



## Имплантация окклюдера ушка левого предсердия и изоляция легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий

Якубов А.А., Романов А.Б., Артеменко С.Н, Лосик Д.В., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Стрельников А.Г., Стенин И.Г., Абашкин С.А., Покушалов Е.А.

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речуновская, 15

Поступила в редакцию 15 октября 2015 г. Принята к печати 22 ноября 2015 г.

### Цель

Оценить влияние изоляции легочных вен в сочетании с окклюзией ушка левого предсердия у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий.

### Методы и результаты

Пациентов с симптоматичной пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий, рефрактерной не менее чем к двум антиаритмическим препаратам, с риском возникновения тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не менее 2 баллов и риском возникновения кровотечений по шкале HAS-BLED не менее 3 баллов рандомизировали в группы только изоляции легочных вен (n = 44) и изоляции легочных вен в сочетании с окклюзией ушка левого предсердия (n = 45). Всех пациентов наблюдали в течение 24 мес. для оценки безопасности тромбоэмболических осложнений и контроля сердечного ритма, который проводили с помощью имплантируемого аппарата длительного мониторинга электрокардиограммы. Шесть пациентов из группы изоляции легочных вен в сочетании с окклюзией ушка левого предсердия переведены в группу изоляции легочных вен ввиду невозможности имплантации окклюдера ушка левого предсердия. С учетом кроссоверов к концу наблюдения у 33 (66%) из 50 пациентов в группе изоляции легочных вен и у 23 (59%) из 39 пациентов в группе изоляции легочных вен в сочетании с имплантацией окклюдера ушка левого предсердия не было фибрилляции и трепетания предсердий без применения антиаритмических препаратов (p = 0,34). Процент фибрилляции предсердий в «слепом» периоде был достоверно выше в группе изоляции легочных вен с окклюзией ушка левого предсердия по сравнению с группой изоляции легочных вен 9,7±10,8 против 4,2±4,1% (p = 0,004). После «слепого» периода процент фибрилляции предсердий был одинаковым в обеих группах. В течение всего наблюдения не отмечены осложнения, связанные с фибрилляцией предсердий или вмешательством (инсульт, тромбоэмболия).

### Выводы

Изоляция легочных вен в сочетании с имплантацией окклюдера ушка левого предсердия является безопасным методом, но не повышает эффективность изоляции легочных вен у пациентов с симптоматической фибрилляцией предсердий. Однако окклюзия ушка левого предсердия в «слепом» периоде увеличивает процент фибрилляции предсердий.

### Ключевые слова

Фибрилляция предсердий • Абляция • Окклюдер ушка левого предсердия • Имплантируемый монитор для непрерывного контроля сердечного ритма

Инсульт головного мозга – одно из основных осложнений фибрилляции предсердий (ФП), которое связано с формированием тромбов в левом предсердии. Источник тромбов у более 90% пациентов с ФП неклапанной этиологии – это ушко левого предсердия (УЛП). Для устране-

ния данной причины тромбозов разработаны окклюдеры для закрытия и последующего исключения из системного кровотока УЛП. Эффективность данной методики сопоставима с антикоагулянтной терапией, что подтверждено данными пилотных исследований.

Радиочастотная изоляция легочных вен показала эффективность при лечении ФП у пациентов, рефрактерных к антиаритмической терапии [4]. Однако в дальнейших исследованиях продемонстрировано, что аритмогенные очаги могут располагаться и в других структурах сердца. Luigi Di Biase и соавторы в исследовании считали, что ушко левого предсердия участвует в возникновении и поддержании ФП и предлагали радиочастотную изоляцию УЛП для повышения эффективности радиочастотной абляции (РЧА) [6].

В другом исследовании Yoshida и коллеги доказали, что повышение давления в УЛП является независимым предиктором увеличения частоты пароксизмов ФП. Это связано с тем, что ушко левого предсердия является наиболее уязвимой зоной в отличие от других участков левого предсердия (ЛП). Длительное воздействие давлением к электрическому ремоделированию за счет перерастяжения миокарда. Другими словами, при повышении давления в левом предсердии УЛП растягивается больше, чем другие участки, и может оказаться более восприимчивым к изменениям индуцированных растяжений [17].

Сочетание окклюзии ушка левого предсердия с катетерной абляцией может стать всеобъемлющим способом лечения, направленным на уменьшение симптомов фибрилляции предсердий, снижение риска инсульта, а также устранение необходимости принимать антагонисты витамина К (варфарин) или другие оральные антикоагулянты. В одном из недавних исследований продемонстрирована безопасность сочетания окклюзии УЛП с изоляцией легочных вен (ИЛВ) у пациентов с ФП неклапанной этиологии и высоким риском инсульта [14]. Однако данное исследование было одноцентровым нерандомизированным, что не позволяет определить эффективность сочетанной процедуры.

Окклюзия УЛП приводит к снижению униполярных и биполярных потенциалов ушка левого предсердия в результате ишемического некроза последнего [8]. Эти изменения, вероятно, являются маркером длительной электрической изоляции УЛП, что потенциально должно улучшить эффективность изоляции легочных вен.

Таким образом, возникло предположение, что имплантация окклюдера УЛП помимо снижения тромбоэмболических осложнений может повысить эффективность радиочастотной абляции (РЧА) путем снижения электрического ремоделирования ушка левого предсердия вследствие уменьшения перерастяжения его стенок. Также не исключается возможность того, что окклюдер УЛП может ухудшить течение ФП из-за механического раздражающего воздействия. Для оценки данной гипотезы проведено одноцентровое рандомизированное клиническое

исследование сочетанной процедуры изоляции легочных вен и окклюзии ушка левого предсердия в сравнении со стандартной радиочастотной абляцией.

## Материал и методы

Локальный этический комитет одобрил протокол исследования. Работа проведена в соответствии современным этическим нормам. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие.

