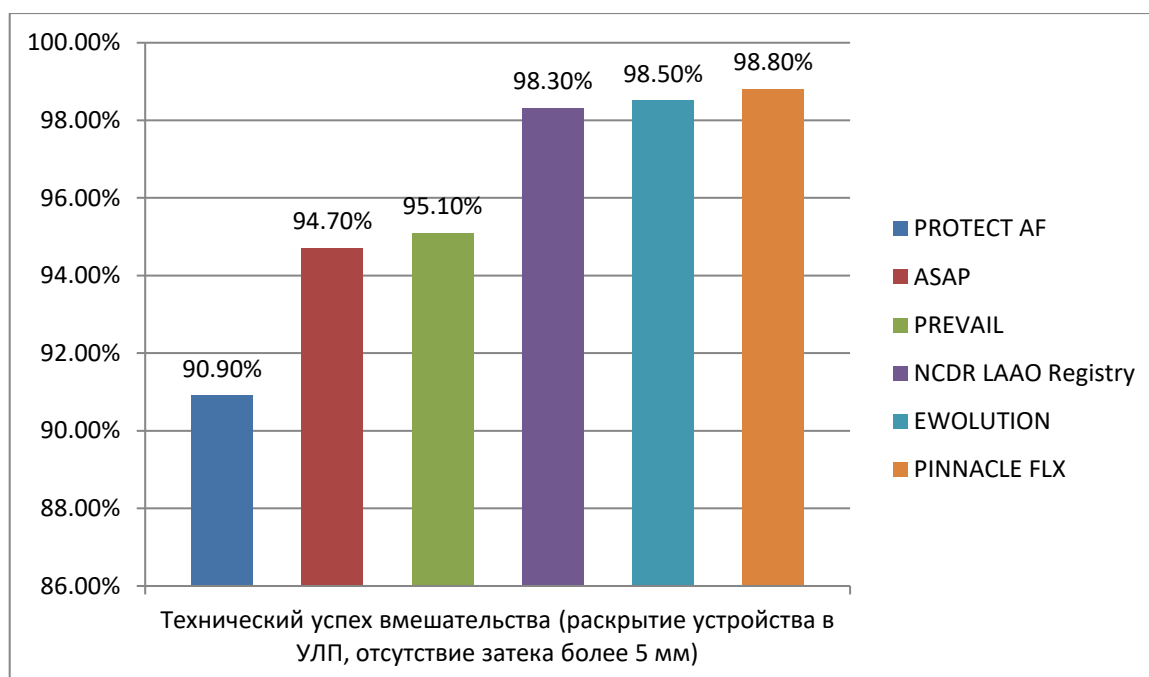
Важнейшим этапом развития доказательной базы по эндоваскулярной ОУЛП является сравнение эффективности и безопасности профилактики ТЭО при неклапанной ФП методом изоляции УЛП и консервативной терапией ПОАК. В исследовании PRAGUE-17 было включено 402 пациента, которые были рандомизированы в равном количестве в группы ОУЛП и ПОАК [111]. Оперативное вмешательство по исключению УЛП из системного кровотока было выполнено 90% пациентов. В группе консервативной терапии наиболее распространенным ПОАК был апиксабан в стандартной дозировке 5 мг два раза в день (95,5%). За период наблюдения в 19,9 месяцев наступило 38 событий композитной конечной точки эффективности и безопасности в группе ОУЛП и 47 событий в группе ПОАК (ОР 0,84; 95% ДИ 0,53-1,31; $p = 0,004$ для «не меньшей эффективности»). Статистически значимых различий в тромбоемболических и геморрагических осложнениях выявлено не было, что свидетельствует о том, что ОУЛП не уступает ПОАК в эффективности и безопасности. Следует отметить, что в группе ОУЛП произошло 9 осложнений, связанных с вмешательством, что составляет 24% от всех событий композитной конечной точки [111]. При более

длительном периоде наблюдения значимость осложнений, связанных с вмешательством, в структуре всех нежелательных событий может нивелироваться за счет неизменного годового риска осложнений в группе консервативного лечения.

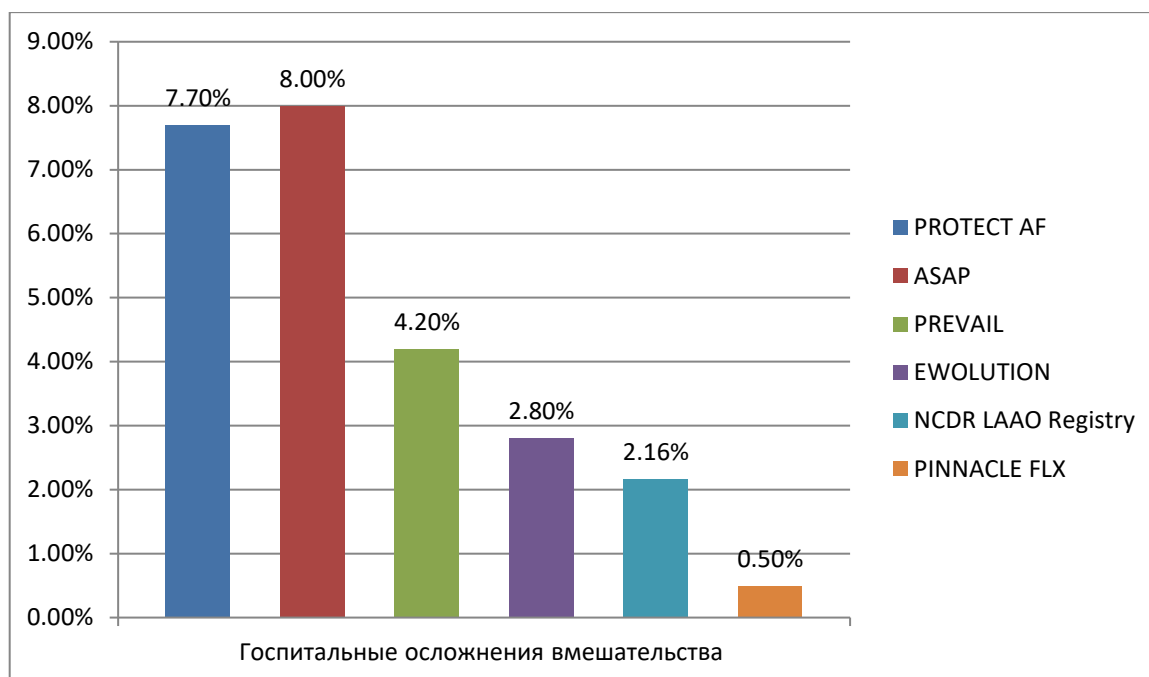
Оценка эффективности и безопасности устройства Watchman FLX была проведена в исследовании PINNACLE FLX [86]. В него было включено 400 пациентов со средним риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc 4.2 ± 1.5 балла. Устройство было успешно имплантировано 395 пациентам (98,8%), в качестве послеоперационной антитромботической терапии им назначался ПОАК (предпочтительно апиксабан или ривароксабан в стандартной дозировке) в комбинации с АСК 75 мг на 45 дней, затем ПОАК отменялся, и добавлялся клопидогрел 75 мг до 6 месяцев после операции; после этого пациентам назначалась монотерапия АСК на неопределенно долгий срок. Тромбоз устройства в течение года наблюдения выявлен у 7 пациентов, значимые госпитальные осложнения возникли лишь у 0,5% пациентов. Годовой риск ишемического инсульта составил 2,6%, геморрагических инсультов у пациентов не было. Тем самым, окклюдер второго поколения продемонстрировал высокую безопасность и частоту технического успеха операции [86].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о неуклонном росте безопасности и технического успеха эндоваскулярной операции по изоляции УЛП с накоплением опыта и разработкой более совершенных окклюдеров (диаграмма 2, 3).

Диagramма 2.



Диagramма 3.



Окклюдеры типа Amplatzer используются для коррекции множества различных патологий: дефекты межпредсердной и межжелудочковой

перегородок, открытое овальное окно, открытый артериальный проток, коронаро-сердечные фистулы и другие сосудистые аномалии. В результате модификации было разработано устройство для исключения УЛП из системного кровотока – Amplatzer Cardiac Plug (АСР) (St Jude, Миннесота, США). Окклюдер представлен в 8 размерах: от 16 до 30 мм, который должен подбираться индивидуально с превышением диаметра УЛП на 10-20%. Amplatzer Amulet (Abbott Vascular, Калифорния, США) является второй генерацией Amplatzer Cardiac Plug (АСР-2), он имеет более широкий диск, более длинную талию и большее количество фиксирующих крючков. Модифицирована система доставки для большей унификации, она представлена в 2 размерах – 12 и 14 Fr. Размерная линейка самого устройства также переработана – окклюдер представлен в 8 размерах от 16 до 34 мм.

В 2003г. было проведено первое клиническое исследование окклюдера типа Amplatzer (Amplatzer septal occluder) для изоляции УЛП, в которое было включено 16 пациентов с ФП из 4 клиник [105]. 14 пациентам (87,5%) удалось провести операцию под местной анестезией. У всех пациентов была достигнута полная изоляция УЛП, однако одному из участников исследования потребовалось проведение открытой операции из-за эмболизации устройством. Остальные 15 пациентов были успешно выписаны из клиник на следующий день после вмешательства. Дальнейшие наблюдения не выявили никаких осложнений в послеоперационном периоде.

В 2011 году опубликовано исследование, объединяющее европейский опыт имплантации окклюдеров АСР [112]. 132 из 137 пациентов удалось успешно провести вмешательство (96%). У 10 пациентов (7%) развились серьезные осложнения: у 3 – ишемический инсульт, у 2 – эмболизация устройством (окклюдер был извлечен эндоваскулярным способом) и у 5 – значимый перикардальный выпот (гемоперикард).

В крупнейший регистр по устройству первого поколения АСР вошли 1047 пациентов из 22 клиник [135]. Технический успех операции составил 97,3%, а частота значимых перипроцедурных осложнений – 4,97%. За средний период наблюдения в 13 месяцев зарегистрировано 9 инсультов (0,9%), 9 ТИА (0,9%) и 63 смерти от всех причин (годовой риск 4,3%). Годовой риск ТЭО составил 2,3%, что соответствует снижению риска по сравнению с предикторным на 59,1%; годовой риск большого кровотечения, как перипроцедурного, так и в период наблюдения, составил 2,1%, что соответствует снижению риска по сравнению с предикторным на 61%. В ходе наблюдения выявлено 12 затеков более 3 мм (1,9%) и 28 случаев тромбоза устройства (4,4%), однако их взаимосвязь с риском ТЭО не установлена: ни у одного из этих пациентов не развился инсульт или ТИА [135].

В 2017 году опубликованы данные первого крупного регистра по устройству Amplatzer Amulet [94]. В него было включено 1088 пациентов с высокими рисками ТЭО и кровотечения из 61 клиники в Европе, Австралии, Израиле, Чили и Гонконге. 83% пациентов имели противопоказания к длительному приему ОАК. Технический успех изоляции УЛП достигнут у 99% пациентов, тяжелые госпитальные осложнения зарегистрированы у 3,2% пациентов, включая перикардальный выпот или тампонаду (1,2%), сосудистые осложнения (0,9%), перипроцедурный инсульт (0,2%) и летальный исход (0,2%). К моменту выписки 54,3% пациентов получали двойную антиагрегантную терапию (ДААТ), 18,9% - ОАК, 23% - монотерапию антиагрегантными препаратами, 2% - не получали антиагрегантной/антикоагулянтной терапии. По доступным данным ЧПЭхоКГ за период наблюдения в среднем $2,4 \pm 0,8$ мес. затеки в обход устройства менее 3мм зарегистрированы у 1,8% исследуемых, тромбоз устройства – у 1,5% пациентов. Конечная точка в виде ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смерти или системной эмболии после выписки из клиники, но в течение 3 месяцев достигнута у 15 пациентов (1,4%) [94].

Ключевым исследованием окклюдера Amulet стало его сравнение с окклюдером Watchman. В РКИ Amulet IDE 1878 пациентов рандомизировали в

группы окклюдеров Amulet и Watchman, соответственно [92]. Группы были сопоставимы как по частоте возникновения событий конечной точки безопасности (14,5% против 14,7%; 95% ДИ -3,42 – 3,13), так и по частоте наступления событий конечной точки эффективности (2,8% против 2,8%; 95% ДИ, -1,55 – 1,55). В группе Amulet было больше перипроцедурных осложнений (4,5% против 2,5%, ОР 1,86; 95% ДИ 1,11-3,12), однако также была выше частота технически успешных имплантаций окклюдера (98,9% против 96,8%; 95% ДИ 0,41-3,66) [92].

Дополнительным преимуществом эндоваскулярной изоляции УЛП может служить меньшая выраженность неврологического дефицита у пациентов после инсульта с имплантированными окклюдерами УЛП по сравнению с пациентами, принимающими ПОАК. По данным исследования Lee и соавт., в группе ОУЛП (1427 пациентов) произошло 19 ишемических инсультов (1,3%) и 11 ТИА (0,8%) со средним интервалом от вмешательства до ишемического события $20,1 \pm 20,2$ месяца; в группе ПОАК (858 пациентов) произошло 85 ИИ (9,9%) и 1 ТИА (0,12%) со средним интервалом от инициации терапии до события $9,9 \pm 9,8$ месяца [95]. Тяжесть неврологического дефицита по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца и через 1 год после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) была статистически значимо ниже в группе ОУЛП ($1,1 \pm 0,4$ против $2,6 \pm 0,2$, $p < 0,01$; $1,0 \pm 0,4$ против $2,5 \pm 0,2$, $p < 0,01$, соответственно). Частота инвалидизирующих инсультов среди всех ОНМК была также значимо ниже в группе ОУЛП (23,3% против 44,2%, $p = 0,049$ – через 3 месяца; 13,3% против 43,0%, $p = 0,01$ – через 1 год). Исходя из того, что пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по всем исходным клиническим характеристикам, можно предположить несколько возможных причин полученных различий. Во-первых, после исключения УЛП из системного кровотока ИИ может быть вызван тромбоемболом меньшего размера, сформированным в ЛП, на предсердной поверхности окклюдера либо в каротидном артериальном бассейне. Во-вторых, после окклюзии УЛП большая часть пациентов на момент ОНМК получала

монотерапию антиагрегантным препаратом, что обуславливает меньший риск тяжелой геморрагической трансформации по сравнению с пациентами, принимающими антикоагулянты. Дополнительными факторами, по мнению авторов, могут быть улучшенная сократимость ЛП после эндоваскулярной ОУЛП и большая эффективность транскатетерной изоляции УЛП у пациентов с высоким риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc [95].

1.5. Дополнительные хирургические факторы риска ТЭО.

Неполная окклюзия УЛП. Неполная эндотелизация окклюдера. Антитромботическая терапия при наличии дополнительных факторов риска ТЭО.

Важнейшим фактором, влияющим на эффективность профилактики ТЭО методом изоляции УЛП, является полное исключение данной полости сердца из системного кровотока. Тромбоз окклюдера является относительно редким осложнением ОУЛП, однако его наличие ассоциировано с повышенным в 4-5 раз риском ТЭО [19,52,55]. Стоит отметить, что тромбоз устройства, вероятно, является не единственным фактором, повышающим риск инсульта после ОУЛП, так как у 89% пациентов с тромбозом окклюдера не зарегистрировано тромбоэмболических событий; в то же время у большей части пациентов (88,5%), перенесших ТЭО, тромбоз устройства не был выявлен [19].

Неполная окклюзия УЛП может повышать риск тромбообразования на предсердной поверхности окклюдирующего устройства за счет турбуленции тока крови и ее стаза в остаточной полости ушка. Остаточный кровоток в УЛП отмечается у 5-32% пациентов после эндоваскулярного вмешательства [83]. Определение гемодинамической значимости затека в УЛП является сложной задачей: в различных исследованиях окклюдирующих устройств гемодинамически значимым считался затек от 1 до 5 мм [там же]. Также имеются различия в способах диагностики остаточного кровотока УЛП: по данным ЧПЭхоКГ затек определяется как поток крови по краю окклюдера, в то время как

по данным КТ сердца с контрастным усилением затек диагностируется по факту попадания контрастного вещества в УЛП.

В исследовании Nguen и соавт. у пациентов с умеренными затеками в УЛП (средний диаметр потока $2,8 \pm 1,3$ мм) частота значимых сердечно-сосудистых осложнений была втрое выше, чем у пациентов без остаточного кровотока, однако из-за небольшого количества событий, различия не были статистически значимы (12% против 4.3%, $P = 0.3$) [108]. Также имеются описания отдельных клинических случаев – у пациента 83 лет в ходе контрольного ЧПЭхоКГ исследования через 45 дней после ОУЛП выявлен незначимый (1-2 мм) затек по краю окклюдера Watchman. Антикоагулянт был отменен, пациент переведен на двойную антиагрегантную терапию. Через 3 недели у пациента развился инфаркт мозга в зоне кровоснабжения левой средней мозговой артерии. По данным ЧПЭхоКГ выявлен затек по краю устройства 3 мм и подвижный тромб 10×9 мм в УЛП [56].

Кроме того, важным аспектом снижения риска тромбообразования, связанного с окклюдером, является его эндотелизация (эндокардиализация). До завершения этого процесса непокрытый материал окклюдера остается тромбогенным, и, для нивелирования риска тромбоза, пациентам после ОУЛП рекомендована антитромботическая терапия на срок от 1 до 6 месяцев в зависимости от стратификации риска ТЭО и кровотечений. После ОУЛП устройством Watchman рекомендована антикоагулянтная терапия на 45 дней, затем двойной антиагрегантной терапией до 6 месяцев после операции с дальнейшей монотерапией АСК; после имплантации устройства АСР/Amulet рекомендована ДААТ сроком на 1-6 месяцев с дальнейшим переводом пациентов на монотерапию аспирином [75]. Эти рекомендации основаны на данных патологоанатомического исследования собак после перенесенной ОУЛП [26,124]. Через 45 дней после вмешательства предсердная поверхность окклюдера была покрыта эндотелиальными клетками, а к 90 дню область с имплантированным в устье ушка устройством была полностью покрыта эндокардом.

В реальной клинической практике у пациентов с ФП эндотелизация окклюдерирующего устройства может занимать больше времени. Косвенным признаком неполной эндотелизации окклюдера является просачивание контрастного вещества в УЛП по данным КТ сердца в отсутствие затеков по краю устройства по данным ЧПЭхоКГ. В исследовании Sivasambu и соавт. неполная эндотелизация окклюдера по данным КТ выявлена у 31% пациентов [128]. По данным исследования Granier и соавт. с применением КТ сердца с контрастированием через 10±6 месяцев после транскатетерной ОУЛП устройство остается неполностью эндотелизированным у 61% пациентов [70]. Имеются данные о неполной эндотелизации устройства у пациентов через 1,5 и 2 года после имплантации окклюдера Watchman, причем у 1 из пациентов выявлен тромбоз устройства, предположительно обусловленный неполной эндотелизацией [125]. Кроме того, тромбогенной может оставаться область крепления окклюдера к системе доставки, – в этом месте, по данным публикации отечественных авторов, через 12 месяцев после операции в ходе контрольной ЧПЭхоКГ у пациента было выявлено подвижное гипоэхогенное образование 7х7 мм при отсутствии периферических затеков, ему была продолжена антикоагулянтная терапия [7].

На основании вышеизложенного представляется актуальным выявление взаимосвязи между дополнительными потенциальными факторами риска ТЭО, такими как неполная окклюзия УЛП и неполная эндотелизация окклюдерирующего устройства, тромбозом устройства и тромбозэмболическими событиями. В связи с этим, важно оценить целесообразность изменения стандартного протокола антитромботической терапии после транскатетерной ОУЛП у пациентов с дополнительными факторами риска ТЭО. Перспективным протоколом послеоперационной терапии может стать назначение сниженных доз ПОАК пациентам без абсолютных противопоказаний к гипокоагуляции. Так, в исследовании ADRIFT назначение ривароксабана в дозировке 10 и 15 мг было ассоциировано со значимым снижением уровня лабораторных маркеров

гиперкоагуляции у пациентов с имплантированными окклюдерами УЛП по сравнению с пациентами, которым назначали ДААТ [53].

1.6. Визуализирующая диагностика УЛП до и после операции по исключению УЛП из системного кровотока.

Важнейшую роль в контексте эндоваскулярной изоляции УЛП играет выбор диагностической модальности для визуализации УЛП до, во время и после операции. Для достижения этой цели может применяться ЧПЭхоКГ, КТ/МРТ сердца с контрастированием и ангиография. На разных этапах подготовки к вмешательству, выполнения операции и послеоперационного наблюдения визуализирующая диагностика УЛП решает определенные задачи.

