

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-07>

<https://elibrary.ru/UADVUG>

ТРОМБОЗ ОККЛЮДЕРА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д.В.Певзнер<sup>1</sup>, Ю.А.Омаров<sup>1</sup>, И.А.Меркулова<sup>1</sup>, И.С.Явелов<sup>2</sup>, А.Л.Комаров<sup>1</sup>, В.И.Ганюков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, Москва, Петроверигский пер., д. 10;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, Кемерово, Сосновский б-р, д. 6.

**Цель.** Оценить частоту, предикторы и клинические исходы тромбозов окклюдеров после эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия (УЛП) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП)

**Материал и методы исследования.** В проспективное наблюдательное исследование включено 120 пациентов с неклапанной ФП, которым выполнялась эндоваскулярная изоляция УЛП устройствами Watchman (n=92) и Amplatzer Amulet (n=28). Оценка наличия тромбоза окклюдера проводилась на визитах через 45 дней, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года от момента имплантации методом чреспищеводной эхокардиографии.

**Результаты.** Всего у 11 (9,2%) пациентов за время наблюдения выявлен тромбоз окклюдера. Наибольшее количество тромбозов наблюдалось на 45 день (n=4) и через 6 месяцев (n=4). Значимой разницы в частоте тромбозов между типами устройств не выявлено. Независимыми предикторами тромбоза являлись: инфаркт миокарда в анамнезе (отношение рисков (ОР) 12,88 [95% доверительный интервал (ДИ) 3,21-51,62]; p<0,001), хроническая сердечная недостаточность (ОР 8,83 [95% ДИ 1,91-40,77]; p=0,005), параокклюдерный кровоток >5 мм в раннем послеоперационном периоде (ОР 6,13 [95% ДИ 2,53-14,86]; p=<0,001) и степень спонтанного эхоконтрастирования при первичном обследовании (ОР 9,09 [95% ДИ 1,36-60,58]; p=0,023). Ни одного случая тромбоэмболических осложнений на фоне тромбоза окклюдера зафиксировано не было. У одного пациента на 35 неделе наблюдения развился нефатальный инсульт, в то время как тромбоз поверхности окклюдера был выявлен на визите в конце 3 года наблюдения.

**Заключение.** Тромбоз окклюдера после эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия выявлялся как в раннем, так и в отдаленном периодах наблюдения. Данное событие было ассоциировано с исходными характеристиками пациентов и результатом процедур, при этом зависимости от режима антитромботической терапии не выявлено.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; окклюзия ушка левого предсердия; Watchman; Amplatzer Amulet; тромбоз; тромбоэмболические осложнения

**Конфликт интересов:** не заявляется.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 19.09.2022 **Исправленная версия получена:** 06.11.2022 **Принята к публикации:** 19.12.2022

**Ответственный за переписку:** Омаров Юсуп Абакарович, E-mail: mugen13@yandex.ru

Д.В.Певзнер - ORCID ID 0000-0002-5290-0065, Ю.А.Омаров - ORCID ID 0000-0002-3246-7356, И.А.Меркулова - ORCID ID 0000-0001-7461-3422, И.С.Явелов - ORCID ID 0000000328161183, А.Л.Комаров - ORCID ID 0000-0001-9141-103X, В.И.Ганюков - ORCID ID 0000-0002-9704-7678

**Для цитирования:** Певзнер ДВ, Омаров ЮА, Меркулова ИА, Явелов ИС, Комаров АЛ, Ганюков ВИ. Тромбоз окклюдера после эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий: проспективное наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2): 51-58. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-07>.

DEVICE-RELATED THROMBUS AFTER LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUSION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: A PROSPECTIVE FOLLOW-UP

D.V.Pevzner<sup>1</sup>, Y.A.Omarov<sup>1</sup>, I.A.Merkulova<sup>1</sup>, I.S.Yavelov<sup>2</sup>, A.L.Komarov<sup>1</sup>, V.I.Ganyukov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSBI «National Medical Research Center for Cardiology named after academician E.I. Chazov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 15a 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya str; <sup>2</sup> FSBI «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 10 Petroverigsky lane; <sup>3</sup> FSBI «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo. 6 Sosnoviy blvd.

**Aim.** To study the incidence, predictors, and clinical outcome of device-related thrombus (DRT) after left atrial appendage occlusion (LAAO) in patients with atrial fibrillation (AF).

**Methods.** A prospective observational study included 120 patients with non-valvular AF who underwent LAAO with Watchman (n=92) and Amplatzer Amulet (n=28). The presence of device-related thrombus (DRT) was assessed at visits 45 days, 6 months, 1 year, 2 years, 3 years after implantation by transesophageal echocardiography.