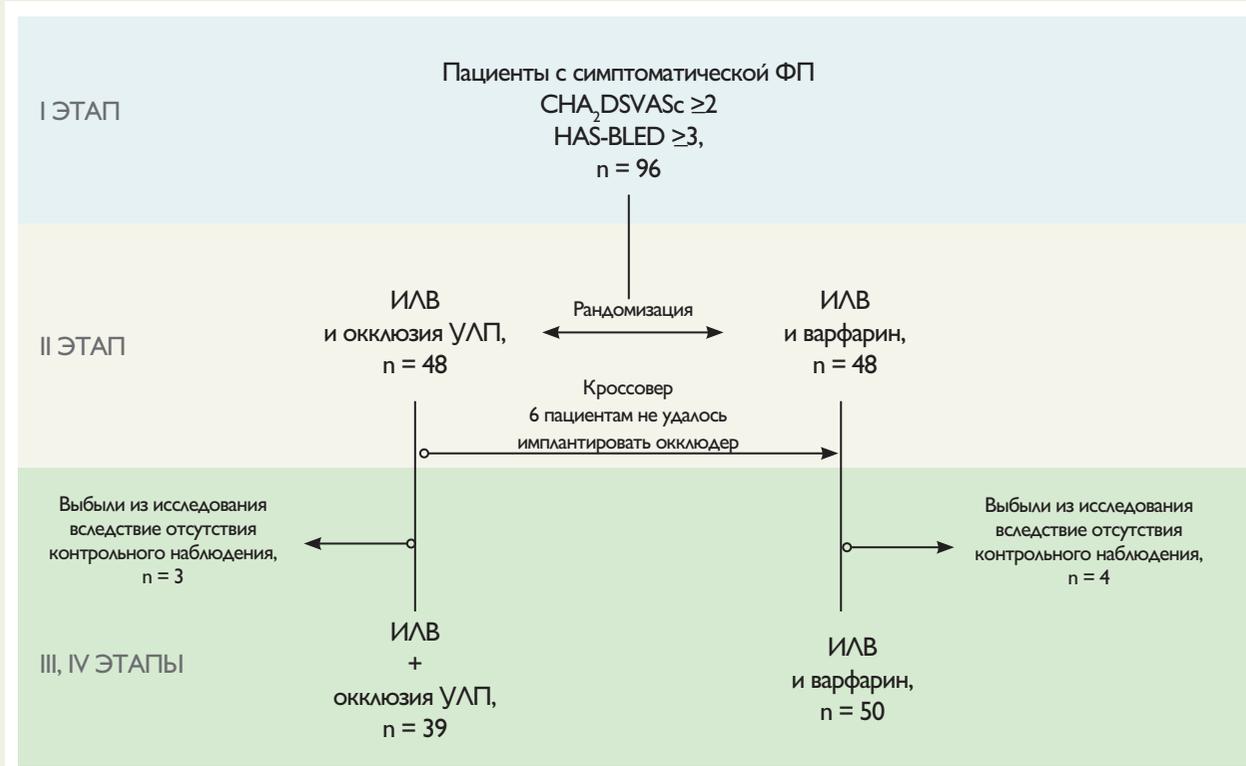
В исследование включили пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий фибрилляции предсердий тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не менее 2 баллов при риске возникновения кровотечений по шкале HAS-BLED не менее 3 баллов.

### Критерии включения:

1. Симптоматическая рефрактерная к антиаритмической терапии (2 и более антиаритмических препарата класса I или III) фибрилляция предсердий неклапанной этиологии.
2. Пароксизмальная фибрилляция предсердий с одним и более эпизодом в месяц или персистирующая ФП в анамнезе пациентов, подвергшихся электрической кардиоверсии более 3 раз.
3. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не менее 2 баллов.
4. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED не менее 3 баллов.

### Критерии исключения:

1. Другие сопутствующие заболевания, требующие прием варфарина (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей).
2. Хроническая сердечная недостаточность по классификации NYHA класса III–IV.
3. Фракция выброса левого желудочка менее 35%.
4. Поперечный размер левого предсердия более 60 мм, по данным эхокардиографии.
5. Ранее выполненная радиочастотная абляция по поводу фибрилляции предсердий в анамнезе.
6. Прием амиодарона.
7. Тиреотоксикоз.
8. Острая соматическая патология (обострение язвенной болезни желудка, острый холецистит, острый панкреатит, обострение бронхиальной астмы и т. д.).
9. Тромбоз предсердия.
10. Сахарный диабет I типа.



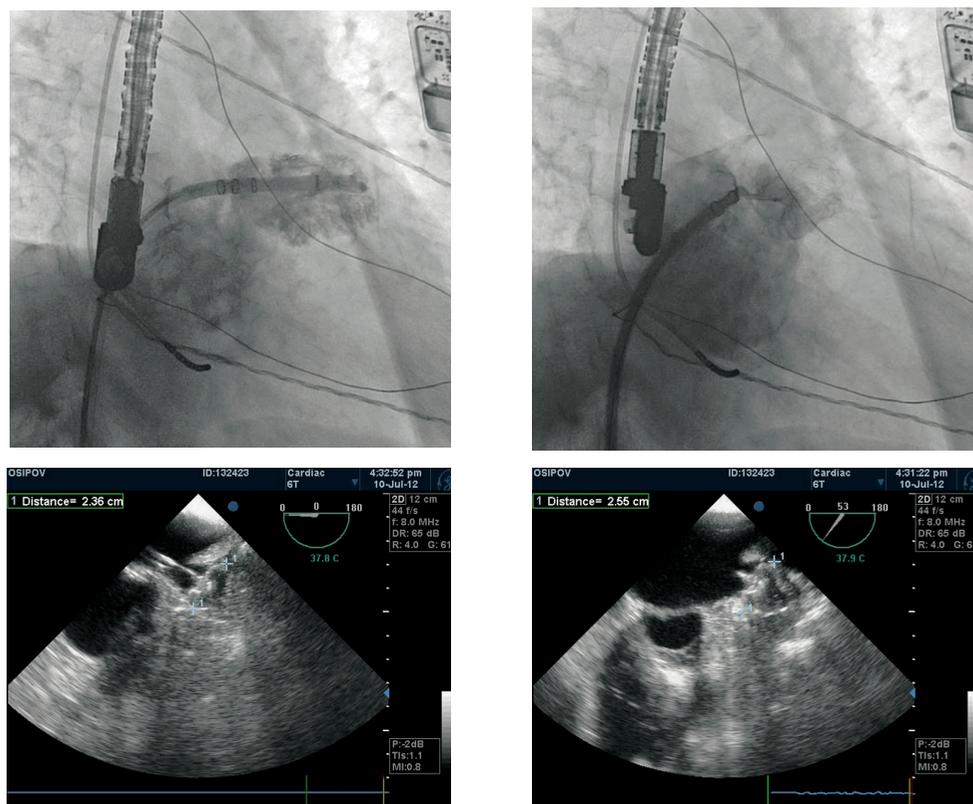
**Рис. 1.** Дизайн и этапы исследования: I этап – отбор пациентов; II этап – оперативные вмешательства; III этап – промежуточный период наблюдения (90 дней); IV этап – контрольный период наблюдения (3, 6, 12, 24 мес.). ИЛВ – изоляция устьев легочных вен; УЛП – ушко левого предсердия