На этапе планирования вмешательства визуализация УЛП необходима в первую очередь для исключения тромбоза данной полости сердца, в таком случае имплантация окклюдера противопоказана до резорбции тромба. ЧПЭхоКГ является «золотым стандартом» в диагностике тромбоза УЛП, однако данный метод сопряжен с рядом ограничений. К противопоказаниям относятся различные заболевания пищевода: варикозное расширение вен пищевода, доброкачественные и злокачественные новообразования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровотечения из верхних отделов ЖКТ, воспалительные заболевания и др. Чреспищеводные манипуляции ассоциированы с дискомфортом для пациента, а в некоторых случаях выраженный рвотный рефлекс препятствует выполнению исследования. По результатам мета-анализа Yu и соавт. КТ сердца с контрастированием может стать разумной альтернативой: чувствительность и специфичность метода в диагностике тромбоза УЛП стремятся к 100%, в особенности при применении протокола отсроченной визуализации [144].

Следующей задачей при подготовке к вмешательству является выявление анатомических особенностей УЛП и проведение необходимых измерений для выбора оптимального типа и размера окклюдирующего устройства. КТ в

сравнении с ЧПЭхоКГ обладает более высокой разрешающей способностью и возможностью построения 3D-моделей, что позволяет оценивать не только анатомо-морфологические характеристики УЛП, но и расположение близлежащих структур, таких как левые легочные вены и митральный клапан. Оценка ориентации и ангуляции УЛП в корональном и сагиттальном срезах КТ помогает в выборе оптимального места для транссептальной пункции и подходящего по изгибу доставочного катетера. Благодаря 3D-моделированию можно точно определить наиболее благоприятные углы флюороскопии для будущего вмешательства. При имплантации окклюдера Watchman детектор обычно позиционируется в правую каудальную проекцию, в которой лучше визуализируются дистальные отделы УЛП. При изоляции УЛП устройством Amulet из-за наличия проксимального диска детектор чаще устанавливается в правую краниальную проекцию для лучшей визуализации проксимальных отделов УЛП. При сравнении измерений диаметра устья и глубины УЛП методами КТ с контрастированием и ЧПЭхоКГ было продемонстрировано, что размеры по данным КТ превышают таковые по данным ЧПЭхоКГ, что может способствовать оптимальному выбору размера окклюдера. [66,82]. Следует отметить, что на всех этапах, когда производятся измерения размеров УЛП, пациент должен быть достаточно гидратирован для предотвращения недооценки истинных размеров и миграции устройства [65]. Исследование Eng и соавт. показало, что применение КТ сердца с построением 3D-моделей по сравнению с двухмерной ЧПЭхоКГ при планировании операции способствовало выбору более подходящего размера устройств, снижению среднего количества использованных проводниковых катетеров и окклюдеров на 1 пациента, а также уменьшению среднего времени операции [54].

В ходе операции по исключению УЛП из системного кровотока помимо ангиографической требуется дополнительная навигация методом ЧПЭхоКГ. Это необходимо для подтверждения позиции транссептального интродьюссера относительно овальной ямки перед пункцией межпредсердной перегородки,

верификации отсутствия тромбов в УЛП и ЛП и проведения окончательных измерений линейных размеров УЛП. В соответствии с рекомендациями производителей окклюдеров, дополнительная ЧПЭхоКГ-навигация необходима для корректного проведения и позиционирования системы доставки, а также непосредственно имплантации устройства. Вместо ЧПЭхоКГ возможно применение интракардиальной эхокардиографии [20]. Перед отсоединением окклюдера от системы доставки нужно убедиться по данным флюороскопии и ЧПЭхоКГ в соответствии критериям PASS (P (position) – позиция окклюдера в устье УЛП, A (anchor) – стабильная фиксация устройства, подтвержденная в ходе теста с подтягиванием (tugtest), S (size) – степень компрессии устройства составляет от 8 до 20 %, S (seal) – окклюдер перекрывает устье УЛП и все его дольки) [142].

После эндоваскулярного вмешательства рекомендуется проведение как минимум одного визуализирующего исследования УЛП через 45-180 дней для исключения затеков и тромбоза устройства [65]. Вследствие появления данных о случаях очень позднего тромбоза окклюдера (более 12 месяцев), возможно рассмотреть проведение дополнительных исследований [19]. На основании этих данных принимается решение о выборе дальнейшей схемы антитромботической терапии, что может значительно повлиять как на эффективность, так и на безопасность интервенционного подхода. Потенциальным преимуществом КТ является возможность выявлять неполную эндотелизацию устройства, рассматриваемую как дополнительный фактор риска тромбообразования.

К настоящему моменту в Российской Федерации основным методом визуализации УЛП является ЧПЭхоКГ. Учитывая вышеизложенное, представляется актуальной оценка потенциальной пользы применения КТ сердца с контрастным усилением для пред- и послеоперационной визуализации ушка левого предсердия.

1.7. Качество жизни больных с ФП.

Качество жизни (КЖ) является одним из основных критериев в выборе способов и схем лечения различных заболеваний. Это является особенно актуальным для больных с ФП, так как качество жизни более чем 60% пациентов значительно снижено [75]. Согласно российским рекомендациям, лечение пациентов с ФП должно быть направлено на улучшение КЖ и профилактику ТЭО [2].

Качество жизни оценивается по специально разработанным опросникам и шкалам. Для оценки симптомов, связанных с ФП рекомендуется использовать модифицированную шкалу EHRA [2]. Также существует шкала оценки КЖ больных с ФП AFEQT. Однако наиболее часто используемым является высоковалидный неспецифический опросник SF-36.

В ряде работ было продемонстрировано, что стратегии, направленные на контроль ритма, в том числе хирургические, положительно влияют на КЖ [3,15]. В работе Комар и соавт. было выявлено, что КЖ по данным опросника SF-36 улучшается в течение года после чрескожной ОУЛП [89]. По материалам исследования PROTECT AF было проведено сравнение КЖ больных после ОУЛП устройством Watchman и принимающих варфарин. По результатам заполнения сокращенной версии опросника SF, SF-12, улучшение качества жизни было отмечено у большего количества больных в интервенционной группе, чем в группе консервативной терапии [21].

Однако к настоящему моменту не проводилось клинических исследований, сопоставляющих по результатам опросника SF-36 качество жизни больных ФП после ОУЛП и больных, принимающих ПОАК. Ввиду актуальности этих данных при выборе способа профилактики ТЭО, такое сравнение представляется целесообразным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Многоцентровое исследование проводилось в течение 2013-2022 гг. на базе трех центров: ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ, Ивановское ш., д. 3, Москва; ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Будайская ул., д. 2, Москва; ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Оренбургский тракт, 138, Казань. Исследование выполнено в соответствии с международными требованиями этического комитета ВОЗ, стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинской Декларации.

Пациенты с ФП с высоким риском ТЭО и умеренным либо высоким риском геморрагических осложнений, включенные в исследование, вошли в 2 сравниваемые группы.

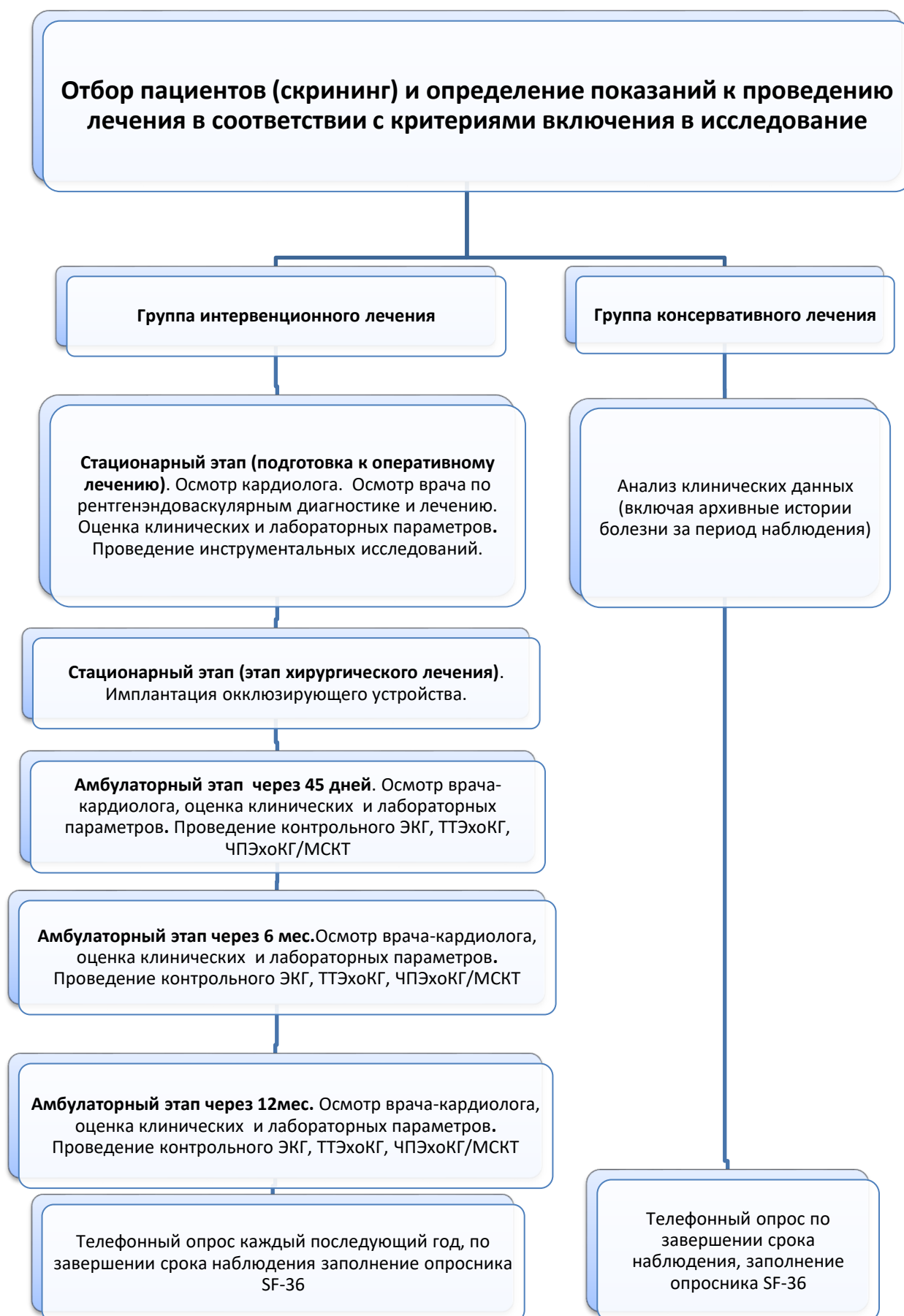
Первую группу составили пациенты, которым с целью профилактики ТЭО и кровотечений, обусловленных приемом ОАК, было проведено оперативное вмешательство по исключению УЛП из системного кровотока. Кроме того, в группу интервенционного лечения вошли пациенты, которые отказались от длительного приема антикоагулянтных препаратов, а также пациенты, у которых консервативная терапия была неэффективна (рецидивирующий тромбоз УЛП на фоне различных схем антикоагулянтной терапии).

Вторую группу составили пациенты с неклапанной ФП, которым была назначена терапия прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), сопоставимые по полу, возрасту, тромбоэмболическому и геморрагическому риску с пациентами интервенционной группы.

В интервенционной группе исследование включало в себя 1 стационарный этап и 4 амбулаторных (скрининг и послеоперационное наблюдение через 45-90 дней, через 6 и/или 12 мес). Далее наблюдение за пациентами осуществлялось

посредством телефонного опроса либо очных визитов каждый год. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования.



2.1.1 Параметры, которые оценивались в ходе исследования:

- клиническое состояние пациента, оценка событий первичной и вторичной конечных точек эффективности и безопасности
- данные лабораторного обследования (ОАК, биохимический скрининг, коагулограмма)
- данные инструментальных методов исследования (ЭКГ, ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ, МСКТ сердца)
- уровень качества жизни по завершении срока наблюдения (опросник SF-36)

Во время каждого визита пациентов спрашивали о возникновении событий конечной точки, всех других изменениях в клиническом статусе, госпитализации или другом обращении за медицинской помощью, а также о смене лекарств.

Поскольку конечные точки эффективности и безопасности в группах консервативного и оперативного лечения кардинально отличаются, а также в группе оперативного лечения присутствуют свойственные только ей события – осложнения, связанные с процедурой, было принято решение сформировать композитную первичную конечную точку эффективности и безопасности. Ее компонентами стали:

1. Инсульт (ишемический, геморрагический)/ТИА
2. Системная эмболия
3. Клинически значимое кровотечение
4. Значимое осложнение, связанное с вмешательством
5. Сердечно-сосудистая смерть.

Ишемический/геморрагический инсульт и ТИА определялись в соответствии общепринятыми критериями и должны быть подтверждены выпиской из истории болезни лечебного учреждения.

Системная эмболия определялась как острая окклюзия артерий большого круга кровообращения за исключением артерий, участвующих в кровоснабжении головного мозга.

Клинически значимое кровотечение включало большие и небольшие клинически значимые кровотечения в соответствии с критериями Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH). Большое кровотечение должно соответствовать следующим критериям: снижение уровня гемоглобина $\geq 2,0$ г/дл в течение 24 часов или переливание ≥ 2 единиц эритроцитарной массы/цельной крови или кровотечение в критической области (внутричерепное, интраспинальное, внутриглазное, перикардальное, внутримышечное с синдромом компартмента, забрюшинное или внутрисуставное) или фатальное кровотечение. Клинически значимое небольшое кровотечение определяется как кровотечение, требующее госпитализации или оперативного вмешательства, но не соответствующее критериям большого кровотечения.

Осложнения, связанные с вмешательством, включали:

1. Гемоперикард, требующий дренирования или хирургического вмешательства
2. Кровотечение, связанное с вмешательством (сосудистым доступом), требующее хирургического лечения или переливания крови/эритроцитарной массы
3. Миграция устройства/эмболизация устройством
4. Перипроцедурное тромбоемболическое осложнение
5. Иные осложнения, связанные с вмешательством по окклюзии УЛП.

Вторичные конечные точки представлены как компонентами первичной конечной точки, так и дополнительными компонентами, такими как смерть от всех причин и смерть, связанная с процедурой.

Отдельно оценивались события, которые потенциально могут иметь клиническое значение, а также корреляция их наличия с риском ТЭО:

1. тромбоз устройства, верифицированный с помощью ЧПЭхоКГ/МСКТ, которое проводили во время контрольных визитов через 45 и 180 и/или 365 дней
2. наличие остаточного кровотока в УЛП интраоперационно, через 45, 180 и/или 365 дней после процедуры, подтвержденное при помощи ЧПЭхоКГ/МСКТ.

2.1.2 Данные, регистрируемые в карте клинического исследования:

-паспортные данные, контакты (пациента и его родственников)

-клинический диагноз

-уровень качества жизни по опроснику SF-36

-выписной эпикриз, включающий протокол операции, данные лабораторного и инструментального обследования

-дневники амбулаторных визитов с данными лабораторного и инструментального обследования.

2.1.3 Этапы исследования

Для группы хирургического лечения этапы исследования включали в себя:

-скрининг пациентов согласно критериям включения/исключения из исследования

-проведение лабораторного и инструментального обследования для подготовки к оперативному лечению

-имплантация окклюдизирующего устройства

- наблюдение на 45 день, через 6 и/или 12 мес

- телефонные опросы каждый последующий год.

Для группы хирургического лечения скрининг включал в себя сбор анамнеза, анализ медицинской документации, объективный осмотр пациентов, проведение ЭКГ, ТТЭхоКГ. Далее пациент подписывал информированное согласие участвующего в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом.

В предоперационном периоде всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включающее ОАК, биохимический скрининг, коагулограмму, ТТЭхоКГ, дуплексное сканирование вен нижних конечностей, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ЧПЭхоКГ/МСКТ для исключения тромбоза УЛП и планирования вмешательства.

Вмешательства выполнялись в условиях рентгеноперационной как под общим наркозом, так и под местной анестезией с умеренной седацией.

Все пациенты были выписаны в течение недели после оперативного вмешательства. Далее наблюдение за пациентами осуществлялось на амбулаторных визитах через 45 дней, через 6 и/или 12 мес. Всем пациентам проводился лабораторный контроль, включая ОАК, биохимический скрининг, коагулограмму, ЭКГ, ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ/МСКТ сердца. Дальнейшее наблюдение и оценка состояния здоровья пациентов проводилась по телефонной связи или путем амбулаторного консультирования.

Группа консервативного лечения была набрана путем отбора из 150 пациентов по клинической базе, прошедших госпитальное лечение с 2013 по 2021 год. В группу консервативного лечения было включено 55 пациентов, сопоставимых с группой оперативного лечения по риску тромбоэмболических и геморрагических осложнений по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED и сроку наблюдения. Оценка состояния пациентов, схемы консервативного лечения и ее изменений, а также произошедших в течение периода наблюдения клинических событий производилась путем телефонного опроса и анализа архивных данных.

Суммарный медианный срок наблюдения группы хирургического лечения составил 3,70 [1,92; 7,61] года, консервативной группы – 4,90 [1,86; 6,87] года ($p=0.827$).

2.2 Отбор пациентов для клинического исследования

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет
- наличие пароксизмальной/персистирующей/постоянной формы неклапанной ФП в анамнезе
- высокий риск тромбоземболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc
- высокий или умеренный риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

- наличие тромба в ЛП/УЛП
- невозможность приема антикоагулянтов/антиагрегантов
- поражение клапанного аппарата сердца/наличие механического протеза клапана
- фракция выброса левого желудочка менее 30%
- гемодинамически значимый стеноз сонных артерий
- сопутствующие заболевания, требующие определенного режима антикоагулянтной терапии
- клинически значимое кровотечение/ТЭО/иное острое осложнение в течение последних 30 дней.

2.3 Клиническая характеристика пациентов.

В исследование было включено 108 пациентов, 53 – в интервенционную группу и 55 – в консервативную группу.

Средний возраст пациентов составил $63,55 \pm 9,85$ лет. Из всех пациентов мужчин было 58,33 % (n=63), женщин – 41,67% (n=45). Средний возраст женщин составил $67,71 \pm 8,87$ лет, средний возраст мужчин - $60,57 \pm 9,43$ лет. Постоянная форма ФП регистрировалась у 51 (47,22%) пациента, пароксизмальная – у 43 (39,82%) и персистирующая – у 14 (12,96%) пациентов. Средний риск тромбоэмболических событий у всех участников исследования по шкале CHA2DS2-VASc составил $3,85 \pm 1,24$, а средний риск кровотечений по шкале HAS-BLED - $2,69 \pm 0,85$.

Клиническая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 7.

Таблица 7.

Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, (%)

Группы исследования	Интервенционная	Консервативная	p
Количество пациентов	N=53	N=55	
Пол, М/Ж	32/21	31/24	0,700
Возраст, лет, M±SD	$62,66 \pm 10,07$	$64,4 \pm 9,56$	0,360
Форма ФП:			
Пароксизмальная, n (%)	19 (35,85)	24 (43,64)	0,437
Персистирующая, n (%)	6 (11,32)	8 (14,54)	0,776
Постоянная, n (%)	28 (52,83)	23 (41,82)	0,335
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)	12(22,64)	10(18,18)	0,637
Артериальная гипертензия, n (%)	47(88,68)	49(89,1)	1,000
ИМ в анамнезе, n (%)	9(16,98)	11(20)	0,806
СД, n (%)	14 (26,4)	16 (29,1)	0,831
ХСН, n (%)	21 (39,62)	24 (43,64)	0,700

ХБП 3 и выше, n (%)	11(20,75)	11 (20)	1,000
Кровотечения в анамнезе Клинически значимые, n (%)	8 (15,09)	7 (12,73)	0,786
<i>Большие</i> , n (%)	2 (3,77)	2 (3,64)	1,000
<i>Малые</i> , n (%)	6 (11,32)	5 (9,09)	0,759
Клинически незначимые, n (%)	13 (24,53)	15 (27,27)	0,828
Среднее значение показателя CHA2DS2VASc, M±SD	3,91±1,34	3,80 ± 1,13	0,645
Среднее значение показателя HAS-BLED, M±SD	2,74± 0,91	2,64±0,77	0,538

Из таблицы видно, что в обеих группах были коморбидные пациенты: отмечена высокая частота АГ, СД, ХСН. Пациенты были сопоставимы по форме ФП и имели сопоставимо высокий риск ТЭО (более 3 по шкале CHA2DS2VASc, $p=0,645$). Следует отметить, что в группу интервенционного лечения включались пациенты, отказывающиеся от длительной антикоагулянтной терапии, в т.ч. с умеренным риском кровотечений, а также пациенты с неэффективностью консервативной терапии (тромбоз УЛП на фоне приема ОАК), в т.ч. с низким риском кровотечений. Этим обусловлен средний риск кровотечения менее 3 баллов по шкале HAS-BLED, тем не менее, риск кровотечений был сопоставим в сравниваемых группах ($p=0.538$). В 1 группе было незначимо больше пациентов, перенесших ОНМК/ТИА: 12 (22,64%) против 10(18,18%) ($p=0,637$), однако в ней было меньше пациентов, перенесших ИМ 9 (16,98%) против 11 (20%) ($p=0,806$). В консервативной группе статистически незначимо чаще встречались пациенты с СД и ХСН (16 (29,1%) против 14 (26,4%), $p=0,831$; 24 (43,64%) против 21 (39,62%), $p=0,700$, соответственно). Таким образом, в сравниваемые группы

вошли пациенты, сопоставимые по всем основным клиническим характеристикам.