**Results.** A total of 11 (9.2%) patients had DRT during the follow-up period. The greatest number of thrombosis was observed after 45 days (n=4) and after 6 months (n=4). There was no significant difference in the incidence of DRT between device types. Independent predictors of thrombosis were: history of myocardial infarction (hazard ratio (HR) 12.88 [95% confidence interval (CI) 3.21-51.62];  $p < 0.001$ ), chronic heart failure (HR 8.83 [95% CI 1.91-40.77];  $p = 0.005$ ), residual leak size  $> 5$  mm in the early postoperative period (HR 6.13 [95% CI 2.53-14.86];  $p < 0.001$ ) and the degree of spontaneous echo contrast during the initial examination (HR 9.09 [95% CI 1.36-60.58],  $p = 0.023$ ). There were no cases of thromboembolic complications associated with DRT. One patient developed a non-fatal stroke at 35 weeks of follow-up, while DRT was detected at the visit at the end of the 3rd year of follow-up.

**Conclusion.** DRT after LAAO was observed in the early and long-term follow-up periods. This event was associated with the baseline patients' characteristics and post-procedural aspects with no dependence on type of antithrombotic therapy.

**Key words:** atrial fibrillation; left atrial appendage occlusion; Watchman; Amplatzer Amulet; thrombosis; thromboembolic complications

**Conflict of Interests:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 19.09.2022 **Revision received:** 06.11.2022 **Accepted:** 19.12.2022

**Corresponding author:** Yusup Omarov, E-mail: mугen13@yandex.ru

D.V.Pevzner - ORCID ID 0000-0002-5290-0065, Y.A.Omarov - ORCID ID 0000-0002-3246-7356, I.A.Merkulova - ORCID ID 0000-0001-7461-3422, I.S.Yavelov - ORCID ID 0000000328161183, A.L.Komarov - ORCID ID 0000-0001-9141-103X, V.I.Ganyukov - ORCID ID 0000-0002-9704-7678

**For citation:** Pevzner DV, Omarov YA, Merkulova IA, Yavelov IS, Komarov AL, Ganyukov VI. Device-related thrombus after left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation: a prospective follow-up. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): 51-58. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-07>.

Окклюзия ушка левого предсердия (УЛП) является эффективным методом снижения риска развития ишемического инсульта (ИИ) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), и хотя на сегодняшний день окклюзия УЛП имеет класс «IIb» с уровнем доказательности «B» в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП [1], все больше исследований говорят о положительных результатах такого подхода [2, 3].

Суть метода заключается в анатомической изоляции УЛП от полости левого предсердия, с целью профилактики формирования и миграции тромбов в системное сосудистое русло [4]. Существуют полностью чрескожные эндоваскулярные устройства для окклюзии УЛП (Watchman, Watchman FLX, Amplatzer ACP/Amulet) и комбинированное устройство, требующее одновременно чрескожного эндоваскулярного и трансторакального доступов (LARIAT) [5]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы и используются только три из них - Watchman, Watchman FLX (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) и Amplatzer Amulet (Abbott, St Jude Medical, Plymouth, MA, USA).

Среди требований к эндоваскулярным устройствам наибольшее значение имеют их адаптированность под различные анатомические варианты УЛП, низкая частота осложнений, связанных с процедурой, возможность полной изоляции УЛП от системной

циркуляции без резидуального (остаточного) потока и низкая тромбогенность самого окклюдера [4]. С целью профилактики тромбообразования на поверхности окклюдера до момента его полной эндотелизации пациентам назначается антитромботическая терапия (АТТ). Но, несмотря на это, тромбоз окклюдера остается одним из потенциальных осложнений процедуры. По данным различных исследований частота тромбозов колеблется от 3% до 6% [6]. Патофизиология данного состояния остается в большей степени неизвестной. В качестве возможных предикторов описывают пожилой возраст, наличие в анамнезе ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, ширину УЛП, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [7]. Данные о корреляции тромбоза окклюдера с тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) ограничены, как из-за небольшой частоты зафиксированных тромбозов, так и самих клинических событий. Кроме того, в настоящее время нет единого мнения относительно лечебной тактики и эхокардиографического (ЭхоКГ) наблюдения после выявления тромбоза.

Цель настоящего проспективного исследования состоит в том, чтобы оценить частоту, предикторы и

#### Таблица 1.

#### Случаи выявления тромбоза окклюдера

Срок наблюдения	45 дней	6 месяцев	1 год	2 года	3 года
Количество наблюдений	4	4	1	0	2
Накопленный процент	3,3%	6,7%	7,5%	7,5%	9,2%

Таблица 2.