Используя метод «кодированных конвертов», пациентов рандомизировали в группу изоляции легочных вен (n = 48) со стандартным приемом варфарина и в группу изоляции легочных вен в сочетании с транскатетерной имплантацией окклюдера ушка левого предсердия (n = 48). Всех пациентов наблюдали в течение 24 мес., оценку эффективности ИЛВ проводили при помощи аппарата длительного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) (рис. 1).

Первичной конечной точкой считался рецидив предсердной тахикардии (фибрилляция предсердий, атипичное трепетание/тахикардия) длительностью более 30 сек. после первичной РЧА без приема антиаритмических препаратов в течение 24 мес. «Слепой» период (первые 3 мес. после РЧА) исключен из анализа [7]. Вторичной конечной точкой явились безопасность процедуры (сбор данных на 3, 6, 9, 12, 18, 24-й мес.); общая продолжительность или процент времени на фибрилляцию предсердий (ФП%), по данным имплантируемого аппарата длительного мониторинга в «слепом» периоде и в течение последующих 24 мес.

### Изоляция легочных вен

Выполняли процедуру ИЛВ стандартным методом, как описывали ранее [2]. Изоляцию легочных вен считали эффективной при полной их изоляции, что подтверждено с помощью катетера Lasso (Biosense Webster). При индукции левопредсердного трепетания в зависимости от механизма трепетания производили дополнительные аблационные линейки от левой предсердной легочной вены до фиброзного кольца митрального клапана (левопредсердный перешеек) и по межколлекторной линии по крыше левого предсердия. При документированном типичном трепетании предсердий пациентам проводили РЧА кавотрикуспидального перешейка. У всех пациентов достигли двунаправленную блокаду по линейкам, подтвержденную с помощью различных методов стимуляции. Если в конце процедуры ФП сохранялась, пациенты подвергались электрической кардиоверсии для восстановления синусового ритма.



**Рис. 2.** Контрастирование ушка левого предсердия и данные ЧПЭхоКГ: а – позиционирование системы доставки (в проекции RAO 30°, CAU 20°); б – окклюдер Watchman в полости ушка левого предсердия; в – максимальное раскрытие (2,36 см) окклюдера в проекции 0°; г – максимальное раскрытие (2,55 см) окклюдера в проекции 53°

### Имплантация окклюдера ушка левого предсердия

Техника имплантации окклюдера Watchman (Boston Scientific, Maple Grove, MN) подробно описана ранее [1, 14]. Устройство представляет собой рамную конструкцию, состоящую из саморасширяющегося нитинола, с усиками для фиксации и проницаемой полиэфирной ткани, которая покрывает наружную поверхность устройства. Проводили внутрисердечные манипуляции под рентген- и ультразвуковым контролем. После ИЛВ, используя транссептальный доступ, выполняли контрастирование ушка левого предсердия рентгенконтрастным веществом. При помощи специального проводника в УЛП помещали доставляющую систему с соответствующим размером окклюдера (21–33 мм). При стабилизации данного окклюдизирующего устройства выполняли контрольное контрастирование в ушко и полость левого предсердия, после чего доставляющую

систему отсоединяли от окклюдера и извлекали из бедренной вены (рис. 2).

### Имплантация аппарата длительного мониторинга

Аппарат длительного мониторинга ЭКГ (Reveal XT, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) имплантировали в парастермальную область грудины в день операции. Техника имплантации детально описана ранее [3]. Устройство Reveal XT постоянно классифицирует сердечный ритм пациента. Классификация производится посредством анализа разницы между сердечными циклами по ЭКГ, записанной в течение 2 мин. Устройство фиксирует количество и продолжительность фибрилляции предсердий в день (суточный ФП%, продолжительность ФП в часах в день) и процентное значение продолжительности ФП в течение всего наблюдения (ФП%). Кроме того, данные ЭКГ хранятся для визуаль-

## Сравнительная характеристика обеих групп

Показатель	Изоляция легочных вен, n = 44	Изоляция легочных вен с окклюзией ушка левого предсердия, n = 45	P
Возраст, г	60±6	60±5	0,82
Пол, мужской/женский, n	26/18	28/17	0,76
Пароксизмальная/Персистирующая ФП, n	25/19	24/21	0,74
Гипертензия, n (%)	33 (75)	38 (84)	0,27
Сахарный диабет, n (%)	11 (25)	9 (20)	0,58
Инсульт, n (%)	6 (14)	4 (9)	0,48
Фракция выброса левого желудочка, %	61±4	62±5	0,46
Размер левого предсердия, мм	48±7	49±6	0,69
Длительность фибрилляции предсердий, лет	4,4±2,3	4,6±1,8	0,21
Антиаритмические препараты, n	3,6 (2–5)	3,7 (2–5)	0,38
Шкала HAS-BLED	3,4±0,8	3,5±0,8	0,66
Шкала CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,3±0,7	2,2±0,6	0,84

ного подтверждения эпизодов фибрилляции предсердий.

### Периоды наблюдения

Все пациенты первые 6 недель после ИЛВ принимали антиаритмические препараты с последующей отменой вне зависимости от сердечного ритма, чтобы предотвратить влияние этих препаратов после «слепого» периода.