2.4 Методы диагностики, используемые в работе.

На этапе скрининга, стационарном этапе и в течение всех контрольных визитов пациентам группы хирургического лечения проводился сбор анамнеза, физикальное обследование, выполнялись лабораторные и инструментальные исследования. Пациентам группы консервативного лечения в ходе первичной госпитализации и в периоде наблюдения выполнялся аналогичный спектр диагностических процедур. В группе хирургического лечения дополнительно проводилось визуализирующее исследование УЛП с помощью ЧПЭхоКГ или МСКТ как перед операцией с целью оценки анатомических особенностей ЛП/УЛП и планирования вмешательства, так и после ОУЛП для контроля позиции устройства и верификации отсутствия тромбоза на поверхности окклюдера.

2.4.1 Лабораторные методы исследования

В ходе лабораторной диагностики всем пациентам выполнялись клинический (общий) анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма и исследование уровня Д-димера. Взятие образцов крови производилось натошак, из локтевой вены одноразовой иглой в вакуумную пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту.

2.4.2 Электрокардиографическое исследование.

Электрокардиографическое исследование выполнялось в 12 отведениях, положение пациента – лежа на спине. Кожа в зоне наложения электродов обрабатывалась токопроводящим гелем. В ходе регистрации ЭКГ оценивался ритм, частота сердечных сокращений, интервалы P-Q, Q-T, комплекс QRS.

2.4.3 Трансторакальная Эхо-КГ.

Трансторакальная эхокардиография проводилась в положении пациента лежа на левом боку и на спине в М- и В-режимах с использованием стандартных доступов: супрастернального, левого и правого парастернальных, верхушечного и эпигастрального. В ходе исследования оценивались размеры камер сердца, определялась фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), систолическое давление в легочной артерии, оценивались морфофункциональные характеристики клапанного аппарата сердца, отсутствие или наличие выпота в полости перикарда.

2.4.4 Визуализирующая диагностика УЛП.

Визуализация УЛП необходима как на этапе отбора и подготовки пациентов к операции, так и для послеоперационного контроля.

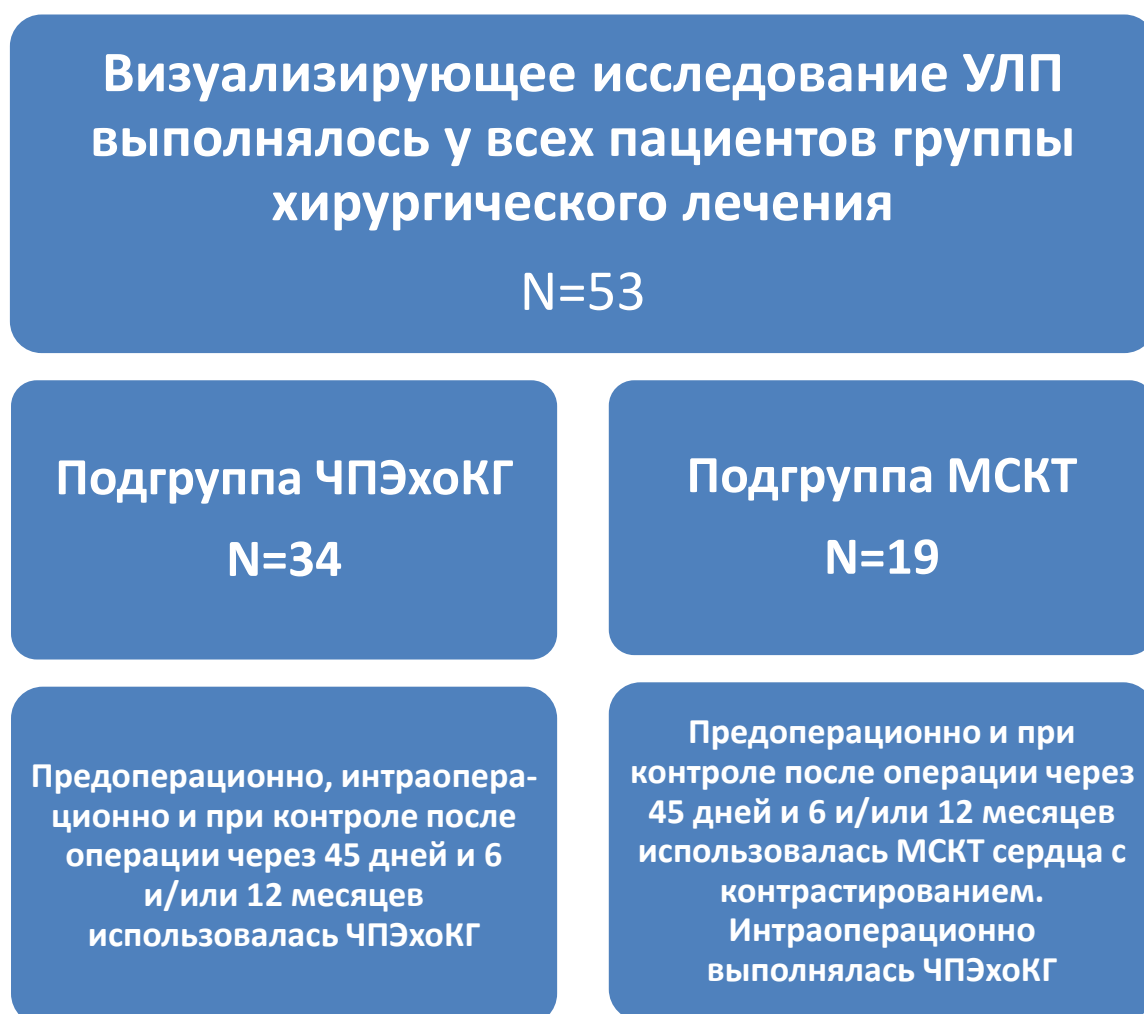
Перед операцией визуализация УЛП может быть выполнена с помощью ЧПЭхоКГ или МСКТ сердца с контрастированием. Данное исследование необходимо для исключения тромбоза УЛП/ЛП и планирования операции, в т.ч. для предварительного выбора типа и размера окклюдерирующего устройства.

Интраоперационно кроме флюороскопической навигации дополнительная визуализация необходима для выбора оптимального места транссептальной пункции, верификации отсутствия тромба в ЛП/УЛП, измерения размеров УЛП и выбора подходящего по типу и размеру окклюдера, а также для подтверждения оптимальной позиции и компрессии устройства, отсутствия затеков в УЛП. Рутинно с этой целью применяется ЧПЭхоКГ.

Послеоперационный контроль с визуализацией УЛП необходим для подтверждения позиции устройства, исключения затеков в УЛП и тромбоза предсердной поверхности окклюдера. В данном случае возможно использование как ЧПЭхоКГ, так и МСКТ.

В данном исследовании с целью определения возможностей МСКТ в предоперационном планировании вмешательства и послеоперационном контроле было проведено подразделение пациентов хирургической группы на 2 подгруппы – ЧПЭхоКГ и МСКТ. Всем пациентам перед визуализирующим исследованием назначалась инфузионная терапия для обеспечения достаточной гидратации и предотвращения недооценки истинных размеров УЛП. В подгруппе МСКТ перед операцией выполнялась МСКТ сердца с контрастированием, ЧПЭхоКГ выполнялась непосредственно перед вмешательством на операционном столе, и таким образом, была совмещена с интраоперационной. После вмешательства через 45 дней, 6 и/или 12 месяцев для контроля также выполнялась МСКТ с контрастным усилением.

Рисунок 2. Схема разделения пациентов на подгруппы по методу визуализации УЛП.



2.4.4.1 Чреспищеводная эхокардиография

Исследование выполнялось 34/53 (64,15%) пациентам на этапе предоперационного обследования, всем пациентам интраоперационно, 32/51 (62,75%) пациентам через 45 дней с момента имплантации окклюдера (2 пациентам в результате интраоперационного тромбоза устройство было извлечено, они не продолжили участия в исследовании), 25/44 (56,82%) пациентам через 3-6 месяцев и 18/37 (48,65%) пациентам через 12 мес.

ЧПЭхоКГ проводилась с использованием чреспищеводного датчика, введенного в пищевод на глубину 35-40 см. Исследование проводилось в двухмерном режиме, размеры и анатомические особенности УЛП оценивались в 4 положениях датчика: 0, 45, 90 и 135 градусов.

Дополнительно оценивалось наличие или отсутствие «эффекта спонтанного контрастирования». Для измерения скорости кровотока в ушке ЛП применялся метод доплерографии. Снижение скорости кровотока УЛП и наличие эффекта спонтанного контрастирования не являлись противопоказанием для вмешательства. Их роль в контексте операции по исключению УЛП из системного кровотока убедительно не доказана, однако предыдущие исследования подтверждают взаимосвязь данных феноменов с морфологическими особенностями ЛП и УЛП. [62]

До имплантации окклюдера основными критериями оценки ушка левого предсердия являлись: диаметр устья ушка левого предсердия (наибольшее значение в любой из проекций) и длина основной доли УЛП.

После имплантации окклюдера на 45 день, через 6 и 12 месяцев проводилась контрольная оценка результатов вмешательства (отсутствие или наличие тромботических масс на поверхности окклюдера, нет ли смещения устройства, наличие или отсутствие остаточного кровотока в ушке левого предсердия, измеряемое в миллиметрах).

2.4.4.2 Мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием.

МСКТ сердца с контрастированием проводилось 19/53 (35,85%) пациентам на предоперационном этапе (не более чем за 3 месяца до имплантации окклюдера), 19/51 (37,25%) пациентам через 45 дней после операции, 19/44 (43,18%) пациентам через 3-6 месяцев и 19/37 (51,35%) пациентам через 12 месяцев после вмешательства.

Томографическое исследование сердца проводилось на аппарате Canon Aquilion One TSX-301C со следующими параметрами сканирования: толщина среза 1 мм, сила тока 200мА, напряжение тока 120kV. Внутривенное контрастирование осуществлялось с использованием йодсодержащего контрастного препарата (йогексол) с удельным содержанием йода 350 мг/мл. В зависимости от массы тела пациента в локтевую вену вводилось от 70 до 100 мл контрастного препарата со скоростью введения 4-5 мл/сек. Исследование сердца выполнялось с ретроспективной кардиосинхронизацией и получением всех фаз сердечного цикла с шагом в 5% (от 0 до 90) с реконструкцией в мягкотканном окне. По результатам анализа полученных данных оценивались следующие параметры: наибольший диаметр устья УЛП, длина основной доли ушка левого предсердия, определяемая как наибольшее расстояние от его устья до наиболее удаленной точки основной доли, форма строения УЛП. Также определялось расположение близлежащих анатомических структур, в частности легочных вен, огибающей артерии и митрального клапана. Для исключения тромбоза УЛП в некоторых случаях использовалась задержка 60 секунд при получении изображения.

2.4.4.3 Ангиография ушка левого предсердия.

Ангиографическое исследование УЛП выполнялось всем пациентам интраоперационно. Основными критериями оценки ушка левого предсердия являлись наибольший диаметр устья УЛП и наибольшая длина УЛП в одной из

проекций, рекомендованных производителем устройства (AP, RAO CAUD, RAO CRAN).

2.5 Техника проведения окклюзии УЛП.

Чрескожная окклюзия УЛП пациентам, вошедшим в интервенционную группу, выполнялась с помощью устройств Watchman/Watchman Flx (Boston Scientific, Массачусетс, США), Angioline (НПК Ангиолайн, Новосибирская обл., Российская Федерация) и Amulet (Abbott Vascular, Калифорния, США).

Окклюдер Watchman представляет собой самораскрывающуюся нитиноловую конструкцию с пористой мембраной из политетрафторэтилена, доступную в 5 размерах (21, 24, 27, 30, 33 мм). Устройство второго поколения Watchman FLX имеет более широкий размерный ряд (20, 24, 27, 31 и 35 мм).

Окклюдер Ангиолайн конструктивно схож с окклюдером Watchman и представлен нитиноловым каркасом с мембраной из полиамида. Размерный ряд также включает пять размеров (21, 24, 27, 30, 33 мм).

Самораскрывающийся окклюдер Amulet (Amplatzer Cardiac Plug-2) является нитиноловой конструкцией, состоящей из основной доли и диска, соединенных талией по центру, и представлен в 8 размерах (16, 18, 20, 22, 25, 28, 31 и 34 мм).

Принимая во внимание анатомическую вариативность УЛП, для предотвращения формирования затеков целевая степень компрессии, т.е. превышение размера устройства над диаметром устья УЛП, составляет 8–20 % [142].

Техника вмешательства принципиально не отличалась в зависимости от типа устройства. Все вмешательства выполнялись в условиях рентгеноперационной под общим наркозом или седацией. Под местной анестезией проводилась пункция правой бедренной вены с установкой интродьюсера и заведением проводника в верхнюю полую вену, при необходимости с использованием диагностического катетера. Затем интродьюссер заменялся на интродьюсер SL0/SL1 St. Jude Medical. Под рентген- и

чреспищеводным эхокардиографическим контролем производилась пункция межпредсердной перегородки транссептальной иглой BRK-1 St. Jude Medical. После успешной пункции МПП проводилась гепаринизация пациента с целевым значением АСТ 250-350 секунд. Проводник заводился в верхнюю левую легочную вену, затем по нему заводили интродьюсер в полость ЛП. Катетер PigTail 6Fr проводился в УЛП и выполнялось контрастирование в различных проекциях (AP, RAO30CAUD20, RAO30CRAN20). Затем интродьюсер заменялся на систему доставки устройства по проводнику 0.035`, заведенному в левую верхнюю легочную вену. Имплантация окклюдера производилась в соответствии с рекомендациями производителя в одной из проекций, выбранной хирургом. После раскрытия устройства выполнялся тест с подтягиванием (tug-тест), подтверждающий устойчивое положение окклюдера в устье УЛП. После эхокардиографического подтверждения адекватной позиции, компрессии устройства и исключения значимых (более 5 мм) затеков система доставки отсоединялась и удалялась. В соответствии с общепринятыми критериями, наличие затека менее 5 мм считалось допустимым. На место пункции накладывалась стерильная давящая повязка на 24 часа, после чего пациент активизировался в пределах лечебного учреждения.

2.6 Антитромботическая терапия в группах интервенционного и консервативного лечения.

Антитромботическая терапия в интервенционной группе до, во время и после вмешательства назначалась в соответствии с рекомендациями европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП и консенсусом экспертов EHRA/EAPCI (Европейская Ассоциация Ритма Сердца/Европейская Ассоциация по Чрескожным Сердечно-сосудистым Вмешательствам) по катетерным методикам окклюзии УЛП [65,75]. Вне зависимости от типа устройства всем пациентам назначалась АСК в нагрузочной дозе (300-500мг) по меньшей мере за 1 день до операции, если пациент не принимал АСК ранее. Продолжать прием АСК в дозировке 75-150мг рекомендуется неопределенно долго. Как указано ранее, все

вмешательства проводились в условиях адекватной гепаринизации пациента после пункции МПП с целевым значением АСТ 250-350 секунд.

Пациентам с имплантированными окклюдерами Watchman/Ангиолайн рутинно в послеоперационном периоде на 45 дней назначался варфарин с целевым значением МНО 2-3 либо, для сохранения приверженности терапии, ПОАК, назначавшийся пациентам ранее, в стандартной дозировке. Затем, после подтверждения отсутствия значимых (более 5мм) затеков в ходе контрольного исследования, антикоагулянт заменялся на клопидогрел в дозировке 75мг в комбинации с АСК 75-150мг на срок до 6 месяцев. После отмены клопидогрела пациенты оставались на монотерапии АСК. Пациентам высокого риска кровотечения либо пациентам, которым противопоказано назначение ОАК, могла назначаться ДААТ (клопидогрел 75мг + АСК 75-150мг) сроком на 1-6 месяцев в зависимости от факторов риска. Следует отметить, что вследствие отсутствия единых рекомендаций по срокам и схемам антитромботической терапии после ОУЛП, решение о назначении определенного режима антикоагулянтной/антиагрегантной терапии принимается лечащим врачом на основании персонализированного подхода с учетом факторов риска ТЭО и кровотечения и особенностей вмешательства. При этом, в соответствии с данными исследования EWOLUTION, возможно применение более щадящих схем у пациентов с высоким риском кровотечений вплоть до полного отказа от какой-либо антитромботической терапии без существенного повышения риска ТЭО [35].

Пациентам с имплантированными окклюдерами Amulet назначалась ДААТ (клопидогрел 75мг + АСК 75-150мг) сроком на 1-6 месяцев в зависимости от факторов риска ТЭО и кровотечений.

Некоторым пациентам с дополнительными локальными факторами риска ТЭО, такими как наличие гемодинамически незначимых периферических затеков в УЛП (2-5 мм), неполная эндотелизация устройства (наличие затека в УЛП через мембрану устройства по данным МСКТ) или снижение скорости кровотока в ЛП, по решению лечащего врача назначалась терапия ПОАК в низкой дозе (апиксабан

2,5мг два раза в сутки либо ривароксабан 5-15 мг в сутки, либо дабигатран 75 мг два раза в сутки) на более длительный срок (3-12 месяцев).

Схема назначения анти тромботической терапии в группе хирургического лечения представлена в таблице 8.

Таблица 8.

Распределение пациентов в зависимости от назначенной схемы анти тромботической терапии в группе хирургического лечения, (%)

Терапия первые 45 дней	N (%)
Варфарин (МНО 2-3) + АСК 75-150мг	14 (27,45)
ПОАК + АСК 75-150 мг	24 (47,06)
ПОАК + АСК 75-150 мг + клопидогрел 75мг	3 (5,8)
ДААТ (клопидогрел 75 мг + АСК 75-150мг)	9 (17,65)
НМГ + АСК 100мг	1 (1,96)
Терапия 45 день – 6 месяцев	
ДААТ (клопидогрел 75 мг + АСК 75-150мг)	37 (72,55)
ПОАК в низкой дозе + АСК 75-150мг	5 (9,8)
Варфарин + АСК 75-150мг	4 (7,84)
Монотерапия АСК 75-150мг	5 (9,8)
Терапия после 6 месяцев	
ДААТ (клопидогрел 75 мг + АСК 75-150мг)	4 (7,84)
Монотерапия АСК 75-150мг	43 (84,31)
ПОАК в низкой дозе + АСК 75-150мг	2 (3,92)
НМГ + АСК 100мг	2 (3,92)

В случае возникновения показаний к иному режиму антитромботической терапии после ОУЛП, в частности, после выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), применялась рекомендованная Европейским обществом кардиологов схема терапии для пациентов без ФП, поскольку пациенты после ОУЛП в отдаленном периоде не имеют показаний к приему антикоагулянтов: после ЧКВ пациентам в дополнение к АСК назначался клопидогрел 75мг на 3-12 месяцев в зависимости от показаний к выполненной реваскуляризации (острый коронарный синдром или плановое вмешательство) и факторов риска кровотечения.

В группе консервативной терапии всем пациентам была назначена антикоагулянтная терапия либо комбинация антикоагулянтной и антитромботической терапии после коронарного вмешательства: на момент включения в исследование 4 пациента (7,27%) принимали тройную терапию (ПОАК + АСК 75-150мг + клопидогрел 75мг), 5 (9,09%) – двойную терапию (ПОАК + клопидогрел 75мг) и 46 пациентов (83,64%) монотерапию ПОАК. После стентирования коронарных артерий через 1- 4 недели пациенты переводились с тройной на двойную терапию: клопидогрел 75 мг + ПОАК, а через 6-12 месяцев на монотерапию ПОАК.