*Сравнение клинико-anamnestических, эхокардиографических, периоперационных характеристик пациентов группы с тромбозом окклюдера и без (см. продолжение)*

Параметр	Общая когорта (n=120)	Без тромбоза окклюдера (n=109)	С тромбозом окклюдера (n=11)	p
Возраст, лет*	66,5 (59,25-72)	66,0 (59-71,5)	67,0 (67-77)	0,118
Мужской пол, n (%)	60 (50,0)	53 (48,6)	7 (63,6)	0,529
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> *	29,7 (26,1-33,1)	29,7 (26,3-33,1)	26,8 (25,8-38,1)	0,504
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	39 (32,5)	37 (33,9)	2 (18,2)	0,500
Курение, n (%)	18 (15,0)	16 (14,7)	2 (18,2)	0,670
Артериальная гипертензия, n (%)	70 (58,3)	64 (58,7)	6 (54,5)	>0,999
Сахарный диабет, n (%)	30 (25,0)	26 (23,9)	4 (36,4)	0,464
ОНМК, n (%)	44 (36,7)	40 (36,7)	4 (36,4)	>0,999
Геморрагическое ОНМК	9 (7,5)	9 (8,3)	0 (0)	>0,999
Транзиторная ишемическая атака, n (%)	6 (5,0)	6 (5,5)	0 (0)	>0,999
Артериальная эмболия, n (%)	7 (5,8)	6 (5,5)	1 (9,1)	0,499
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	40 (33,3)	33 (30,3)	7 (63,6)	0,041
Инфаркт миокарда, n (%)	20 (25,0)	23 (21,1)	7 (63,6)	0,005
ЧКВ в анамнезе, n (%)	26 (21,7)	21 (19,3)	5 (45,5)	0,059
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	6 (5,0)	4 (3,7)	2 (18,2)	0,094
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, n (%)	37 (30,8)	35 (32,1)	2 (18,2)	0,500
Заболевания печени, n (%)	3 (2,5)	3 (2,8)	0 (0)	>0,999
ХОБЛ / бронхиальная астма, n (%)	4 (3,3)	4 (3,7)	0 (0)	>0,999
Активная онкология, n (%)	2 (1,7)	2 (1,8)	0 (0)	>0,999
Злокачественные новообразования в анамнезе, n (%)	7 (5,8)	7 (6,4)	0 (0)	>0,999
Периферический атеросклероз, n (%)	19 (15,8)	15 (13,8)	4 (36,4)	0,072
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	43 (35,8)	35 (32,1)	8 (72,7)	0,016
Фракция выброса левого желудочка <60%, n (%)	8 (6,7)	5 (4,6)	3 (27,3)	0,025
Систолическое давление легочной артерии, мм рт.ст.*	30 (28-38)	30 (27,5-35)	37,5 (27,5-38)	0,196
ХБП (степень 3а и выше), n (%)	30 (25,0)	26 (23,9)	4 (36,4)	0,464
Кровотечение, n (%)	60 (50,0)	59 (54,1)	1 (9,1)	0,008
Индекс коморбидности Чарльсона, балл*	5,5 (4-7)	5 (4-6)	7 (6-7)	0,035
Шкала CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, балл*	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-7)	0,585
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥5, n (%)	40 (33,3)	36 (33,0)	4 (36,4)	>0,999
Шкала HAS-BLED, балл*	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	0,407
HAS-BLED ≥3, n (%)	68 (56,7)	60 (55,0)	8 (72,7)	0,346
Высокий риск кровотечений, n (%)	75 (62,5)	67 (61,5)	8 (72,7)	0,533
Противопоказания к антикоагулянтам, n (%)	73 (60,8)	67 (61,5)	6 (54,5)	
Отказ от приема антикоагулянтов, n (%)	47 (39,2)	42 (38,5)	5 (45,5)	0,750
УЛП куриное крыло, n (%)	54 (45,0)	50 (45,9)	4 (36,4)	0,449
УЛП ветряной носок, n (%)	40 (33,3)	35 (32,1)	5 (45,5)	
УЛП цветная капуста, n (%)	13 (10,8)	11 (10,1)	2 (18,2)	
УЛП кактус, n (%)	13 (10,8)	13 (11,9)	0 (0)	
Диаметр устья УЛП, мм*	22 (20-24)	22 (20-24)	24 (21-24)	0,152
Спонтанное эхоконтрастирование 0, n (%)	1 (0,8)	1 (0,9)	0 (0)	0,019
Спонтанное эхоконтрастирование I, n (%)	5 (4,2)	5 (4,6)	0 (0)	
Спонтанное эхоконтрастирование II, n (%)	85 (70,8)	80 (73,4)	5 (45,5)	
Спонтанное эхоконтрастирование III, n (%)	22 (18,3)	19 (17,4)	3 (27,3)	
Спонтанное эхоконтрастирование IV, n (%)	7 (5,8)	4 (3,7)	3 (27,3)	

клинические исходы тромбозов разных типов окклюдеров после эндоваскулярной изоляции УЛП у пациентов с ФП в раннем и отдаленном периодах наблюдения.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное наблюдательное исследование включено 120 пациентов с неклапанной ФП, которым выполнялась эндоваскулярная изоляция УЛП в период с 2011 по 2019 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критериями включения в исследование являлись: согласие пациента на проведение имплантации устройства, окклюдирующего УЛП, противопоказания к длительному приему антикоагулянтов или отказ пациента от такой терапии. Критерии невключения: проксимальный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, тромбоз ушка левого предсердия.