Пациенты в группе ИЛВ с окклюзией УЛП принимали варфарин в течение 45 дней, в период эндотелиализации поверхности окклюдера. Оценку положения, стабильности и остаточных потоков (сбросов) вокруг устройства проводили с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) на 45-й день, 6-й и 12-й мес. после имплантации. Пациенты прекращали прием варфарина, если на 45-й день, по данным ЧПЭхоКГ, достигалось полное закрытие УЛП или сохранялись остаточные сбросы менее 5 мм в ширину. После прекращения приема варфарина пациентов переводили на постоянный прием аспирина (81–325 мг).

В группе ИЛВ пациенты принимали варфарин в течение всего наблюдения под контролем МНО (международного нормализованного отношения) 2,0–3,0.

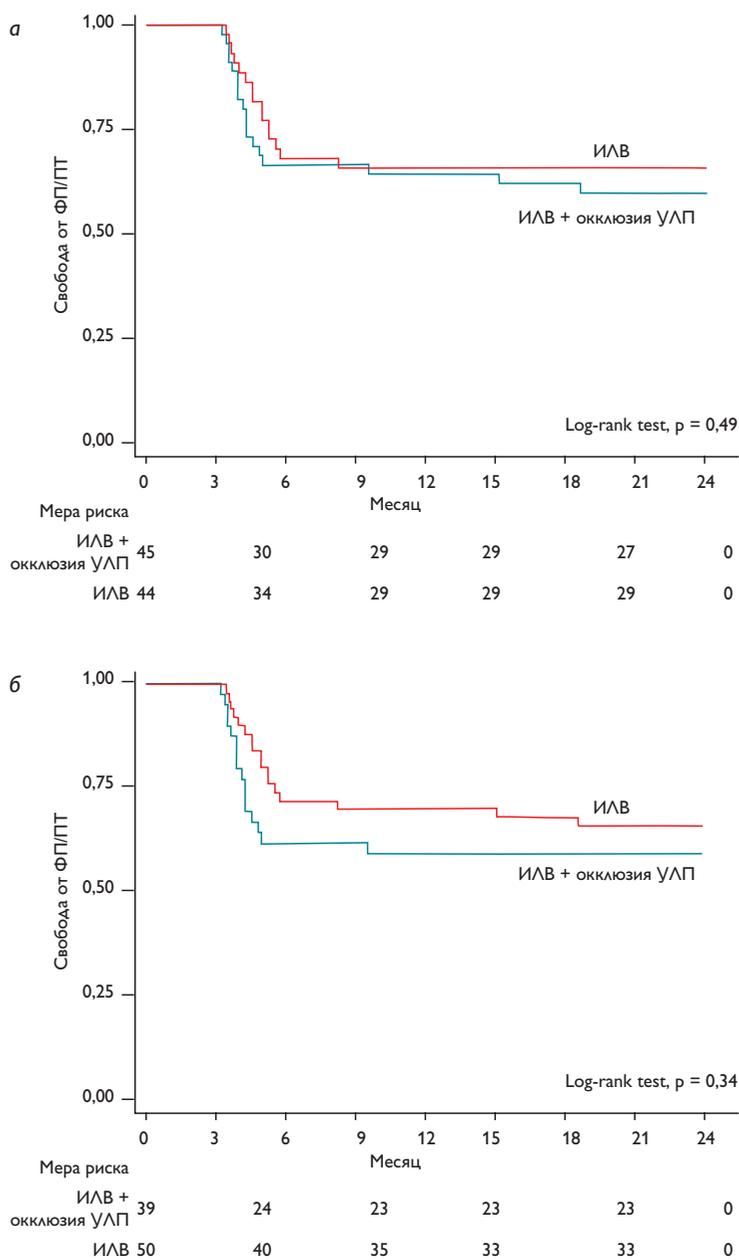
В первый месяц после РЧА проводили еженедельную регистрацию ЭКГ, в последующие 3, 6, 9, 12, 18 и 24 мес. – Холтеровское мониторирование. Предоставили активаторы – инструмент, который позволяет пациентам сохранить запись ЭКГ, когда они испытывают симптомы. Интерпретацию данных Холтеровского мониторирования, электрокардиографии и импульсно-кодовой модуляции проводили врачи, не участвующие в исследовании.

### Статистический анализ

Первичной конечной точкой являлся рецидив предсердной тахикардии (фибрилляция предсердий, атипичное трепетание/тахикардия) длительностью более 30 с, который зарегистрирован спустя 3 мес. после первичной радиочастотной абляции. Результаты представлены как средние значения ± стандартное отклонение или выражены в числовых значениях и процентах. Количественные переменные сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовался U-критерий Манна – Уитни. С помощью метода  $\chi^2$  сравнивали качественные признаки. Эффективность лечения в группах наблюдения определяли с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось методом Каплана – Майера. Использовали линейный анализ и регрессионный анализ Кокса для оценки предикторов ФП% и рецидива ФП. Переменные, включенные в регрессионный анализ, выбраны из исходных характеристик пациентов (таблица). Все приведенные значения p основаны на двустороннем тесте и различия при  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Проводили статистические расчеты с использованием программного обеспечения SPSS 13,0 (SPSS Inc., Чикаго, США).

### Результаты

В проспективное рандомизированное исследование включили 96 пациентов (48 в группу изоляции легочных вен и 48 в группу изоляции легочных вен с окклюзией ушка левого предсердия) с последующим наблюдением в течение 24 мес. после оперативного вмешательства. Четыре пациента (8%) из 48 в группе ИЛВ и три паци-



**Рис. 3.** График Каплана – Майера: а – эпизоды фибрилляции предсердий согласно рандомизации (ITT intention-to-treat) за 24-месячный период наблюдения; б – эпизоды фибрилляции предсердий с учетом кроссовера (on-treatment comparisons) за 24-месячный период наблюдения

ента (6%) из 48 в группе ИЛВ с окклюзией УЛП выбыли из исследования по причине неудовлетворительно контрольного наблюдения и исключены из анализа (рис. 1). Результаты оставшихся 89 пациентов проанализированы. Шесть пациентов в группе ИЛВ с окклюзией УЛП переведены в группу изоляции легочных вен

ввиду невозможности имплантации окклюдера ушка левого предсердия. Характеристика пациентов указана в таблице, достоверных отличий между группами не наблюдалось.