Антитромботическая и антикоагулянтная терапия в группе консервативного лечения на момент включения в исследование представлена в таблице 9.

Таблица 9.

Распределение пациентов в зависимости от разновидности антитромботической и антикоагулянтной терапии в группе консервативного лечения на момент включения в исследование, (%)

Вид терапии	n (%)
Дабигатрана этексилат	7 (12,73)
<i>110 мг два раза в день</i>	3 (5,45)

<i>150 мг два раза в день</i>	4 (7,27)
Ривароксабан	20 (36,36)
<i>20 мг в день</i>	11 (20)
<i>15 мг в день</i>	7 (12,73)
<i>10 мг в день</i>	2 (3,64)
Апиксабан	19 (34,55)
<i>5 мг два раза в день</i>	16 (29,09)
<i>2,5 мг два раза в день</i>	3 (5,45)
Тройная терапия (ПОАК + АСК 75-150мг + клопидогрел 75мг)	4 (7,27)
Двойная терапия (ПОАК + клопидогрел 75мг)	5 (9,09)

В ходе опросов в течение периода наблюдения было выяснено, что 16 (29,09%) пациентов самостоятельно либо заменили прием антикоагулянтов на монотерапию аспирином, либо изменили дозировку на меньшую. (Таблица 10).

Таблица 10.

Распределение пациентов в зависимости от изменения схемы антитромботической терапии в группе консервативного лечения, (%)

Количество пациентов, n (%) (N=16)	Терапия исходно	Терапия после замены	Причина
5 (31,25)	ПОАК	АСК	Высокая стоимость
2 (12,5)	Ривароксабан 20 мг	АСК 75-100 мг	
1 (6,25)	Дабигатран 150 мг 2 раза в день	АСК 75-100 мг	
2 (12,5)	Апиксабан 5 мг	АСК 75-100 мг	

	два раза в день		
4 (25) 1 (6,25) 1 (6,25) 2 (12,5)	Дабигатран 150 мг 2 раза Ривароксабан 20 мг Апиксабан 5 мг два раза в день	АСК 75 мг Ривароксабан 15 мг Апиксабан 2,5 мг два раза в день	Гематомы
2(12,5) 1 (6,25) 1 (6,25)	Дабигатран 150 мг 2 раза в день Ривароксабан 15 мг	Апиксабан 2, 5 мг 2 раза в день АСК 100 мг	Кровотечение
1 (6,25)	Ривароксабан 20 мг	АСК 100 мг	Непереносимость препарата
4 (25) 2 (12,5) 1 (6,25) 1 (6,25)	ПОАК Ривароксабан 20 мг Дабигатран 150 мг 2 раза в день Апиксабан 5 мг два раза в день	АСК АСК 75-100 мг АСК 75-100 мг АСК 75-100 мг	Боязнь побочных эффектов

2.7 Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни в обеих группах использовался неспецифический опросник качества жизни SF-36. Пациенты заполняли опросник в 2022 г в ходе амбулаторного визита либо плановой госпитализации, либо путем телефонного опроса.

Данный опросник состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал:

1. физическое функционирование (Physical Functioning - PF);
2. ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP);
3. интенсивность боли (Bodily pain - BP);
4. общее состояние здоровья (General Health - GH);
5. жизненная активность (Vitality - VT);
6. социальное функционирование (Social Functioning - SF);
7. ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional - RE);
8. психическое здоровье (Mental Health - MH).

Показатели каждой шкалы ранжированы от 0 до 100, где 100 представляет собой полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

2.8 Методы статистической обработки результатов.

Перед проведением статистического анализа данных информация, содержащаяся в формах первичной документации, вручную вводилась в компьютерную базу данных. После этого была проведена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества, были исправлены.

В статистическом анализе данных производились межгрупповые сравнения количественных непрерывных и категориальных признаков и внутригрупповые сравнения непрерывных признаков. Для оценки нормальности распределения непрерывных признаков использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, причем приоритет отдавался последнему критерию в силу его большей статистической мощности при оценке нормальности распределения значений в группах малого размера. При описании нормально распределенных непрерывных признаков использовалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). При описании непрерывных признаков с распределением, отличным от нормального, использовалась медиана (Med) с верхним и нижним квартилем ($Q1;Q3$).

При проведении межгрупповых сравнений параметрически распределенных непрерывных признаков использовались t -критерии для независимых выборок с равными или неравными дисперсиями и критерий Манна-Уитни (U -критерий) для сравнения непараметрически распределенных непрерывных признаков. Для оценки связи фактора с наступлением события в зависимости от времени использовали метод Каплана-Мейера и лог-ранк критерий Мантеля-Кокса.

Для внутригрупповых сравнений параметрически распределенных непрерывных признаков применялся t -критерий для зависимых групп. Категориальные признаки отражались в процентах. Сравнительный анализ изучаемых групп по качественным признакам включал построение таблиц

сопряженности с поиском статистически значимых различий по критерию хи-квадрат, а в случае нарушения условия его применимости – по точному критерию Фишера. При оценке изменения качественных признаков в динамике использовался критерий Мак-Немара.

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Статистический анализ данных проводился на однофакторном уровне с применением пакета программ SPSS Statistics v.27 (Чикаго, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1 Группа оперативного лечения: характеристики имплантации окклюдеров УЛП.

Всем 53 пациентам, отобраным в группу хирургического лечения, была проведена транскатетерная имплантация окклюдера УЛП. У двух пациентов в ходе интраоперационного контроля, несмотря на адекватную гепаринизацию (целевое АСТ >250 сек.) и своевременное назначение нагрузочной дозы АСК до операции, возник тромбоз окклюдирующего устройства (1 – окклюдер Watchman 21 мм, 1 – окклюдер Ангиолайн 21 мм), и окклюдер был удален. В виду отсутствия технических сложностей при выполнении вмешательства, тромбоз устройства был расценен как следствие локального гиперкоагуляционного статуса. Эти пациенты не принимали дальнейшего участия в исследовании.

Таким образом, в группе оперативного лечения успешно проведена 51 операция по имплантации окклюдирующих устройств. Средний размер окклюдирующего устройства составил $24,81 \pm 3,34$ мм, среднее время оперативного вмешательства – $63,21 \pm 21,04$ минуты. В ходе оперативного вмешательства у 8 пациентов возникла необходимость реимплантации окклюдирующего устройства из-за неоптимальной позиции окклюдера в УЛП после его раскрытия. Замен окклюдеров из-за неверного подбора типа и размера устройств выполнено не было.

Подробная характеристика аспектов вмешательства представлена в таблице 11.

Интраоперационные характеристики имплантации окклюдеров, (%)

Характеристика	Показатель N=53
Средняя продолжительность операции, мин	63,21 ± 21,04
Интраоперационный тромбоз устройства, n (%)	2 (3,8)
Реимплантация устройства, n (%)	8 (15,1)

3.1.1 Оценка значимости затеков в контексте риска тромбоза устройства.

Контрольное визуализирующее исследование УЛП с помощью ЧПЭхоКГ или МСКТ с контрастированием через 45 дней после имплантации окклюдера выполнено 51 пациенту (100%). Следует отметить, что в соответствии с общепринятыми критериями успешной окклюзии УЛП наличие затека менее 5 мм считалось допустимым; значимых затеков (более 5 мм) у пациентов в интервенционной группе не отмечалось. Зарегистрировано 16 гемодинамически незначимых (менее 5мм) затеков в УЛП по периферии устройства. Выявлено 3 случая тромбоза устройства: 1 – окклюдер Ангиолайн 24 мм, периферический затек 3 мм, 2 – окклюдер Ангиолайн 21 мм, периферический затек 3 мм, 3 – окклюдер Watchman 27 мм, периферический затек 5 мм. Пациентам с выявленными тромботическими массами на предсердной поверхности окклюдера были назначены варфарин либо подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина в лечебной дозе.

При проведении контрольной визуализации УЛП через 90-180 дней после имплантации ОУЛП (n=44) выявлено 8 гемодинамически незначимых затеков, у 2 из 3 пациентов с имплантированными устройствами сохранялись тромботические наложения на предсердной поверхности окклюдера.

В ходе повторного контрольного визуализирующего исследования УЛП через 360 дней (n=37) гемодинамически незначимые затеки сохранялись лишь у 3 пациентов, тромбоза устройства выявлено не было.

Таким образом, доля пациентов с затеками снижалась по мере эпителизации устройств с течением времени с 31,4% через 45 дней после операции до 18,2% и 8,1% через 180 и 360 дней, соответственно. Следует отметить, что через 180 и 360 дней после ОУЛП визуализация УЛП была выполнена не всем пациентам, а лишь 44 и 37 пациентам, соответственно. Однако дополнительное контрольное визуализирующее исследование выполнялось всем пациентам, у кого были выявлены какие-либо затеки в УЛП либо тромбоз устройства, то есть количество пациентов с дополнительной визуализацией через 180 и 360 дней уменьшалось только за счет пациентов без выявленных затеков.

Отдельно рассматривалось просачивание контрастного вещества через мембрану устройства (трансмембранный затек), что может быть выявлено только по данным МСКТ. Такой затек был выявлен у 5 пациентов через 45 дней после вмешательства, у 2 – через 180 дней и не был выявлен ни у одного из пациентов через 360 дней (таблица 12).

Таблица 12.

Распределение пациентов в зависимости от остаточного кровотока в УЛП на разных сроках после окклюзии, (%)

Остаточный кровоток в УЛП	Через 45 дней, N=51 n (%)	Через 90-180 дней, N=44 n (%)	Через 360 дней, N=37 n (%)	P (через 45 дней и 90-180 дней); P (через 180 дней и 360 дней)*
Всего периферических затеков	16 (31,4)	8 (18,2)	3 (8,1)	
1-3мм	11 (21,6)	7 (15,9)	3 (8,1)	
4-5мм	5 (9,8)	1 (2,3)	0 (0)	
Трансмембранный затек по данным МСКТ	n=19 5 (26,3)	n=19 2 (10,5)	n=19 0 (0)	
Всего затеков	21 (41,2)	10 (22,7)	3 (8,1)	0,001; 0,016*

Также была рассмотрена взаимосвязь между наличием затеков и риском возникновения тромбоза устройства. У всех пациентов с выявленными тромбами на поверхности окклюдера отмечались гемодинамически незначимые (менее 5мм) затеки в УЛП. У пациентов без затеков тромбоза устройства выявлено не было. Все пациенты с выявленными тромбами на поверхности окклюдирующего устройства продолжили прием антикоагулянтной терапии. Тромбоэмболических осложнений, связанных с тромбозом устройства, ни у одного пациента не возникло. Взаимосвязь неполной окклюзии УЛП и риска тромбоза устройства представлена в таблице 13.

Таблица 13.

**Частота развития тромбоза устройства в зависимости от наличия
затек в УЛП после окклюзии, (%)**

Показатель	Пациенты без затек в УЛП, n/N (%)	Пациенты с затеками в УЛП, n/N (%)	P
Тромбоз устройства через 45 дней	0/35 (0)	3/16 (18,75)	0,027

Таким образом, было показано, что риск развития тромбоза устройства ассоциирован с неполной окклюзией УЛП, в том числе при наличии гемодинамически незначимого затека (менее 5мм) ($p=0,027$).

Взаимосвязь неполной окклюзии УЛП и неполной эндотелизации окклюдера с типом окклюзирующего устройства в настоящей работе не рассматривалась из-за преимущественного применения одного типа окклюдеров – Watchman (84,3%). Также не представляется возможным корректно оценить влияние типа устройства на риск тромбоза предсердной поверхности окклюдера из-за малого количества таких событий и, соответственно, низкой статистической мощности анализа, а также влияния дополнительного фактора риска – неполной окклюзии УЛП.

Взаимосвязь неполной окклюзии УЛП, рисков тромбоза устройства и тромбоемболических осложнений с режимом послеоперационной антитромботической терапии подробно рассмотрена в разделе 3.1.2.

3.1.2 Применение альтернативных схем антитромботической терапии после имплантации окклюдера в зависимости от дополнительных факторов риска.

Антитромботическая терапия после ОУЛП призвана предотвратить тромбообразование, связанное с устройством, и снизить риск тромбоемболических осложнений. Режим антитромботической терапии зависит

от типа окклюзирующего устройства и наличия либо отсутствия факторов риска кровотечений. Кроме того, на выбор терапии после исключения УЛП из системного кровотока могут влиять дополнительные факторы риска, связанные с вмешательством, такие как затеки по периферии окклюдера и тромбоз устройства.

В нашем исследовании было выявлено 3 случая тромбоза устройства у пациентов с периферическими затеками в УЛП. У 2 пациентов в ходе визуализирующего контроля через 45 дней после вмешательства были детектированы тромботические массы на предсердной поверхности окклюдера на фоне приема ривароксабана в дозировке 15 мг в комбинации с АСК в дозировке 100 мг, у одного – на фоне приема варфарина 6,875 мг в комбинации с АСК в дозировке 100 мг.

Взаимосвязь антитромботической терапии и тромбоза устройства представлена в таблице 14.

Таблица 14.

Взаимосвязь антитромботической терапии и тромбоза устройства.

Антитромботическая терапия после операции (0-45 дней)	N=51 n (%)	Тромбоз устройства (45 дней)
АСК+ПОАК	24 (47,06)	2
ДААТ	9 (17,65)	0
АСК+варфарин	14 (27,45)	1
АСК+НМГ	1 (1,96)	0
ДААТ+ПОАК	3 (5,88)	0

Пациенты, получавшие ривароксабан в дозировке 15 мг, были переведены на прием варфарина в дозировке 7,5мг, а пациенту, принимавшему варфарин в дозировке 6,875 мг, была повышена доза препарата до 7,5 мг.

На визуализирующем контроле через 90-180 дней после операции у пациента, которому была повышена дозировка варфарина, тромбов на поверхности окклюдера не отмечалось, а у 2 пациентов, переведенных с ривароксабана на варфарин, тромботические наложения на окклюдере

сохранялись. Им была назначена терапия НМГ в лечебной дозе, которая привела к разрешению тромбоза устройства по данным визуализации УЛП в более поздние сроки.

Схема изменения режима антитромботической терапии в связи с выявленным тромбозом устройства представлена в таблице 15.

Таблица 15.

Изменение режима антитромботической терапии у пациентов с тромбозом устройства.

Антитромботическая терапия (0-45 дней)	Тромбоз устройства (45 дней)	Смена терапии	Тромбоз устройства (90-180 дней)	Смена терапии	Тромбоз устройства (360 дней)
Ривароксабан 15 мг + АСК 100 мг	определяется	Варфарин 7,5 мг + АСК 100 мг	определяется	НМГ + АСК 100 мг	Не определяется
Ривароксабан 15 мг + АСК 100 мг	определяется	Варфарин 7,5 мг + АСК 100 мг	определяется	НМГ + АСК 100 мг	Не определяется
Варфарин 6,875 мг + АСК 100 мг	определяется	Варфарин 7,5 мг + АСК 100 мг	Не определяется	-	Не определяется

В связи с низкой частотой возникновения тромбоза устройства в группе исследуемых пациентов, не представляется возможным достоверно оценить взаимосвязь между исходным режимом послеоперационной антитромботической терапии и риском возникновения данного осложнения. Однако 2 из 3 пациентов с выявленным тромбозом окклюдера принимали ПОАК в сниженной дозе, что может свидетельствовать о неэффективности низких дозировок ПОАК в профилактике данного осложнения.

Кроме того, следует отметить, что в данном исследовании большинство пациентов с выявленными периферическими затеками 2-5 мм и трансмембранными затеками продолжали антикоагулянтную терапию, подобранную лечащим врачом в соответствии с их факторами риска

кровотечений и дополнительными хирургическими факторами риска тромбообразования. У них не было зафиксировано ни тромбозов устройства, ни тромбоэмболических осложнений, ни кровотечений, что может свидетельствовать об эффективности такого подхода.

3.2 Определение возможностей МСКТ при визуализации ушка левого предсердия до и после оперативного вмешательства.

С целью определения возможностей различных методов визуализации УЛП для предоперационной подготовки и послеоперационного контроля, пациенты, которым было показано проведение окклюзии ушка левого предсердия, были ретроспективно распределены в две подгруппы. В первой подгруппе для предоперационного планирования и подтверждения отсутствия тромбов в ЛП и УЛП, а также после операции для верификации позиции окклюдера и отсутствия тромбоза левопредсердной поверхности устройства выполнялась ЧПЭхоКГ, во второй подгруппе – МСКТ сердца с контрастированием.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 16.

Таблица 16.

Клиническая характеристика пациентов в сравниваемых группах, (%)

Параметр		Группа ЧПЭхоКГ (N=32)	Группа МСКТ (N=19)	p
Пол	М, n (%)	21 (65,6)	10 (52,6)	0,389
	Ж, n (%)	11 (34,4)	9 (47,4)	
Возраст (лет), (M±SD)		60,38±10,69	65,63±8,36	0,073
Балл по шкале CHA2DS2-VASc, (M±SD)		3,88±1,47	3,79±1,03	0,816

Балл по шкале HAS-BLED, (M±SD)		2,66±1,05	2,84±0,60	0,440
Форма фибрилляции предсердий	Пароксизмальная, n (%)	10 (31,3)	9 (47,4)	0,369
	Персистирующая, n (%)	1 (3,1)	5 (26,3)	0,022
	Постоянная, n (%)	21 (65,6)	5 (26,3)	0,009
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)		8(25)	4 (21,1)	1,000
Кровотечения в анамнезе	Большие, n (%)	2 (6,3)	0 (0)	0,523
	Малые, n (%)	4 (12,5)	2 (10,5)	1,000
	Клинически незначимые, n (%)	8 (25)	4 (21,1)	1,000
Сахарный диабет, n (%)		9 (28,1)	4 (21,1)	0,743
ХБП 3 и выше, n (%)		7 (21,9)	4 (21,1)	1,000
ХСН, n (%)		12 (37,5)	8 (42,1)	0,745
ИМ в анамнезе, n (%)		5 (15,6)	3 (15,8)	1,000

Как следует из таблицы, пациенты были сопоставимы по возрасту, риску ТЭО и кровотечений, а также по степени коморбидности.

У пациентов в подгруппе МСКТ при выявлении сомнительных данных относительно формирования тромбов в ЛП и УЛП или по решению лечащего врача кроме МСКТ дополнительно выполнялась ЧПЭхоКГ. При надежном исключении тромбообразования в ЛП и УЛП по данным МСКТ, ЧПЭхоКГ пациентам в данной подгруппе выполнялось только непосредственно перед вмешательством и во время операции в рентгеноперационной; таким образом, в подгруппе МСКТ совмещалось предоперационное планирование и

интраоперационная навигация с помощью ЧПЭхоКГ, что позволило уменьшить количество неприятных для пациентов процедур.

3.2.1 Сравнение методов предоперационного измерения размеров и оценки анатомических особенностей УЛП для планирования вмешательства.

В ходе ЧПЭхоКГ данных за тромбоз ЛП, УЛП получено не было. Оценивались объем ЛП, диаметр устья УЛП и его глубина, исследование проводили под углами сканирования – от 0° до 135°. УЛП также оценивалось по форме на основании классификации, предложенной Di Biase L et al. [50]. Форма УЛП «куриное крыло» встречалась в 43,1% у пациентов с ФП, «цветная капуста» и «флюгер» - отмечались у 21,6% и у 33,3% соответственно. Форма «кактуса» встретилась у 2 % пациентов с ФП (таблица 17).

Таблица 17.

Параметры УЛП по данным ЧПЭхоКГ, (%)

Параметры		Группа 1 (N=32)	Группа 2 (N=19)	p
Средний объем ЛП (мл), (M±SD)		120,91±24,93	118,74±22,35	0,756
Диаметр устья УЛП (мм), (M±SD)		18,75±2,54	17,21±2,70	0,052
Глубина УЛП (мм), (M±SD)		27,34±3,8	25,58±4,65	0,148
Скорость кровотока в УЛП (см/с), (M±SD)		42,5±7,59	40,68±3,38	0,246
Форма ушка ЛП	«флюгер», n (%)	10 (31,3)	7 (36,8)	0,763
	«куриное крыло», n (%)	16 (50)	6 (31,6)	0,250

	«цветная капуста», n (%)	5 (15,6)	6(31,6)	0,291
	«кактус», n (%)	1 (3,1)	0 (0)	-

По данным МСКТ УЛП также оценивалось по расположению, предложенному Joan Lacomis et al. (2007) [91]. Было выделено 3 анатомических типа ориентации ушка ЛП: I тип - ушко ЛП располагалось параллельно легочной артерии и ориентировалось вверх, II тип – ушко ЛП располагалось параллельно легочной артерии и наклонялось вниз, III тип – ушко ЛП ориентировано вверх и располагалось между главной легочной артерией и краем левого предсердия (таблица 18).