Использовались окклюдирующие устройства двух типов: Watchman (n=92) и Amplatzer Amulet (n=28). Стандартный протокол АТТ для группы Watchman предполагал постоянный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) и варфарина в течение 45 дней с последующим переходом на клопидогрел, который отменялся через 6 месяцев, для Amplatzer Amulet - длительную терапию АСК, в течение первых 6 месяцев в комбинации с клопидогрелем. Режим АТТ, в том числе, в случае выявления тромбоза окклюдера, у каждого конкретного пациента определялся лечащим врачом в зависимости от клинической ситуации и риска геморрагических осложнений. Период наблюдения пациентов составил 3 года от момента имплантации. Оценка наличия тромбоза окклюдера проводилась на 5 визитах

(45 дней, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года) методом чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ на базе исследовательского центра. Также оценивались ТЭО, такие как инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), системная эмболия (СЭ).

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с применением пакета программ IBM SPSS Statistics, версия 28. Исходные, пери- и постоперационные характеристики, режим АТТ обобщены с использованием описательной статистики. Проверка на нормальность распределения количественных показателей проводилась методом Шапиро-Уилка. Критерий Манна-Уитни для количественных переменных и критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера для номинальных переменных использовались для выявления различий в характеристиках между пациентами с тромбозом окклюдера и без. Для выявления предикторов тромбоза окклюдера использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ в модели пропорционального риска Кокса. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне  $p < 0,05$ .

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Характеристика пациентов

Из 120 пациентов, включенных в исследование, доля посетивших визит и прошедших ЧП-ЭхоКГ на 45 день составила 97,5% (117), через 6 месяцев - 98,3% (118), 1 год - 95,8% (115), 2 года - 81,7% (98) и 3 года - 57,5% (69). За весь период наблюдения тромбоз окклюдера был выявлен у 11 пациентов (9,2%; табл. 1). Наибольшее количество тромбозов было обнаружено на 45 день (n=4) и через 6 месяцев (n=4). Случаев сохраняющегося или повторного тромбоза на контроль-

Таблица 2.

*Сравнение клинико-anamnestических, эхокардиографических, периоперационных характеристик пациентов групп с тромбозом окклюдера и без (продолжение)*

Параметр	Общая когорта (n=120)	Группа без тромбоза окклюдера (n=109)	Группа с тромбозом окклюдера (n=11)	P
Устройство Watchman, n (%)	92 (76,7)	84 (77,1)	8 (72,7)	0,717
Устройство Amplatzer, n (%)	28 (23,3)	25 (22,9)	3 (27,3)	
Размер устройства, мм*	27 (24-30)	27 (24-30)	27 (25-30)	0,582
Параокклюдерный кровоток >5 мм, n (%)	7 (5,8)	5 (4,6)	2 (18,2)	0,125
ПОАК после имплантации, n (%)	25 (29,2)	29 (26,6)	6 (54,5)	0,078
Варфарин после имплантации, n (%)	23 (19,2)	23 (21,1)	0 (0)	0,121
Клопидогрел после имплантации, n (%)	71 (59,2)	67 (61,5)	4 (36,4)	0,121
АСК после имплантации, n (%)	108 (90,0)	98 (89,9)	10 (90,9)	>0,999
Сосудистые осложнения, n (%)	7 (5,8)	6 (5,5)	1 (9,1)	0,499
Процедурный успех, n (%)	114 (95,0)	104 (95,4)	10 (90,9)	0,446

Примечание: здесь и далее \*- указана медиана (в скобках - межквартильный размах); ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; СДЛА - систолическое давление легочной артерии; \*\* - HAS-BLED  $\geq 3$  баллов, или геморрагический инсульт в анамнезе, или кровотечение 3 типа по критериям BARC в анамнезе; УЛП - ушко левого предсердия; ПОАК - прямые оральные антикоагулянты; АСК - ацетилсалициловая кислота.

ных визитах отмечено не было. Описание и сравнение клинико-anamnestических, эхокардиографических, периперационных характеристик пациентов групп с тромбозом окклюдера и без представлены в табл. 2.