Изоляция легочных вен достигнута у всех 89 пациентов. У 37 пациентов с документированным типичным

трепетанием предсердий (20 пациентов в группе ИЛВ и 17 пациентов в группе ИВЛ с окклюзией УЛП) осуществлена блокада проведения по кавотрикуспидальному перешейку.

Окклюдер ушка левого предсердия успешно имплантировали 42 (87,5%) из 48 пациентов (рис. 1) в группе ИЛВ с окклюзией УЛП. Перевели 6 пациентов в группу изоляции легочных вен ввиду невозможности имплантации окклюдера УЛП из-за несоответствия морфологии ушка левого предсердия. Средняя продолжительность процедуры составила  $151 \pm 24$  мин в группе ИЛВ и  $189 \pm 29$  в группе ИЛВ с окклюзией УЛП (включая среднюю продолжительность имплантации окклюдера УЛП  $36 \pm 7$  мин) ( $p = 0,16$ ). 94 (98%) пациента согласились на имплантацию аппарата длительного мониторинга (52 (96%) пациента в группе ИВЛ и 42 (100%) пациента в группе ИВЛ с окклюзией ушка левого предсердия). Два пациента отказались от имплантации. Не было осложнений, связанных с имплантацией аппарата длительного мониторинга.

### **Свобода от фибрилляции предсердий после 24-месячного периода наблюдения (первичная конечная точка)**

В конце 24-месячного периода наблюдения, согласно рандомизации, 29 (66%) из 44 пациентов в группе изоляции легочных вен и 27 (60%) из 45 пациентов в группе изоляции легочных вен с окклюзией УЛП свободны от ФП без применения антиаритмических препаратов ( $p = 0,49$ , Лог-ранг тест) (рис. 3, а).

Шесть пациентов в группе ИЛВ с окклюзией УЛП переведены в группу изоляции легочных вен ввиду невозможности имплантации окклюдера ушка левого предсердия. С учетом кроссовера в конце 24-месячного периода наблюдения 33 (66%) из 50 пациентов в группе ИЛВ и 23 (59%) из 39 пациентов в группе ИЛВ в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП свободны от ФП без применения антиаритмических препаратов ( $p = 0,34$ , лог-ранг тест) (рис. 3, б).

Шесть пациентов (12%) в группе изоляции легочных вен и четыре пациента (10%) в группе изоляции легочных вен с окклюзией УЛП подверглись повторной РЧА ( $p = 0,79$ ) ввиду рецидива устойчивой фибрилляции предсердий на фоне проводимой антиаритмической терапии.

### **Процент фибрилляции предсердий (ФП%)**

В конце 3-месячного «слепого» периода 38 пациентов (43%) свободны от ФП. Из них 23 (46%) состояли в

группе ИЛВ и 15 (38%) в группе ИЛВ с окклюзией ушка левого предсердия ( $p = 0,48$ ).

По данным импульсно-кодовой модуляции в течение первого месяца «слепого» периода, ФП% достоверно выше в группе изоляции легочных вен с окклюзией УЛП по сравнению с группой изоляции легочных вен:  $9,7 \pm 10,8$  против  $4,2 \pm 4,1$  ( $p = 0,004$ ). В общей популяции процент фибрилляции предсердий снижался к концу «слепого» периода. К концу «слепого» периода ФП% в группе ИЛВ с окклюзией УЛП был чуть выше по сравнению с группой ИЛВ ( $2,8 \pm 2,6$  против  $2,2 \pm 2,7$ %,  $p = 0,31$ ), но данные статистически не достоверны. После «слепого» периода ФП% в двух группах не отличался (рис. 4).

### **Предикторы рецидива фибрилляции предсердий**

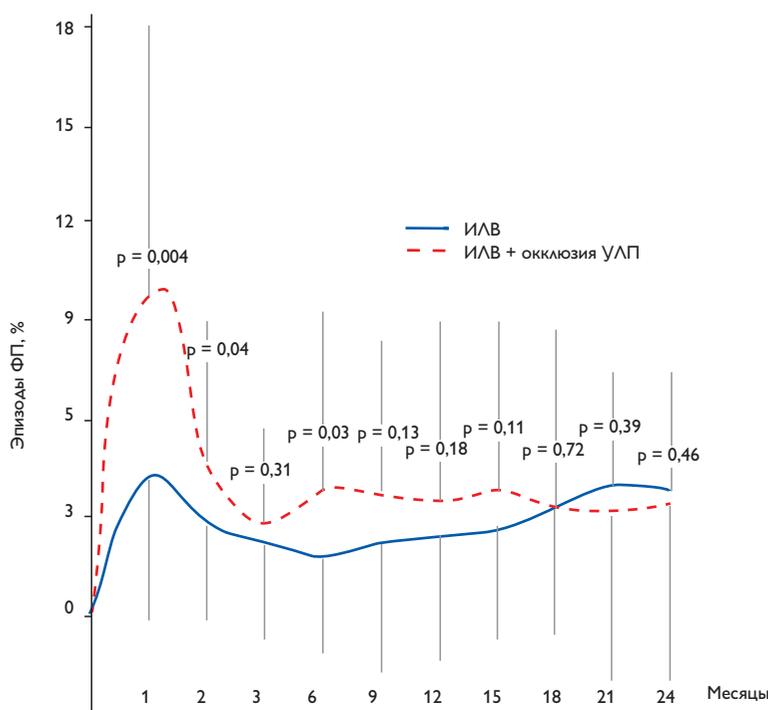
Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что ФП% ассоциируется с методом лечения в течение «слепого» периода и в группе ИЛВ с окклюзией УЛП был достоверно выше по сравнению с группой ИЛВ 2,46 (95% ДИ: 1,35–3,58,  $p < 0,0001$ ), но после окончания «слепого» периода связь с методом лечения не наблюдалась  $-0,02$  (95% ДИ:  $-0,1... +0,06$ ,  $p = 0,58$ ).