Таблица 18.

Параметры ушка левого предсердия по данным МСКТ, (%)

Параметр		Значение
		N=19
Тип ориентации ушка ЛП	I, n (%)	3 (15,8)
	II, n (%)	12 (63,2)
	III, n (%)	4 (21,1)
Диаметр устья УЛП (мм), (M±SD)		18,55±3,05
Длина основной доли УЛП (мм), (M±SD)		31,05±6,41
Объем УЛП (см ³), (M±SD)		10,81±2,76

Средний размер окклюдера, а также полученные в ходе ЧПЭхоКГ и МСКТ показатели размеров УЛП в двух группах сопоставлены в таблице 19.

Таблица 19.

Размер загрузочной доли ушка левого предсердия по данным разных методов инструментального обследования, (%)

Показатель	Группа 1 (N=32)	Группа 2 (N=19)		p
Размер окклюдера (мм), (M±SD)	24,84±3,20	25,16±3,58		0,743
Диаметр устья УЛП (ЧПЭхоКГ) (мм), (M±SD)	18,75±2,54	17,21±2,70	a	0,052
Диаметр устья УЛП (МСКТ) (мм), (M±SD)	н.д.	18,55±3,05	b	-
		P(a-b)		0,160
Глубина УЛП (ЧПЭхоКГ) (мм), (M±SD)	27,34±3,8	25,58±4,65	a	0,148
Глубина УЛП (МСКТ) (мм), (M±SD)	н.д.	31,05±6,41	b	-
		P(a-b)		0,005

Средний размер окклюдера, средний диаметр устья УЛП и средняя глубина УЛП по данным ЧПЭхоКГ значимо не отличались в двух группах (24,84±3,20 мм против 25,16±3,58 мм, p=0,743; 18,75±2,54 мм против 17,21±2,70 мм, p=0,052; 27,34±3,8 против 25,58±4,65, p=0,148). При сопоставлении размеров УЛП по данным разных методов визуализации (ЧПЭхоКГ и МСКТ) в пределах второй группы было показано, что глубина УЛП по данным МСКТ значительно превышает таковую по данным ЧПЭхоКГ (31,05±6,41 мм против 25,58±4,65 мм, p=0,005), при этом статистически значимых различий по размерам устья не зафиксировано (18,55±3,05 мм против 17,21±2,70 мм, p=0,160)

3.2.2 Послеоперационное наблюдение с применением методов визуализации УЛП.

Послеоперационный контроль с помощью методов визуализации УЛП через 45 дней был проведен у всех пациентов. Периферические затеки диаметром 4-5мм

были выявлены у 4 пациентов (12,5%) в первой группе и у 1 пациента (5,3%) во второй группе. Резидуальные потоки диаметром 1-3 мм были отмечены у 8 пациентов (25%) в первой группе и у 3 пациентов (15,8%) во второй группе. Таким образом, в группе ЧПЭхоКГ отмечалась более высокая частота неполной окклюзии УЛП (37,5% против 21,1%), однако данные различия не были статистически значимы ($p=0,221$).

В группе ЧПЭхоКГ медианный размер периферического затека составил 3,0 [3,0; 4,75] мм, а в группе МСКТ – 2,5 [2,0; 4,5] мм ($p=0,481$).

Через 6 месяцев после вмешательства визуализирующее исследование УЛП прошли все пациенты во второй группе и 25 пациентов (78,1%) в первой группе. 7 пациентов без затеков по данным контроля через 45 дней после операции отказались от данной процедуры в связи с плохой переносимостью чреспищеводных манипуляций. У 1 пациента в первой группе затек уменьшился с 5 до 2 мм, у 1 – с 5 до 3 мм, у 1 – с 4 до 3 мм и у одного пациента остался прежним (5 мм). Во второй группе у пациента диаметр резидуального потока снизился с 5 до 2 мм. Через 180 дней в группе ЧПЭхоКГ отмечалась более высокая частота неполной окклюзии УЛП (28% против 5,3%), однако данные различия не достигли установленных критериев статистической значимости ($p=0,111$). Результаты исследования резидуального контрастирования по данным ЧПЭхоКГ и КТ представлены в таблице 20.

Таблица 20.

Результаты исследования резидуального контрастирования по данным чреспищеводной эхокардиографии и компьютерной томографии, (%)

Затеки на контрольном визите	Группа 1 (N=32)	Группа 2 (N=19)	P
Остаточный поток 1-5 мм через 45 дней, n (%)	12 (37,5)	4 (21,1)	0,221
Размер затека у пациентов с неполной окклюзией УЛП (мм), (M±SD)	3,0 [3,0; 4,75]	2,5 [2,0; 4,5]	0,481
Остаточный поток 1-5 мм через 180 дней, n (%)	N=25 7 (28,0)	N=19 1 (5,3)	0,111

Дополнительно в сравниваемых подгруппах был проведен анализ приверженности пациентов отсроченным контрольным исследованиям через 180 и 360 дней (таблица 21).

Таблица 21.

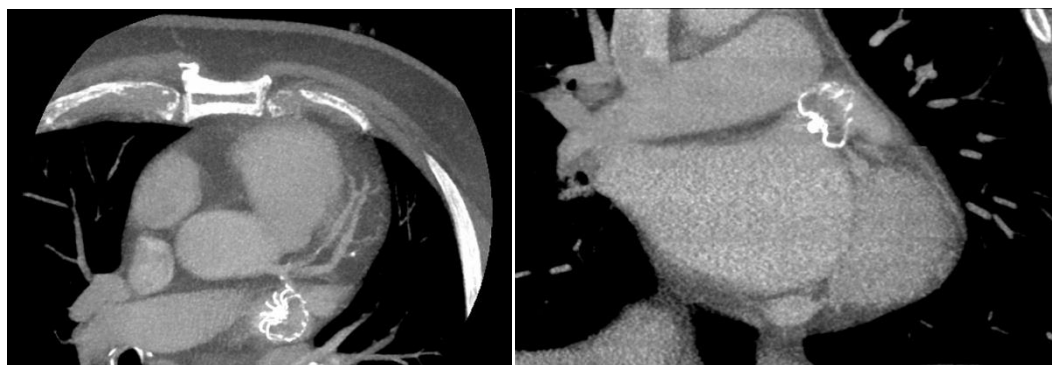
Приверженность пациентов дополнительным контрольным инструментальным исследованиям, (%)

Выполнение контрольных исследований	Группа 1 (N=32)	Группа 2 (N=19)	P
Через 45 дней, n (%)	32 (100)	19 (100)	1,0
Через 180 дней, n (%)	25 (78,1)	19 (100)	0,028
Через 360 дней, n (%)	18 (56,3)	19 (100)	<0,001

Как видно из таблицы, пациентам в группе ЧПЭхоКТ статистически значимо реже выполнялись дополнительные визуализирующие исследования УЛП через 180 дней (78,1% против 100%, $p=0,028$) и через 360 дней (56,3% против 100%, $p<0,001$).

Стоит отметить, что с помощью КТ можно выявить так называемый трансмембранный затек, при котором контрастное вещество просачивается через материал окклюдера в УЛП при отсутствии периферического затека, что свидетельствует о неполной эндотелизации (эндокардиализации) поверхности устройства и может повышать риск тромбообразования. Во второй группе на контрольном визите через 45 дней после операции у 5 пациентов была выявлена неполная эндотелизация устройства по данным МСКТ с контрастным усилением (рис.3), через 180 дней – у 2 пациентов, а через 360 дней не отмечалась ни у одного из пациентов.

Рисунок 3. Неполная эндотелизация окклюдера Watchman по данным МСКТ.



3.3 Сравнение двух основных групп по отдаленным результатам профилактики ТЭО и геморрагических осложнений.

3.3.1 Клинические события в интервенционной группе.

Суммарный срок наблюдения группы хирургического лечения составил 3,70 [1,92; 7,61] года.

В качестве событий композитной первичной конечной точки эффективности и безопасности рассматривали инсульт (ишемический, геморрагический)/ТИА, системную эмболию, клинически значимое кровотечение,

значимое осложнение, связанное с вмешательством и сердечно-сосудистую смерть.

В качестве событий вторичной конечной точки эффективности рассматривали компоненты первичной конечной точки и дополнительные компоненты, а именно - смерть от всех причин и смерть, связанную с процедурой.

В группе хирургического лечения в раннем и средне-отдаленном послеоперационном периоде не возникло осложнений, связанных с вмешательством. Однако через 5 лет после операции у одного из пациентов (2%), пожилого мужчины, в ходе диагностической коронароангиографии был выявлен сброс крови из огибающей ветви левой коронарной артерии в УЛП, что было расценено как очень позднее осложнение вмешательства (пролежень). Первичное вмешательство проходило без технических особенностей, был имплантирован окклюдер Watchman 27 мм с оптимальной степенью компрессии (до 20%). Таким образом, вероятно, развитие данного осложнения является следствием снижения резистентности сосудистой стенки к внешнему воздействию в пожилом возрасте. У пациента до окончания периода наблюдения, включающего 3 года после выявления пролежня, не было зафиксировано никаких клинических событий. Кроме того, в виду небольшого объема сброса крови из коронарного русла в УЛП, у пациента не отмечалось симптомов обкрадывания миокарда.

В группе интервенционного лечения у 1 пациента (2%) произошел геморрагический инсульт на фоне рекомендованной антитромботической терапии АСК 100мг через 3 года и 9 месяцев после ОУЛП. Диагноз подтвержден лишь нативным КТ-исследованием, КТ с контрастным усилением не выполнялась, таким образом, источник внутримозгового кровотечения верифицирован не был. Через 1 месяц после ОНМК отмечался регресс симптоматики с отсутствием существенных нарушений жизнедеятельности (1 балл по модифицированной шкале Рэнкина).

В течение всего периода наблюдения зафиксировано 2 (3,9%) случая СС смерти и, таким образом, 2 (3,9%) случая смерти от всех причин. У 1 пациента развилось фатальное желудочно-кишечное кровотечение на фоне неоптимальной антитромботической терапии (пациенту был назначен варфарин в рамках первичного амбулаторного звена) через 1 год и 4 месяца после ОУЛП и 1 смерть носила аритмогенный характер.

Также 2 пациентам (3,9%) потребовалась госпитализация для малоинвазивного разрешения желудочно-кишечных кровотечений, возникших через 2 и 4,5 года после ОУЛП на фоне монотерапии АСК.

Суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности и безопасности за период наблюдения составила 11,8% (таблица 22).

Таблица 22.

Структура клинических событий в интервенционной группе, (%).

Конечная точка	Частота событий
	N=51
	n (%)
ОНМК	1 (2)
Ишемический инсульт	0
Геморрагический инсульт	1 (2)
ТИА	0
Системная эмболия	0
Кровотечения	
Клинически значимые	4 (7,8)
<i>Большие</i>	2 (3,9)
<i>Малые</i>	2 (3,9)
Значимое осложнение, связанное с вмешательством	1 (2)
Сердечно-сосудистая смерть	2 (3,9)
Смерть, связанная с процедурой	0
Смерть от всех причин	2 (3,9)
Всего событий композитной конечной точки эффективности и безопасности	6 (11,8)

3.3.2 Клинические события в консервативной группе.

Суммарный срок наблюдения группы консервативного лечения составил 4,90 [1,86; 6,87] года.

В группе консервативного лечения в качестве событий композитной первичной конечной точки эффективности и безопасности и вторичной конечной точки эффективности оценивались события, аналогичные указанным в разделе 3.3.1 за исключением осложнений, связанных с вмешательством.

За период наблюдения в группе консервативного лечения произошло 4 острых нарушения мозгового кровообращения: 1 геморрагический инсульт у пациента на фоне приема ривароксабана в дозировке 20 мг с летальным исходом и 3 ишемических инсульта. У 2 пациентов ишемический инсульт произошел в результате самостоятельной замены адекватной антикоагулянтной терапии на АСК (уровень жизнедеятельности на момент выписки у 1 пациента 4 балла по модифицированной шкале Рэнкина, у второго – 2 балла). У 1 пациента ишемический инсульт, произошедший на фоне приема дабигатрана по 150 мг два раза в день, привел к летальному исходу.

В группе консервативного лечения зарегистрировано одно фатальное желудочно-кишечное кровотечение в результате несвоевременного обращения в медицинское учреждение. Два больших геморрагических события с падением уровня гемоглобина $\geq 2,0$ г/дл в течение 24 часов кроме вышеописанного геморрагического инсульта и фатального ЖКК – желудочно-кишечное и геморроидальное кровотечения, были купированы в результате своевременно оказанной медицинской помощи в многопрофильных стационарах. 9 клинически значимых небольших кровотечений (5 желудочно-кишечных кровотечений, 3 кровотечения из варикозно расширенных геморроидальных вен и 1 носовое кровотечение) успешно купированы консервативными и хирургическими, в т.ч. малоинвазивными методами в стационарных условиях.

В структуре геморрагических осложнений не встречалось ятрогенных либо травматических кровотечений. Таким образом, все клинически значимые кровотечения в группе консервативной терапии можно рассматривать в качестве осложнений антикоагулянтной терапии.

Также за период наблюдения 1 пациент умер от острого инфаркта миокарда и 1 в исходе онкологического заболевания.

Таким образом, за период наблюдения в группе консервативного лечения произошло 18 клинических событий: (4 сердечно-сосудистых смерти, 5 смертей от любых причин, 4 ОНМК и 13 клинически значимых кровотечений), из них 17, являющихся компонентами композитной конечной точки эффективности и безопасности (за исключением 1 смерти в исходе онкологического заболевания).

Суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности и безопасности за период наблюдения составила 30,9% (таблица 23).

Таблица 23.

Структура клинических событий в консервативной группе, (%).

Конечная точка	Частота событий N=55
	n (%)
ОНМК	4 (7,3)
Ишемический инсульт	3 (5,5)
Геморрагический инсульт	1 (1,8)
ТИА	0
Системная эмболия	0
Кровотечения	
Клинически значимые	13 (23,6)
<i>Большие</i>	4 (7,3)
<i>Малые</i>	9 (16,4)
Сердечно-сосудистая смерть	4 (7,3)
Смерть от всех причин	5 (9,1)
Всего событий композитной конечной точки эффективности и безопасности	17 (30,9)

3.3.3. Сравнение эффективности и безопасности двух стратегий лечения.

Сравнительная характеристика частоты клинических событий в сравниваемых группах представлена в таблице 24.

Таблица 24.

Структура клинических событий в обеих группах наблюдения, (%)

Конечная точка	Частота событий		P*
	Интервенционная группа, N=51	Консервативная группа, N=55	
	n (%)	n (%)	
ОНМК	1 (2)	4 (7,3)	0,365
Ишемический инсульт	0	3 (5,5)	0,244
Геморрагический инсульт	1 (2)	1 (1,8)	1,000
ТИА	0	0	-
Системная эмболия	0	0	-
Кровотечения			
Клинически значимые, n (%)	4 (7,8)	13 (23,6)	0,034
Большие, n (%)	2 (3,9)	4 (7,3)	0,680
Малые, n (%)	2 (3,9)	9 (16,4)	0,039
Значимое осложнение, связанное с вмешательством	1 (2)	-	-
Сердечно-сосудистая смерть	2 (3,9)	4 (7,3)	0,680
Смерть, связанная с процедурой	0	-	-
Смерть от всех причин	2 (3,9)	5 (9,1)	0,440
Всего событий композитной конечной точки эффективности и безопасности	6 (11,8)	17 (30,9)	0,017

В интервенционной группе отмечалась тенденция к снижению риска ОНМК любого типа в сравнении с консервативной группой, однако различия не были

статистически значимы из-за в целом небольшого количества таких событий ($p=0,365$).

В обеих группах произошло по 1 геморрагическому инсульту, частота развития данного осложнения составила 2% в группе интервенционного лечения и 1,8% в группе консервативной терапии ($p=1,000$). В группе хирургического лечения не зафиксировано ни одного ишемического инсульта, а в консервативной группе – 3 ($p=0,244$).

В группе интервенционного лечения отмечалось меньше как больших, так и малых клинически значимых кровотечений (3,9% против 7,3%, $p=0,680$; 3,9% против 16,4%, $p=0,039$, соответственно), что, вероятно, обусловлено осложнениями антикоагулянтной терапии. Общее снижение риска клинически значимого кровотечения в группе оперативного лечения было статистически значимым (7,8% против 23,6%, $p=0,034$).

Сравниваемые группы значимо не различались по количеству произошедших смертей: 2 сердечно-сосудистых смерти и 2 смерти от всех причин в интервенционной группе против 4 сердечно-сосудистых смертей и 5 смертей от всех причин в группе консервативного лечения (3,9% против 7,3%, $p=0,680$; 3,9% против 9,1%, $p=0,440$, соответственно).

Совокупный риск развития осложнений, вошедших в композитную конечную точку эффективности и безопасности, был статистически значимо ниже в группе ОУЛП (11,8% против 30,9%, $p=0,017$).

Кривые выживаемости, свободы от кровотечений и всех событий композитной конечной точки эффективности и безопасности представлены на рисунках 4-6. Анализ по методу Мантеля-Кокса подтвердил наличие статистически значимых различий между сравниваемыми группами по кривым свободы от кровотечений ($p=0,025$) и всех осложнений ($p=0,022$), а также отсутствие различий по выживаемости ($p=0,249$).

Рисунок 4. Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер).

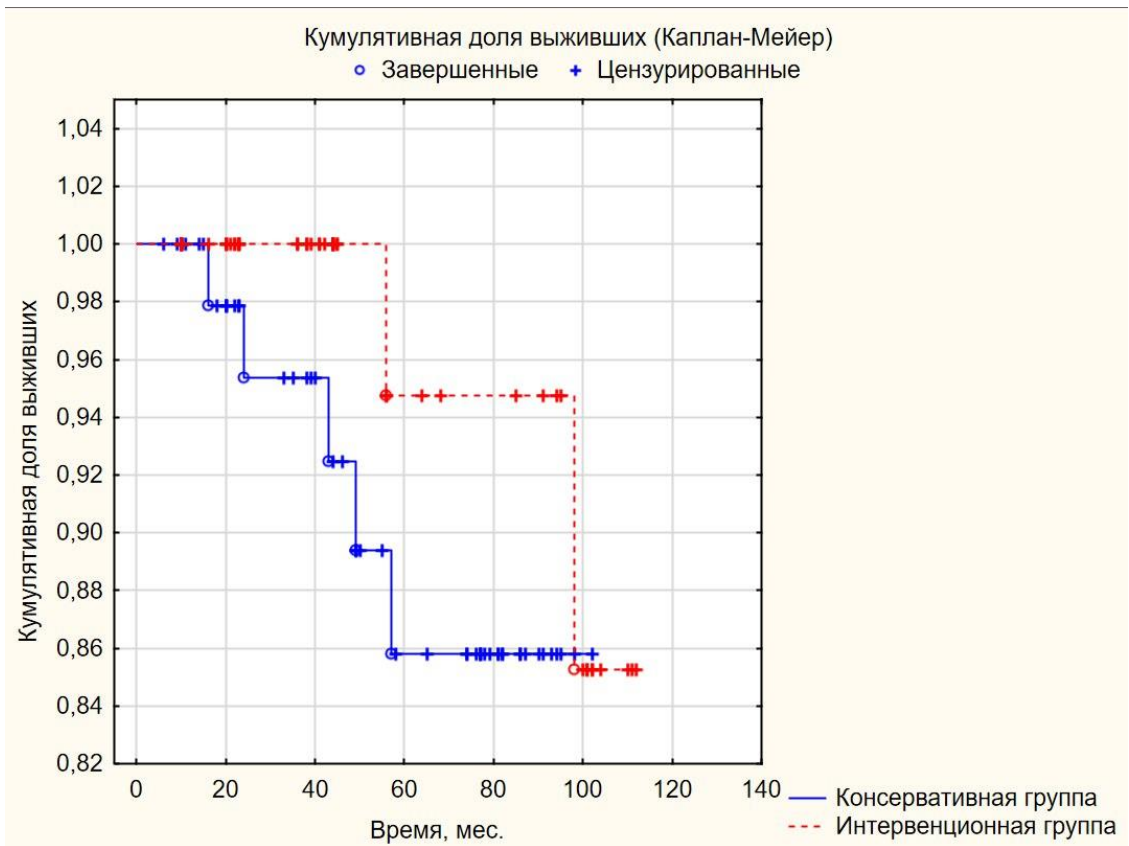


Рисунок 5. Кумулятивная доля пациентов без кровотечений (Каплан-Мейер).