Пациенты как с тромбозом окклюдера, так и без имели сходный возраст (медиана 67 лет и 66 лет), высокий риск кровотечений на основании наличия больших кровотечений в анамнезе или оценки по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  (72,7% и 61,5%) и противопоказания к приему пероральных антикоагулянтов (54,5% и 61,5%). При этом случаи крупных кровотечений в анамнезе чаще встречались в группе пациентов без тромбоза окклюдера (54,1% против 9,1%,  $p = 0,008$ ). В группе пациентов с тромбозом окклюдера чаще встречались ишемическая болезнь сердца (63,6% против 30,3%,  $p=0,041$ ), инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе (63,6% против 21,1%,  $p=0,005$ ). Также у пациентов с тромбозом окклюдера ФВ  $<60\%$  и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) встречались чаще (27,3% против 4,6%,  $p=0,025$ ; 72,7% против 32,1%,  $p=0,016$  соответственно). Индекс коморбидности Чарльсона был значимо больше в группе пациентов с тромбозом окклюдера (медиана 7 баллов против 5,  $p=0,035$ ). Помимо этого, по данным предоперационной ЧП-ЭхоКГ, в группе тромбоза окклюдера отмечалась более высокая степень спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) ( $p=0,019$ ). Не было значимых различий в анатомическом строении и диаметре УЛП ( $p=0,449$  и  $p=0,152$  соответственно). Не выявлено и различия в частоте тромбозов между типами устройств ( $p=0,717$ ).

#### Антитромботическая терапия

Структура антитромботической терапии у пациентов после процедуры представлена в табл. 3. Редуцированную дозу перорального антикоагулянта (ПОАК) получали 14,3% (5/35) пациентов: 3 пациента с тромбозом окклюдера и 2 без. В группе тромбоза окклюдера терапия ПОАК + АСК была назначена 54,5%, двойная АТТ 36,4%, эноксапарин натрия 9,1% пациентам.

#### Антитромботическая терапия у пациентов после эндоваскулярной изоляции УЛП

Параметр	Общая когорта (n=120)	Без тромбоза окклюдера (n=109)	С тромбозом окклюдера (n=11)
Без АТТ, n (%)	1 (0,8)	1 (0,9)	0 (0)
ДАТТ, n (%)	59 (49,2)	55 (50,5)	4 (36,4)
ДАТТ + варфарин, n (%)	7 (5,8)	7 (6,4)	0 (0)
Варфарин, n (%)	7 (5,8)	7 (6,4)	0 (0)
ПОАК, n (%)	1 (0,8)	1 (0,9)	0 (0)
ПОАК + АСК, n (%)	29 (24,2)	23 (21,1)	6 (54,5)
Варфарин + АСК, n (%)	9 (7,5)	9 (8,3)	0 (0)
ПОАК + ДАТТ, n (%)	3 (2,5)	3 (2,8)	0 (0)
ПОАК + клопидогрел, n (%)	2 (1,7)	2 (1,8)	0 (0)
Эноксапарин, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	1 (9,1)
Эноксапарин + ДАТТ, n (%)	1 (0,8)	1 (0,9)	0 (0)

Примечание: здесь и далее  $p_{\text{общ}}=0,054$ ; АТТ - антитромботическая терапия; ДАТТ - двойная антиагрегантная терапия.

На момент выявления тромбоза окклюдера 6 (54,5%) пациентов находились на терапии ПОАК + АСК, 3 (27,2%) пациента на двойной АТТ, и по одному на АСК (9%) и без АТТ (9%) (табл. 4). После выявления тромбоза пациенты получали антикоагулянтную терапию (АКТ) в 36,3% случаев.

#### Предикторы и исходы

Для тестирования в модели пропорционального риска рассматривались факторы, у которых достоверность связи с исходом в однофакторном анализе составила  $p \leq 0,2$ : возраст, ишемическая болезнь сердца, ИМ, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, периферический атеросклероз, ХСН, ФВ  $<60\%$ , кровотечения в анамнезе, индекс коморбидности Чарльсона, степень СЭК по данным ЧП-ЭхоКГ, ранний параокклюдерный кровоток  $>5$  мм, назначение ПОАК, клопидогрела при выписке. ИМ в анамнезе (отношение рисков (ОР) 12,88 [95% доверительный интервал (ДИ) 3,21-51,62];  $p < 0,001$ ), наличие ХСН (ОР 8,83 [95% ДИ 1,91-40,77];  $p = 0,005$ ), параокклюдерный кровоток  $>5$  мм в раннем послеоперационном периоде (ОР 6,13 [95% ДИ 2,53-14,86];  $p = <0,001$ ) и степень СЭК (ОР 9,09 [95% ДИ 1,36-60,58];  $p = 0,023$ ) оказались значимыми предикторами развития тромбоза окклюдера (табл. 5).

В группе пациентов без тромбоза окклюдера частота ТЭО составила 3,7% (4/109), у пациентов с тромбозом 9,1% (1/11). При этом единственный случай ТЭО в группе тромбоза окклюдера развился до выявления тромбоза: нефатальный инсульт у пациента развился на 35 неделе наблюдения, в то время как тромбоз был выявлен в отдаленном периоде на визите в конце 3 года наблюдения. Не было обнаружено связи девайс-ассоциированного тромбоза с развитием тромбозэмболических событий (ИИ/ТИА/СЭ) (ОР 3,52 [95% ДИ 0,37-33,26];  $p = 0,271$ ), а также инсультов любого типа (ОР 3,19 [95% ДИ 0,35-28,90];  $p = 0,303$ ).