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на заранее определенные исходные характеристики (форма фибрилляции предсердий, гипертензия, возраст, шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, связь с методом лечения) не показала связь рецидива ФП с методом лечения ни во время «слепого» периода, ни в течение всего периода наблюдения HR 0,89 (95% ДИ 0,51–1,55;  $p = 0,69$ ) и HR 0,76 (95% ДИ 0,37–1,55;  $p = 0,45$ ) соответственно.

### **Оценка безопасности**

Никаких серьезных осложнений, кроме тампонады сердца у одного (2%) пациента, в группе ИЛВ не наблюдалось ( $p = 0,38$ ). В данном случае выполнили пункцию перикарда. У 1 (2%) пациента в группе изоляции легочных вен и у 1 (2,3%) в группе сочетанного вмешательства развилась подкожная гематома в месте пункции бедренной вены ( $p = 0,42$ ). Кроме того, у 1 пациента (2,3%) во время имплантации произошла аэроэмболия правой коронарной артерии с клиникой острого коронарного синдрома и преходящей полной АВ-блокадой. Состояние имело транзиторный характер, и симптомы исчезли спустя 10 мин после начала.

На 45-й день периода наблюдения по данным ЧПЭхоКГ у 31 (79%) из 39 пациентов с окклюдером



**Рис. 4.** Ежемесячные эпизоды фибрилляции предсердий больных в каждой группе

УЛП отмечали полное закрытие УЛП, в связи с чем пациентам отменили прием варфарина. У 1 (2,5%) пациента из 39 в ушке левого предсердия наблюдался эффект спонтанного контрастирования, у 7 пациентов сохранялись минимальные остаточные сбросы более 5 мм по ширине, что потребовало продолжения приема варфарина. В период наблюдения 6 мес. по данным контрольной ЧПЭхоКГ у всех пациентов отмечали полную окклюзию УЛП и заменили варфарин на аспирин. К концу периода наблюдения ни в одной группе не зарегистрировали случаев тромбоземболических осложнений или кровотечений.

## Обсуждение и выводы

В данном проспективном рандомизированном исследовании получили результаты долгосрочного наблюдения пациентов после изоляции легочных вен в сравнении с изоляцией легочных вен в сочетании с имплантацией окклюдера ушка левого предсердия. Окклюдер УЛП в дополнение к изоляции легочных вен не снижает рецидивы фибрилляции предсердий у пациентов с симптоматической ФП в сравнении с изолированной процедурой.

Ушко является рудиментом первичного левого предсердия, которое сформировано адсорбцией зачаточных легочных вен и их разветвлений в течение четвертой недели эмбрионального развития [11]. Ушко левого предсердия основанием соединено с передней верхней стенкой левого предсердия. Анизотропная ткань на стыке между левым предсердием и ушком имеет сложную ориентацию волокон и определяет ее отличительные электрофизиологические свойства. Таким образом, вероятно, ушко левого предсердия может инициировать фибрилляцию предсердий [7].

Yoshida и коллеги доказали, что давление в левом предсердии оказалось независимым предиктором максимальной доминирующей частоты в УЛП. Это означает, что ушко является более уязвимым, чем другие зоны левого предсердия при электрическом ремоделировании, связанном с перерастяжением. Другими словами, при повышении давления в левом предсердии, ушко растягивается больше, чем левое предсердие, и может быть более восприимчивым к изменениям индуцированных растяжениям [17].

Di Biase и соавторы в исследовании, в которое включили 987 пациентов, продемонстрировали, что ушко

левого предсердия участвует в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий и в 8,7% случаев было ее единственным источником. 27% рецидивов связаны с ушком левого предсердия и поэтому предлагали его радиочастотную изоляцию для повышения эффективности процедуры РЧА. Кроме того, если УЛП не было аблировано и электрически изолировано, рецидивы предсердных тахикардий/фибрилляций предсердий в послеоперационном периоде составили 74 по сравнению с 15% при успешной изоляции УЛП ( $p < 0,001$ ) [6]. Однако перечисленные исследования не носили рандомизированный характер, также группы пациентов были относительно небольшими.

Радиочастотная абляция ушка левого предсердия может привести к двум основным проблемам безопасности. Во-первых, тонкая стенка УЛП повышает риск перфорации. Убедительные данные оптимальной стратегии абляции для минимизации этого риска отсутствуют [13]. Во-вторых, радиочастотная изоляция ушка левого предсердия приводит к потере его сократительной способности, а это может повысить риск образования тромбов. Тем не менее не ясно влияние электрической изоляции УЛП на долгосрочные тромбоэмболические осложнения [15].

В исследовании мы не выполняли радиочастотных воздействий в области УЛП. Мы предполагали, что имплантация окклюдера УЛП повысят эффективность ИЛВ путем снижения электрического ремоделирования ушка левого предсердия вследствие уменьшения перерастяжения его стенок, предотвратят тромбоэмболические осложнения и устранят побочные действия длительного применения варфарина [16].

В одном из недавних исследований Swwans и коллеги продемонстрировали ( $n = 10$ ) безопасность сочетания окклюзии УЛП с ИЛВ у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии [14]. Однако данное исследование было одноцентровым и нерандомизированным, что не позволяет определить эффективность сочетанной процедуры.

Schwartz и коллеги для изучения гистологических этапов облитерации УЛП после имплантации окклюдера провели ряд экспериментов на собаках ( $n = 9$ ). Разделили собак на 3 группы в разные периоды послеоперационного периода: первую группу собак ( $n = 3$ ) вывели из эксперимента на 3-и сутки после имплантации, вторую ( $n = 3$ ) – на 45-е, третью ( $n = 3$ ) – на 90-е. Результаты сопоставлены с результатами 4 патоморфологических исследований левого предсердия пациентов с имплантированным окклюдером УЛП, умерших по причинам, не связанным с имплантацией (139, 200, 480,

852 и дней после имплантации). В первой группе при патоморфологическом исследовании все устройства легко удалялись из УЛП. Предсердная поверхность окклюдера покрыта островками организованного тромба разной толщины. В месте контакта окклюдера со стенкой УЛП исследователи наблюдали нейтрофильный инфильтрат и накопления макрофагов в области организуемого тромба. Окклюдер был местами спаян с миокардом и определялись очаги фокусного некроза в местах контакта металлического каркаса окклюдера. Во второй группе на 45-й день предсердная поверхность окклюдера покрыта эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Воспалительную реакцию наблюдали вокруг тромба. По истечении 90 дней в третьей группе поверхность окклюдера полностью организована соединительной тканью без остаточных воспалительных признаков. В патоморфологических препаратах 4 пациентов обнаружены аналогичные результаты [12].