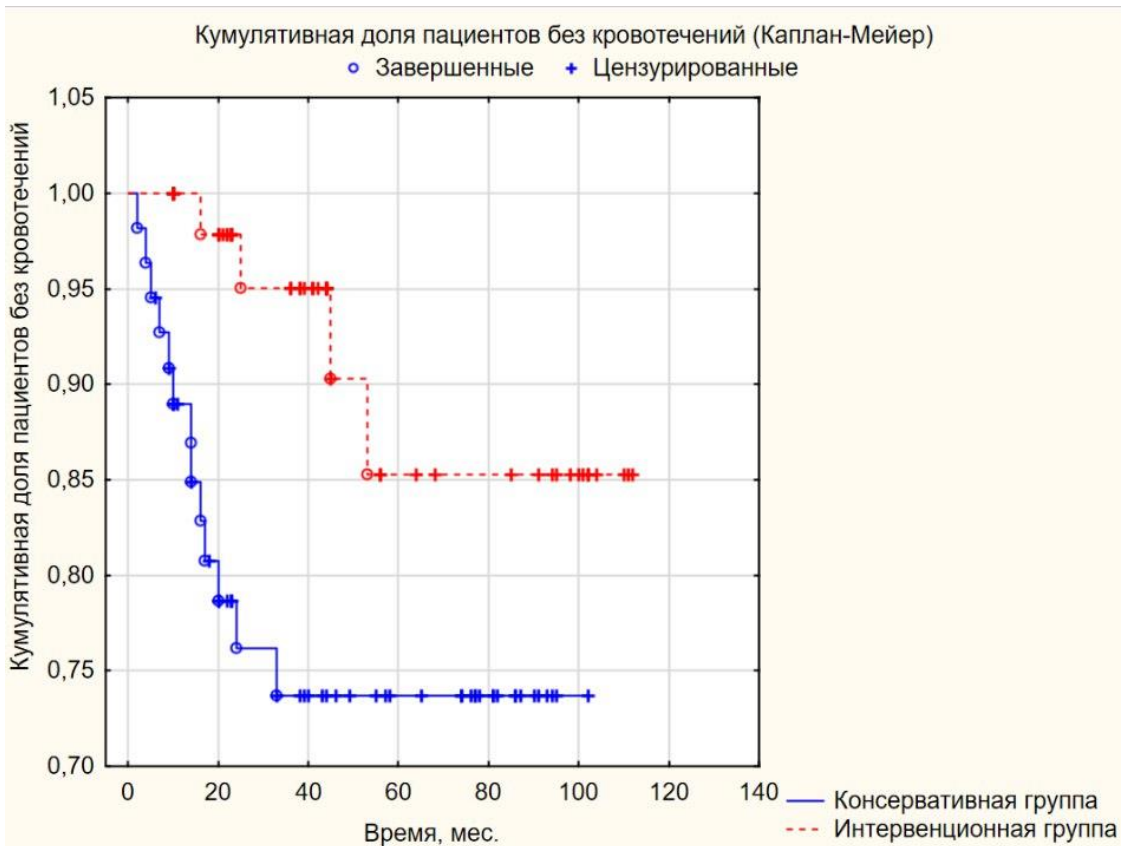
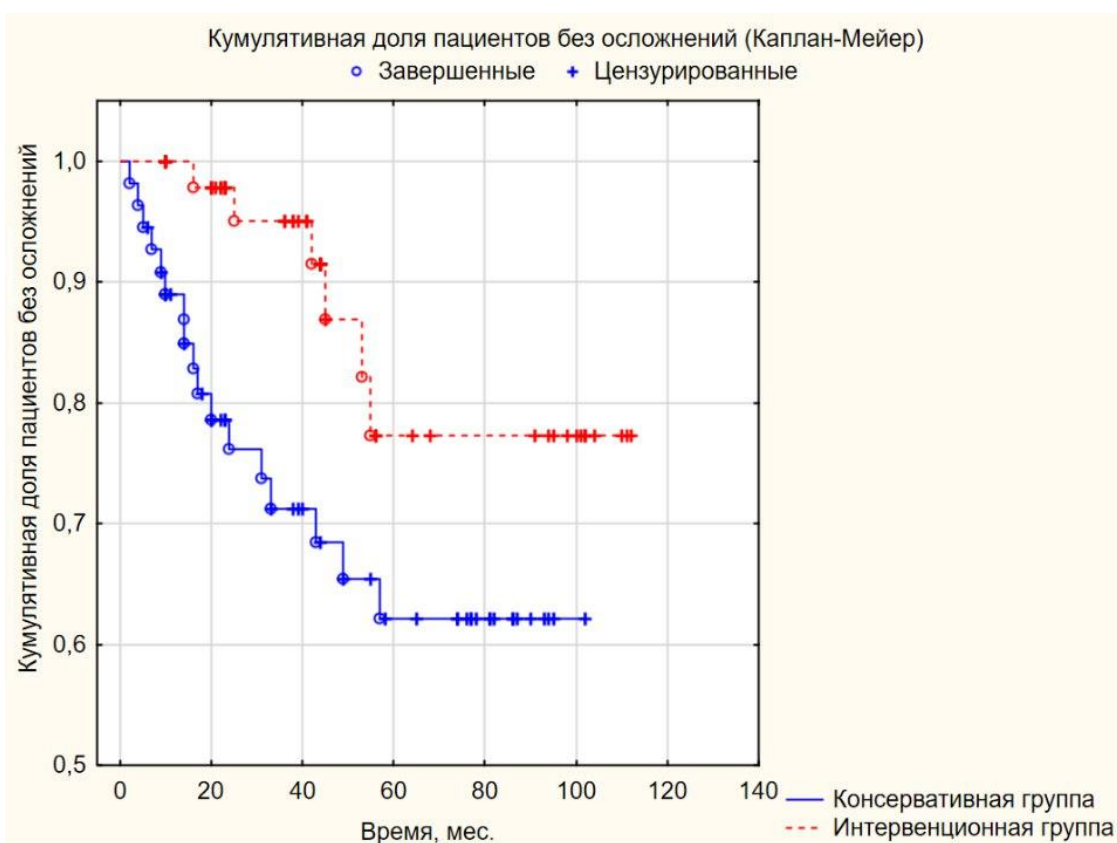


Рисунок 6. Кумулятивная доля пациентов без осложнений (Каплан-Мейер).

3.4. Оценка качества жизни по опроснику SF-36 в исследуемых группах.

После окончания установленного срока наблюдения была проведена оценка качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов обеих групп (таблица 25).

Таблица 25.

Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у больных интервенционного и консервативного лечения по окончании срока наблюдения, (M±SD)

Показатель	Интервенционная группа	Консервативная группа	p
PF – физическое функционирование	47,07±14,35	42,60±14,32	0.112

RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	52,17±24,91	46,35±24,99	0,233
BP – интенсивность боли	66,78±18,26	67,38±16,68	0,860
GH – общее состояние здоровья	59,02±14,57	57,06±16,37	0,518
VT – жизненная активность	57,28±14,92	55,0±4,46	0,299
SF – социальное функционирование	62,77±13,91	64,58±15,8	0,534
RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	61,59±23,02	59,03±20,68	0,548
MH – психическое здоровье	59,39±13,24	57,5±12,64	0,454

Проведенный анализ качества жизни продемонстрировал, что у пациентов с ФП в обеих группах были снижены показатели физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного физическим здоровьем ($47,07 \pm 14,35$ в группе интервенционного лечения против $42,60 \pm 14,32$ в группе консервативного лечения, $p=0.112$; $52,17 \pm 24,91$ в группе интервенционного лечения против $46,35 \pm 24,99$ в группе консервативного лечения, $p=0,233$, соответственно).

Основными жалобами были: одышка, ранняя утомляемость, снижение жизненной энергии.

Показатели по шкалам интенсивности боли (BP), общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) и психического здоровья (MH) значимо не различались в двух группах, однако были ниже, чем среднепопуляционные для данной возрастной группы.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

ФП является одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с высоким риском инвалидизации и смертности населения. Кардиоэмболический инсульт – самое опасное осложнение ФП, развитие которого нередко сопровождается тяжелыми клиническими последствиями. Как следует из российских клинических рекомендаций по фибрилляции и трепетанию предсердий, основной целью ведения таких больных должна быть профилактика тромбоэмболических осложнений [2].

Основным методом профилактики ТЭО является назначение антикоагулянтной терапии, однако прием ОАК сопряжен с рядом сложностей, в первую очередь – риском кровотечения на фоне гипокоагуляции. В реальной клинической практике у пациентов с ФП отмечается высокая распространенность коморбидных состояний, в том числе ограничивающих прием ОАК. Около половины больных имеют относительные, а 2% - абсолютные противопоказания к приему антикоагулянтных препаратов [109,129]. Также стоит отметить низкую приверженность пациентов консервативной терапии. Несмотря на разработку прямых оральных антикоагулянтов, прием которых не требует соблюдения диеты и частого лабораторного контроля, комплаентность пациентов остается низкой – до половины больных, нуждающихся в приеме антикоагулянтных препаратов, их не принимают [11,84,120,110].

Вышеизложенные недостатки консервативной антикоагулянтной терапии привели к поискам альтернативных способов профилактики ТЭО. Хорошо известно, что большая часть тромбов при ФП образуется в ушке левого предсердия [48]. Хирургическое или эндоваскулярное исключение УЛП из системного кровотока представляется логичным способом предотвращения тромбообразования у больных с неклапанной формой ФП.

Чрескожная транскатетерная окклюзия УЛП доказала свою эффективность и безопасность во множестве РКИ и наблюдательных регистров [35,58,76]. Было

продемонстрировано, что ОУЛП позволяет значительно снизить риск кровотечений, а по риску развития инсульта не уступает консервативной терапии [36,76,111]. На текущий момент проводятся исследования, результаты которых могут способствовать более широкому распространению ОУЛП, в частности, у пациентов, не имеющих противопоказаний к ОАК [ClinicalTrials.gov Identifier:NCT04394546]. Одним из основных преимуществ эндоваскулярной изоляции главной тромбогенной полости сердца является возможность лечащего врача оптимизировать подходы к ведению пациентов с учетом индивидуальных факторов риска ТЭО и кровотечений.

Базисом настоящей работы является оценка отдаленных результатов профилактики ТЭО методом ОУЛП и их сравнение с таковыми у пациентов контрольной группы, принимавших ПОАК. Кроме того, важной задачей стало изучение и анализ различных аспектов как оперативного вмешательства, так и ведения пациентов после изоляции УЛП с целью их оптимизации.

4.1 Оценка отдаленных результатов ОУЛП. Сравнение отдаленных результатов профилактики ТЭО методами ОУЛП и консервативной терапии ПОАК.

В данном исследовании не зафиксировано ранних и средне-отдаленных осложнений, связанных с вмешательством. Высокий уровень непосредственной безопасности вмешательства может быть обусловлен накопленным опытом выполнения таких операций в центрах, на базе которых они выполнялись. Полученные данные соответствуют таковым в зарубежных РКИ и регистрах. Так, в двух крупнейших наблюдательных регистрах EWOLUTION и NCDR LAO частота госпитальных осложнений варьировала от 2,16% до 2,8% [35,58]. В исследовании окклюдера второго поколения Watchman FLX частота нежелательных событий, связанных с операцией, снизилась до 0,5% [86]. В настоящей работе в отдаленном периоде - через 5 лет после ОУЛП, у 81-летнего мужчины симплантированным окклюдером Watchman в ходе диагностической коронарографии был выявлен сброс контрастного вещества из огибающей

артерии в полость УЛП. Данная коронаро-сердечная фистула является гемодинамически незначимой, так как вследствие окклюзии УЛП сброс крови из коронарного русла является небольшим и не приводит к развитию синдрома обкрадывания левого желудочка. У пациента за три года наблюдения после выявления фистулы не отмечено никаких клинически значимых событий. Патогенетическим механизмом развития такого осложнения, вероятно, является эрозирование стенки артерии в результате давления, оказываемого устройством. Коронаро-сердечные фистулы редко встречаются в общей популяции и чаще бывают врожденными [80]. Стоит отметить, что единственный описанный в литературе случай аналогичного осложнения в виде сброса крови из левой коронарной артерии в ушко левого предсердия после его изоляции окклюдером Watchman зафиксирован также у пожилого мужчины 74 лет [114]. Это может свидетельствовать о снижении резистентности стенки артерий к давлению извне в пожилом возрасте.

За период наблюдения ни у одного из 51 пациентов не было ишемических инсультов. Единственное острое нарушение мозгового кровообращения представлено геморрагическим инсультом на фоне терапии АСК. В работе Friedman и соавт. был проведен отбор пациентов из регистра NCDR LAAO с сопоставимыми клиническими характеристиками с пациентами, вошедшими в исследования PROTECT AF и PREVAIL. При анализе результатов продемонстрировано снижение 425-дневного риска ишемического инсульта в реальной клинической практике после ОУЛП по сравнению с данными ключевых исследований Watchman (2.70% против 1.21%; ОР 1.951; $p = 0.03$) [60]. Следует отметить, что тромбоэмболия из УЛП является не единственным патогенетическим механизмом ИИ у пациентов с ФП, ОНМК по ишемическому типу может быть следствием атеросклеротического поражения экстракраниальных и интракраниальных отделов артерий, кровоснабжающих головной мозг. Низкий риск ишемического инсульта в данной работе может быть обусловлен комплексным подходом к ведению пациентов с учетом как

коморбидной патологии, так и дополнительных факторов риска, связанных с ОУЛП.

Частота клинически значимых геморрагических осложнений, не связанных с устройством, в интервенционной группе за период наблюдения составила 7,8%. Полученные результаты согласуются с данными крупных международных исследований [35]. Это свидетельствует о значимом снижении риска кровотечений в сравнении с предикторным на основании стратификации риска по шкале HAS-BLED, что и является основной целью транскатетерной ОУЛП.

В данном исследовании в течение срока наблюдения отмечено меньшее количество сердечно-сосудистых смертей и смертей от всех причин (3,9%), чем в крупных РКИ, что может быть обусловлено меньшей степенью коморбидности пациентов и сравнительно небольшим размером выборки [35,43,111].

Риск инсульта, как ишемического, так и геморрагического, и смертность в группе консервативного лечения соответствуют таковым в основных исследованиях ПОАК RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGEAF-TIMI 48 [46,64,68,113]. Однако в настоящей работе зафиксировано относительно меньшее количество кровотечений, что может быть связано с меньшим средним возрастом пациентов и тем фактом, что 29% пациентов самостоятельно по тем или иным причинам отказались от рекомендованной антикоагулянтной терапии в пользу более щадящих режимов.

В единственном крупном исследовании, сравнивающем ОУЛП с терапией ПОАК, была продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность данных стратегий с тенденцией к снижению риска кровотечения в интервенционной группе [111]. Из-за наличия в группе оперативного лечения свойственных только ей осложнений, связанных с вмешательством, высказано предположение о необходимости более длительного наблюдения для выявления различий между данными подходами к профилактике ТЭО.

Важно отметить, что конечные точки эффективности и безопасности существенно различаются в интервенционной и консервативной стратегии. Так, для ОУЛП показателем эффективности будет предотвращение кардиоэмболии, отражаемое в снижении риска ТЭО, а показателем безопасности – риск перипроцедурных осложнений. Снижение риска кровотечения, несмотря на то что это является основной целью ОУЛП, не связано напрямую с эффективностью и безопасностью вмешательства, и может условно оцениваться как показатель эффективности оперативного подхода. В исследованиях консервативной терапии ПОАК эффективность также оценивается по степени влияния на риск ТЭО, а безопасность – по частоте кровотечений. Дополнительными конечными точками являются сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин. В данном исследовании с целью охвата всех событий и выявления предполагаемой пользы вмешательства была выбрана композитная конечная точка эффективности и безопасности, включающая все вышеназванные компоненты.

При сравнении консервативной и интервенционной группы отмечена тенденция к снижению риска возникновения отдельных событий композитной конечной точки эффективности и безопасности. В группе ОУЛП зафиксировано меньше клинически значимых кровотечений (7,8% против 23,6%, $p=0,034$), относительно меньше инсультов (2% против 7,3%, $p=0,365$) и относительно меньший риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин (3,9% против 7,3%, $p=0,680$; 3,9% против 9,1%, $p=0,440$, соответственно). Примечательной является тенденция к снижению риска ишемических инсультов в интервенционной группе по сравнению с консервативной, однако это может быть обусловлено положительным влиянием оптимизации подхода к ведению пациентов с дополнительными хирургическими факторами риска ТЭО, изменениями рекомендуемой схемы лечения в консервативной группе и небольшим размером выборки. Необходимо подчеркнуть, что в обеих сравниваемых группах риск развития ишемического инсульта в годовом выражении был ниже предикторного по шкале CHA₂DS₂VASc (1,17% в группе

консервативной терапии, 0 в группе интервенционного лечения; прогнозируемый годовой риск ишемического инсульта в обеих группах – от 3,2% до 4%).

Совокупная частота возникновения событий, составляющих композитную конечную точку эффективности и безопасности, была достоверно ниже в группе ОУЛП (11,8% против 30,9%, $p=0,017$). Таким образом, несмотря на недостаточную статистическую мощность исследования в отношении отдельных осложнений, за исключением кровотечений, можно сделать вывод о преимуществе хирургической стратегии по композитной конечной точке эффективности и безопасности по сравнению с консервативной терапией ПОАК в отдаленном периоде.

4.2 Оценка влияния неполной окклюзии, неполной эндотелизации окклюдера и послеоперационной антитромботической терапии на риск тромбоза устройства и тромбоемболических осложнений.

Вследствие высокой степени анатомической вариативности УЛП, сохранение умеренного остаточного кровотока (до 5 мм в диаметре) нередко отмечается после ОУЛП и не является следствием некорректного подбора типа и размера устройства. В настоящем исследовании всем пациентам была выполнена контрольная визуализация УЛП через 6 недель после вмешательства методами ЧПЭхоКГ и/или МСКТ сердца с контрастированием, было выявлено 16 затеков (31,4%) по краю окклюзирующего устройства. Ни у одного из больных диаметр резидуальной струи не превышал 5 мм, 5 из 16 затеков были пограничными (4-5 мм), оставшиеся 11 – малыми (1-3 мм). Сопоставимые результаты резидуального контрастирования УЛП были продемонстрированы в мировых клинических исследованиях и обзорах [83,128]. Через 3-6 и 12 месяцев после операции количество пациентов с затеками снизилось с 16 до 8 и 3, соответственно. Однако следует уточнить, что на отсроченный контроль не явились некоторые пациенты, у которых на первом исследовании была диагностирована полная окклюзия УЛП: через 3-6 месяцев визуализация была проведена 44 пациентам, а через 1 год – 37.

Таким образом, с течением времени и процессов организации в области выполненного вмешательства, доля пациентов с затеками значительно снижается.

В интервенционной группе было выявлено 3 случая тромбоза устройства, все из них диагностированы в ходе ЧПЭхоКГ через 45 дней после чрескожной ОУЛП. Все пациенты с верифицированными тромбами на поверхности окклюдеров продолжили антикоагулянтную терапию варфарином в комбинации с АСК. У 2 из 3 больных через 45 дней после верификации тромбоза устройства (через 3 месяца после ОУЛП) сохранялись тромботические наложения на окклюдере. Им была назначена терапия НМГ в сочетании с АСК, при последующих контрольных исследованиях тромбов выявлено не было. В мета-анализе Alkhouli и соавт., посвященном тромбозу устройства, средний риск этого осложнения среди 66 включенных исследований составил 3,8% (от 0% до 17%) [19]. По результатам анализа чувствительности, наличие тромбоза устройства коррелировало с повышенным в 4,1 раза риском ТЭО. В нашей работе тромбоемболических событий у пациентов с выявленными тромботическими массами на окклюдерах не было. Это может быть объяснено тем, что все тромбозы выявлены на первом контрольном исследовании, и, таким образом, пациенты не прекращали прием антикоагулянтной терапии до полного разрешения тромбоза. Необходимо подчеркнуть, что все 3 случая тромбообразования, ассоциированного с устройством, зафиксированы у пациентов с периферическими затеками в УЛП. В свою очередь, у пациентов без затеков, тромботических наложений на устройствах обнаружено не было. Таким образом, выявлена тенденция к повышению риска тромбоза устройства в случае неполной окклюзии УЛП, даже при наличии небольших (до 5 мм) затеков ($p=0,027$). В исследовании Saw и соавт. не обнаружено взаимосвязи между риском тромбоза устройства, наличием затеков и риском тромбоемболических осложнений; однако необходимо отметить, что данные осложнения являются достаточно редкими, а выборки пациентов в различных работах разнородными, что не позволяет сделать однозначных выводов [123].