Таблица 3.

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день изучение такого осложнения эндоваскулярной изоляции УЛП, как тромбоз поверхности окклюдера представляет немалый интерес, учитывая актуальность самой методики. Наше проспективное трехлетнее наблюдение с двумя типами используемых устройства (Watchman и Amplatzer Amulet) показало, что: 1) тромбоз окклюдера наблюдался у 9,2% пациентов; 2) ИМ в анамнезе, ХСН, параокклюдерный кровоток  $>5$  мм в раннем послеоперационном периоде, а также степень СЭК определяются предикторами развития тромбоза; 3) связи с тромбозэмболически-

ми осложнениями в исследуемой когорте пациентов не выявлено.

Частота развития тромбоза окклюдера оказалась сопоставима с ранее опубликованными данными. Так, при анализе 1739 пациентов из исследований PROTECT-AF, PREVAIL, и регистров CAP и CAP2 по имплантации Watchman, тромбоз поверхности окклюдера наблюдался у 3,74% [8]. В свою очередь, по результатам субанализа данных регистра по имплантации окклюдера Amplatzer Amulet, включившего 1078 пациентов, частота тромбоза устройства составила 1,7% [9]. В мета-анализе, куда в основном вошли данные из мультицентровых и одноцентровых регистров и серий клинических наблюдений, общая частота тромбоза устройства составила 3,9% без значимых различий между устройствами Amplatzer и Watchman [10]. Необходимо отметить, что в большинстве исследований период наблюдения составлял один год. Помимо этого, не во всех исследованиях количество выполненных ЧП-ЭхоКГ на пациента сопоставимо с нашим: так, например, пациентам из регистров CAP и CAP2 ЧП ЭхоКГ была выполнена на 45 день и через 12 месяцев, что, соответственно, могло снизить частоту выявления тромбоза окклюдера [8]. При таком подходе, исключая визит на 6 месяц, частота тромбозов в нашем исследовании к первому году составила бы 4,2%.

Однозначного ответа на вопрос о причине и механизмах развития тромбоза поверхности окклюдера нет. Можно говорить о том, что в раннем послеоперационном периоде образование тромбов, вероятно, связано с замедленной эндотелизацией [11], тогда как в отдаленном периоде причиной могут послужить различные факторы, включая первичные (повышенный риск ТЭО, ХСН, ИИ, ИМ в анамнезе) и вторичные (например, непокрытая доля, значительный параокклюдерный кровоток). Предикторы развития тромбоза в нашем исследовании были связаны как сопутствующими заболеваниями, так и с результатами самой процедуры: ИМ в анамнезе, ХСН, параокклюдерный кровоток >5 мм в раннем послеоперационном периоде и степень СЭЖ по данным предоперационной ЧП-ЭхоКГ. В вышеупомянутом анализе исследований и регистров по устройству Watchman предикторами описывают ТИА или ИИ в анамнезе, постоянную форму ФП, сердечно-сосудистые заболевания, диаметр УЛП и ФВ ЛЖ [8]. О степени СЭЖ как о предикторе тромбоза говорится в исследовании Sedaghat и соавт. [12]. Помимо этого, авторы также связывают ФВ ЛЖ и сниженную пиковую

скорость опорожнения ЛП с формированием тромбоза окклюдера. В анализе исследований по устройству Amplatzer значимым предиктором тромбоза был диаметр УЛП [9]. Роль параокклюдерного кровотока в образовании тромбов на поверхности окклюдера остается предметом обсуждения [13]. По данным недавно опубликованного регистра (n=200), где сравнивались безопасность и эффективность устройств Watchman и Amplatzer Cardiac Plug, у двоих из трех пациентов с параокклюдерным кровотоком выявлялся тромбоз окклюдера [14]. В крупнейшем систематическом наблюдении пациентов с постоперационным параокклюдерным кровотоком (n=455), включенных в PROTECT AF, исследователи не обнаружили достоверной связи между наличием параокклюдерного кровотока и повышенным риском ТЭО [15]. Однако эти данные заслуживают более тщательного изучения: исследование имело краткосрочное наблюдение (1 год), небольшое количество ишемических событий (16 событий), а также имелось различие в режимах АТТ.

В настоящее время самым большим набором данных по тромбозу окклюдеров является многоцентровой регистр, включивший группу из 237 пациентов с тромбозом окклюдера и 474 пациентов груп-

Таблица 4.