Аналогично в нашем исследовании имплантация окклюдера УЛП в сочетании с изоляцией устьев легочных вен приводила к более высокому проценту фибрилляции предсердий в первые месяцы после операции, а после «слепого» периода процент, количество и продолжительность ФП не различались в группах. Данные обстоятельства можно объяснить воспалением с последующим склерозированием миокарда ушка левого предсердия.

Мультивариабельный линейный регрессионный анализ показал, что ФП% ассоциируется с методом лечения в течение «слепого» периода, но после связь ФП% с методом лечения не наблюдалась. Следовательно, имплантация окклюдера ушка левого предсердия в сочетании с изоляцией легочных вен, как метод лечения, не является предиктором рецидива ФП. Тем не менее мы не выполняли электрическую изоляцию УЛП. Сочетанная процедура оказалась не менее эффективной изолированной, при этом после сочетанной процедуры пациенту с высоким риском инсульта нет необходимости в длительном приеме антикоагулянтов, что улучшает качество жизни больного.

Для оценки безопасности прежде всего следует ориентироваться на исследования PROTECT AF и PREVAIL, согласно которым отдаленные результаты эффективности имплантации окклюдера Watchman в УЛП не уступают системному приему варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений и смертности [10]. В нашем исследовании количество периоперационных осложнений встречалось гораздо реже в группе применения окклюдера УЛП в сочетании с ИЛВ, чем в перечисленных выше исследованиях. Успешность

имплантации окклюдера зачастую зависит не только от опыта хирурга, но и правильного отбора пациентов на данную процедуру.

В нашем исследовании продемонстрировано, что сочетание имплантации окклюдера УЛП с ИЛВ не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным в сравнении со стандартной методикой изоляции легочных вен.

Изучение строения ушек сердца остается актуальным, несмотря на многочисленность работ, посвященных морфологии сердца. Это связано с противоречивостью оценки функционального значения ушек сердца: одни исследователи рассматривают ушки сердца как резервуар и амортизатор, обеспечивающий максимальное диастолическое наполнение предсердий, другие считают их рудиментарными образованиями, подвергшимися инволюции. Внимание привлекает тромбообразование преимущественно в левом ушке сердца, а клиницисты рассматривают ушки как место доступа при выполнении некоторых операций на сердце. Форма и морфологические показатели левого и правого ушек значительно варьируют [5].

В нашем исследовании форма ушка левого предсердия классифицирована на 3 основных морфологических типа, которые определяют сложность процедуры имплантации: 1) «ветроуказатель»: вариант строения, при котором преобладает одна протяженная доля; имплантация устройства относительно проста; 2) «куриное крыло»: в доминирующей доле на некотором расстоянии от устья имеется изгиб; если проксимальная часть длиннее, чем наибольший диаметр, имплантировать окклюдер достаточно легко, в противном случае процедура может быть осложнена; 3) «брокколи»: ушко левого предсердия имеет малую длину и сложное строение с несколькими мелкими долями; при таком варианте анатомии имплантация окклюдера Watchman крайне затруднена из-за большого количества полостей и малой глубины ушка левого предсердия.

Таким образом, при отборе пациентов на имплантацию окклюдера Watchman следует обращать внимание на то, чтобы, по данным ЧПЭхоКГ, ушко левого предсердия было свободно от образований, диаметр устья УЛП был 18–30 мм, отношение диаметра к глубине было меньше 1. При выборе подходящего размера окклюдера Watchman необходимо оценить размер ушка левого предсердия, диаметр которого на 10–20% должен быть меньше устройства. Это необходимо для обеспечения достаточной компрессии на стенку УЛП и, соответственно, большую стабильность устройства.

Еще немаловажным положительным моментом проведенного исследования является использование устройства длительного мониторинга ЭКГ для оценки эффективности процедуры. Исследование ХРЕСТ продемонстрировало, что непрерывный подкожный мониторинг с помощью аппарата Reveal XT (Medtronic Inc., US) высокочувствителен в детекции ФП (96,1%) и обладает высокой точностью в измерении продолжительности ФП в течение дня, что полностью коррелирует с данными суточного Холтеровского мониторинга [9]. Устройство Reveal XT не только определяет количество эпизодов фибрилляции предсердий, но и характеристики аритмии, а именно время возникновения ФП, количество часов ФП за один день, частота сердечных сокращений во время приступа и ФП% в течение всего наблюдения. Кроме того, данные подкожной ЭКГ сохраняются для визуального подтверждения эпизодов ФП. Сбор данных в течение нескольких периодов наблюдения отражается при помощи долговременного тренда. Таким образом, результат исследования оценивается объективно при помощи импульсно-кодовой модуляции, и для оценки эффективности радиочастотной абляции целесообразно использование данного устройства.

Пациентам с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий с высокой степенью риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений можно сочетать процедуру радиочастотной изоляции легочных вен с имплантацией окклюдера ушка левого предсердия для снижения риска инсульта и отмены длительной терапии оральными антикоагулянтами. Наиболее очевидными кандидатами на имплантацию окклюдера могут быть пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений, отказывающиеся от приема антикоагулянтов, а также больные, прекратившие прием этих препаратов по причине, которую не удается устранить.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Список литературы

1. Ганеева О.Н. Окклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 4. С. 104–112.
2. Елесин Д.А., Романов А.Б., Туров А.Н., Шабанов В.В., Якубов А.А., Стенин И.Г., Лосик Д.В., Артеменко С.Н., Панфилов С.В., Покушалов Е.А. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторинга // Вестник Аритмологии. 2011. № 63. С. 5–11.
3. Лосик Д.В., Романов А.Б., Туров А.Н., Широкова Н.В., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Якубов А.А., Стенин И.Г., Покушалов Е.А. Первый опыт применения имплантируемого аппарата длит-