В группе эндоваскулярной изоляции УЛП 19 пациентам была выполнена МСКТ сердца с контрастированием. Из них у 5 больных (26%) отмечена неполная эндотелизация окклюдированного устройства – по данным МСКТ контраст просачивался в УЛП в отсутствие краевых затеков по данным ЧПЭхоКГ. В исследовании Sivasambu и соавт. неполная эндотелизация по аналогичным критериям выявлена у 21,8% пациентов, в исследовании Granier и соавт. – у 61% [70,128]. Исходя из общепринятого факта, что непокрытая эндокардом поверхность окклюдера является высоко тромбогенной, в нашей работе пациенты с диагностированным просачиванием контрастного вещества в УЛП продолжили прием двойной антиагрегантной терапии либо ПОАК в сниженной дозе до завершения процесса эндотелизации. В результате ни позднего тромбоза устройства, ни тромбоэмболических осложнений у них не было зафиксировано.

Режим послеоперационной антитромботической терапии является важнейшим аспектом успешного ведения больных после эндоваскулярной изоляции УЛП. Продолжение приема антикоагулянтов либо двойной антиагрегантной терапии в послеоперационном периоде предотвращает тромбообразование на предсердной поверхности окклюдера. Решение о переводе пациентов на монотерапию АСК или, в исключительных случаях, о полной отмене каких-либо антитромботических препаратов, должно приниматься на основании данных визуализации УЛП методами ЧПЭхоКГ либо МСКТ и подтверждения полной окклюзии УЛП и полной эндотелизации устройства.

В настоящем исследовании все 3 случая тромбоза устройства выявлены на первом исследовании через 45 дней после ОУЛП, то есть пациенты принимали рекомендованную терапию. У двух пациентов тромбоз произошел на фоне приема ривароксабана в дозировке 15 мг в сочетании с АСК, у еще 1 пациента – на фоне приема варфарина в дозировке 6,875 мг в комбинации с АСК. В результате, можно предположить ограниченную эффективность сниженной дозировки ПОАК в отношении профилактики тромбоза устройства в раннем послеоперационном периоде. Однако стоит уточнить, что у всех пациентов помимо тромбоза

окклюдера на ЧПЭхоКГ был выявлен затек в УЛП, что может быть расценено как дополнительный фактор риска тромбообразования. Таким образом, из-за наличия нескольких возможных факторов риска тромбообразования, связанного с устройством, нельзя сделать однозначных выводов об ассоциации одного из них с риском тромбоза окклюдера. В мировой литературе на этот счет имеются противоположные данные. Так, исследование Prason и соавт. не выявило взаимосвязи между риском тромбоза устройства и режимом послеоперационной антитромботической терапии, а факторами риска были названы ТЭО в анамнезе, низкая ФВ ЛЖ и технические особенности процедуры - более глубокая имплантация окклюдера и больший размер устройства [115]. В исследовании Fauchier и соавт., напротив, прием ДААТ ($p=0,03$) и антикоагулянтов ($p=0,02$) отрицательно коррелировал с риском тромбоза окклюдера [55].

Следует отметить, что в нашей работе большей части пациентов с остаточным кровотоком УЛП и отсутствием противопоказаний к гипокоагуляции была продолжена терапия ПОАК в сниженной дозе либо ДААТ, в зависимости от схемы терапии, назначенной на первые 45 дней после вмешательства, до подтверждения оптимальной степени окклюзии УЛП. Возможность применения сниженных дозировок ПОАК после эндоваскулярной изоляции УЛП была подтверждена в исследовании ADRIFT на основании оценки лабораторных маркеров гиперкоагуляции [53]. В группе пациентов, продолживших антикоагулянтную терапию в низкой дозе, не было отмечено ни тромботических, ни геморрагических осложнений, что дополнительно подчеркивает важность подхода к ведению пациентов после ОУЛП с учетом их индивидуальных факторов риска кровотечений и ТЭО, в том числе, связанных с устройством.

4.3 Определение возможностей МСКТ сердца с контрастированием в пред- и послеоперационной визуализации УЛП.

Хорошо известно, что ушко левого предсердия является анатомически высоко вариативной полостью сердца. Исходя из этого, вмешательства по транскатетерной изоляции УЛП тщательно планируются. Пациентам, которым

установлены показания для проведения эндоваскулярной ОУЛП, кроме стандартного предоперационного обследования необходимо провести визуализирующее исследование УЛП с целью исключения тромбоза и оценки анатомических особенностей для подбора типа и размера окклюдера. Основным методом визуализации УЛП является ЧПЭхоКГ, этот метод также используется для дополнительной интраоперационной навигации и послеоперационного контроля. Однако проведение чреспищеводных исследований противопоказано у пациентов с рядом заболеваний верхних отделов ЖКТ, а также труднопереносимо для некоторых больных с выраженным рвотным рефлексом.

Альтернативой ЧПЭхоКГ для пред- и послеоперационной визуализации УЛП является МСКТ сердца с контрастированием. Этот метод не уступает эхографическому в отношении исключения тромбоза УЛП, чувствительность и специфичность КТ в диагностике этого осложнения с применением адаптированных протоколов отсроченного контрастирования приближаются к 100% [144]. В оценке анатомо-морфологических особенностей при подготовке к вмешательству МСКТ не только не уступает ЧПЭхоКГ, но и может иметь преимущества благодаря большей разрешающей способности и лучшей визуализации близлежащих анатомических структур в ходе 3D-моделирования [65]. При оценке линейных размеров УЛП для выбора подходящего устройства данные, полученные методом МСКТ обычно превышают таковые, полученные методом ЧПЭхоКГ [66,82]. Это согласуется с полученными в настоящей работе результатами: при сравнении глубины УЛП по данным МСКТ и ЧПЭхоКГ, томографические размеры статистически значимо превышали эхокардиографические у одних и тех же пациентов.

Исходя из того, что потенциальные преимущества МСКТ в предоперационном планировании хорошо известны в медицинском сообществе, является удивительным отсутствие публикаций, посвященных сравнению результатов вмешательства при планировании его на основании того или иного метода визуализации УЛП. В исследовании Eng и соавт. сопоставляли среднее

время операции, среднее количество использованных на 1 пациента окклюдеров и систем доставки, при этом в группе МСКТ зафиксированы лучшие результаты [54]. В настоящей работе было проведено сравнение результативности подготовки к вмешательству по данным ЧПЭхоКГ и КТ по одному из главных критериев – точности имплантации окклюдера в виде наличия остаточного кровотока УЛП. Затеки до 5 мм отмечались в 1,78 раза реже в подгруппе КТ при исследовании через 45 дней после вмешательства и в 5,28 раза реже при исследовании через 180 дней после вмешательства, однако из-за малого размера подгрупп различия не были статистически значимы ($p=0,221$; $p=0,111$, соответственно). Это может быть обусловлено учетом оперирующим хирургом большего размера загрузочной доли УЛП по данным компьютерной томографии и более глубоким пониманием индивидуальных анатомических особенностей данной полости сердца в результате анализа 3D моделей. Данный аспект является особенно важным, так как остаточный кровоток УЛП может потенциально снижать эффективность вмешательства и повышать риск тромботических событий. Таким образом, в данном исследовании отмечалась тенденция к повышению результативности вмешательства по риску возникновения затека в УЛП при использовании МСКТ для предоперационной визуализации и планирования операции.

Не менее важным аспектом эффективности профилактики ТЭО методом эндоваскулярной ОУЛП является послеоперационное ведение пациентов. КТ с контрастированием в отличие от ЧПЭхоКГ позволяет диагностировать неполную эндотелизацию устройства на основании просачивания контрастного препарата в ушко при отсутствии краевого затека по данным ЧПЭхоКГ. В данном исследовании неполная эндотелизация выявлена у 26% пациентов, которым была проведена компьютерная томография в послеоперационном периоде. Принимая во внимание высокую тромбогенность непокрытого материала окклюдера, такая информация может способствовать выбору более оптимального режима

послеоперационной антитромботической терапии на основании стратификации риска кровотечений и ТЭО.

Отдельно следует отметить, что вследствие наличия данных о случаях очень позднего тромбоза окклюдера (более 12 месяцев), некоторым пациентам с высоким риском ТЭО может потребоваться проведение дополнительных, отсроченных визуализирующих исследований УЛП. Исходя из того, что КТ является неинвазивным методом диагностики, не сопряженным с дискомфортом, его применение способствует повышению приверженности пациентов активному наблюдению в отдаленном периоде (56,3% в подгруппе ЧПЭхоКГ через 360 дней, 100% - в подгруппе МСКТ, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные результаты дают основание полагать, что МСКТ сердца с контрастированием имеет ряд преимуществ в аспектах предоперационного планирования вмешательства и послеоперационного контроля.

4.4 Оценка влияния ОУЛП на качество жизни пациентов.

Улучшение качества жизни является одной из приоритетных задач лечения больных с ФП. В нашем исследовании в обеих сравниваемых группах отмечалось выраженное нарушение качества жизни по шкалам, являющимся как компонентами физического компонента здоровья, так и психологического компонента здоровья. Сопоставимые результаты в отношении снижения качества жизни пациентов с ФП представлены в работах других авторов [1,14,72]. Основными жалобами пациентов были одышка, снижение толерантности к физической нагрузке и снижение жизненной энергии. Дополнительными факторами, негативно влияющими на качество жизни, были страх из-за угрозы тромбоэмболических или геморрагических событий и необходимость постоянного приема препаратов.

Хорошо известно, что стратегии лечения, направленные на контроль ритма, улучшают качество жизни больных с ФП за счет коррекции основных симптомов

заболевания [3,15]. Также имеются данные об улучшении качества жизни больных после имплантации окклюдера УЛП [21,89]. В данной работе было впервые проведено сравнение качества жизни пациентов с неклапанной ФП после изоляции ушка левого предсердия и пациентов, принимающих ПОАК. Статистически значимых различий между группами консервативного и интервенционного лечения выявлено не было, однако отмечалась тенденция к улучшению показателей по шкалам физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, в группе ОУЛП. Это может быть обусловлено снижением количества принимаемых препаратов, снижением уровня страха осложнений и улучшением сократительной функции ЛП. Оценка функциональных показателей левого предсердия не являлась целью данной работы, однако имеются ограниченные данные об улучшении механической функции ЛП после эндоваскулярной изоляции УЛП [43]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сопоставимом влиянии ОУЛП и консервативной терапии ПОАК на качество жизни пациентов с ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Выводы:

1. В отдаленном периоде профилактика ТЭО методом транскатетерной изоляции УЛП превосходит консервативную терапию ПОАК по частоте развития событий композитной конечной точки эффективности и безопасности (11,8%, против 30,9%, $p=0,017$), преимущественно за счет статистически значимого снижения риска кровотечений (7,8% против 23,6%, $p=0,034$).
2. Неполная окклюзия УЛП является фактором риска тромбоза устройства: тромбоз устройства выявлен у 18,75% пациентов с затеками менее 5 мм при отсутствии тромбозов окклюдера у пациентов без затеков, $p=0,027$.
3. В послеоперационном периоде МСКТ сердца с контрастированием способствует повышению приверженности пациентов дополнительным отсроченным визуализирующим исследованиям (56,3% для ЧПЭхоКГ через 360 дней, 100% - для МСКТ, $p<0,001$), а также позволяет выявлять неполную эндотелизацию поверхности окклюдера. При планировании вмешательства у пациентов, которым помимо ЧПЭхоКГ для оценки морфологических особенностей УЛП использовался метод МСКТ, затеки до 5 мм отмечались в 1,78 реже через 45 дней после вмешательства, однако из-за малого размера подгрупп различия не были статистически значимы ($p=0,221$).
4. Эндоваскулярная изоляция УЛП не уступает консервативной терапии ПОАК по влиянию на качество жизни пациентов по показателям опросника SF-36: PF ($47,07\pm 14,35$ против $42,60\pm 14,32$, $p=0,112$), RP ($52,17\pm 24,91$ против $46,35\pm 24,99$, $p=0,233$), BP ($66,78\pm 18,26$ против $67,38\pm 16,68$, $p=0,860$), GH ($59,02\pm 14,57$ против $57,06\pm 16,37$, $p=0,518$), VT ($57,28\pm 14,92$ против $55,0\pm 4,46$, $p=0,299$), SF ($62,77\pm 13,91$ против $64,58\pm 15,8$, $p=0,534$), RE ($61,59\pm 23,02$ против $59,03\pm 20,68$, $p=0,548$) и MH ($59,39\pm 13,24$ против $57,5\pm 12,64$, $p=0,454$).

Практические рекомендации:

1. Транскатетерная окклюзия УЛП может быть рекомендована более широкой группе пациентов, исходя из преимуществ данного подхода в сравнении с консервативным по эффективности и безопасности в отдаленном периоде наблюдения.
2. Рекомендуется рассматривать неполную окклюзию УЛП, в том числе при небольшом диаметре резидуального потока (до 5 мм), и неполную эндотелизацию окклюдизирующего устройства, как временные потенциальные хирургические факторы риска тромбоэмболических осложнений. При отсутствии противопоказаний целесообразно рассмотреть назначение антитромботической терапии до устранения факторов риска ТЭО, связанных с вмешательством.
3. МСКТ сердца с контрастированием может быть рекомендована пациентам после эндоваскулярной изоляции УЛП в качестве предпочтительного инструментального метода визуализации УЛП.
4. У пациентов со сниженным качеством жизни транскатетерная ОУЛП может быть рассмотрена в качестве альтернативы длительной антикоагулянтной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для улучшения отдаленных результатов профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, высоким риском тромбоэмболических осложнений, высоким или умеренным риском кровотечений и/или неэффективностью консервативной терапии, а также у пациентов, отказывающихся от длительного приема антикоагулянтных препаратов, целесообразно рассмотреть эндоваскулярную изоляцию УЛП.
2. Остаточный кровоток в УЛП, в том числе наличие резидуального потока менее 5 мм в диаметре, является предиктором тромбоза окклюдизирующего устройства. Пациентам с неполной окклюзией УЛП возможно назначение антикоагулянтной/двойной антиагрегантной терапии до завершения эндотелизации устройства при отсутствии противопоказаний.
3. МСКТ сердца с контрастированием является предпочтительным методом визуализации ушка левого предсердия у пациентов после эндоваскулярной ОУЛП.
4. Чрескожная ОУЛП может быть рассмотрена в качестве альтернативы консервативной терапии не только у пациентов с ограничениями к приему антикоагулянтов, но и со сниженными показателями качества жизни.

Список литературы:

1. Амирджанова, В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, НИ. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36-48.
2. Аракелян, М.Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(7). – С. 190-260.
3. Базылев, В.В. Качество жизни у больных после хирургического лечения фибрилляции предсердий / В.В.Базылев, Е.В. Немченко, Г.Н. Абрамова, В.А. Карнахин // Cardio Соматика. – 2017. – №8(3). – С. 22-28.
4. Бойцов, С.А. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.] // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2014. – № 6. – С. 44-50.
5. Вачев, С.А. Изолированная торакоскопическая резекция ушка левого предсердия / С.А. Вачев., А.С. Зотов, А.В. Троицкий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – № 13(3). – С. 249-252.
6. Вечерский, Ю.Ю. Новый способ окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью профилактики тромбоэмболических осложнений во время коронарного шунтирования / Ю.Ю. Вечерский, Ю.И. Богданов, Р.Е. Баталов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(8). – С. 18-23.
7. Гучаев, Р.В. Клинический случай возобновления антикоагулянтной терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия Amplatzer cardiac plug / Р.В Гучаев, Д.В. Певзнер, Е.В. Меркулов [и др.] // Атеротромбоз. – 2019. – №1. – С. 82-91.

8. Жигалкович, А.С. Хирургическая изоляция ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий: анализ проблемы / А.С. Жигалкович // *Анналы аритмологии*. – 2018. – № 15(2). – С. 76-83.
9. *Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат*. – М., 2021. – 171 с. (<https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>)
10. Лукина, Ю.В. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Н. Толпыгина [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – № 19(5). – С. 211-219.
11. Марцевич, С.Ю. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардя., Н.П. Кутишенко [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2015. – № 14(1). – С. 35-40.
12. Марцевич, С.Ю. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования Антей) / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, – 2019. – № 15(6). – С. 864-872.
13. Переверзева, К.Г. Анализ динамики назначения оральных антикоагулянтов амбулаторным пациентам с фибрилляцией предсердий по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА) / К.Г. Переверзева // *Евразийский Кардиологический Журнал*. – 2016. – №3. – С. 48-49.
14. Сердечная, Е.В. Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у больных с нарушениями ритма сердца / Е.В. Сердечная, Л.А. Кульминская, Т.А. Истомина // *Экология человека*. – 2007. – № 2. – С. 36-39.
15. Тлегенова, Ж.Ш. Качество жизни больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от стратегии лечения / Ж.Ш. Тлегенова // *West Kazakhstan Medical Journal*. – 2016. – № 1. – С. 38-42.

16. 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 [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 12. – С. 28-32.
17. Ailawadi, G. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial / G. Ailawadi, M.W. Gerdisch, R.L. Harvey [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – № 142(5). – P. 1002-1009.
18. Alberts, M. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin / M. Alberts, Y.W. Chen, J.H. Lin [et al.] // Stroke. – 2020. – № 51(2). – P. 549-555.
19. Alkhouli, M. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis / M. Alkhouli, T. Busu, K. Shah [et al.] // JACC Clin Electrophysiol. – 2018. – № 4(12). – P. 1629-1637.
20. Alkhouli, M. Outcomes of Routine Intracardiac Echocardiography to Guide Left Atrial Appendage Occlusion / M. Alkhouli, Z. Chaker, F. Alqahtani [et al.] // JACC Clin Electrophysiol. – 2020. – № 6(4). – P. 393-400.
21. Alli, O. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation / O. Alli, S. Doshi, S. Kar [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – № 61(17). – P. 1790-1798.
22. Al-Saady, N.M. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism / N.M. Al-Saady, O.A. Obel, A.J. Camm // Heart. – 1999. – № 82(5). – P. 547-554.
23. Aminian, A. Are Patients With Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation at Higher Risk With Left Atrial Appendage Occlusion? / A. Aminian, E. Al. Hage, J. Saw // JACC Cardiovasc Interv. – 2019. – № 12(11). – P. 1027-1029.

24. Barbero, U. Anatomy of the atria: A road map to the left atrial appendage / U. Barbero, S.Y. Ho // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* – 2017. – № 28(4). – P. 347-354.
25. Barra, S. Anticoagulation in atrial fibrillation / S. Barra, R. Providência // *Heart.* – 2021. – № 107(5). – P. 419-427.
26. Bass, J.L. Transcatheter occlusion of the left atrial appendage--experimental testing of a new Amplatzer device / J.L. Bass // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2010. – № 76(2). – P. 181-185.
27. Bayard, Y.L. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study / Y.L. Bayard, H. Omran, P. Neuzil [et al.] // *EuroIntervention.* – 2010. – № 6(2). – P. 220-226.
28. Benjamin, E.J. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation.* – 2019. – № 139(10). – P. 56-528.
29. Bergmann, M.W. Left atrial appendage closure for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: rationale, devices in clinical development and insights into implantation techniques / M.W. Bergmann, U. Landmesser // *EuroIntervention.* – 2014. – № 10(4). – P. 497-504.
30. Bertog, S. Left atrial appendage closure: prevalence and risk of device-associated thrombus formation / S. Bertog, H. Sievert [et al.] // *CardiovascDiagnTher.* – 2019. – № 9 (1). – P. 104-109.
31. Beyer, C. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation / C. Beyer, L. Tokarska, M. Stühlinger [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2021. – № 14(11). – P. 2199-2208.

32. Björck, S. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study / S. Björck, B. Palaszewski, L. Friberg, L. Bergfeldt // *Stroke*. – 2013. – № 44(11). – P. 3103-3108.
33. Black, I.W. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire / I.W. Black // *Echocardiography*. – 2000. – № 17(4). – P. 373-382.
34. Blackshear, J.L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation / J.L. Blackshear, J.A. Odell // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – № 61. – P. 755–759.
35. Boersma, L.V. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial / L.V. Boersma, H. Ince, S. Kische [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – № 14(9). – P. 1302-1308.
36. Boersma, L.V. Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage / L.V. Boersma, H. Ince, S. Kische [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2019. – № 312(4). – P. 1-13.
37. Borre, E.D. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review / E.D. Borre, A. Goode, G. Raitz [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2018. – № 11(12). – P. 2171-2187.
38. Chan, E.W. Effect of suboptimal anticoagulation treatment with antiplatelet therapy and warfarin on clinical outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A population-wide cohort study / E.W. Chan, W.C. Lau, C.W. Siu [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – № 13(8). – P. 1581-1588.
39. Chang, G. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: A network meta-analysis / G. Chang, Q. Xie, L. Ma [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – № 18(4). – P. 791-801.