**Режим антитромботической терапии у пациентов с тромбозом окклюдера**

№	Визит*	АТТ**	АТТ***
1	45 дней	ПОАК + АСК	ПОАК
2	45 дней	ПОАК + АСК	ДАТТ
3	45 дней	ПОАК + АСК	ПОАК
4	45 дней	ПОАК + АСК	ДАТТ
5	6 месяцев	ДАТТ	Варфарин
6	6 месяцев	ПОАК + АСК	ДАТТ
7	6 месяцев	ДАТТ	Варфарин
8	6 месяцев	ПОАК + АСК	ДАТТ
9	1 год	ДАТТ	АСК
10	3 года	АСК	АСК
11	3 года	Без АТТ	Без АТТ

Примечание: \* - на котором выявлен тромбоз окклюдера; \*\* - на которой произошел тромбоз окклюдера; \*\*\* - на которую поменяли после выявления тромбоза окклюдера; у всех больных при контрольной ЧП-ЭхоКГ тромбоз окклюдера не выявлен.

Таблица 5.

**Независимые предикторы развития тромбоза окклюдера в течение трех лет наблюдения**

Факторы риска	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Инфаркт миокарда в анамнезе	5,29	1,55-18,09	0,008	12,88	3,21-51,62	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	5,57	1,46-21,27	0,012	8,83	1,91-40,77	0,005
Параокклюдерный кровоток >5 мм*	4,72	1,01-22,19	0,049	6,13	2,53-14,86	<0,001
Степень спонтанного эхоконтрастирования**	2,80	1,39-5,64	0,004	9,09	1,36-60,58	0,023

Примечание: ОР - отношение рисков; \* - в раннем послеоперационном периоде; \*\* - данные отношения рисков представлены для прироста на 1 градацию шкалы степеней эхоконтрастирования

пы контроля [16]. Многофакторный анализ выявил 5 факторов риска развития тромбоза: гиперкоагуляцию, ятрогенный перикардиальный выпот, хроническую болезнь почек, глубину имплантации >10 мм от лимба легочной вены и непароксизмальную ФП. Интересным для рассуждения является значение перикардиального выпота и хронической болезни почек в формировании тромбоза. Вероятно, что данные состояния ограничивали выполнение процедуры, что могло приводить к неудовлетворительному позиционированию окклюдера. Другие показатели, включая возраст, пол, ФВ ЛЖ и режим АТТ после имплантации окклюдера не были прогностически значимыми.

Случаев ТЭО, летальных исходов на фоне тромбоза окклюдера в нашем наблюдении зафиксировано не было. При анализе исследований по имплантации Watchman выявлено, что 16/65 (25%) пациентов с тромбозом окклюдера перенесли ИИ или СЭ по сравнению со 114/1674 (6,8%) пациентами без тромбоза ( $p < 0,001$ ). Как нескорректированные, так и скорректированные показатели всех типов инсультов и СЭ были выше у пациентов с тромбозом окклюдера без разницы в смертности. Однако в исследовании EWOLUTION с участием 1020 пациентов, которым имплантировалось устройство Watchman, несмотря на частоту тромбозов окклюдера 4,1%, не было различий в показателях ИИ, смертности или сочетания смерти/ИИ/ТИА [17]. С Amplatzer Cardiac Plug также наблюдалась разница между группами: тромбоз окклюдера была ассоциирована с более высоким риском ИИ или ТИА по сравнению с пациентами без тромбоза ( $p = 0,007$ ) [9]. В недавнем мета-анализе общая частота ишемических событий в исследованиях, где сравнивались исходы у пациентов с тромбозом окклюдера и без (32 исследования;  $n = 7689$ ), составила 13,2% (37 из 280) у пациентов с тромбозом и 3,8% (285 из 7399) у пациентов без ( $p < 0,001$ ) [18]. При анализе чувствительности, включающем только рандомизированные исследования и проспективные многоцентровые регистры, частота тромбоза окклюдера составила 3,7% и также была связана с более высокой частотой ишемических событий ( $p < 0,001$ ). Настоящее исследование поддерживает суждение о незначительной взаимосвязи тромбоза окклюдера и развития ТЭО, однако, для подтверждения этих данных нужны дальнейшие исследования. Немаловажным фактором, определяющим результаты исследований, является отсутствие стандартизации ведения таких пациентов: частота и способ визуализации УЛП, различие типов имплантируемых окклюдеров, режим АТТ, в т.ч. назначаемый при выявлении тромбоза окклюдера. В литературе отмечается большая вариабельность схем АТТ [19]. Примечательными являются данные анализа исследований по устройству Amplatzer: описывается

частота тромбоза окклюдера на уровне 1,7% в год, хотя пациенты этой группы чаще находились на антикоагулянтной терапии (АКТ), чем пациенты без тромбоза (29% и 17,5% соответственно) [9]. При этом в случае выявления тромбоза окклюдера АКТ назначалась в 83%. В нашем исследовании отмечается схожая тенденция: в 54,5% случаев тромбоза пациенты находились на АКТ. Как уже говорилось, отсутствовал четкий протокол режима АТТ при выявлении тромбоза окклюдера, решение было на усмотрение лечащего врача. Частота АКТ после выявления тромбоза составила 36% и вне зависимости от выбранной терапии, при контрольном визите тромбоз разрешался. Четких рекомендаций касательно АТТ в случае тромбоза окклюдера нет. Хотя имеющиеся данные предполагают, что возобновление/инициация АКТ эффективна в плане разрешения тромбоза >90% пациентов [20], имеют место опасения по поводу развития кровотечений, т.к. имплантация окклюдера подразумевает под собой пациента с высоким риском геморрагических осложнений. Все вышеизложенное подчеркивает необходимость дальнейшего изучения режима АТТ у пациентов с окклюзией УЛП.

#### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются относительно небольшой объем выборки, снижение посещаемости визитов пациентами к третьему году, что могло снизить частоту диагностики тромбоза окклюдера. Отсутствовала рандомизация пациентов по выбору имплантируемого устройства и режиму АТТ. Также у пациентов различалась АТТ при выявлении тромбоза, что не позволяет говорить в пользу эффективности той или иной схемы лечения. Для достоверного заключения о взаимосвязи тромбоза окклюдера с ТЭО необходима большая статистическая мощность.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоз окклюдера является нередким осложнением после эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия при длительном наблюдении. Пациенты, склонные к образованию тромбов на поверхности окклюдера, чаще имеют инфаркт миокарда в анамнезе, хроническую сердечную недостаточность, параокклюдерный кровоток >5 мм в раннем послеоперационном периоде, а также более высокую степень спонтанного эхоконтрастирования. Хотя в исследованной когорте пациентов отсутствовали эпизоды тромбоэмболических осложнений на фоне тромбоза окклюдера, наличие и значимость данной взаимосвязи требует дальнейшего изучения. Для определения эффективного, и в то же время безопасного режима антитромботической терапии в случае выявления тромбоза окклюдера необходимо проведение рандомизированных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 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. *Eur Heart J.* 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Ver-

- sus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25): 3122-3135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.067>.
3. Певзнер ДВ, Меркулов ЕВ, Арутюнян ГК, и др. Использование различных типов окклюдеров для эндоваскулярной гемодинамической изоляции ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3): 45-54 [Pevzner DV, Merkulov EV, Arutyunyan GK, et al. Experience with various occluder types for endovascular hemodynamic isolation of the left atrium appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(3): 45-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-45-54>.
4. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *EuroIntervention*. 2020;15(13): 1133-1180. [https://doi.org/10.4244/EI-JY19M08\\_01](https://doi.org/10.4244/EI-JY19M08_01).
5. Cruz-Gonzalez I, Fuertes-Barahona M, Moreno-Samos JC, et al. Left Atrial Appendage Occlusion: The Current Device Landscape and Future Perspectives. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(2): 253-265. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.12.011>.
6. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14): 1528-1536. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.076>.
7. Simard TJ, Hibbert B, Alkhouli MA, et al. Device-related thrombus following left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention*. 2022;18(3): 224-232. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-01010>.
8. Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation*. 2018;138(9): 874-885. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035090>.
9. Aminian A, Schmidt B, Mazzone P, et al. Incidence, Characterization, and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Left Atrial Appendage Occlusion in the Prospective Global AMPLATZER Amulet Observational Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(11): 1003-1014. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.02.003>.
10. Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(5): E111-E121. <https://doi.org/10.1002/ccd.26903>.
11. Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA, et al. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(8): 870-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.04.017>.
12. Sedaghat A, Schrickel JW, Andrié R, et al. Thrombus Formation After Left Atrial Appendage Occlusion with the Amplatzer Amulet Device. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(1): 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.05.006>.
13. Alkhouli M. Management of Peridevice Leak After LAO: Coils, Plugs, Occluders, or Better Understanding of the Problem? *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(3): 320-322. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.10.051>.
14. Davtyan K, Simonyan G, Topchyan A, et al. Comparative Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Occlusion with the Watchman Device and Amplatzer Cardiac Plug: Results of the Russian National Registry. *Biomed Res Int*. 2020;2020: 2352648. <https://doi.org/10.1155/2020/2352648>.
15. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECTAF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10): 923-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.028>.
16. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(4): 297-313. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.098>.
17. Sedaghat A, Nickenig G, Schrickel JW, et al; EWO-LUTION study group. Incidence, predictors and outcomes of device-related thrombus after left atrial appendage closure with the WATCHMAN device-Insights from the EWOLUTION real world registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(7): E1019-E1024. <https://doi.org/10.1002/ccd.29458>.
18. Alkhouli M, Busu T, Shah K, Osman M, Alqahtani F, Raybuck B. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12):1629-1637. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.09.007>.
19. Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, et al. Antithrombotic Therapy and Device-Related Thrombosis Following Endovascular Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(11): 1067-1076. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.11.001>.
20. Simard TJ, Hibbert B, Alkhouli MA, et al. Device-related thrombus following left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention*. 2022;18(3): 224-232. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-01010>.