- тельного мониторинга экг для контроля эффективности процедуры радиочастотной абляции ганглионарных сплетений при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий // Вестник Аритмологии. 2010. № 61. С. 52–56.
4. Лосик Д.В., Романов А.Б., Шабанов В.В., Байрамова С.А., Якубов А.А., Стенин И.Г., Покушалов Е.А. Прогрессирование фибрилляции предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен: рандомизированное сравнение повторной катетерной абляции и медикаментозного метода лечения // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 2. С. 84–92.
  5. Черкашина А.А., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Формирование и изменчивость ушек сердца в филогенезе // Фундаментальные исследования. 2005. № 9. С. 94.
  6. Di Biase L., Burkhardt J.D., Mohanty P., Sanchez J., Mohanty S., Horton R., Gallinghouse G.J., Bailey S.M., Zagrodzky J.D., Santangeli P., Hao S., Hongo R., Beheiry S., Themistoclakis S., Bonso A., Rossillo A., Corrado A., Raviolo A., Al-Ahmad A., Wang P., Cummings J.E., Schweikert R.A., Pelargonio G., Dello Russo A., Casella M., Santarelli P., Lewis W.R., Natale A. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation // *Circulation*. 2010. Vol. 122. № 2. P. 109–118. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903.
  7. Douglas Y.L., Jongbloed M.R., Gittenberger-de Groot A.C., Evers D., Dion R.A., Voigt P., Bartelings M.M., Schalij M.J., Ebels T., DeRuiter M.C. Histology of vascular myocardial wall of left atrial body after pulmonary venous incorporation // *Am. J. Cardiol*. 2006. Vol. 97. № 5. P. 662–670.
  8. Han F. T., Bartus K., Lakkireddy D., Rojas F., Bednarek J., Kapelak B., Bartus M., Sadowski J., Badhwar N., Earnest M., Valderrabano M., Lee R.J. The effects of LAA ligation on LAA electrical activity // *Heart Rhythm*. 2014. Vol. 11. № 5. P. 864–870. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.01.019.
  9. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., Taborsky M., Kuck K.H., Lebedev D., Rieger G., Püferfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2010. Vol. 3. № 2. P. 141–147. doi: 10.1161/CIRCEP.109.877852.
  10. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., Doshi S.K., Sievert H., Buchbinder M., Mullin C.M., Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial // *Lancet*. 2009. Vol. 374. № 9689. P. 534–542. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
  11. Moore Keith L., Persaud T.V.N., Torchia Mark G. The developing human: clinically oriented embryology. Eighth Edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008. 522 p.
  12. Schwartz R.S., Holmes D.R., Van Tassel R.A., Hauser R., Henry T.D., Mooney M., Matthews R., Doshi S., Jones R.M., Virmani R. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration // *JACC Cardiovasc. Interv*. 2010. Vol. 3. № 8. P. 870–877.
  13. Su P., McCarthy K.P., Ho S.Y. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations // *Heart*. 2008. Vol. 94. № 9. P. 1166–1170.
  14. Swaans M.J., Alipour A., Rensing B.J., Post M.C., Boersma L.V. Catheter ablation in combination with left atrial appendage closure for atrial fibrillation // *J. Vis. Exp*. 2013. Vol. 72. P. e3818.
  15. Takahashi Y., Sanders P., Rotter M., Haïssaguerre M. Disconnection of the left atrial appendage for elimination of foci maintaining atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2005. Vol. 16. № 8. P. 917–919.
  16. Tsai C.F., Tai C.T., Hsieh M.H., Lin W.S., Yu W.C., Ueng K.C., Ding Y.A., Chang M.S., Chen S.A. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation // *Circulation*. 2000. Vol. 102. № 1. P. 67–74.
  17. Yoshida K., Ulfarsson M., Oral H., Crawford T., Good E., Jongnarangsin K., Bogun F., Pelosi F., Jalife J., Morady F., Chugh A. Left atrial pressure and dominant frequency of atrial fibrillation in humans // *Heart Rhythm*. 2011. Vol. 8. № 2. P. 181–187. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.10.030.

### Left atrial appendage closure device implantation and pulmonary vein isolation as a comprehensive treatment for atrial fibrillation

Yakubov A.A., Romanov A.B., Artemenko S.N., Losik D.V., Shabanov V.V., Elesin D.A., Strel'nikov A.G.\*, Stenin I.G., Abashkin S.A., Pokushalov E.A.

Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health Care of Russian Federation, 15 Rechkunovskaya St., 630055 Novosibirsk, Russian Federation

\* Corresponding author. Email: a\_strelnikov@meshalkin.ru

**Objective.** This randomized clinical trial was designed to assess the impact of pulmonary vein isolation (PVI) combined with LAA occlusion on patients with high-risk AF.

**Methods.** Patients with a history of symptomatic paroxysmal (P) AF and/or persistent (Pers) AF and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  and HAS-BLED score  $\geq 3$  were randomized in groups with PVI only (n = 44) and PVI combined with LAA occlusion (n = 45). All patients were followed during 24 months in order to evaluate the safety of thromboembolic complications and to monitor the heart rhythm conducted by means of an implantable cardiac monitor.

**Results.** 6 patients from the PVI with LAA occlusion group were transferred to the PVI only group because of a failure to implant a LAA closure device. Based on ILR data, by the end of the follow-up 33 (66%) out of 50 patients in the PVI only group and 23 (59%) out of 39 patients in the PVI with LAA closure device implantation group were free from atrial fibrillation and flutter without antiarrhythmic drugs (p = 0.34). In the blanking period, AF% was significantly higher in the PVI with LAA closure group than that in the PVI-only group, 9.7 $\pm$ 10.8 and 4.2 $\pm$ 4.1% respectively (p = 0.004). After the blanking period, the AF% was similar in both groups. During the entire follow-up, no AF/intervention-related complications were observed.

**Conclusion.** The combination of LAA closure device implantation with PVI seems to be a safe procedure. However, it does not improve the efficacy of PVI in patients with symptomatic refractory AF. But in the blanking period LAA occlusion increases AF %.

**Keywords:** atrial fibrillation; ablation; left atrial appendage closure; implantable loop recorder

Received 15 October 2015. Accepted 22 November 2015.