40. Chapeau, C. Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species / C. Chapeau, J. Gutkowska, P.W. Schiller [et al.] // *J Histochem Cytochem.* – 1985. – № 33(6). – P. 541-550.
41. Choudhury, A. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice / A. Choudhury, G.Y. Lip // *Pathophysiol Haemost Thromb.* – 2004. – № 33(5-6). – P. 282-289.
42. Chung, N.A. Is the hypercoagulable state in atrial fibrillation mediated by vascular endothelial growth factor? / N.A. Chung, F. Belgore, F.L. Li-Saw-Hee [et al.] // *Stroke.* – 2002. – № 33(9). – P. 2187-2191.
43. Coisne, A. Percutaneous left atrial appendage closure improves left atrial mechanical function through Frank-Starling mechanism / A. Coisne, R. Pilato, F. Brigadeau [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2017. – № 14(5). – P. 710-716.
44. Colilla, S. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. / S. Colilla, A. Crow, W. Petkun [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – № 112(8). – P. 1142-1147.
45. Connolly, S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial / S. Connolly, J. Pogue, R. Hart [et al.] // *Lancet.* – 2006. – № 367(9526). – P. 1903-1912.
46. Connolly, S.J. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – № 61(12). – P. 1139-1151.
47. Cortés, G.M. Von Willebrand Factor Plasma Levels Variability In Nonvalvular Atrial Fibrillation / G.M. Cortés, M.E. Viveros Sandoval, C.A. Areán Martínez [et al.] // *J Atr Fibrillation.* – 2014. – № 7(4). – P. 99-105.
48. Cresti, A. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study / A. Cresti, M.A. García-Fernández, H. Sievert [et al.] // *EuroIntervention.* – 2019. – № 15(3). – P. 225-230.

49. De Caterina, R. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease / R. De Caterina, S. Husted, L. Wallentin [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2013. – № 110(6). – P. 1087-1107.
50. Di Biase, L. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study / L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – № 60(6). – P. 531-538.
51. Di Carlo, A. National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project / A. Di Carlo, L. Bellino, D. Consoli [et al.] // *Europace.* – 2019. – № 21(10). – P. 1468-1475.
52. Dukkipati, S.R. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes / S.R. Dukkipati, S. Kar, D.R. Holmes [et al.] // *Circulation.* – 2018. – № 138(9). – P. 874-885.
53. Duthoit, G. Reduced Rivaroxaban Dose Versus Dual Antiplatelet Therapy After Left Atrial Appendage Closure: ADRIFT a Randomized Pilot Study / G. Duthoit, J. Silvain, E. Marijon [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2020. – № 13(7). – P. 1-9.
54. Eng, M.H. Prospective, randomized comparison of 3-dimensional computed tomography guidance versus TEE data for left atrial appendage occlusion (PRO3DLAAO) / M.H. Eng, D.D. Wang, A.B. Greenbaum [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2018. – № 92(2). – P. 401-407.
55. Fauchier, L. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation / L. Fauchier, A. Cinaud, F. Brigadeau [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – № 71(14). – P. 1528-1536.

56. Fender, E.A. Left Atrial Appendage Peridevice Leak Presenting With Stroke / E.A. Fender, A. El Sabbagh, M. Al-Hijji [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2019. – № 12(14). – P. 123-125.
57. Flaker, G.C. Underutilization of antithrombotic therapy in elderly rural patients with atrial fibrillation / G.C. Flaker, D.J. McGowan, M. Boechler [et al.] // Am Heart J. – 1999. – № 137(2). – P. 307-312.
58. Freeman, J.V. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry / J.V. Freeman, P. Varosy, M.J. Price [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – № 75(13). – P. 1503-1518.
59. Friberg, L. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study / L. Friberg, M. Rosenqvist, G.Y. Lip // Eur Heart J. – 2012. – № 33(12). – P. 1500-1510.
60. Friedman, D.J. Patient-Level Analysis of Watchman Left Atrial Appendage Occlusion in Practice Versus Clinical Trials / D.J. Friedman, C. Du, Y. Wang [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2022. – № 15(9). – P. 950-961.
61. Frustaci, A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci [et al.] // Circulation. – 1997. – № 96(4). – P. 1180-1184.
62. Fukushima, K. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation / K. Fukushima, N. Fukushima, K. Kato [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2016. – № 17(1). – P. 59-66.
63. Gianni, C. Clinical Implications of Leaks Following Left Atrial Appendage Ligation With the LARIAT Device / C. Gianni, L. Di Biase, C. Trivedi [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2016. – № 9(10). – P. 1051-1057.
64. Giugliano, R.P. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / R.P. Giugliano, C.T. Ruff, E. Braunwald [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – № 369(22). – P. 2093-2104.

65. Glikson, M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update / M. Glikson, R. Wolff, G. Hindricks [et al.] // *Europace*. – 2020. – № 22(2). – P. 184.
66. Goitein, O. Cardiac CT Angiography (CCTA) predicts left atrial appendage occluder device size and procedure outcome / O. Goitein, N. Fink, I. Hay [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – № 33(5). – P. 739-747.
67. Goldman, M.E. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study) / M.E. Goldman, L.A. Pearce, R.G. Hart [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 1999. – № 12(12). – P. 1080-1087.
68. Granger, C.B. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – № 365(11). – P. 981-992.
69. Granier, M. Occurrence of Incomplete Endothelialization Causing Residual Permeability After Left Atrial Appendage Closure / M. Granier, G. Laugaudin, F. Massin [et al.] // *J Invasive Cardiol*. – 2018. – № 30(7). – P. 245-250.
70. Guo Y. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial / Y. Guo, D.A. Lane, Y. Chen, G.Y.H. Lip // *Am J Med*. – 2020. – № 133(10). – P. 1195-1202.
71. Gupta, D.K. Effective anticoagulation with factor Xa next Generation in AF-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 Echocardiographic Study Investigators. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48 / D.K. Gupta, A.M. Shah, R.P. Giugliano [et al.] // *Eur Heart J*. – 2014. – № 35(22). – P. 1457-1465.
72. Hall, A. Quality of life among people with atrial fibrillation with and without diabetes: a comparison study / A. Hall, A.R. John Mitchell, L. Ashmore, C. Holland // *Br J Cardiol*. – 2021. – № 28(4). – P. 139-143.

- 73.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. – № 146(12). – P. 857-867.
- 74.Healey, JS. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke / J.S. Healey, E. Crystal, A. Lamy [et al.] // *Am Heart J.* – 2005. – № 150(2). – P. 288-293.
- 75.Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – № 42(5). – P. 373-498.
- 76.Holmes, D.R. Jr. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis / D.R. Jr. Holmes, S.K. Doshi, S. Kar [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – № 65(24). – P. 2614-2623.
- 77.Holmes, D.R. Jr. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial / D.R. Jr. Holmes, S. Kar, M.J. Price [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – № 164(1). – P. 1-12.
- 78.Holmes, D.R. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial / D.R. Holmes, V.Y. Reddy, Z.G. Turi [et al.] // *Lancet.* – 2009. – № 374(9689). – P. 534-542.
- 79.Hsu, J.C. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry / J.C. Hsu, T.M. Maddox, K.F. Kennedy [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2016. – № 1(1). – P. 55-62.

- 80.Imrani, K. Left circumflex artery fistula to left atrium: a rare case report / K. Imrani, S. Amalik, N. MoatassimBillah, I. Nassar // Radiol Case Rep. – 2021. – № 16(8). – P. 1985-1987.
- 81.Inoue, H. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism / H. Inoue, T. Nozawa, K. Okumura [et al.] // Chest. – 2004. – № 126(3). – P. 687-692.
- 82.Italiano, G. 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. – № 10(12). – P. 1-12.
- 83.Jang, S.J. Leaks after Left Atrial Appendage Closure: Ignored or Neglected? / S.J. Jang, S.C. Wong, B. Mosadegh // Cardiology. – 2021. – № 146(3). – P. 384-391.
- 84.Kakkar, A.K. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry / A.K. Kakkar, I. Mueller, J.P. Bassand [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 8(5). – P. 1-11.
- 85.Kappagoda, C.T. The effect on heart rate of distending the atrial appendages in the dog / C.T. Kappagoda, R.J. Linden, D.A. Saunders // J Physiol. – 1972. – № 225(3). – P. 705-719.
- 86.Kar, S. Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device: Results From the PINNACLE FLX Trial / S. Kar, S.K. Doshi, A. Sadhu [et al.] // Circulation. – 2021. – № 143(18). – P. 1754-1762.
- 87.Katz, E.S. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study / E.S. Katz, T. Tsiamtsiouris, R.M. Applebaum [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2000. – № 36(2). – P. 468-471.
- 88.Kim, M.H. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States / M.H. Kim, S.S. Johnston, B.C. Chu [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2011. – № 4(3). – P. 313-320.

89. Komar, M. Quality of life in patients after the left atrial appendage closure / M. Komar, T. Przewlocki, D. Dudek [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – № 39(1). – P. 1342.
90. Krijthe, B.P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – № 34(35). – P. 2746-2751.
91. Lacomis, J.M. Dynamic multidimensional imaging of the human left atrial appendage / J.M. Lacomis, O. Goitein, C. Deible [et al.] // *Europace*. – 2007. – № 9(12). – P. 1134-1140.
92. Lakkireddy, D. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial / D. Lakkireddy, D. Thaler, C.R. Ellis [et al.] // *Circulation*. – 2021. – № 144(19). – P. 1543-1552.
93. Lakkireddy, D. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation / D. Lakkireddy, M.R. Afzal, R.J. Lee [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – № 13(5). – P. 1030-1036.
94. Landmesser, U. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study / U. Landmesser, B. Schmidt, J.E. Nielsen-Kudsk [et al.] // *EuroIntervention*. – 2017. – № 13(7). – P. 867-876.
95. Lee, O.H. Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Yields Favorable Neurological Outcomes in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation / O.H. Lee, Y.D. Kim, J.S. Kim [et al.] // *Korean Circ J*. – 2021. – № 51(7). – P. 626-638.
96. Lip, G.Y. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort / G.Y. Lip, L. Frison, J.L. Halperin, D.A. Lane // *Stroke*. – 2010. – № 41(12). – P. 2731-2738.

97. Lip, G.Y. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. – 2010. – № 137(2). – P. 263-272.
98. Lip, G.Y. The prothrombotic state in atrial fibrillation: the atrium, the endothelium... And tissue factor? / G.Y. Lip // *Thromb Res*. – 2003. – № 111(3). – P. 133-135.
99. López-Mínguez, J.R. Anatomical classification of left atrial appendages in specimens applicable to CT imaging techniques for implantation of amplatzer cardiac plug / J.R. López-Mínguez, R. González-Fernández, C. Fernández-Vegas [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2014. – № 25(9). – P. 976-984.
100. MADDEN, J.L. RESECTION OF THE LEFT AURICULAR APPENDIX: A Prophylaxis for Recurrent Arterial Emboli / J.L. MADDEN // *JAMA*. – 1949. – № 140(9). – P. 769–772.
101. Magnussen, C. BiomarcARE Consortium. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) / C. Magnussen, T. J. Niiranen, F.M. Ojeda [et al.] // *Circulation*. – 2017. – № 136(17). – P. 1588-1597.
102. Mant, J. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial / J. Mant, F.D. Hobbs, K. Fletcher [et al.] // *Lancet*. – 2007. – № 370(9586). – P. 493-503.
103. Markl, M. Left Atrial and Left Atrial Appendage 4D Blood Flow Dynamics in Atrial Fibrillation / M. Markl, D.C. Lee, N. Furiasse [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2016. – № 9(9). – P. 1-9.
104. Meier, B. History of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion with AMPLATZER Devices / B. Meier, W. Stegink, A. Tzikas // *Interv Cardiol Clin*. – 2018. – № 7(2). – P. 151-158.

105. Meier, B. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation / B. Meier, I. Palacios, S. Windecker [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2003. – № 60(3). – P. 417-22.
106. Meschia, J.F. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / J.F. Meschia, C. Bushnell, B. Boden-Albala [et al.] // *Stroke.* – 2014. – № 45(12). – P. 3754-3832.
107. Musat, D. LARIAT Trial Updates / D. Musat, S. Mittal // *J Atr Fibrillation.* – 2018. – № 11(1). – P. 1-6.
108. Nguyen, A. Peridevice Leak After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Risk Factors, and Clinical Impact / A. Nguyen, R. Gallet, E. Riant [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2019. – № 35(4). – P. 405-412.
109. O'Brien, E.C. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry / E.C. O'Brien, D.N. Holmes, J.E. Ansell [et al.] // *Am Heart J.* – 2014. – № 167(4). – P. 601-609.
110. Ogilvie, I.M. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review / I.M. Ogilvie, N. Newton, S.A. Welner [et al.] // *Am J Med.* – 2010. – № 123(7). – P. 638-645.
111. Osmancik, P. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation / P. Osmancik, D. Herman, P. Neuzil [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – № 75(25). – P. 3122-3135.

112. Park, J.W. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience / J.W. Park, A. Bethencourt, H. Sievert [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2011. – № 77(5). – P. 700-706.
113. Patel, M.R. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – № 365(10). – P. 883-891.
114. Ponamgi, S. Left circumflex coronary artery and left atrial appendage fistula: an unusual complication of watchman device / S. Ponamgi, A. Sharma, T. Haddad [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – № 18(Supplement 1) – P. 2427.
115. Pracon, R. Device Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Is Related to Patient and Procedural Characteristics but Not to Duration of Postimplantation Dual Antiplatelet Therapy / R. Pracon, S. Bangalore, Z. Dzielinska [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2018. – № 11(3). – P. 1-7.
116. Quinn, G.R. Wide Variation in Reported Rates of Stroke Across Cohorts of Patients With Atrial Fibrillation / G.R. Quinn, O.N. Severdija, Y. Chang, D.E. Singer // *Circulation.* – 2017. – № 135(3). – P. 208-219.
117. Rajwani, A. CT sizing for left atrial appendage closure is associated with favourable outcomes for procedural safety / A. Rajwani, A.J. Nelson, M.G. Shirazi [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2017. – № 18(12). – P. 1361-1368.
118. Reddy, V.Y. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) / V.Y. Reddy, S. Möbius-Winkler, M.A. Miller [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – № 61(25). – P. 2551-2556.
119. Redfors, B. Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not on Anticoagulant Treatment Due to Increased Bleeding Risk Are Common and Have a High Risk of Stroke / B. Redfors, W.A. Gray, R.J. Lee [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2017. – № 3(12). – P. 1369-1376.

120. Rose, A.J. Anticoagulant Prescribing for Non-Valvular Atrial Fibrillation in the Veterans Health Administration / A.J. Rose, R. Goldberg, D.D. McManus [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – № 8(17). – P. 1-10.
121. Ruff, C.T. 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. – № 383(9921). – P. 955-962.
122. Saw, J. Comparing Measurements of CT Angiography, TEE, and Fluoroscopy of the Left Atrial Appendage for Percutaneous Closure / J. Saw, P. Fahmy, R. Spencer [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2016. – № 27(4). – P. 414-422.
123. Saw, J. Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug / J. Saw, A. Tzikas, S. Shakir [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – № 10(4). – P. 391-399.
124. Schwartz, R.S. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration / R.S. Schwartz, D.R. Holmes, R.A. Van Tassel [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2010. – № 3(8). – P. 870-877.
125. Sharma, S.P. Incomplete endothelialization of Watchman™ Device: Predictors and Implications from Two Cases / S.P. Sharma, D. Singh, D. Nakamura [et al.] // *J Atr Fibrillation.* – 2019. – № 11(5). – P. 1-3.
126. Sick, P.B. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation / P.B. Sick, G. Schuler, K.E. Hauptmann [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – № 49(13). – P. 1490-1495.
127. Sievert, H. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience / H. Sievert, M.D. Lesh, T. Trepels [et al.] // *Circulation.* – 2002. – № 105(16). – P. 1887-1889.

128. Sivasambu, B. Delayed endothelialization of watchman device identified with cardiac CT / B. Sivasambu, A. Arbab-Zadeh, A. Hays [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2019. – № 30(8). – P. 1319-1324.
129. Steinberg, B.A. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel anticoagulants in older patients with atrial fibrillation / B.A. Steinberg, M.A. Greiner, B.G. Hammill [et al.] // *Cardiovasc Ther.* – 2015. – № 33(4). – P. 177-183.
130. Steinberg, B.A. Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Contraindications to Oral Anticoagulation / B.A. Steinberg, N.G. Ballew, M.A. Greiner [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2019. – №5(12). – P. 1384-1392.
131. Takada, T. Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation / T. Takada, M. Yasaka, K. Nagatsuka [et al.] // *Eur Neurol.* – 2001. – № 46(3). – P. 148-152.
132. 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. – № 29(5). – P. 655-662.
133. Tsai, Y.C. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / Y.C. Tsai, K. Phan, S. Munkholm-Larsen [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2015. – № 47(5). – P. 847-854.
134. Tsao, C.W. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association / C.W. Tsao, A.W. Aday, Z.I. Almarzooq [et al.] // *Circulation.* – 2022. – № 145(8). – P. 153-639.
135. Tzikas, A. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug / A. Tzikas, S. Shakir, S. Gafoor [et al.] // *EuroIntervention.* – 2016. – № 11(10). – P. 1170-1179.
136. Veinot, J.P. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for

- echocardiographic examination / J.P. Veinot, P.J. Harrity, F. Gentile [et al.] // *Circulation*. – 1997. – № 96(9). – P. 3112-3115.
137. Wang, D.D. Application of 3-Dimensional Computed Tomographic Image Guidance to WATCHMAN Implantation and Impact on Early Operator Learning Curve: Single-Center Experience / D.D. Wang, M. Eng, D. Kupsky [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2016. – № 9(22). – P. 2329-2340.
138. Wang, T.J. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 107(23). – P. 2920-2925.
139. Watson, T. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited / T. Watson, E. Shantsila, G.Y. Lip // *Lancet*. – 2009. – № 373(9658). – P. 155-166.
140. Whitlock, R.P. LAAOS III Investigators. 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. – № 384(22). – P. 2081-2091.
141. Whitlock, R.P. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II) / R.P. Whitlock, J. Vincent, M.H. Blackall [et al.] // *Can J Cardiol*. – 2013. – № 29(11). – P. 1443-1447.
142. Wintgens, L.I.S. The WATCHMAN left atrial appendage closure device for patients with atrial fibrillation: current status and future perspectives / L.I.S. Wintgens, M. Maarse, M.J. Swaans [et al.] // *Expert Rev Med Devices*. – 2020. – № 17(7). – P. 615-626.
143. Xian, Y. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation / Y. Xian, E.C. O'Brien, L. Liang [et al.] // *JAMA*. – 2017. – № 317(10). – P. 1057-1067.
144. Yu, S. Cardiac Computed Tomography Versus Transesophageal Echocardiography for the Detection of Left Atrial Appendage Thrombus: A

Systemic Review and Meta-Analysis / S. Yu, H. Zhang, H. Li // J Am Heart Assoc. – 2021. – № 310(23). – P. 1-14.

145. Zabalgoitia, M. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators / M Zabalgoitia, J.L. Halperin, L.A. Pearce [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1998. – № 31(7). – P. 1622-1626.
146. Zhu, W. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis / W. Zhu, W. He, L. Guo [et al.] // Clin Cardiol. – 2015. – № 38(9). – P. 555-561.
147. Zhu, W.G. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation / W.G. Zhu, Q.M. Xiong, K. Hong // Tex Heart Inst J. – 2015. – № 42(1). – P. 6-15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

FDA – U.S. Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АСК – ацетилсалициловая кислота

АСТ – время активированного свертывания

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

ДИ – доверительный интервал

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

ЛП – левое предсердие

МНО – международное нормализованное отношение

МПП – межпредсердная перегородка

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМГ – низкомолекулярный гепарин

ОАК – пероральная антикоагулянтная терапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОУЛП – окклюзия ушка левого предсердия

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

РКИ – рандомизированное контролируемое клиническое исследование

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СС-смерть – сердечно-сосудистая смерть

СЭК – спонтанное эхо-контрастирование

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЛП – ушко левого предсердия

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография