

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТАТАРИНЦЕВА Зоя Геннадьевна

БЛИЖАЙШИЙ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ В СОЧЕТАНИИ
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
Специальность 3.1.20 – кардиология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Космачёва Елена Дмитриевна,
доктор медицинских наук,
профессор

Краснодар
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ...	18
1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом.....	18
1.2 Предикторы развития впервые выявленной фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома.....	19
1.3 Механизмы развития фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома.....	25
1.4 Тромбоэмболические и сердечно-сосудистые осложнения при фибрилляции предсердий.....	29
1.5 Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом.....	31
1.6 Геморрагический синдром на фоне приема оральных антикоагулянтных препаратов.....	34
1.7 Прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Общая характеристика обследованных.....	39
2.2 Дизайн исследования, критерии включения и исключения.....	41
2.3 Методы исследования.....	47
2.3.1 Госпитальный этап.....	47
2.3.2 Амбулаторный этап.....	48
2.3.3 Стратификация риска.....	53
2.4 Статистическая обработка данных.....	54

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	55
3.1 Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом на фоне фибрилляции предсердий в сравнении с пациентами с острым коронарным синдромом и синусовым ритмом.....	55
3.2 Терапия антикоагулянтами на догоспитальном этапе у пациентов группы А.....	57
3.3 Течение ОКС у больных острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий.....	58
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА НАБЛЮДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	70
4.1 Основные события за период наблюдения.....	70
4.2 Антитромботическая терапия и геморрагические осложнения...	74
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	80
ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАСТУПЛЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА.....	91
6.1 Логистическая регрессия для прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий.....	93
6.2 ROC-анализ для прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий.....	96

6.3 Построение деревьев классификации с целью прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре в группе пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с новой фибрилляцией предсердий.....	99
6.4 Построение деревьев классификации с целью прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре в группе пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, имеющейся у пациента в анамнезе до наступления случая острого коронарного синдрома.....	104
6.5 Построение деревьев классификации с целью прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре в группе пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постоянной или персистирующей фибрилляцией предсердий.....	109
6.6 Построение нейронных сетей с целью прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре в группе пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий.....	113
ГЛАВА 7. ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	119
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ.....	133
ВЫВОДЫ.....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	164

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АРА II – антагонист рецепторов к ангиотензину II типа

АСК – ацетилсалициловая кислота

БАБ – бета-адреноблокатор

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

ГБУЗ НИИ-ККБ №1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАТ – двойная антитромбицитарная терапия

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронарная ангиография

КДР – конечный диастолический размер

Класс Killip – степень СН при ОКС

КРОКС – Кубанский регистр острого коронарного синдрома

ЛП – левое предсердие

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛЖ – левый желудочек

МФА – мультифокальный атеросклероз

НФГ – нефракционированный гепарин

ОА – огибающая артерия

ОАК – оральные антикоагулянты

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST

ОКСспST – острый коронарный синдром с подъёмами сегмента ST

ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСН – острая сердечная недостаточность

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

РПС – ранняя постинфарктная стенокардия

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СР – синусовый ритм

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая смертность

ТАТ – тройная антитромботическая терапия

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

ЧСС – частота сердечных сокращений

TIMI – шкала Thrombolysis In Myocardial Infarction

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

CHA₂DS₂-VASc – C – Congestive heart failure/LV dysfunction; H – Hypertension; A – Age ≥ 75 y.; D – Diabetes mellitus; S – Stroke/TIA/TE; V – Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), A – Age 65–74 y.; S – Sex category (i.e. female gender) – шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом Sars-Cov-2

CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) – шкала оценки риска кровотечений в период госпитализации у больных острым коронарным синдромом без подъемов ST

HAS-BLED – H – Hypertension; A – Abnormal renal-liver function; S – Stroke; B – Bleeding history or predisposition; L – Labile international normalized ratio; E – Elderly (65 years); D – Drugs or alcohol concomitantly – шкала оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтной терапии

Hb – гемоглобин

GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events – Глобальный регистр острого коронарного синдрома

TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) – шкала риска наступления неблагоприятных событий (смерти, (ре)инфаркта миокарда, повторяющейся тяжелой ишемии, требующей инвазивного вмешательства) в течение 14 дней после их возникновения при ОКСбпST

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Острый коронарный синдром (ОКС) – ведущая причина смерти во всем мире, результат окклюзии коронарной артерии вследствие разрыва атеросклеротической бляшки с последующим образованием тромба [67], тогда как фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное устойчивое нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике и связанное с повышенной смертностью [51]. Следствием острой обструкции коронарной артерии является ОКС, который позволяет заподозрить нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ) без элевации сегмента ST (ИМбпST) или ИМ с элевацией сегмента ST (ИМспST) в зависимости от степени и локализации изменений в коронарной артерии [8].

Согласно данным литературы, у 5–21% больных с ОКС развивается ФП, что сопровождается увеличением риска рецидива ИМ и ростом летальности [51]. Пациенты с ФП в отличие от пациентов без аритмии подвержены большему количеству осложнений госпитального этапа, таких как сердечная недостаточность и кардиогенный шок. В этой группе чаще встречаются повторная ишемия, что коррелирует с ангиографическими данными, меньшей реперфузией и более обширной болезнью коронарных артерий. У пациентов с хронической ФП более высок риск ишемических цереброваскулярных событий, чем у тех, кто имеет нормальный синусовый ритм (СР) [91].

У одного из десяти пациентов с ОКС есть документированная история ФП. Более того, у одного из четырех пациентов без предшествующего анамнеза ФП будет развиваться эпизод ФП в момент или после ОКС [15].

Впервые развившаяся ФП на фоне ОКС связана с утяжелением течения заболевания, а также увеличением внутрибольничной и долгосрочной летальности [55, 56, 142]. Хотя ФП при ОКС является хорошо описанным

неблагоприятным прогностическим маркером, данные о предрасполагающих факторах для развития ФП вовремя ОКС недостаточны.

И ОКС, и ФП требуют активной антитромботической терапии. Механизм развития тромбообразования в левом предсердии (ЛП) у пациентов с ФП существенно отличается от процесса формирования тромба в коронарных артериях при развитии ОКС над поврежденной атеросклеротической бляшкой. При наличии ФП на фоне текущего ОКС одновременно необходимо предупредить как системные кардиоэмболические события (включая ишемическое ОНМК), так и повторные атеротромботические эпизоды, в связи с чем данные пациенты нуждаются в назначении как антиагрегантных, так и оральных антикоагулянтных препаратов (ОАК) [12, 9, 1, 136, 47]. Современный стандарт лечения данной когорты пациентов представляет собой пероральную тройную антитромботическую терапию (ТАТ), включающую ацетилсалициловую кислоту (АСК), клопидогрел и один из антикоагулянтных препаратов – варфарин, дабигатран, ривароксабан или апиксабан [10]. Длительная ТАТ доказала свои преимущества в профилактике тромботических и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), о чем свидетельствуют данные некоторых клинических исследований (WOEST, PIONEER AF-PCI). Тем не менее распространенность тяжелых кровотечений, ассоциированных с тройной терапией, возрастает с увеличением продолжительности лечения [95, 22, 17]. Продолжительность ТАТ увеличивает риск осложнений кровотечения и должна быть как можно короче в зависимости от геморрагического и ишемического риска и возможности выполнения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА). Использование тикагрелора или прасугреля в качестве части ТАТ не рекомендуется в связи с отсутствием данных об их безопасности и эффективности в тройной терапии.

Все эти предпосылки явились причиной дополнительного анализа целесообразности применения ТАТ в условиях реальной клинической практики на основании данных тотального регистра по Краснодарскому краю

ОКС (КРОКС). Информация из регистров все чаще используется для оценки качества лечения пациентов [3]. В рамках года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) на территории Краснодарского края в соответствии с приказом МЗ КК № 6577 от 13 ноября 2015 г. ведется тотальный регистр ОКС.

Среди пациентов, включенных в тотальный регистр ОКС, за период с 20 ноября 2017 г. до 20 августа 2020 г. критериям ОКС в сочетании с ФП соответствовали 9%.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом Sars-Cov-2 (COVID-19), поразила более 400 млн человек во всем мире, в том числе более 160 млн европейцев, при этом по состоянию на 11 февраля 2022 г. почти 5,8 млн чел. умерли от коронавируса [134]. С начала пандемии у пациентов, страдающих COVID-19, все чаще выявляются сердечно-сосудистые осложнения (ССО), начиная от повреждения сосудов, сердца и заканчивая аритмиями [46]. Нарушения ритма у пациентов с COVID-19 могут существенно влиять на прогрессирование заболевания и его исход. Различные популяционные исследования показали положительную связь между COVID-19, ФП и смертностью [98, 90, 16]. Аритмии у пациентов с коронавирусной инфекцией связаны с гипоксией, ишемией миокарда, повышенной концентрацией цитокинов в крови, воспалением, электролитными нарушениями, проаритмогенным и/или удлиняющим интервал QT действием лекарственных препаратов, применяемых для лечения пневмонии (являющейся осложнением COVID-19), а также с наличием сопутствующих сердечных заболеваний, такими как тяжелая застойная сердечная недостаточность, аритмии в анамнезе и/или врожденные или приобретенные пороки сердца.

Таким образом, в настоящее время проблема лечения ОКС, сочетающегося с ФП далека от своего окончательного решения, актуальными остаются вопросы поиска наиболее оптимальной стратегии лечения больных ОКС с ФП на фоне инфицированности коронавирусной инфекцией, стратификации риска. Внедрение в клиническую практику прогностических

шкал риска наступления летального исхода у пациентов с ОКС и ФП, зараженных COVID-19 и нет, актуально в настоящее время.

Цель исследования

Изучить влияние фибрилляции предсердий на кратко- и долгосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом инфицированных и нет коронавирусной инфекцией COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучить кратко- и долгосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в сравнении с больными острым коронарным синдромом и синусовым ритмом.
2. Исследовать кратко- и долгосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом и различными формами фибрилляцией предсердий: впервые диагностированной, постоянной и пароксизмальной.
3. Разработать программу ЭВМ для оценки вероятности наступления летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий.
4. Выявит особенности течения острого коронарного синдрома, сочетающегося с фибрилляцией предсердий, у больных, страдающих новой коронавирусной инфекцией COVID-19.
5. Определить предикторы летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом, фибрилляцией предсердий и коронавирусной инфекцией COVID-19.

Научная новизна

1. Впервые по данным регионального регистра Краснодарского края выявлено более тяжелое течение ОКС в сочетании с ФП и высокая летальность у данной категории больных.

2. Установлена взаимосвязь между прогнозом при ОКС и формой ФП: впервые диагностированная ФП неблагоприятно влияет на краткосрочный прогноз, а постоянная форма ФП – на долгосрочный прогноз.

3. Разработана программа ЭВМ, позволяющая прогнозировать риск летального исхода для больных ОКС с ФП.

4. Доказана положительная связь между летальностью, связанной с дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19, и ОКС, сочетающимся с ФП; предложена разработанная автором шкала прогнозирования риска летального исхода для больных с сочетанным течением следующих патологий: COVID-19, ОКС и ФП.

Практическая значимость

Полученные результаты позволяют прогнозировать неблагоприятные исходы у больных ОКС с ФП. Внедрение результатов исследования способствует повышению эффективности лечения у данной категории пациентов. Предложена математическая модель расчета возможного риска развития летального исхода у этих больных как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде.

Результаты проведенного исследования доказывают целесообразность продления сроков нахождения пациентов с ОКС, впервые выявленным пароксизмом ФП и высоким риском летального исхода в условиях реанимационного отделения и в стационаре в целом.

Анализ полученного материала свидетельствует о целесообразности с целью улучшения качества оказываемой медицинской помощи возложить

диспансерное наблюдение за группой пациентов с сочетанием ОКС и ФП не на терапевтов (что актуально в настоящее время), а на кардиологов.

Также, на основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации по своевременному присоединению к лечению иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоидов, блокаторов интерлейкина) при высоком риске смерти пациентов с острым коронарным синдромом, фибрилляцией предсердий и коронавирусной инфекцией.

Методология и методы исследования

Для осуществления цели исследования, достижения поставленных задач и подтверждения основных положений, выносимых на защиту, были использованы современные методы лабораторной диагностики, дополнительного обследования, статистической обработки данных. Работа выполнена в дизайне наблюдательного проспективного одноцентрового исследования с использованием лабораторных, диагностических, аналитических методов исследования. Работа одобрена локальным этическим комитетом при Кубанском государственном медицинском университете Минздрава России 22 сентября 2018 г., протокол заседания №65. Проведены статистический анализ и интерпретация полученных данных.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделений кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» (ГБУЗ НИИ-ККБ №1) Министерства здравоохранения Краснодарского края. Основные положения диссертации включены в тематику преподавания на циклах усовершенствования врачей, проводимых кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет».

Положения, выносимые на защиту

1. Острый коронарный синдром в сочетании с фибрилляцией предсердий характеризуется более тяжелым течением заболевания в сравнении с пациентами с синусовым ритмом: чаще регистрируются подъём сегмента ST на электрокардиограмме, ранняя постинфарктная стенокардия (РПС) и отёк лёгких, что влечет повышение госпитальной летальности в 2,5 раза.

2. Прогноз у больных острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в значительной степени зависит от формы аритмии: госпитальный этап наиболее тяжело протекает у пациентов с впервые диагностированным нарушением ритма, после выписки из стационара наиболее неблагоприятное течение наблюдается у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий за счёт тромбоэмболий и геморрагических осложнений.

3. Фибрилляция предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом значительно ухудшает долгосрочный прогноз, увеличивая общую и сердечно-сосудистую смертность более чем в 2 раза. В структуре сердечно-сосудистой смертности у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне фибрилляции предсердий преобладает смертность от повторных инфарктов миокарда, декомпенсации сердечной недостаточности и ишемических инсультов. У пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий на этапе наблюдения значительно чаще возникают кровотечения, прежде всего жизнеугрожающие.

4. Разработка модели прогнозирования риска развития летального исхода позволяет предсказать ближайший прогноз при остром коронарном синдроме с фибрилляцией предсердий, что может быть использовано на этапе стационарного лечения.

5. Существует положительная связь между летальностью, связанной с дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19, и острым коронарным синдромом, сочетающимся с фибрилляцией предсердий.

6. Математическая модель искусственной нейронной сети, основанная на лабораторных данных и клинических показателях, позволяет определить степень вероятности наступления летального исхода в стационаре у пациентов с острым коронарным синдромом, фибрилляцией предсердий и коронавирусной инфекцией COVID-19.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием достаточного числа наблюдений, формированием сопоставимых по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения и контроля, использованием современных методов лабораторной диагностики и инструментальных исследований, а также применением современных методов статистической обработки данных. Статистический анализ и интерпретация полученных данных проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Материалы диссертации были представлены в виде устных докладов на Российском национальном съезде кардиологов (Москва, 2018 г.), XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018 г.), Российских днях сердца (Санкт-Петербург, 2019 г.), постерных докладов на Российском национальном съезде кардиологов (Москва, 2018 г.), а также напечатанных тезисов на Съезде кардиологов Южного федерального округа (Краснодар, 2018 г.); Российском национальном съезде кардиологов (Москва, 2018); Объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 9-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, 2018 г.); XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых

хирургов (Москва, 2018 г.). Также по теме диссертации имеется 3 охранных документа интеллектуальной деятельности – свидетельства об официальной регистрации программы для ЭВМ Роспатента (программа для ЭВМ «Оценки риска кровотечений у больных с ФП в отдаленном периоде после ОКС на фоне тройной антитромботической терапии», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018662426, государственная регистрация в Реестре программ для ЭВМ: 8 октября 2018 г.; программа для ЭВМ «Оценки риска госпитальной летальности у больных с ФП и ОКС», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018662427, государственная регистрация в Реестре программ для ЭВМ: 8 октября 2018 г.; программа для ЭВМ «Прогнозирование нейронными сетями риска летального исхода кардиологических больных, инфицированных Covid-19», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022618077, государственная регистрация в Реестре программ для ЭВМ: 28 апреля 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 работы, из них 13 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, включая 6 статей, опубликованных в журналах, включенных в мультидисциплинарную библиографическую базу данных Scopus. Кроме того, по теме диссертации издано учебно-методическое пособие «Острый коронарный синдром в сочетании с фибрилляцией предсердий».

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в анализе литературных источников по теме работы, оказании помощи больным ОКС, оценке данных лабораторных и инструментальных методов исследований, ведении

госпитального регистра пациентов с ОКС на базе ГБУЗ НИИ-ККБ№1, формировании базы данных наблюдений, статистическом анализе результатов исследования, написании тезисов и научных статей, выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных кардиологических конгрессах. Автор принимала участие в разработке шкал прогнозирования риска летального исхода для больных ОКС в сочетании с ФП и пациентов с комбинированным течением следующих патологий: Covid-19, ОКС и ФП.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 171 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, приложений, содержит 55 таблиц и 28 рисунков. Список литературы включает 142 источника, из них 10 на русском языке и 132 на иностранном.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом

ФП является наиболее распространенной аритмией в мире, которая в 2010 г. затронула около 33 млн чел. [104]. Из них примерно 2,6 млн составили граждане Соединенных Штатов Америки, где, по прогнозам специалистов, к 2030 г. их число возрастет на 250% – до 15,9 млн американцев [66]. Симптомы ФП часто субклинические, вероятно, поэтому её распространенность недооценивается. Затраты, связанные с ФП, высоки: около 6,65 млрд дол. США в год тратится на госпитализацию, амбулаторное наблюдение и лечение [57]. До 25% ОНМК у пожилых людей связаны с кардиоэмболическим генезом при ФП, что в пять раз превышает распространенность ОНМК среди пациентов с СР [80]. Тем не менее анализ причин смерти у пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию, показал, что смерть по причине ОНМК составляет около 7%, тогда как причины, связанные с заболеваниями сердца, достигают 37% [121]. В 2010 г. насчитывалось 1 141 000 госпитализаций по поводу ОКС, 813 000 по поводу ИМ, 322 000 по поводу нарушений ритма сердца [26]. В 2005 г. медицинские расходы, связанные с ОКС, варьировали от 34,087 до 86,914 дол. [26]. Недавний анализ показал, что прямые и косвенные затраты на ОКС увеличились на 40% у пациентов с сопутствующей ФП [38].

Частота ФП при ОКС колеблется от 2 до 23%. В последние годы наблюдается тенденция к снижению частоты ФП у пациентов с ОКС, что можно объяснить широко распространенным применением тромболизиса и ЧТКА [141]. Механизмы, запускающие ФП у этих пациентов, включают ишемию миокарда, в частности, ЛП, увеличение конечного диастолического давления (КДР) в левом желудочке (ЛЖ) и ЛП, диастолическую дисфункцию и дисбаланс вегетативной нервной системы. Последние данные

свидетельствуют о том, что воспаление и активация нейрогормональных механизмов также влияют на развитие ФП у пациентов с ОКС.

1.2 Предикторы развития впервые выявленной фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома

Среди предикторов ФП при ОКС наиболее значимы пожилой возраст, нестабильная гемодинамика на момент поступления в стационар (высокий класс по шкале Killip, высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), снижение артериального давления (АД) на момент поступления), снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, наличие в анамнезе сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ), ОНМК, сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП). Рассмотрим основные предикторы и проанализируем их значимость [79].

В течение жизни человека количество кардиомиоцитов уменьшается за счет прогрессирования апоптоза. Они частично замещаются фиброзной тканью, что приводит к изменениям клеточной связности и вариабельной реакции аритмогенной проводимости на преждевременные раздражители даже при отсутствии гемодинамически значимого поражения артерий коронарного русла. Кроме того, старение сопровождается нарушением электрической связи между миоцитами. Также возрастные изменения в структуре и функции ионных каналов предсердий приводят к снижению уровня кальция и магния и одновременно к увеличению тока калия и натрия. Другим механизмом, который рассматривают ученые, является уменьшенное срабатывание синоартериального узла и усиленная инициация импульса от клеток предсердий в легочных венах и коронарном синусе. В то время как некоторые из перечисленных механизмов также могут быть причиной развития сердечной недостаточности и ИМ, большинство из них достаточно специфично для изменений, которые могут провоцировать развитие ФП. Кроме того, развивается дисбаланс между нейрогуморальной и вегетативной

регуляцией, затормаживаются центральные механизмы регуляции сердечного ритма и повышается его чувствительность к гуморальным факторам [138].

Риск ФП динамически меняется в зависимости от массы тела. Доказано, что у пациентов с ожирением значительно выше риск развития ФП по сравнению с пациентами, которые поддерживают нормальный вес. Связано это с повышенным уровнем С-реактивного протеина и интерлейкинов в крови больных с избыточной массой тела, роль которых в генезе ФП подтверждается в некоторых исследованиях, а также с изменениями нейрогормональной активности, приводящими к задержке натрия и воды в организме [119]. Кроме того, немаловажное значение имеют гемодинамические изменения, вызванные высоким сердечным выбросом и гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), приводящие к диастолической дисфункции и повышению давления в ЛП. Важную роль в развитии ФП играет и перикардальный жир, который обладает высокой биологической активностью. Помимо прочего, у тучных людей выявлен укороченный эффективный рефрактерный период в ЛП и легочных венах, представляющий основные электрофизиологические изменения для развития и поддержания ФП. Также ожирение сопряжено с инсулинорезистентностью, при которой активируются процессы гипертрофии и фиброза миокарда, влекущие за собой структурное ремоделирование сердца и формирование аритмогенной активности [41]. По данным датских ученых, индекс массы тела (ИМТ) постепенно ассоциируется с объемом ЛП, что приводит к более выраженной триггерной активности, вызванной более глубоким растяжением легочных вен. Увеличенный объем ЛП может привести и к удлинению эктопических сигналов и потенцированию ФП. Ожирение является основным фактором риска обструктивного апноэ во сне, который также может предрасполагать к ФП за счет острой перегрузки объемом ЛП и расширения ЛП, которые через описанные механизмы могут инициировать и пролонгировать ФП [33]. Соответственно у пациентов с ожирением, достигающим нормального веса, может снизиться риск возникновения ФП [41].

В масштабном мета-анализе с участием 1,6 млн больных зафиксировано, что СД 2-го типа ассоциируется с трехкратным увеличением риска развития ФП [96]. Существуют различные патофизиологические пути нарушения сердечного ритма у пациентов с СД. С одной стороны, развитию и ИМ, и ФП способствуют дислипидемия и гипертензия, а также дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов и нарушения коагуляции. С другой стороны, диабетическая кардиомиопатия сопровождается отложением конечных продуктов прогрессирующего гликирования, повышающих жесткость ЛЖ, дисфункцию коронарной микроциркуляции и вегетативную невропатию, что играет важную роль в ремоделировании ЛЖ. Эти изменения не только создают основу для развития сердечной недостаточности, но и приводят к структурной перестройке предсердий как потенциальной основе развития ФП. Соответственно, гипергликемия и диабетические состояния ученые связывают с диффузным фиброзом предсердий. Предполагается, что конечные продукты гликирования и более высокие уровни реактивного кислорода существенно влияют на эти изменения. Кроме того, сообщалось, что вызванное диабетом повышение симпатической и парасимпатической сердечной активности, а также изменения электропроводности в предсердии приводят к повышению уязвимости к ФП. Интересен факт развития ФП у пациентов с СД 2-го, но не 1-го типа, на основании чего строится предположение о негативном влиянии инсулинорезистентности, а не гипергликемии. Повышение уровня тканевого инсулина способствует фиброзированию предсердий, в результате чего замедляется внутрисердечная проводимость и формируется электрофизиологический субстрат для формирования аритмии [5]. Кроме того, при СД 2-го типа накапливается в миокарде коллаген, нарушая диастолическую функцию ЛЖ, что влечет увеличение нагрузки на ЛП и возникновение в нем электрофизиологических изменений, предрасполагающих к ФП [42].

ХБП является независимым предиктором развития ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [93]. Исследование Atherosclerosis Risk in

Community (ARIC) показало, что чем ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тем выше риск развития ФП в пределах десятилетнего периода наблюдения по сравнению с лицами с нормальной СКФ. Так, при СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² вероятность ФП составляет 1,3%. В случае СКФ в диапазоне 15–29 мл/мин/1,73 м² риск повышается до 3,2% [114, 117].

Независимым предиктором возникновения ФП при ОКС является высокая ЧСС – более 100 ударов в 1 мин. Тахисистолия сопровождается увеличением давления наполнения ЛЖ, напряжения стенки ЛЖ и системного сосудистого сопротивления, что в конечном итоге приводит к расширению полости ЛЖ, нарушению сократимости желудочков, увеличению потребности миокарда в кислороде, а также к последующей митральной регургитации. Это ведет к нарушению функционирования ионных каналов мембран кардиомиоцитов и формированию феномена re-entry, тем самым запуская механизмы развития ФП. Недавнее исследование, характеризующее гистоморфологические изменения у людей с тахисистолией, показало аналогичные изменения в морфологии кардиомиоцитов по сравнению с дилатационной кардиомиопатией, однако тахисистолия характеризовалась меньшим количеством фиброза и воспалением миокарда с преобладанием макрофагов [37].

Повышенное АД способствует развитию и рецидиву ФП. Кроме того, нелеченная гипертония увеличивает риск ОНМК и кровотечений у пациентов с ФП. Из-за высокой распространенности среди населения АГ служит существенным фактором риска развития ФП, что выражается в популяционном риске 13,5%. Роль гипертонической болезни в генезе возникновения ФП подтверждена в ряде крупных исследований. Так, в Manitoba FollowUp исследовании встречаемость АГ составила 53%, и риск ФП в 1,42 раза выше по сравнению с группой пациентов с нормальными цифрами АД. В результате структурного и электрофизиологического ремоделирования сердца на фоне АГ повышается конечное диастолическое давление в ЛЖ и давление в ЛП, что приводит к повышенному риску развития

ФП. Помимо этих структурных изменений, электрическое ремоделирование предсердий обсуждалось как возможная причина возникновения ФП, связанного с гипертонией. Кроме того, было высказано предположение, что активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон являясь важным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе гипертонии, может провоцировать развитие ФП. Впервые во Фрамингемском исследовании 1994 г. учеными высказано предположение о роли АГ как фактора риска развития ФП. На протяжении 38 лет наблюдалось более 4 700 чел. и было зарегистрировано 562 новых случая ФП с удвоением частоты ФП после 50 лет с каждым последующим десятилетием. Следует отметить и высокий риск развития ФП у лиц с АГ по сравнению с людьми без АГ (на 80% выше). Полученные данные были подтверждены и в других работах, например, в исследовании RIUMA у 2 482 пациентов. В данном наблюдении уменьшение выраженности ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии сопровождалось снижением частоты рецидивирования ФП [37]. Авторами другого исследования выявлено повышение риска возникновения ФП у лиц с высоким АД (по данным регистров ФП Германии и Европы, АГ наблюдается у 65–70% пациентов с ФП) [70]. Несмотря на наличие причинной связи между АГ и ФП, механизмы формирования данной закономерности остаются не вполне понятны.

Биомаркеры крови продемонстрировали большие перспективы в улучшении прогноза риска в отношении развития ФП [147, 109]. Повышенные уровни натрийуретических пептидов и тропонинов в крови, означающие повреждение миокарда и стресс, свидетельствуют о повышении более чем в два раза риска развития ОНМК и смертности от всех причин [64, 49]. Другие биомаркеры крови, такие как маркер окислительного стресса и воспаления, фактор дифференциации роста 15, удваивают риск крупных кровотечений и смерти примерно на такую же величину при повышенном уровне [50]. Предшествующее воспаление и структурное ремоделирование миокарда предсердий инициирует ФП. В то же время активированный эндотелий сосудов способствует прикреплению белых кровяных клеток, что

впоследствии способствует развитию провоспалительной и протромботической среды [30]. То есть воспаление может быть как причиной, так и следствием ФП. Очевидно, что воспалительный ответ, характеризующийся притоком иммунных клеток, индуцируется в атеросклеротической бляшке. ИМ способствует производству воспалительных моноцитов в селезенке посредством активации симпатической нервной системы, при этом активированные моноциты переходят в атеросклеротические бляшки, чтобы сформировать уязвимую бляшку [129].

В отличие от ИМ и сердечной недостаточности, отношение курения к риску развития ФП сравнительно низкое. Метаанализ показал, что 6,7% от общего риска ФП у мужчин и 1,4% риска у женщин связано с курением [52]. Ученые приводят различные патофизиологические механизмы, объясняя, как курение способствует развитию ФП. С одной стороны, никотин стимулирует симпатическую нейротрансмиссию и высвобождение катехоламинов, с другой стороны, может индуцировать структурное ремоделирование предсердий посредством повышения регуляции трансформирующего фактора роста, обеспечивая проаритмогенный субстрат для развития ФП. Наиболее важные эффекты включают системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, а также усугубление дислипидемии и резистентности к инсулину, что способствует ухудшению сократимости сердца, гипертрофии и формированию аритмогенного субстрата [52].

Как это ни парадоксально, существует обратная связь концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови с развитием ФП с популяционным риском 6,1%. По-видимому, липиды крови играют вторичную роль в развитии ФП. В исследовании Framingham Heart Study повышенное содержание общего холестерина было связано с развитием ФП. Мембраностабилизирующее действие холестерина и удлинение потенциала действия может быть одним из объяснений данного механизма развития ФП [25].

Употребление алкоголя является известным фактором риска развития ФП. Даже низкое потребление алкоголя увеличивает риск развития ФП [71, 73]. В целом употребление алкоголя объясняет только 1,4% популяционного риска при возникновении ФП и, вероятно, играет незначительную роль [81]. Однако в случае развития ФП высокое потребление алкоголя имеет прогностическое значение, предсказывая тромбоэмболию и смерть. Если высокое потребление алкоголя может привести к сердечной недостаточности из-за токсических эффектов, то умеренное потребление алкоголя, по-видимому, оказывает защитный эффект. Этот защитный эффект умеренного употребления алкоголя был также признан в отношении возникновения ИМ. Кроме того, низкое потребление алкоголя связано со снижением смертности после ИМ [19]. Попытки объяснить защитный эффект умеренного употребления алкоголя на возникновение и смертность от ИМ включают изменения сердечно-сосудистых биомаркеров, таких как более высокие уровни адипонектина и более низкие уровни фибриногена. Патофизиологическая основа алкогольной кардиомиопатии сложна. На электрофизиологическом уровне укороченный потенциал действия и предсердный эффективный рефрактерный период, замедленная внутри- и межпредсердная проводимость, а также усиленная АВ-узловая проводимость были описаны как возможные триггеры ФП вследствие употребления алкоголя. Кроме того, могут играть роль вегетативные эффекты, такие как ингибирование блуждающего нерва и одновременная симпатическая активация, снижение вариабельности сердечного ритма [25].

1.3 Механизмы развития фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома

Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как АГ, СД, история курения и ХБП, требующая диализа, предсказывали появление новых случаев болезни коронарных артерий. Многие из этих предрасполагающих

агентов также являются факторами риска развития ФП [135]. Учитывая связь между этими двумя общими сердечно-сосудистыми состояниями были предприняты усилия для оценки их патофизиологического механизма и причинно-следственной связи. Взаимосвязь между ФП и острым ИМ выявлена давно. Так, в 1970 г. M. Klass и L.J. Naywood установили, что приступы ФП осложняют течение ИМ в 7,5% случаев. По меньшей мере 3 механизма могут провоцировать ИМ при ФП: 1) атеросклероз и связанный с ним воспалительный процесс, приводящий к протромботическому состоянию; 2) прямой коронарный тромбоэмболизм из ушка ЛП; 3) эпизоды тахикардии, приводящие к несоответствию поступления и потребности миокарда к кислороду.

Предыдущие исследования выявили, что у пациентов с пароксизмом ФП при ИМ повышен риск повторного рецидива ФП, а также ишемического ОНМК [34]. Тем не менее из-за наблюдательного характера этих исследований оптимальный клинический подход к управлению данной группой пациентов остается нерешенным. Напротив, у пациентов с недавно диагностированной ФП в исследованиях продемонстрирована высокая распространенность ИБС – от 30,5 до 46,5% [105].

Механизм повышения распространенности ФП до конца не изучен, однако немаловажное значение отводится кардиальному ремоделированию, которое проявляется изменением размера, формы и функции сердца в ответ на старение, сердечную недостаточность или повышенную нагрузку [64]. Ремоделирование сердца вызывает увеличение конечного диастолического давления, расширение конечного диастолического объема с диастолической и систолической дисфункцией [64].

Ремоделирование предсердий вызвано множественными факторами. ЛП представляет собой тонкостенную структуру, которая соединяет легочные вены и ЛЖ в диастоле и накачивает ЛЖ (предсердный удар) в конце диастолы во время СР [115]. В ЛП происходит структурное, электрическое и нейрогуморальное ремоделирование, которое приводит к диастолической

дисфункции и повышению диастолического давления в ЛП, что в конце концов сопровождается гипертрофией стенок левых камер сердца и дилатацией ЛП [73, 85].

Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) является основной причиной развития ФП при ИМ в связи с резким увеличением гемодинамической нагрузки на ЛП [28]. ФП – наиболее распространенный тип аритмии, хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе его патогенеза, недостаточно изучены. При ФП происходит значимое уменьшение ФВ ЛЖ. ФП может привести к долгосрочному структурному ремоделированию кардиомиоцитов предсердий. Различные исследования показали, что ФП способствует системному воспалению и дисфункции эндотелия, что в конечном итоге способствует развитию коронарного атеросклероза и ИМ. Кроме того, плохо контролируемые эпизоды тахикардии у пациентов с ФП могут увеличивать потребность миокарда в кислороде и снижать коронарную перфузию, что приводит к ИМ 2-го типа. Другим возможным механизмом ИМ у пациентов с ФП является коронарная тромбоэмболия. У 1776 обследуемых пациентов с острым ИМ 2,9% случаев связаны с коронарной эмболией, из которых 73% вызваны ФП [63]. Поскольку коронарная эмболия способна вызвать внезапную полную коронарную обструкцию, она предположительно может привести к ИМспST. Однако в исследовании ARIC связь ФП с ИМ была подтверждена только для ИМбпST [117]. Эти данные свидетельствуют о том, что коронарная тромбоэмболия является редкой причиной ИМ у пациентов с ФП. В течение первых нескольких часов тахисистолии при ФП провоцируются электрофизиологические изменения в кардиомиоцитах предсердий, затем происходит их структурное ремоделирование с замещением миокарда синусного узла и ЛП фиброзной тканью [63]. Механизмы фиброза предсердий изучены не полностью. Вероятно, в данном процессе участвуют фактор некроза опухоли, интерлейкины 6, 8 и 10, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, мозговой натрийуретический пептид, трансформирующий фактор роста бета, сосудистый эндотелиальный фактор

роста, моноцитарный хемотаксический протеин, а также серотонин. Около 15% случаев ФП протекает без структурных изменений сердца и сосудов и называется изолированной, однако ее механизмы запуска идентичны ФП со структурной перестройкой ЛП [28]. Наиболее значимыми предикторами ФП во Фрамингемском исследовании в когорте больных, которым проводилось эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), являлись толщина стенки ЛЖ, кальцификация митрального клапана, а также размер ЛП и ЛЖ. Так, при увеличении толщины стенки ЛЖ на 4 мм возрастает риск ФП на 28%, прирост ЛП на 5 мм повышает риск развития ФП на 39%, ГЛЖ может рассматриваться как компенсаторный механизм, поскольку увеличение толщины стенок ЛЖ уменьшает нагрузку. Однако прогрессирование степени ГЛЖ коррелирует со значительной ССЗ и смертностью. Увеличение ГЛЖ и ЛП приводит к увеличению КДР с последующим увеличением ЛП [44].

Увеличение ЛП является фактором риска развития ишемического ОНМК и может способствовать удвоению всех причин и ССС [97].

При ФП возможны торакалгии, сопровождающиеся изменениями сегмента ST на ЭКГ по ишемическому типу с умеренным приростом кардиоспецифических маркеров крови, что маскирует симптомы ОКС [110]. Тем не менее возникающая депрессия сегмента ST при тахикардии, даже без поражения коронарных артерий, не является специфическим маркером ишемии, особенно если депрессия составляет менее 2 мм [110].

В другом исследовании был продемонстрирован повышенный уровень тропонина крови у 15% пациентов с ФП и явлениями ишемии миокарда при отсутствии поражения коронарных артерий на ангиографии [63]. Таким образом, наличие ФП без других факторов риска ИБС должно побуждать к поиску причин ФП, отличных от ИБС [31].

1.4 Тромбоэмболические и сердечно-сосудистые осложнения при фибрилляции предсердий

ОНМК – грозное осложнение ФП, которое в значительной части случаев приводит к летальному исходу. В исследовании Framingham возрастная заболеваемость ОНМК была в 5 раз выше у субъектов с ФП, и связанный с этим риск повышался с 1,5% в возрасте 50–59 лет до 23,5% в период от 80 до 89 лет [113]. Предыдущие исследования продемонстрировали, что подавляющее большинство смертей связано с заболеваниями сердца (37,4%), а не с ОНМК (9,8%) в связи с активным применением современной антикоагулянтной терапии [81]. Хотя в исследованиях проиллюстрирована ассоциация ФП с повышенным риском ССЗ, остается неясным, является ли ФП предвестником ССЗ, вызванных коронарными событиями [23, 107].

Недавнее крупное исследование группы ученых показало, что ФП значительно ассоциируется с повышенным риском ИМбпST, но не с увеличением развития ИМспST [117]. Было установлено, что частичная окклюзия коронарных артерий или повышенная потребность в кислороде, а не коронарная тромбоэмболизация с большей вероятностью объясняют наблюдаемую связь ФП с ОКС [117].

Кроме того, у страдающих ОКС возможен худший прогноз, однако врачи могут идентифицировать тех, кто подвергается более высокому риску развития ФП на основании исходных характеристик пациентов (женский пол, более высокий класс Killip, функция почек), лабораторных показателей (натрийуретический пептид, С-реактивный белок), ЭКГ или ЭХО-КГ.

Воздействие различных типов ФП на прогноз ИМ остается неопределенным. Постоянная ФП приводит к ухудшению выживаемости пациентов по сравнению с пароксизмальной ФП [120]. Так, Senoo и соавторы считают, что у пациентов с постоянной формой ФП риск ССС выше, чем у лиц с пароксизмальной формой аритмии [116].

При ОКСспST из-за дисфункции ЛЖ повышается давление в ЛП, потенцирующее ишемию предсердий, что в совокупности со стимуляцией вагуса приводит к перикардиту, как возможному механизму развития инфарктной ФП [17]. Установлена корреляция между стенозом правой

коронарной артерии (ПКА) и возникновением ФП, особенно в острой фазе ИМ. Обнаружено, что проксимальная окклюзия ПКА вызывает ишемию предсердия и синусового узла из-за нарушения кровотока в артерии синусового узла или артерии атриовентрикулярного узла, что вызывает перегрузку правого предсердия и, вероятно, является патофизиологическим механизмом ФП.

Смертность от острого ИМ и ФП оказалась выше 90%, когда стратегия реперфузионной терапии была недоступна [87]. В этом контексте для достижения лучшего прогноза в GUSTO-I Experience были рекомендованы ранняя ангиография и реваскуляризация [87].

Стратификация риска после ИМ играет важную роль в прогнозировании неблагоприятных исходов. Показатель риска TIMI и шкала риска GRACE являются широкодоступными и принятыми для оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов после ИМ [137, 140]. Эти две модели предназначены для прогнозирования краткосрочного и долгосрочного прогнозов и включают: 1) стратификацию пациентов при поступлении на основании демографических данных, физического обследования, лабораторных и ангиографических данных; 2) определение долгосрочного риска, основанного на развитии осложнений после ИМ. Эти оценки просты и практичны, хотя и содержат множество переменных.

В дополнение к данным шкалам у пациентов с ФП прогнозируется риск развития ОНМК / эмболических событий при помощи шкалы CHA₂DS₂-VASc. Компоненты данной шкалы (возраст, АГ, СД, предшествующие сердечно-сосудистые события и застойная сердечная недостаточность) являются традиционными факторами риска ССЗ и признаны предикторами плохих исходов после острого ИМ [54]. Однако только в нескольких исследованиях была изучена прогностическая ценность CHA₂DS₂-VASc после ИМ [101]. Aripasawat с соавторами относят CHA₂DS₂-VASc к независимым прогностическим маркером смертности после госпитализации у пациентов с ФП [13].

Как уже было показано, группа больных ОКС с ФП особенно сложна, поскольку данные пациенты по-прежнему подвержены высокому риску возникновения ТЭО как из-за ФП, так и из-за имплантированного стента и должны быть надлежащим образом защищены. Считается, что патофизиология образования тромбов при ФП отличается от образования тромба внутри стента. Исследования показывают, что в сыворотке крови факторы свертывания играют ведущую роль в формировании сгустка при ФП, тогда как активация тромбоцитов, как полагают, играет решающую роль в формировании тромба внутри стента. Поэтому представляется необходимым объединить терапию ОАК с двойной антитромботической терапией (ДАТ) у этих пациентов.

1.5 Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом

Профилактика ОНМК – основополагающая задача в лечении пациентов с ФП, достигаемая назначением антитромботической терапии, до начала которой у всех пациентов должен оцениваться риск кровотечений и ТЭО. Европейское общество кардиологов (ESC) рекомендует систему оценки риска тромбоэмболических осложнений при помощи шкалы CHA₂DS₂-VASc, которая учитывает застойную сердечную недостаточность, АГ, возраст 65–74 или ≥ 75 (риск удваивается), СД, ОНМК (риск удваивается), наличие сосудистых заболеваний, возраст и пол (женщины) [73]. Система расчета риска кровотечения с помощью шкалы HAS-BLED основана на гипертензии, аномальной функции почек/печени, ОНМК/тромбоэмболии, истории кровотечения, лабильного международного нормализованного отношения, пожилого возраста (> 65 лет) и потребления наркотиков/злоупотребления алкоголем [65]. Данные прогностические шкалы были клинически подтверждены для прогнозирования риска тромбоэмболии и кровотечения у пациентов с ФП [53]. У большинства пациентов с ФП (70–80%) требуется

непрерывная ОАК. ДАТ, состоящая из низкодозной АСК и ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ клопидогреля, прасугреля и тикагрелора, является основной стратегией снижения риска повторения ишемических исходов, особенно в первый год после ОКС [19, 128].

Сложность клинической ситуации сочетания ОКС с ФП заключается в необходимости проведении антитромботической терапии, которая с одной стороны требует назначения ДАТ с целью профилактики ретромбоза коронарных артерий и/или установленного коронарного стента, с другой стороны необходимо назначение ОАК (варфарин, ривароксабан, дабигатран или апиксабан) с целью профилактики ТЭО [47]. Такой агрессивный подход чреват развитием кровотечений. Следует тщательно взвешивать риск и преимущества. С одной стороны, возникает необходимость балансирования между риском тромбоэмболии (т.е. ОНМК) и атеротромботических событий (т.е. тромбоза стента), а с другой – повышается риск возникновения кровотечения при использовании комбинаций ОАК и антиагрегантной терапии у пациентов с сочетанием ОКС и ФП [110, 100]. Тем не менее распространенность геморрагических осложнений на фоне ТАТ повышается пропорционально увеличению продолжительности времени лечения [77, 95]. В одних исследованиях сообщалось о снижении риска ТЭО у пациентов с ТАТ [77, 108], тогда как другие исследования показали, что высокий риск кровотечения, связанного с ТАТ, может перевесить его преимущества [103, 132, 77, 61]. При исследовании пациентов с ФП и ИБС было обнаружено, что ДАТ снижает риск серьезных неблагоприятных сердечных событий, таких как повторный ИМ [108], но не уменьшает риск коронарной смерти [76]. Другой метаанализ, состоящий из 14 обсервационных исследований, показал, что ТАТ по сравнению с ДАТ не уменьшает риск тромботических событий, но увеличивает риск серьезных кровотечений у пациентов с ОКС [131].

Балансировка рисков кровотечения и ТЭО является ключевым фактором, который должен тщательно рассматриваться клиницистами, чтобы они могли принимать оптимальные антитромботические решения. На сегодняшний день

оптимальный режим антитромботической терапии для пациентов с ФП и ИБС остается предметом дискуссий.

Повышенный риск кровотечения, связанный с ТАТ, может быть вызван продолжительностью терапии. По данным исследования, проведенного Olson с соавторами, распространенность основных кровотечений, связанных с ТАТ, составляет 2,6–4,6% через 30 дней после начала лечения, но увеличивается до 7,4–10,3% через 12 месяцев [78]. Даже кратковременная терапия ТАТ, которая не имеет безопасного терапевтического окна у пациентов со стентированием с ФП, несет риск кровотечения [36].

Клиницисты не должны недооценивать эффекты незначительного кровотечения, потому что поверхностное или «неприятное» кровотечение может привести к прекращению антитромбоцитарной терапии и впоследствии привести к ТЭО [38].

Рекомендации Европейского общества кардиологов предполагают сокращение ТАТ до минимума путем прекращения действия одного антиагрегантного агента, прием которого может быть сокращен до 1 месяца [73]. Кроме того, рекомендуется применять коронарные стенты нового поколения, предпочитая их голометаллическим стентам, исключить новые ингибиторы P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor) из состава ТАТ, использовать в качестве артериального доступа при проведении чрескожного коронарного вмешательства (КАГ и/или ЧТКА) лучевую артерию с целью снижения риска кровотечений [73]. Пациентам, которые принимали ОАК перед ЧТКА, препарат, который они использовали, следует назначать в составе ТАТ. Если антагонисты витамина К является частью ТАТ, рекомендуемый уровень международного нормализованного отношения должен быть в пределах 2,0–2,5 на время ТАТ с достижением терапевтического диапазона > 70% времени. Если новые ОАК являются предпочтительным лекарственным средством, следует назначать уменьшенную дозу данного препарата (т.е. 110 мг 2 раза в день для дабигатрана, 15 мг/сут для ривароксабана или 2,5 мг 2 раза в день для апиксабана) на время ТАТ [74].

Пациенты, получающие антагонисты витамина К и АСК, имеют риск кровотечения в сравнении с обычной популяцией больных в 1,8 раза выше, пациенты, получающие клопидогрел и антагонисты витамина К – в 3,5 раза, а пациенты на ТАТ – в 4 раза. В метаанализе из 9 исследований, в которых сравнивались ТАТ с ДАТ, ученые обнаружили, что последняя коррелировала со значительно более низкими осложнениями в виде развития кровотечения в течение 1 года наблюдения, при этом не было обнаружено различий в скорости коронарного тромбоза [27].

По мере увеличения риска ТЭО также возрастает риск кровотечений. Кровотечения, развивающиеся на фоне лечения ОАК, стимулируют отказ от приема последних, что может сопровождаться увеличением риска тромбообразования, связанного как с ОКС, так и с ФП. Таким образом, задача лечащего врача заключается в грамотном индивидуальном подборе антитромботических препаратов с целью минимизации риска кровотечений.

1.6 Геморрагический синдром на фоне приема оральных антикоагулянтных препаратов

В настоящее время в клинической практике широко используются пероральные антикоагулянты, не содержащие витамина К, в том числе прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и прямые ингибиторы тромбина (дабигатран). По сравнению с варфарином они имеют преимущества в предотвращении ОНМК и тромбоза артерий, связанных с неклапанной ФП, с более быстрым началом и окончанием действия, меньшим количеством лекарственных взаимодействий и отсутствием необходимости в рутинном мониторинге международного нормализованного отношения и коррекции дозы [51]. Однако при клинических испытаниях фазы III было обнаружено, что по сравнению с варфарином новые ОАК имеют более высокий риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Метаанализ четырех крупных рандомизированных клинических исследований III фазы

после появления на рынке новых ОАК показал, что по сравнению с варфарином данные препараты увеличивают общий риск ЖКК на 25% [51].

Примечательно, что кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) более распространены, чем верхнекишечные кровотечения, у пациентов, получающих новые ОАК, и составляют одну треть и половину случаев кровотечений при применении ингибиторов Ха фактора (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и прямых ингибиторов тромбина (дабигатран) соответственно [104]. Интересно, что большинство ЖКК из нижних отделов ЖКТ представляли собой легкие кровотечения, которые обычно не требовали медицинского вмешательства [104]. Поэтому терапевты в соответствии с критериями Международного общества тромбоза и гемостаза ввели понятие «большое ЖКК», которое определяется как симптоматическое кровотечение (например, кровавая рвота и мелена) с поражением ЖКТ, подтвержденным эндоскопией, рентгенологическим исследованием, гистологическими отчетами, хирургическим вмешательством, снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл, требующим переливания эритроцитов ≥ 2 единиц или оперативного вмешательства [82]. Поскольку пациенты с большими ЖКК – в основном пожилые люди и имеют много осложнений, риск экстренной эндоскопии или хирургического вмешательства очень высок. Таким образом, выявление больших ЖКК и управление ими как можно раньше остается темой для дальнейшего изучения.

J. Desai с соавторами перечислили возможные механизмы повреждающего действия ОАК на ЖКТ: локальный и/или системный эффект; прямое повреждающее действие (большое количество ОАК не всасывается в ЖКТ, а выводится с калом); местное биологическое действие, например, нарушение образования слизи [29]. Однако ривароксабан, обладающий почти 100% биодоступностью в отличие от других ОАК, имеет наихудший профиль безопасности в отношении ЖКК, тогда как апиксабан с биодоступностью 50%, напротив, в наименьшей степени влечет увеличение кровотечений по сравнению с пациентами, не получавшими ОАК. Несколько более ранних

исследований показали безопасность апиксабана в отношении более низкой частоты ЖКК по сравнению с другими ОАК [29]. Факторами риска ЖКК являются: 1) возраст >75 лет; 2) пептическая язва в анамнезе; 3) история ЖКК; 4) одновременный прием АСК, нестероидных противовоспалительных препаратов или антиагрегантов [48].

Важно понимать, что не существует абсолютно безопасного антикоагулянта и необходимо сопоставлять риск и пользу от их применения [68].

Высказывается предположение, что для снижения риска ЖКК перед началом лечения антикоагулянтом с целью выявления колоректального рака и/или специфического лечения (в том числе эрадикации *H. pylori*), следует проводить фиброгастродуоденоскопию с биопсией при необходимости. Однако данная стратегия пока не подтверждена клиническими испытаниями [24]. Рак ЖКТ, особенно рак верхних отделов или панкреатобилиарный рак, хорошо известен тем, что имеет самый высокий риск венозных ТЭО и самый высокий риск кровотечений независимо от антикоагулянтной терапии.

В предыдущих обсервационных исследованиях было высказано предположение, что у пациентов, получающих ОАК, следует рассматривать возможность применения кислотоподавляющих средств для предотвращения ЖКК [14]. Использование кислотоподавляющих средств значительно снижало риск ЖКК у пациентов, принимающих новые ОАК, с общим относительным риском 0,70 (95% доверительный интервал: 0,61–0,82; $P < 0,001$; $I^2 = 56,3\%$). Эта тенденция снижения риска ЖКК при приеме новых ОАК была более значимой для верхних отделов ЖКК и сильнее проявлялась для дабигатрана, чем для ривароксабана и апиксабана. Наименьшее снижение риска ЖКК с сопутствующей кислотосупрессивной терапией было у ривароксабана (дабигатран: относительный риск: 0,53; 95% доверительный интервал: 0,45–0,62; $P = <0,001$; $I^2 = 39,8\%$; апиксабан: относительный риск: 0,67; 95% доверительный интервал: 0,54–0,84; $P = <0,001$; $I^2 = 0$; ривароксабан:

относительный риск: 0,73; 95% доверительный интервал: 0,66–0,81; $P = <0,001$; $I^2 = 37,6\%$) [130].

1.7 Прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом

При развитии ФП пациенты с ОКС характеризуются двукратным увеличением 30-дневной летальности в отличие от пациентов с СР [109]. В частности, пароксизм ФП на фоне ОКС связан с неблагоприятным исходом. Повышенная смертность была описана у пациентов с ИМ и впервые диагностированной ФП, а также с ФП в анамнезе. Предполагается, что повышенная потребность миокарда в кислороде, усугубляющая ишемию, объясняет повышенную смертность пациентов с ИМ, у которых развивается ФП. Другой возможной причиной служат гемодинамические изменения, приводящие к дальнейшему снижению сердечного выброса. Кроме того, частота внезапной сердечной смерти повышена у пациентов с ИМ, у которых развивается ФП, что, возможно, указывает на повышенную предрасположенность к желудочковой тахикардии [124].

В исследовании ARIC (риск атеросклероза в сообществах) ФП была связана с 63% увеличением риска возникновения ИМ [117], а исследование REGARDS (причины географических и расовых различий при ОНМК) продемонстрировало двукратное увеличение риска ИМ у лиц с ФП [118]. В обоих исследованиях связь была более выражена у женщин, чем у мужчин. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о том, что существуют также расовые различия, поскольку частота ИМ, связанного с ФП, была выше у афроамериканцев. Напротив, в японских и тайваньских исследованиях сообщалось о годовой частоте ИМ от 0,2 до 0,3% у пациентов с ФП по сравнению с 1–2% у пациентов европейского происхождения [118].

Факторы сердечно-сосудистого риска, способствующие развитию обоих заболеваний, представляются наиболее вероятным объяснением частого

совпадения ФП и ИМ. Предположительно, существует еще более высокая частота субклинической формы ФП. Для подгруппы пациентов после ИМ с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, которым был имплантирован кардиомонитор, частота развития ФП в течение двенадцати месяцев составила 32% [118].

Пациенты с ФП имеют большее количество осложнений госпитального этапа, чем пациенты без аритмии. В этой группе чаще встречаются ре-инфаркт и повторная ишемия, что коррелирует с ангиографическими данными, меньшей реперфузией и более обширной болезнью коронарных артерий. Сердечная недостаточность и кардиогенный шок также чаще развиваются в этой группе, что может быть связано с нарушением сокращения предсердий и более тяжелой ишемией (подтверждается ангиографическими данными). ФП повышает риск развития ОНМК в пять раз и увеличивает сосудистую смертность в два раза. Кроме того, данная аритмия усугубляет течение ХСН и повышает частоту госпитализаций после выписки из стационара по поводу ОКС [50, 55].

Все изложенное создает предпосылки для поиска предикторов неблагоприятного исхода у данной категории пациентов. До сих пор в доступной нам литературе не существовало прогностических моделей расчета риска неблагоприятных событий при ОКС в сочетании с ФП. В связи с этим представляется целесообразным создание такой модели, исходя из данных популяции пациентов Краснодарского края, включенных в регистр ОКС по Краснодарскому краю.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных

Исследование проводилось на основе регистра КРОКС. В регистр были включены все пациенты с критериями ОКС в возрасте 18 лет и старше, последовательно поступившие в отделения всех сосудистых центров Краснодарского края в период с 20 ноября 2017 г. по 1 января 2022 г. Исследование было наблюдательным проспективным, включение пациентов в регистр не влияло на тактику их ведения на госпитальном и амбулаторном этапах. На каждого пациента создавалась регистрационная электронная карта при помощи программы PARUS в программе Excel (Microsoft Office). Регистрационная карта содержала анамнестические данные (пол, возраст), антропометрические (рост, масса тела, ИМТ), анамнестические (АГ, ИБС, ИМ, СД, ХБП, ОНМК, клинические проявления периферического атеросклероза – перемежающаяся хромота, цереброваскулярный атеросклероз), данные, основные лабораторные показатели (холестерин и его фракции, общий анализ крови, кардиоспецифические ферменты, креатинин), результаты инструментальных исследований (ЭКГ, ЭХО-КС, коронароангиографии (КАГ)), виды проведённого в сосудистом центре лечения, исходы госпитального этапа (приложение А).

За указанный период в регистр КРОКС были включены 13 244 пациента (средний возраст – $68,3 \pm 11,4$ лет, мужчин 7682 (58%)). Характеристика пациентов с ОКС, согласно регистру КРОКС, представлена в таблице 2.1. ОКСбпST наблюдался у 7682 (58%) пациентов, ОКСспST – у 5562 (42%). Обращала на себя внимание высокая распространённость факторов риска и ССЗ в анамнезе у пациентов с ОКС: девять из десяти пациентов страдали АГ, каждый второй пациент курил и отмечал явления стенокардии перед ОКС, ИМ в анамнезе имел каждый третий пациент.

Таблица 2.1 – Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в регистр

Показатели	Значения
Количество пациентов, <i>n</i>	13244
Средний возраст, лет ($M \pm SD$)	68,32 $\pm$ 11,42
Мужчины, <i>n</i> (%)	7682 (58)
Пациенты с ОКСбпST, <i>n</i> (%)	7682 (58)
Пациенты с ОКСспST, <i>n</i> (%)	5562 (42)
<i>Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний</i>	
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	3840 (29)
Стенокардия напряжения в последние 3 месяца, <i>n</i> (%)	6489 (49)
ХСН II-IV кл. по NYHA, <i>n</i> (%)	3840 (29)
ОНМК, <i>n</i> (%)	1986 (15)
Перемежающая хромота, <i>n</i> (%)	927 (7)
ХПН, <i>n</i> (%)	927 (7)
ЧТКА, <i>n</i> (%)	2516 (19)
АКШ, <i>n</i> (%)	11,91 (9)
<i>Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний</i>	
АГ, <i>n</i> (%)	11787 (89)
Гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	5165 (39)
Курение в настоящее время, <i>n</i> (%)	6489 (49)
СД, <i>n</i> (%)	3046 (23)
ФП при поступлении, <i>n</i> (%)	1192 (9,0)

Примечание: $M \pm SD$ – медиана с доверительным интервалом; АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ОКСспST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный

диабет; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧТКА – чрезкожная транслюминальная балонная ангиопластика; ФП – фибрилляция предсердий.

2.2 Дизайн исследования, критерии включения и исключения

Основная часть исследования была выполнена на базе кардиологического центра ГБУЗ НИИ-ККБ № 1. Работа одобрена локальным этическим комитетом при Кубанском государственном медицинском университете 22 сентября 2018 г., протокол заседания №65. За указанный период в центр поступили 5 162 пациента с ОКС.

Исследование было наблюдательным проспективным одноцентровым. Пациенты из регистра КРОКС, поступившие в кардиологический центр ГБУЗ НИИ-ККБ №1, в соответствии с критериями включения/исключения включались в исследование.

Критерии включения в исследование:

- 1) критерии ОКС на момент поступления;
- 2) возраст 18 лет и старше;
- 3) подписанное пациентом информационное согласие.

Критерии исключения:

- 1) возраст до 18 лет;
- 2) ИМ, ставший осложнением АКШ;
- 3) ИМ, ставший осложнением ЧКВ;
- 4) наличие известного порока сердца (врождённого, приобретённого);
- 5) наличие кардиомиопатии (дилатационной, гипертрофической);
- 6) наличие декомпенсированных заболеваний эндокринной системы;
- 7) наличие активного онкологического процесса;
- 8) неспособность пациента самостоятельно принимать решения.

Критериям включения соответствовали 5 144 пациента с ОКС. В зависимости от наличия или отсутствия ФП при поступлении, они были

разделены на две группы: группа ОКС + ФП на момент поступления в стационар ($n = 246$) и группа ОКС + СР ($n = 4943$). Из группы ОКС + СР при помощи генератора случайных чисел была сформирована сопоставимая по численности контрольная группа – группа Б, включившая 205 пациентов (средний возраст 61 ± 12 лет, мужчин 75%). Пациенты группы Б по демографическим и основным клиническим характеристикам не отличалась от больных из общей группы лиц с ОКС и СР (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Клинико-анатомические характеристики пациентов группы Б и пациентов из общей группы лиц с острым коронарным синдромом и синусовый ритмом, поступивших в Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница №1

Показатели	ОКС+СР, НИИ-ККБ №1, $n = 4734$	Группа Б, $n = 205$	p
Возраст, лет ($M \pm SD$)	$62,2 \pm 9,8$	$61,2 \pm 11,5$	0,152
Мужчин, n (%)	3587 (70,0)	154 (75,1)	0,127
Женщин, n (%)	1538 (30,0)	51 (24,9)	0,125
ИМ в анамнезе, n (%)	1486 (29,0)	64 (31,4)	0,464
ХСН, n (%)	2101 (41,0)	90 (44,2)	0,363
АГ, n (%)	4407 (86,0)	170 (82,9)	0,221
ИКЧ ≥ 60 пачка/лет, n (%)	38 (30,5)	37 (28,4)	0,548
ОНМК в анамнезе, n (%)	538 (10,5)	19 (9,2)	0,553
СД, %	1127 (22)	39 (19,0)	0,316
ХБП в анамнезе, n (%)	2152 (42)	90 (43,9)	0,594
СКФ мл/мин/1,72 м ²	$81,2 \pm 24,2$	$84,5 \pm 28,9$	0,067
МФА, n (%)	379 (7,4)	17 (8,3)	0,632
Холестерин, ммоль/л	$5,3 \pm 1,4$	$5,2 \pm 1,4$	0,153
ИМТ, кг/м ²	$30,1 \pm 5,5$	$29,8 \pm 4,4$	0,374

Примечание: $M \pm SD$ – медиана с доверительным интервалом; АГ – артериальная гипертензия; ИКЧ – индекс курящего человека; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Больные с ОКС и ФП в зависимости от инфицированности вирусом Sars-Cov-2 были поделены на 2 группы: основную группу – группу А, пациенты которой не были инфицированы новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) ($n = 201$, средний возраст – 68 ± 10 лет, мужчин 72%) и группу С ($n = 45$, средний возраст – $62,2 \pm 3,8$, мужчин 60%), больные из которой заболевали COVID-19 в стационаре на фоне ОКС с ФП (подгруппа С1, $n = 20$) или же у них развивался ОКС с ФП на фоне первичной коронавирусной инфекции (подгруппа С2, $n = 25$). Пациенты группы А были распределены на 3 подгруппы в зависимости от формы ФП:

подгруппа А1 – больные ОКС с впервые диагностированной ФП;

подгруппа А2 – больные ОКС с постоянной ФП;

подгруппа А3 – больные ОКС с пароксизмальной ФП в анамнезе и с нарушением ритма при поступлении в стационар.

В таблицах 2.3 и 2.4 представлены данные пациентов из группы А с пациентами группы Б и С соответственно.

Таблица 2.3 – Демографические характеристики пациентов из групп А и Б

Показатели	Группа А, $n = 201$	Группа Б, $n = 205$	p
Возраст, лет, $M \pm SD$	68 ± 15	65 ± 19	0,786
Мужчины, n (%)	145 (72)	154 (75)	0,495
Женщины, n (%)	56 (28)	51 (25)	0,491

Примечание: $M \pm SD$ – медиана с доверительным интервалом.

Таблица 2.4 – Демографические характеристики пациентов из групп А и С

Показатели	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа С, <i>n</i> = 45	<i>p</i>
Возраст, лет (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	68,1±9,6	62,3±3,8	<0,001*
Мужчины, <i>n</i> (%)	145 (72,1)	27 (60)	0,110
Женщины, <i>n</i> (%)	56 (27,9)	18 (40)	0,110

Примечание. Здесь и далее: *M*±*SD* – медиана с доверительным интервалом; * – достоверные межгрупповые различия (*p* < 0,05) при сравнении с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Дизайн исследования схематично изображен на рисунке 2.1.

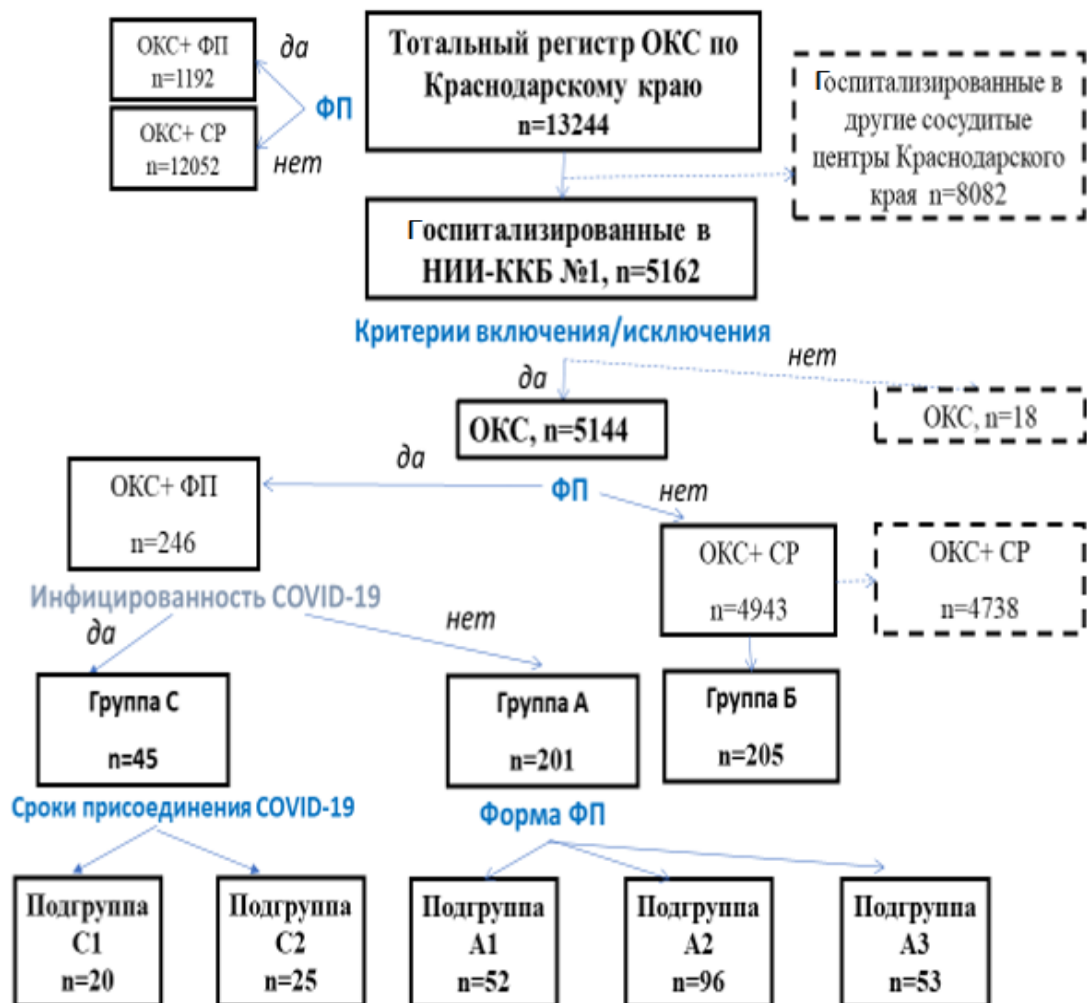


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования: формирование групп. НИИ-ККБ №1 – Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница №1;

ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий;
COVID-19 – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом Sars-Cov2.

Основная часть исследования состояла из госпитального этапа и этапа наблюдения (рисунок 2.2). Госпитальный этап начинался от момента поступления в стационар и соответствовал периоду нахождения пациентов в стационаре. Основная цель госпитального этапа – изучение: 1) влияния ФП на течение ОКС в реальной клинической практике; 2) влияния ФП на краткосрочный прогноз у пациентов с ОКС; 3) влияния различных форм ФП на течение ОКС. Оценивались ОЛЖН, жизнеопасные нарушения ритма, РПС, развитие аневризмы ЛЖ, образование тромба в ЛЖ, госпитальная летальность, тромбоэмболические и геморрагические осложнения.



Рисунок 2.2 – Методы исследования на госпитальном этапе

и этапе наблюдения. КАГ – коронароангиография; ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭХОКГ – эхокардиография.

Этап наблюдения составил 2 года после выписки за исключением пациентов из группы С по причине не истекшего срока наблюдения за таковыми (диапазон наблюдения от 6 месяцев до 2х лет). Основная цель этапа наблюдения – изучить влияние ФП у пациентов с ОКС на долгосрочный прогноз. Наблюдение проводилось путём телефонных контактов с частотой 1 раз в 6 месяцев с целью выявления и регистрации клинически значимых исходов: смерть от любых причин, ССС, ИМ, ОНМК, кровотечение.

2.3 Методы исследования

Работа проведена на базе ГБУЗ НИИ-ККБ №1. Согласно разработанному дизайну исследования было обследовано 406 пациентов, поступивших в стационар с диагнозом ОКС. Медицинское наблюдение за пациентами осуществлялось на двух этапах: госпитальном и амбулаторном.

2.3.1 Госпитальный этап

Пациенты с ОКС велись в соответствии со стандартами оказания помощи больным ОКС. Изучение истории болезни проводилось путём активного опроса, позволяющего выяснить наличие факторов риска, наличие ССЗ в анамнезе, наличие сопутствующей патологии, отягощённой по ССЗ наследственности, проводимой лекарственной терапии. На основе анамнестических данных определялась форма ФП: пароксизмальная, персистирующая / постоянная или впервые диагностированная при ОКС. Отдельно учитывались больные с впервые выявленной в течение первых 24 часов течения ОКС устойчивой ФП. Пароксизмом ФП считали

документированный электрокардиографически эпизод длительностью ≥ 30 секунд [51].

Проводился осмотр и физическое исследование с измерением роста и массы тела, вычислением ИМТ по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. На основании осмотра определялся класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip [28].

Учитывались все медицинские вмешательства, направленные на лечение ОКС и его осложнений: медикаментозные, рентгенэндоваскулярные, хирургические (АКШ). В течение 24 часов от момента поступления в стационар в соответствии с национальными рекомендациями по ведению больных ОКС [2, 7], устанавливали клинический диагноз: ИМ либо нестабильная стенокардия. При выписке из стационара терапия назначалась в соответствии с рекомендациями, актуальными на момент выписки пациента из стационара.

Лабораторная диагностика

При поступлении проводилось лабораторное обследование: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой (исследовался на гематологическом анализаторе «Sismex xp 1000»), биохимический анализ крови, включающий глюкозу, креатинин, общий белок, мочевины, кардиоспецифические ферменты (креатинкиназа и креатинкиназа МВ-фракция), общий холестерин и липидные фракции, трансаминазы, билирубин (анализировались на аппарате «Advia 2400» фирмы «Siemens» (Германия)), ультрачувствительный тропонин I (измерялся на анализаторе «Advia Centaur CP» фирмы «Siemens» методом иммунохемилюминесценции), коагулограмма (оценивалась на автоматическом анализаторе «ACL TOP 700» фирмы «Instrumentation Laboratori»).

Электрокардиография

ЭКГ регистрировали на электрокардиографах «CARDIOVIT AT-1» компании «Schiller» (Швейцария) и «ЭК12Т-01-РД» (Россия). Запись выполняли в 12 стандартных отведениях в горизонтальном положении. Все

больные не менее 48 часов с момента госпитализации находились под мониторным ЭКГ-наблюдением. Для оценки сердечного ритма во время пребывания больных в палатах интенсивной терапии использовали прикроватные мониторы «Nihon Kodan» с возможностью записи ЭКГ на бумаге при значимых аритмических событиях. По ЭКГ определяли характер сердечного ритма, ЧСС, наличие нарушений проводимости и ритма, гипертрофии камер сердца, признаки ишемического повреждения миокарда, а также ранее перенесенного ИМ.

В случае выявления ИМ нижней стенки ЛЖ по данным ЭКГ дополнительно проводили запись в правых грудных отведениях (V3R–V4R). В ситуации ИМ задне-базальной локализации выполняли регистрацию дополнительных ЭКГ-отведений V7, V8 и V9. В зависимости от положения сегмента ST на ЭКГ диагностировали ОКСспST и ОКСбпST.

На основании действующих национальных рекомендаций по диагностике и лечению ОКСспST за элевацию сегмента ST принимали его повышение на уровне точки J в двух или более смежных отведениях на 0,2 мВ у мужчин и 0,15 мВ у женщин в отведениях V2–V3, а в других отведениях – на 0,1 мВ при условии отсутствия блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [7].

Эхокардиография

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли на аппаратах компании «Phillips» (Нидерланды) и «Siemens» с использованием М-, В- и доплеровского режима. ФВ ЛЖ была рассчитана по методу Simpson'a в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии / Европейской ассоциации эхокардиографии [69] и отнесена к нормальной ($\geq 55\%$), умеренно сниженной (40–54%) и значительно сниженной ($< 40\%$). Определяли размеры камер сердца, толщину задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, измеряли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), оценивали состояние клапанного аппарата. Размер ЛП оценивали в конце систолы желудочка в апикальном 4-камерном режиме согласно рекомендациям

Американского общества эхокардиографии / Европейской ассоциации эхокардиографии [92].

На основании измеренных величин рассчитывали массу миокарда ЛЖ, выявляли его гипертрофию путем определения индекса массы миокарда ЛЖ. Критерием гипертрофии ЛЖ считали у мужчин значения $>115 \text{ г/м}^2$, у женщин – $>95 \text{ г/м}^2$.

Коронароангиография

КАГ выполняли сотрудники отделения рентген-эндоваскулярной диагностики и лечения на ангиографе AXIOM фирмы «Siemens» по стандартной методике M. Judkins. Размеры стенозов определяли визуально, а также с помощью программы Scientific QCA Analysis. В зависимости от наличия гемодинамически значимых поражений трех основных коронарных артерий (передней нисходящей артерии (ПНА), ПКА, огибающей артерии (ОА)) поражение учитывали, как одно-, двух- или трехсосудистое.

Ангиопластика со стентированием коронарных артерий проводилась в случае диаметра сосудов более 2,5 мм. Перед манипуляцией, а также по завершении процедуры рассчитывали коронарный кровоток в инфарктсвязанной артерии с помощью шкалы TIMI. Данная система оценки включает 3 степени тяжести нарушения кровообращения по коронарным артериям, где степень 0 – полная окклюзия инфарктсвязанной артерии; степень 1 – дистальные участки артерии ниже области окклюзии не получают контраст/кровь; степень 2 – за зону окклюзии контраст/кровь проходит, но скорость кровотока значительно ниже, чем в нормальной артерии; степень 3 – по всей артерии присутствует нормальный антеградный кровоток [4].

Кроме того, оценивали область ишемического поражения миокарда, основываясь на интерпретации ЭКГ-картины (изменение сегмента ST, зубца R и зубца T), данных ЭХО-КГ (зоны гипо- и акинеза), а также КАГ. Диагноз ИМ передней стенки ЛЖ ставили при наличии на ЭКГ элевации сегмента ST в отведениях V1–V4, появлении отрицательных зубцов T и/или патологических зубцов Q либо при появлении впервые возникшей полной БЛНПГ, а также при

наличии по данным ЭХО-КГ гипо- или акинезов в сегментах, кровоснабжающихся из бассейна ПНА (согласно рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии с выделением 17 сегментов, 2006 г.), и гемодинамически значимых стенозов в ПНА [91]. ИМ нижней стенки ЛЖ выставляли при верификации на ЭКГ в отведениях II, III, aVF вышеописанных изменений, нарушении локальной сократимости миокарда ЛЖ в сегментах, получающих кровоснабжение из бассейна ПКА по данным ЭХО-КГ, а также при выявлении значимых стенозов ПКА или ОА по данным КАГ. За поражение боковой стенки принимали патологические изменения на ЭКГ в отведениях I, aVL, V5–V6, ухудшение сокращения в сегментах, кровоснабжаемых ОА при выполнении ЭХО-КГ, и патологические стенозы в ОА, ветви тупого края или первой диагональной ветви по данным КАГ.

Диагноз «СД» устанавливал эндокринолог на основании данных анамнеза и с учетом результатов измерения в крови уровней глюкозы, гликозилированного гемоглобина и определения гликемического профиля.

ХБП диагностировали в соответствии с действующей классификацией ХБП на основании значений СКФ, которые рассчитывали по формуле СКD-EPI [111] с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>). ХБП считали клинически значимой при СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Клиренс креатинина определяли по формуле Кокрофта–Голта с помощью онлайн-калькулятора (<https://spid18.ru/spec-hiv/skf>).

2.3.2 Амбулаторный этап

В ходе телефонного контакта задавались 5 вопросов (приложение Б), позволяющих оценить наступление регистрируемых протоколом исследования сердечно-сосудистых исходов, статус курения и приверженность к лечению.

Оценку кровотечений проводили по классификации геморрагических осложнений при терапии непрямymi антикоагулянтами по S.D. Fihn (1993).

Жизнеугрожающими считали кровотечения, которые привели к нарушениям сердечной и дыхательной деятельности; потребовали проведения хирургического или ангиографического вмешательства; сопровождалось двумя из трех перечисленных далее признаков: 1) снижением систолического АД менее 90 мм рт. ст.; 2) снижением гематокрита менее 20%; 3) потерей не менее 3 доз крови, приведшей к таким необратимым состояниям, как ИМ, ОНМК, слепота, гемоторакс. К малым относили любые внутренние кровотечения, которые не потребовали госпитализации, дополнительного обследования и лечения (гематурия, геморроидальное кровотечение, подкожные гематомы, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, кровоточивость десен, кровотечение после экстракции зуба, микрогематурия, незначительное появление крови в кале) [33].

2.3.3 Стратификация риска

С целью оценки риска летального исхода использовалась шкала GRACE (акроним от Global Registry of Acute Coronary Events), которая позволяет оценить риск летальности и развития ИМ на госпитальном этапе и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ лечения конкретного больного. Стратификация риска в шкале GRACE основана на клинических характеристиках (возраст, ЧСС, систолическое АД, степень ОЧН по классификации Killip, наличие остановки сердца на момент поступления пациента), оценке изменений на ЭКГ, биохимических маркеров (кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки).

Для оценки риска геморрагических осложнений в 30-дневный период после ИМ, не связанного с проведением операции АКШ, использовалась шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines). К факторам риска кровотечений в соответствии с данной шкалой относятся снижение клиренса эндогенного креатинина, исходно низкий

уровень гематокрита, уровень систолического АД ниже 110 или выше 180 мм рт.ст., наличие признаков ХСН, увеличение ЧСС, указания на предшествующие заболевания сосудов, наличие СД.

Для определения риска ТЭО при ФП анализировалась шкала CHA₂DS₂-VASc (акроним от Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke). Оценка по данной шкале основана на таких факторах риска, как сердечная недостаточность, АГ, возраст, СД, ОНМК.

Риск кровотечений в течение 1 года у пациентов с ФП анализировался по шкале HAS-BLED, основанной на клинико-лабораторных данных (H – Hypertension (АГ), A – Abnormal renal-liver function (нарушение функции почек и печени), S – Stroke (ОНМК), B – Bleeding history or predisposition (кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним), L – Labile international normalized ratio (лабильное международное нормализованное соотношение), E – Elderly (65 years) (пожилой возраст (старше 65 лет)), D – Drugs or alcohol concomitantly (употребление наркотиков или алкоголя)).

Подсчет баллов по шкалам выполнялся вручную, балльная оценка проводилась по общепринятым методикам.

2.4 Статистический анализ

Статистический анализ данных был выполнен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10. При описании количественных клинических показателей использовали среднее арифметическое и стандартное отклонения ($M \pm SD$); медиану (Me) и межквартильный размах [25%; 75%], минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения. Предварительный анализ количественных показателей установил несоответствие их распределения нормальному закону. Поэтому при сравнении средних и корреляционных связей были применены непараметрические критерии.

Для изучения корреляционных связей вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение средних в двух независимых группах проводили при помощи критерия Манна–Уитни, при числе групп более двух применяли критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки связей между качественными признаками использовали критерии Пирсона χ -квадрат и М-П χ -квадрат (максимального правдоподобия), коэффициенты сопряженности, Фи. Для построения прогностических моделей применяли деревья классификации, логистическую регрессию и автоматизированные нейронные сети (*STATISTICA Automated Neural Networks*). Для графической иллюстрации чувствительности и специфичности использовали ROC-анализ. За критическую величину уровня значимости (p) принимали значение 0,05. Если сравнивали средние в двух или более группах, то p – это уровень значимости критерия Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса, тогда при $p < 0,05$ отличие средних значений в группах статистически значимо. Если сравнивали доли больных в группах, то p – уровень значимости двустороннего критерия Стьюдента для сравнения долей, тогда при $p < 0,05$ отличие долей в группах статистически значимо.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА У ПАЦИЕНТОВ С ОКС НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

3.1 Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом на фоне фибрилляции предсердий в сравнении с пациентами с острым коронарным синдромом и синусовым ритмом

Группы А и Б были сопоставимы по полу и возрасту. Однако имелись различия в анамнестических данных (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Демографические и анамнестические характеристики
пациентов, включённых в исследование

Параметры	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа Б, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
Возраст, лет, $M \pm SD$	68,1 $\pm$ 15,0	65,2 $\pm$ 11,9	0,786
Мужчины, <i>n</i> (%)	145 (72,1)	154 (75,1)	0,495
Женщины, <i>n</i> (%)	56 (27,9)	51 (24,9)	0,491
ИБС, <i>n</i> (%)	134 (66,7)	112 (54,6)	0,059
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	109 (54,2)	64 (31,2)	<0,001*
ХСН, <i>n</i> (%)	126 (62,7)	109 (53,2)	0,053
АГ, <i>n</i> (%)	197 (98,0)	194 (94,6)	0,072
Стаж курения пачка/лет, <i>n</i> (%)	35 (30,5)	37 (28,4)	0,139
ОНМК в анамнезе, <i>n</i> (%)	57 (28,4)	19 (9,3)	<0,001*
СД 2-го типа, <i>n</i> (%)	47 (23,4)	39 (19,0)	0,728
ХБП в анамнезе, <i>n</i> (%)	153 (76,1)	90 (43,9)	<0,001*
МФА, <i>n</i> (%)	40 (19,1)	25 (12,2)	0,057
ФП в анамнезе	149	0	–

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД –

сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий.

Такие факторы риска, как курение, СД, ХСН, АГ, МФА, одинаково часто встречались у пациентов группы А и группы Б, однако ХБП достоверно чаще страдали пациенты группы А, чем группы Б (ХБП у 76 и 44% пациентов соответственно, $p<0,05$). Статистически значимые отличия между группами А и Б наблюдались по перенесённым ССЗ. Пациенты группы А достоверно чаще в анамнезе имели перенесённый ИМ (54% пациентов в группе А и 31% в группе Б, $p<0,05$), ОНМК (28% в группе А и 9% в группе Б, $p<0,05$).

В таблице 3.2 представлены данные о медикаментозном лечении пациентов перед развитием ОКС.

Таблица 3.2 – Медикаментозное лечение пациентов группы А и группы Б до момента развития острого коронарного синдрома

Параметры	Группа А $n = 201$	Группа Б $n = 205$	p
АСК, n (%)	73 (36,3)	67 (32,7)	0,441
БАБ, n (%)	72 (35,8)	63 (30,7)	0,277
иАПФ/АРА II, n (%)	103 (51,2)	68 (33,2)	$<0,001^*$
ОАК, n (%)	21 (10,5)	0	$<0,001^*$
Статины, n (%)	21 (10,5)	25 (12,2)	0,694

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БАБ – β -блокатор; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ОАК – оральные антикоагулянты.

В группе А регулярную терапию иАПФ получал 51% пациентов, БАБ и АСК – по 36% пациентов. Пациенты группы В реже принимали иАПФ (51 и 33% соответственно, $p<0,05$), регулярную терапию БАБ и АСК принимали сопоставимое количество пациентов. Терапию статинами получали лишь 10%

пациентов группы А и 12% пациентов группы Б. В группе А из 149 пациентов с ФП в анамнезе (постоянной и пароксизмальной) ОАК принимали только 21 (10%).

3.2 Терапия антикоагулянтами на догоспитальном этапе у пациентов группы А

Пероральные антикоагулянты по анамнестическим данным получал 21 (10%) пациент группы А, сведения об антикоагулянтах представлены на рисунке 3.1.

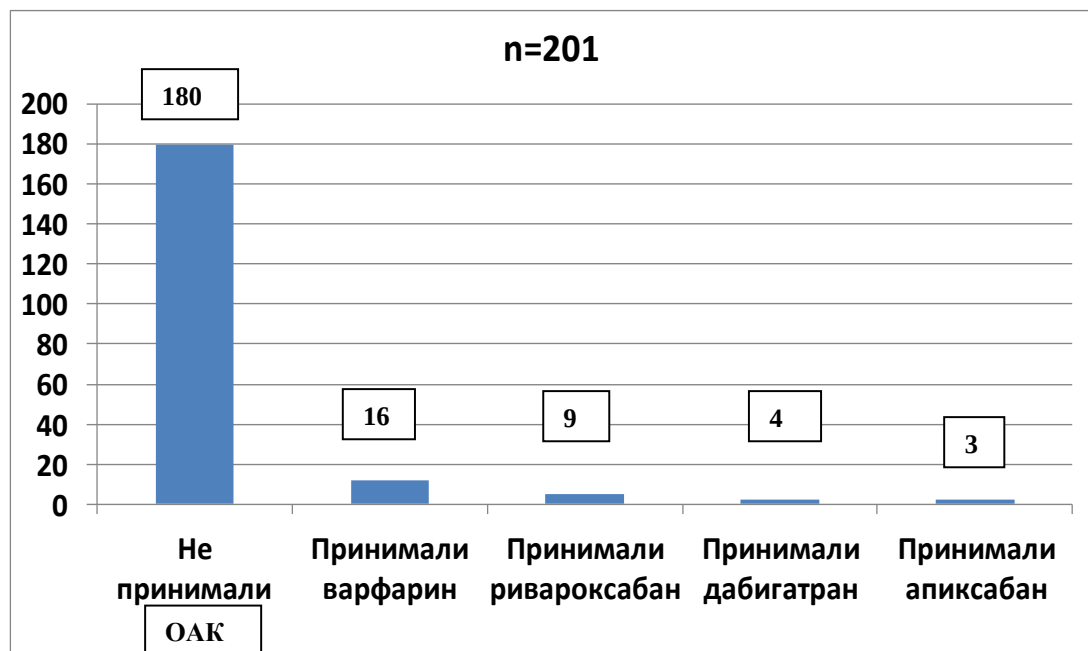


Рисунок 3.1 – Частота назначения антикоагулянтов на догоспитальном этапе у пациентов группы А. ОАК – оральные антикоагулянты.

Таким образом, на момент поступления в стационар пациенты с ОКС и ФП были старше пациентов с ОКС и СР, чаще страдали АГ, ХБП, имели в анамнезе ИМ, ОНМК.

3.3 Течение острого коронарного синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом

Пациенты группы А при поступлении в стационар в сравнении с пациентами группы Б имели выше ЧСС ($91,3 \pm 22,2$ и $73,1 \pm 13,8$ уд./мин соответственно, $p < 0,05$), а также характеризовались более тяжелым течением заболевания, проявляющимся ОШН с развитием отека легкого или кардиогенного шока чаще в сравнении с контрольной выборкой пациентов из группы Б (у 28 и 8% соответственно, $p < 0,05$). Характеристики пациентов группы А и группы Б при поступлении в стационар приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Клинические характеристики пациентов группы А и группы Б при поступлении в стационар

Параметры	Группа А, $n = 201$	Группа Б, $n = 205$	p
ЧСС, уд./мин, $M \pm SD$	$91,3 \pm 22,2$	$73,1 \pm 13,8$	$< 0,001^*$
АД систолическое, мм рт. ст., $M \pm SD$	$142,9 \pm 29,7$	$144,3 \pm 28,5$	0,981
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$, $M \pm SD$	$30,1 \pm 5,5$	$29,8 \pm 4,4$	0,372
ОШН I и II ст. по Killip, n (%)	145 (72)	189 (92)	$< 0,001^*$
ОШН III и IV ст. по Killip, n (%)	56 (28)	16 (8)	$< 0,001^*$

Примечание: АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОШН – острая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Уровень тропонина при поступлении в стационар был измерен у сопоставимого количества пациентов группы А и группы Б (у 141 (70%) и у 154 (75%) пациентов соответственно, $p < 0,05$) (таблица 3.4). Группа А характеризовалась достоверно более высоким уровнем тропонина ($17,3$ и $8,2$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 3.4 – Уровень тропонина крови у пациентов группы А и группы Б

Показатели	Группа А, n = 201	Группа Б, n = 205	p
Тропонин, нг/мл	17,304 (0;50)	8,219 (0; 16,494)	0,021*
Не измерялся уровень тропонина, n (%)	60 (30)	51 (25)	0,69

Примечание. Данные представлены как медиана (25-ый процентиль; 75-й процентиль).

По данным ЭКГ при поступлении в стационар у пациентов группы А была зарегистрирована ФП со средней ЧСС 91 уд. мин., элевация ST наблюдалась у 108 (54%) пациентов, депрессия ST – у 24 (12%), инверсия зубца «Т» – у 69 (34%) пациентов. На ЭКГ при поступлении в стационар у пациентов группы Б был зарегистрирован СР со средней ЧСС 73 уд./мин, элевация ST наблюдалась у 82 (40%) пациентов, депрессия ST – у 82 (40%), инверсия зубца «Т» – у 41 (20%) пациента. У пациентов группы А, в сравнении с пациентами группы Б, достоверно чаще развивался ОКСспST (108 (54%) и 82 (40%) соответственно, $p<0,05$) (рисунок 3.2).

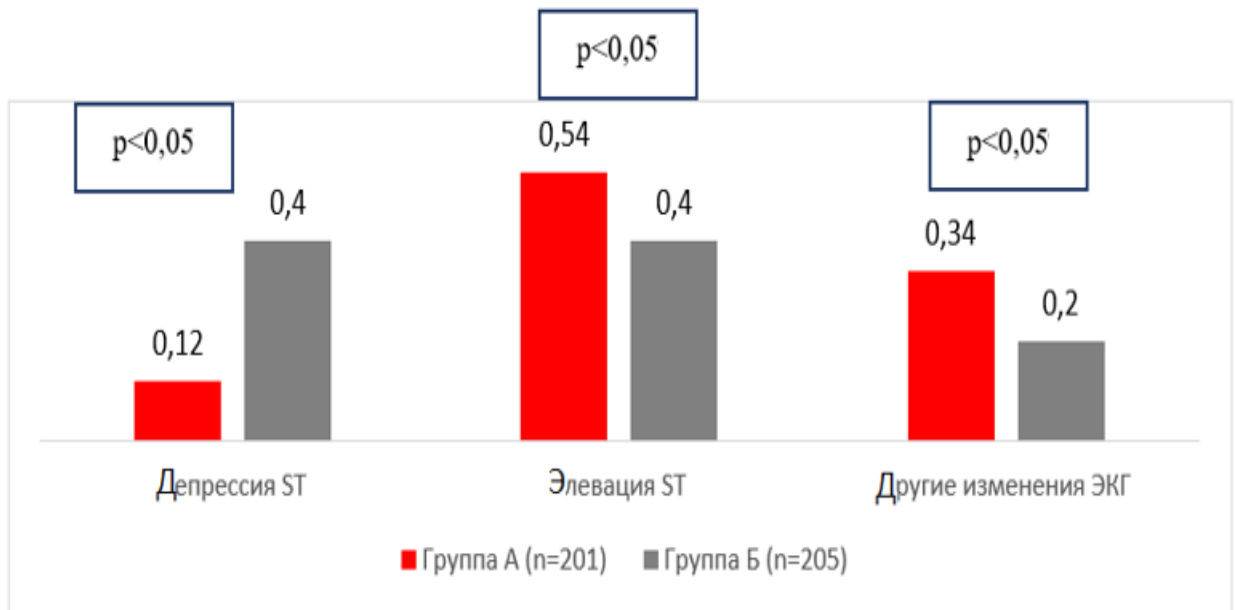


Рисунок 3.2 – Данные электрокардиографии в группе А и группе Б. ЭКГ – электрокардиограмма.

Риск летального исхода и риск госпитальных кровотечений, рассчитанный по шкалам GRACE и CRUSADE соответственно, представлен в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Стратификация риска по шкалам GRACE и CRUSADE у пациентов группы А и группы Б

Шкалы	Группа А, $n = 201$	Группа Б, $n = 205$	p
GRACE, баллы (n)	129 (31)	114 (38)	0,021*
CRUSADE, баллы (n)	37 (12)	27 (13)	<0,01*

В соответствии со средним значением баллов по шкале GRACE пациенты группы А отличались достоверно более высоким риском летального исхода во время госпитализации и в течение 6 месяцев после ОКС (129 баллов в группе А и 114 баллов в группе Б, $p < 0,05$). В соответствии со средним значением баллов по шкале CRUSADE у большинства пациентов группы А был умеренный риск кровотечений (37 (12) баллов), а у пациентов группы Б – низкий (27 (13) баллов). В целом группа А характеризовалась более высоким риском госпитальной смертности, а также более высоким риском госпитальных кровотечений.

КАГ при поступлении была выполнена 197 (98%) пациентам из группы А и 203 (99%) пациентам из группы Б (таблица 3.6). Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий одинаково часто выявлялось в группах А и Б (у 173 (86%) пациентов группы А и 184 (89%) пациентов группы Б, $p = 0,4$).

Таблица 3.6 – Данные коронароангиографии в группе А и группе Б

Параметры	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа Б, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
Наличие гемодинамически значимого коронарного субстрата, <i>n</i> (%)	173 (86)	184 (89)	0,408
ПНА, <i>n</i> (%)	43 (21,8)	57 (27,8)	0,164
ОА или ветви тупого края, <i>n</i> (%)	14 (7,1)	14 (6,8)	0,912
ПКА, <i>n</i> (%)	30 (15,2)	28 (13,7)	0,653
2-сосудистое поражение, <i>n</i> (%)	50 (25,4)	56 (27,3)	0,658
3-сосудистое поражение, <i>n</i> (%)	36 (18,3)	29 (14,2)	0,259
Стенозы ветвей 2-го порядка, <i>n</i> (%)	2 (1)	4 (1,9)	0,436
Не выполнена КАГ, <i>n</i> (%)	4 (2)	2 (1)	0,317

Примечание: КАГ – коронароангиография; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия.

ЭХО-КГ при поступлении в стационар была выполнена всем пациентам. Параметры данного исследования у сравниваемых групп пациентов представлены в таблице 3.7. У пациентов группы А по сравнению с пациентами группы Б определялись статистически значимо больший размер ЛП, меньше ФВ ЛЖ, более выраженная ГЛЖ, а также выше давление в ЛА. КДР ЛЖ у пациентов из сравниваемых групп был сопоставим.

Таблица 3.7 – Данные эхокардиографического исследования у пациентов группы А и группы Б

Параметры	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа Б, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
ЛП, мм, М±SD	45,3±5,9	40,5±4,1	<0,001*
КДР, мм, М±SD	51,6±7,9	51,1±4,9	0,467
ФВ, М±SD	41,5±10,9	47,7±9,4	<0,001*
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм, М±SD	12,1±2,7	11,2±1,9	<0,001*
СДЛА, мм рт. ст., М±SD	40,8±12,8	30,3±8,2	<0,001*

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; ЛП – левое предсердий; ЛЖ – левый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса.

Методы реваскуляризации миокарда в группах А и Б представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Методы реваскуляризации миокарда в группе А и группе Б

Параметры	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа Б, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
Реваскуляризация не проводилась, <i>n</i> (%)	64 (31,8)	51 (24,9)	0,120
ТЛТ, <i>n</i> (%)	41 (16,4)	32 (13,6)	0,398
ТЛТ+ ЧТКА, <i>n</i> (%)	26 (8,9)	9 (7,3)	0,540
Безуспешная ЧТКА, <i>n</i> (%)	8 (1,6)	4 (1,9)	0,771
ЧТКА, <i>n</i> (%)	97 (41,3)	115 (52,3)	0,026*
ЧТКА ОА и/или ветви тупого края, <i>n</i> (%)	12 (5,9)	22 (10,7)	0,084
ЧТКА ПКА, <i>n</i> (%)	48 (23,9)	39 (19)	0,234

Продолжение таблицы 3.8

Параметры	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа Б, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
ЧТКА ПНА, <i>n</i> (%)	35 (17,4)	42 (20,5)	0,429
2-сосудистое ЧТКА, <i>n</i> (%)	2 (1)	9 (4,4)	0,036*

Примечание: ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

ТЛТ на догоспитальном этапе выполнялась пациентам группы А и группы Б с одинаковой частотой (41 (16%) и 32 (14%) пациентам соответственно, $p < 0,05$). ЧТКА чаще выполнялась у пациентов группы Б (в группе А у 97 (48%) пациентов, в группе Б у 115 (56%), $p = 0,026$).

Все пациенты, поступившие в стационар, получали стандартное лечение ОКС. Из полученных нами данных видно, что в сравниваемых группах пациентов нет различий в антиагрегантной терапии. Однако имеются достоверные различия в антикоагулянтной терапии. В основной группе НФГ (нефракционированный гепарин) назначался чаще, чем в контрольной группе, что объясняется предпочтением медицинских работников в использовании антикоагулянтных препаратов с коротким периодом полувыведения из организма. Это актуально для пациентов, получавших ОАК на догоспитальном этапе. Следует отметить, что тикагрелор пациенты основной группы получали лишь на догоспитальном этапе. В стационаре, когда выяснялся анамнез ФП или развивалась впервые диагностированная ФП на фоне ОКС, врачи понимали целесообразность назначения ТАТ, тикагрелор заменялся на клопидогрел. Частота назначения антитромбоцитарных препаратов в стационаре в группах А и Б представлено в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Антитромбоцитарная терапия на стационарном этапе
в группе А и группе Б

Препараты	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа Б, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
Ацетилсалициловая кислота, <i>n</i> (%)	187 (93)	180 (87,8)	0,075
Клопидогрел, <i>n</i> (%)	156 (77,6)	148 (72,2)	0,209
Тикагрелор, <i>n</i> (%)	37 (18,4)	30 (14,6)	0,306
Бивалирудин, <i>n</i> (%)	4 (2)	3 (1,5)	0,684
Нефракционированный гепарин, <i>n</i> (%)	132 (65,7)	110 (53,7)	0,014*
Эноксапарин, <i>n</i> (%)	25 (2,5)	55 (7,3)	0,025*

Во время госпитализации в основной группе чаще назначались диуретические препараты, антагонисты альдостероновых рецепторов и инотропные препараты по причине тяжести состояния (более низкая ФВ ЛЖ, частые осложнения в виде ОЛЖН и кардиогенного шока). Назначение основных групп лекарственных препаратов на стационарном этапе лечения представлено в таблицах 3.10 и 3.11. Пульсурежающая терапия в стационаре у части пациентов назначалась вначале в/в с последующим переходом на пероральные формы препаратов.

Таблица 3.10 – Пульсурежающая терапия на стационарном этапе

Препараты	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа Б, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
БАБ, в/в, <i>n</i> (%)	7 (3,5)	5 (2,4)	0,535
БАБ, перорально, <i>n</i> (%)	85 (42,3)	179 (87,3)	<0,001*
Амиодарон, в/в и перорально, <i>n</i> (%)	40 (19,9)	5 (2,4)	<0,001*
БАБ + амиодарон, перорально, <i>n</i> (%)	61 (30,4)	0	<0,001*
БАБ + дигоксин, перорально, <i>n</i> (%)	6 (3)	0	<0,001*
Нет пульсурежающей терапии, <i>n</i> (%)	13 (6,5)	35 (17,1)	0,001*

Примечание: БАБ – β- адреноблокатор.

Таблица 3.11 – Медикаментозное лечение на стационарном этапе

Препараты	Группа А, $n = 201$	Группа Б, $n = 205$	p
иАПФ, n (%)	149 (74,1)	158 (77,1)	0,490
АРА II, n (%)	25 (12,4)	28 (13,7)	0,715
Антагонисты кальция, n (%)	31 (15,4)	42 (20,5)	0,185
Диуретики, n (%)	98 (48,8)	46 (22,4)	$<0,001^*$
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	102 (50,8)	80 (39)	0,018*
Инотропные препараты, n (%)	40 (19,9)	21 (10,2)	0,010*
Нитраты, n (%)	128 (63,7)	134 (65,4)	0,723
Статины, n (%)	170 (84,6)	180 (87,8)	0,346

Примечание: АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Осложнения госпитального этапа в группах А и Б представлены в таблице 3.12. У пациентов группы А статистически значимо чаще ОКС осложнялся ОЛЖН (в группе А – 24%, в группе Б – 3%, $p<0,01$), РПС (20 и 12% соответственно, $p<0,05$) и сопровождался госпитальной летальностью (в группе А – 10%, в группе Б – 4%, $p<0,01$). Частота развития тромбоза ЛЖ, аневризмы ЛЖ, недостаточности митрального клапана и жизнеопасных нарушений ритма (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, АВ-блокада 3-й степени) не различалась в группах А и Б. Геморрагические осложнения в виде желудочного кровотечения наблюдались только у двух пациентов группы А.

Таблица 3.12 – Структура госпитальных осложнений в группе А и группе Б

Параметры	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа Б, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
ОЛЖН, <i>n</i> (%)	48 (23,9)	7 (3,4)	<0,001*
РПС, <i>n</i> (%)	41 (20,4)	26 (12,7)	0,036*
Нарушения ритма сердца, <i>n</i> (%)	11 (5,5)	10 (4,9)	0,787
Аневризма ЛЖ, <i>n</i> (%)	12 (6)	11 (5,4)	0,792
Тромб ЛЖ, <i>n</i> (%)	2 (1)	2 (1)	0,984
Недостаточность митрального клапана, <i>n</i> (%)	4 (2)	6 (2,9)	0,542
Геморрагические осложнения, <i>n</i> (%)	2 (1)	0	0,562
Госпитальная летальность, <i>n</i> (%)	21 (10,5)	8 (3,9)	0,007*

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность.

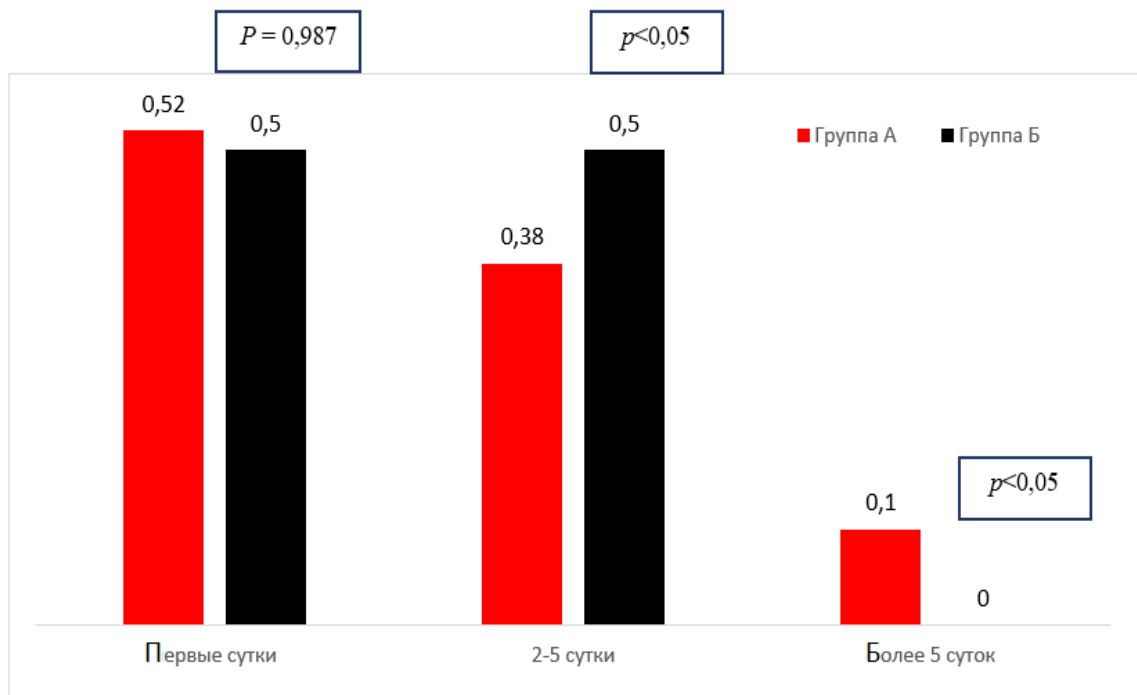


Рисунок 3.3 – Сроки госпитальной летальности
в группе А и группе Б, *n* = 201

Половина летальных исходов у пациентов группы А и группы Б произошли в первые сутки (11 из 21 умершего (52%) в группе А и 4 из 8 (50%) в группе Б) пребывания в стационаре, 8 из 21 (38%) пациента группы А и 4 пациента группы Б умерли в промежуток с первых по пятые сутки. Ещё 2 пациента группы А умерли в стационаре в срок более 5 дней госпитализации (рисунок 3.3).

Структура госпитальной летальности представлена на рисунке 3.4. Преобладающее число пациентов как из группы А, так и из группы Б умерли от кардиогенного шока (15 пациентов (71,4%) в группе А и 5 пациентов (62,5%) из группы Б). От отека легких умерло 3 пациента в группе А (14,3%) и 2 пациента из группы Б (25%), от желудочковых нарушений ритма – 14,3% из группы А и 12,5% из группы Б. Данные различия не явились статистически значимыми.

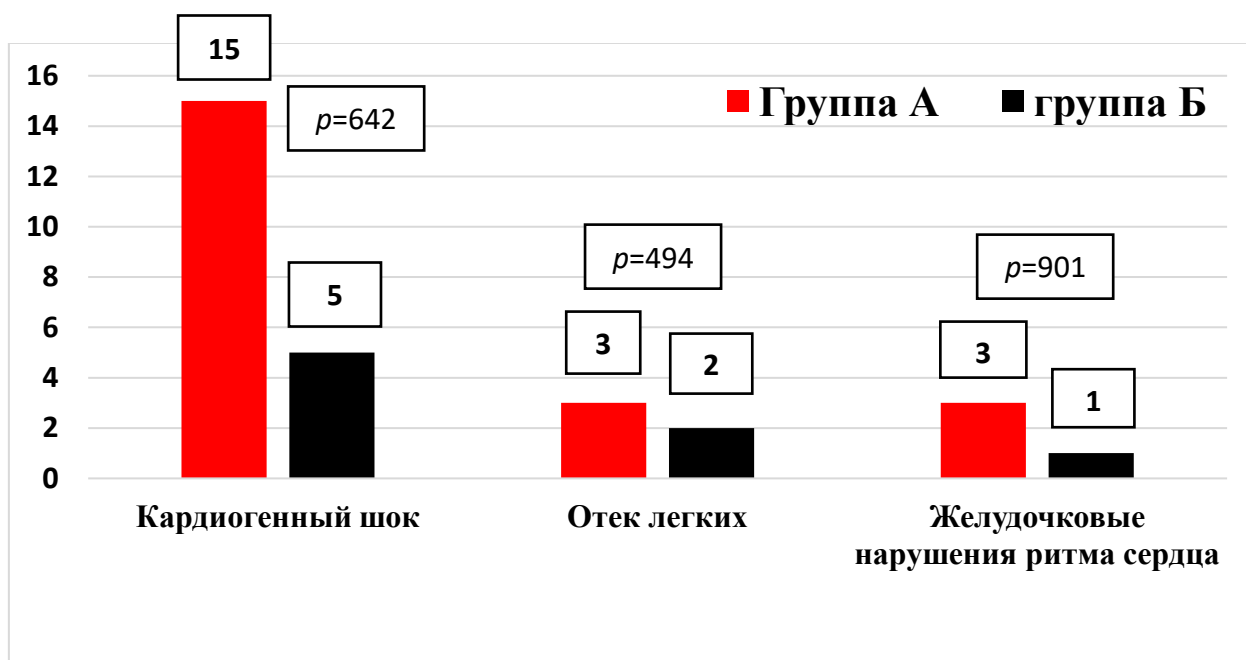


Рисунок 3.4 – Структура госпитальной летальности
в группе А ($n = 21$) и группе Б ($n = 8$)

При выписке из стационара численность группы А составила 180 пациентов, численность группы Б – 197 пациентов. Окончательные диагнозы пациентов в группах А и Б представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Заключительный диагноз при выписке из стационара
в группе А и группе Б

Параметры	Группа А, $n = 180$	Группа Б, $n = 197$	p
Нестабильная стенокардия, n (%)	54 (30)	65 (33)	0,329
Передний ИМ, n (%)	47 (26)	61 (31)	0,230
Нижний ИМ, n (%)	68 (38)	56 (28)	0,029*
Боковой ИМ, n (%)	11 (6)	15 (8)	0,615

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда.

Исследуемые группы не различались по количеству пациентов с нестабильной стенокардией (30% в группе А и 33% в группе Б, $p = 0,329$), ИМ передней стенки ЛЖ (26% в группе А и 31% в группе Б, $p = 0,23$). У пациентов группы А чаще развивался ИМ нижней стенки ЛЖ (38% в группе А и 28% в группе Б, $p < 0,05$).

Медикаментозное лечение, назначенное пациентам группы А и группы Б при выписке из стационара, представлено в таблицах 3.14 и 3.15. В группе А ТАТ была назначена 48% пациентов, ДАТ – 52% пациентов. При выписке из стационара ФП сохранялась у 128 (71%) пациентов, для них была выбрана стратегия контроля ЧСС. С целью контроля ритма амиодарон был назначен 40 (22%) пациентам группы А. Еще у 12 пациентов группы А наблюдалось восстановление СР на фоне лечения ОКС в первые двое суток нахождения в стационаре. ИАПФ, антагонисты кальция, статины при выписке назначались одинаково часто пациентам обеих групп. Пациенты группы А при выписке чаще получали рекомендации по приёму диуретиков (49% пациентов группы А и 23% пациентов группы Б, $p < 0,05$) и антагонистов альдостерона (51% пациентов группы А и 39% пациентов группы Б, $p < 0,05$).

Таблица 3.14 – Антитромботическая и пульсурежающая терапия пациентов группы А и группы Б при выписке из стационара

Препараты	Группа А, <i>n</i> = 180	Группа Б, <i>n</i> = 197	<i>p</i>
<i>Антитромботическая терапия</i>			
АСК, <i>n</i> (%)	137 (76,1)	172 (87,3)	0,005*
Клопидогрел, <i>n</i> (%)	75 (41,7)	58 (29,4)	0,013*
Тикагрелор, <i>n</i> (%)	0	66 (33,5)	<0,001*
ОАК, <i>n</i> (%)	113 (62,8)	0	<0,001*
<i>Пульсурежающая терапия</i>			
БАБ, <i>n</i> (%)	91 (50,6)	168 (85,3)	<0,001*
Амиодарон, <i>n</i> (%)	20 (11,1)	4 (2)	<0,001*
БАБ + амиодарон, <i>n</i> (%)	20 (22,2)	0	<0,001*
БАБ + дигоксин, <i>n</i> (%)	9 (5,0)	0	<0,001*

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; БАБ – β-адреноблокатор; ОАК – оральные антикоагулянты.

Таблица 3.15 – Медикаментозное лечение пациентов группы А и группы Б при выписке из стационара

Препараты	Группа А, <i>n</i> = 180	Группа Б, <i>n</i> = 197	<i>p</i>
иАПФ, <i>n</i> (%)	149 (82,8)	172 (87,3)	0,217
Антагонисты кальция, <i>n</i> (%)	21 (11,7)	30 (15,2)	0,313
Статины, <i>n</i> (%)	154 (85,6)	174 (88,3)	0,425
Нитраты, <i>n</i> (%)	75 (41,7)	76 (38,6)	0,541
Диуретики, <i>n</i> (%)	88 (48,9)	45 (22,8)	<0,001*
Антагонисты альдостероновых рецепторов, <i>n</i> (%)	91 (50,6)	77 (39,1)	0,026*

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Заключение по главе 3

Госпитальный этап исследования показал:

- 1) пациенты с ОКС и ФП по сравнению с пациентами с ОКС и СР были старше, чаще страдали АГ и ХБП, имели в анамнезе ИМ, ОНМК;
- 2) ОКС на фоне ФП чаще протекал с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, чаще сопровождался отёком лёгких, приводил к летальному исходу;
- 3) пациентам с ОКС с ФП реже проводилась первичная ЧТКА, у них чаще наблюдалась РПС;
- 4) ОКС на фоне ФП отличался более тяжелым течением, краткосрочный прогноз у таких пациентов был хуже.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА НАБЛЮДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

После выписки из стационара за пациентами наблюдали на протяжении двух лет посредством телефонных контактов, проводимых 1 раз в 6 месяцев.

4.1 Основные события за период наблюдения

Результаты амбулаторного этапа наблюдения представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Конечные точки в группе А и группе Б

Параметры	Группа А, <i>n</i> = 172	Группа Б, <i>n</i> = 186	<i>p</i>
<i>Первый год наблюдения</i>			
Общая летальность, <i>n</i> (%)	19 (11,1)	8 (4,4)	0,009*
Нефатальный ИМ, <i>n</i> (%)	6 (3,5)	0	<0,001*
Нефатальный ишемический ОНМК, <i>n</i> (%)	4 (2,3)	0	<0,001*
Кровотечение, <i>n</i> (%)	46 (30,1)	0	<0,001*
АКШ, <i>n</i> (%)	21 (12,2)	29 (15,6)	0,258
<i>Второй год наблюдения</i>			
Общая летальность, <i>n</i> (%)	16 (9,3)	8 (4,4)	0,037*
Нефатальный ИМ, <i>n</i> (%)	3 (1,7)	4 (2,2)	<0,001*
Нефатальный ишемический ОНМК, <i>n</i> (%)	2 (1,2)	2 (1,1)	<0,001*
Кровотечение, <i>n</i> (%)	18 (10,5)	10 (5,4)	0,029*

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Из 180 пациентов группы А, выписанных из стационара, с 8 пациентами была потеряна связь, 19 (12%) умерли в течение первого года наблюдения, ещё 16 пациентов умерли в течение второго года наблюдения. К концу этапа наблюдения численность группы А составила 137 пациентов. Нефатальные ССО включали ОНМК у 6 (3%) пациентов, повторный ИМ у 9 (5%) пациентов. Кровотечения возникали у 64 (37%) пациентов. Из 197 пациентов группы Б, выписанных из стационара, с 11 пациентами была потеряна связь, 8 (4%) умерли за первый год наблюдения, ещё 8 пациентов умерли за второй год наблюдения. К концу этапа наблюдения численность группы Б составила 170 пациентов. Нефатальные ССО включали ОНМК у 2 (1%) пациентов, повторный ИМ у 11 (6%) пациентов, кровотечения возникали у 10 (5%) пациентов. В группе Б за первый год наблюдения не было геморрагических осложнений и ОНМК.

У пациентов группы А по сравнению с пациентами группы Б как на первом, так и на втором году наблюдения достоверно выше была общая летальность (12 и 4% за первый год, $p < 0,05$; 10 и 4% за второй год, $p < 0,05$).

Заболеваемость повторным ИМ наблюдалась одинаково часто у пациентов группы А и Б (8 и 6% за первый год, $p = 0,4$; 2 и 3,5% за второй год, $p = 0,5$). При этом из 19 повторных ИМ у пациентов группы А десять послужили причиной смерти, в группе Б из 16 повторных ИМ смертельными оказались 5.

Заболеваемость ОНМК у пациентов группы А была выше, чем у пациентов группы Б (6 и 0% за первый год, $p < 0,05$; 5 и 1% за второй год, $p < 0,05$). Из 9 ишемических ОНМК у пациентов группы А три послужили причиной смерти, в группе Б фатальных ОНМК не было. ССС в обеих группах преобладала над смертностью от других причин (22 случая из 35 (63%) в группе А и 9 случаев из 16 (56%) в группе Б). Данные по фатальным и нефатальным ССО, смертности от несердечных причин в группе А и группе Б на этапе наблюдения представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Значимые события за период наблюдения
в группе А и группе Б

Параметры		Группа А		Группа Б	
Год наблюдения		1-й год, <i>n</i> = 172	2-й год, <i>n</i> = 153	1-й год, <i>n</i> = 186	2-й год, <i>n</i> = 178
ССС	Фатальный ИМ, <i>n</i>	6	4	3	2
	Фатальный ОНМК, <i>n</i>	3	1	0	0
	Смерть на фоне декомпенсации ХСН, <i>n</i>	3	5	2	2
Нефатальные ССО	ИМ, <i>n</i>	6	3	7	4
	ОНМК, <i>n</i>	4	2	0	2
Не ССС	Онкология, <i>n</i>	3	1	1	1
	Травма, <i>n</i>	2	3	1	2
	Другое/неизвестно, <i>n</i>	2	2	1	1

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ССС – сердечно-сосудистая смертность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ССС в группе А была достоверно выше, чем в группе Б (22 (13%) случая в группе А и 9 (5%) случаев в группе Б) (рисунок 4.1). Смерть от ОНМК (3 случая ишемического ОНМК и 1 случай геморрагического ОНМК) наблюдалась только в группе А. В группе А пациенты чаще, чем в группе Б, умирали от повторного ИМ и ХСН.

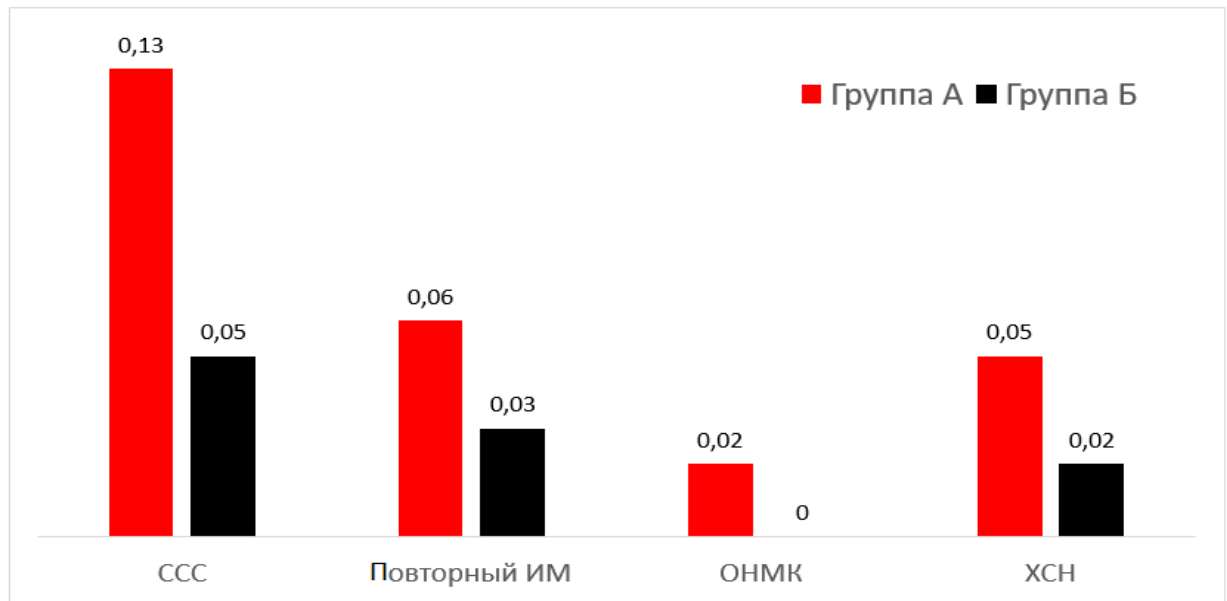


Рисунок 4.1 – Структура сердечно-сосудистой смертности (ССС) у пациентов группы А и группы Б в период наблюдения. ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 4.2 иллюстрирует структуру смертности в группах А и Б. Достоверные отличия наблюдались в отношении смертности от ОНМК, поскольку таковой не было в группе Б. Доля смертей от повторного ИМ, ХСН, онкологии, внешних причин не различалась в группе А и Б.

Пациенты группы А за период наблюдения продемонстрировали высокую общую и сердечно-сосудистую смертность. В структуре ССС у пациентов группы А, как и у пациентов группы Б, преобладала смертность от повторных ИМ, на втором месте была смертность на фоне декомпенсации ХСН. Смертность от ОНМК наблюдалась только у пациентов группы А.

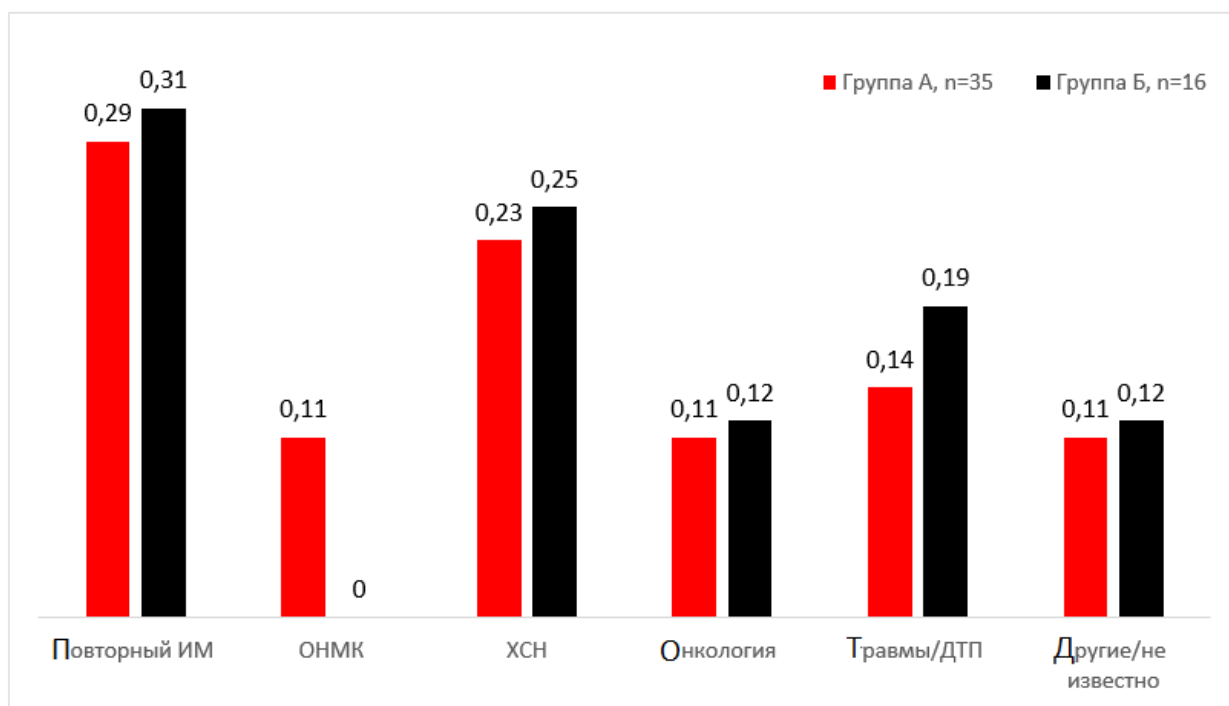


Рисунок 4.2 – Причины смерти в группе А и группе Б на этапе наблюдения.

ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

4.2 Антитромботическая терапия и геморрагические осложнения

При выписке из стационара пациенты группы А и группы Б в соответствии с действующими рекомендациями получали различную антитромботическую терапию (рисунок 4.3). ТАТ продолжалась на протяжении трех месяцев при низком риске кровотечений и на протяжении одного месяца при высоком риске кровотечений. После чего отменялся один антиагрегантный препарат (АСК в кишечнорастворимой форме с торговыми названиями «ТромбоАСС» 100 мг доза или «Кардиомагнил» с дозой 75 мг) и в дальнейшем до 12 месяцев включительно больной получал один из антикоагулянтных препаратов («Ксарелто», «Эликвис» или «Прадакса» на выбор пациента) в сочетании с антиагрегантом (клопидогрелем с торговым названием «Плавикс»). ДАТ предполагала прием на протяжении 12 месяцев после выписки из стационара двух антиагрегантных препаратов (АСК в

кишечнорастворимой форме + тикагрелор с торговым названием «Брилинта» или клопидогрел с торговым названием «Плавикс»). В группе А 113 (63%) пациентов получали пероральный антикоагулянт, причём 48% – в составе ТАТ. ДАТ была назначена 34% группы А и всем пациентам группы Б.

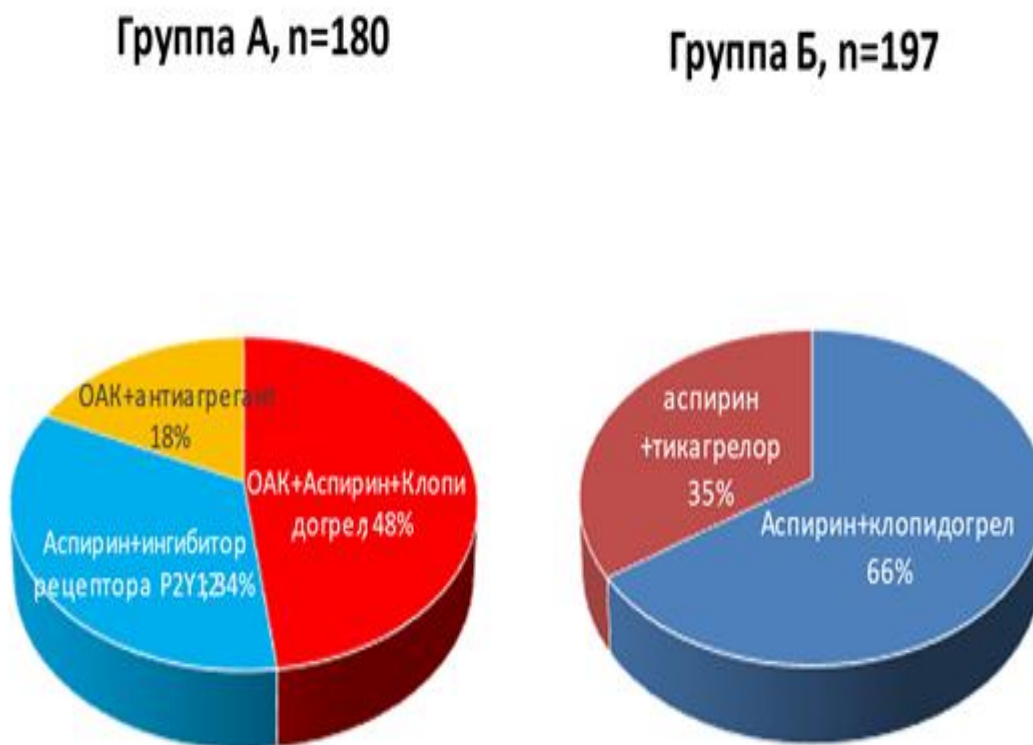


Рисунок 4.3 – Антитромботическая терапия. ОАК – оральные антикоагулянты.

Терапия пероральными антикоагулянтами у пациентов группы А за период наблюдения представлена в таблице 4.3. ОАК в составе двойной или тройной терапии были назначены 113 (63%) пациентам. Через 12 месяцев после развития ОКС продолжали прием ОАК 80 из 153 пациентов группы А (55%). Через 24 месяца с момента ОКС среди выживших 137 пациентов группы А ОАК получали 80 (58%) пациентов.

Таблица 4.3 – Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов группы А
на этапе наблюдения

Пероральный антикоагулянт	При выписке из стационара, $n = 180$	Спустя 12 месяцев, $n = 153$	Спустя 24 месяца, $n = 137$	p
Антикоагулянт не назначен, n (%)	19 (10,6)	31 (20,3)	44 (32,2)	$p_{1-2} = 0,014^*$ $p_{2-3} = 0,021^*$
Варфарин, n (%)	64 (39,8)	37 (30,3)	25 (26,9)	$p_{1-2} = 0,074$ $p_{2-3} = 0,517$
Ривароксабан, n (%)	45 (27,9)	39 (38)	34 (36,6)	$p_{1-2} = 0,053$ $p_{2-3} = 0,804$
Дабигатран, n (%)	34 (21,1)	30 (24,6)	28 (30,1)	$p_{1-2} = 0,452$ $p_{2-3} = 0,292$
Апиксабан, n (%)	18 (11,2)	16 (13,1)	6 (6,5)	$p_{1-2} = 0,590$ $p_{2-3} = 0,059$

После выписки из стационара доля пациентов, не принимающих пероральные антикоагулянты, увеличилась за первый год наблюдения с 10,55 до 20,26%, а к концу второго года составила 32,17%. Отмечалось снижение приверженности к лечению варфарином, сохранение приверженности к лечению дабигатраном, увеличение доли пациентов, принимающих ривароксабан [89].

Тем пациентам, которым после выписки из стационара была рекомендована ТАТ, через 1 месяц была отменена АСК в 53,1% случаев по причине высокого риска кровотечений (оценка по шкале HASBLED – ≥ 3 баллов), еще через 11 месяцев был отменен клопидогрел. Остальные 46,9% пациентов на протяжении 12 месяцев с момента ОКС получали ТАТ с отменой АСК и клопидогрела по истечении данного срока. Пациенты, которым после

выписки из стационара была рекомендована ДАТ, получали АСК и клопидогрел до 12 месяцев после эпизода ОКС.

За период наблюдения геморрагические осложнения развились у 64 (37%) пациентов группы А и у 10 (5%) пациентов группы Б. При этом в группе А кровотечения за первый год наблюдения регистрировались в два раза чаще, чем за второй год наблюдения. В группе А у 10 (4%) пациентов кровотечения были классифицированы как жизнеугрожающие. В группе Б развивались только малые кровотечения (рисунок 4.4).

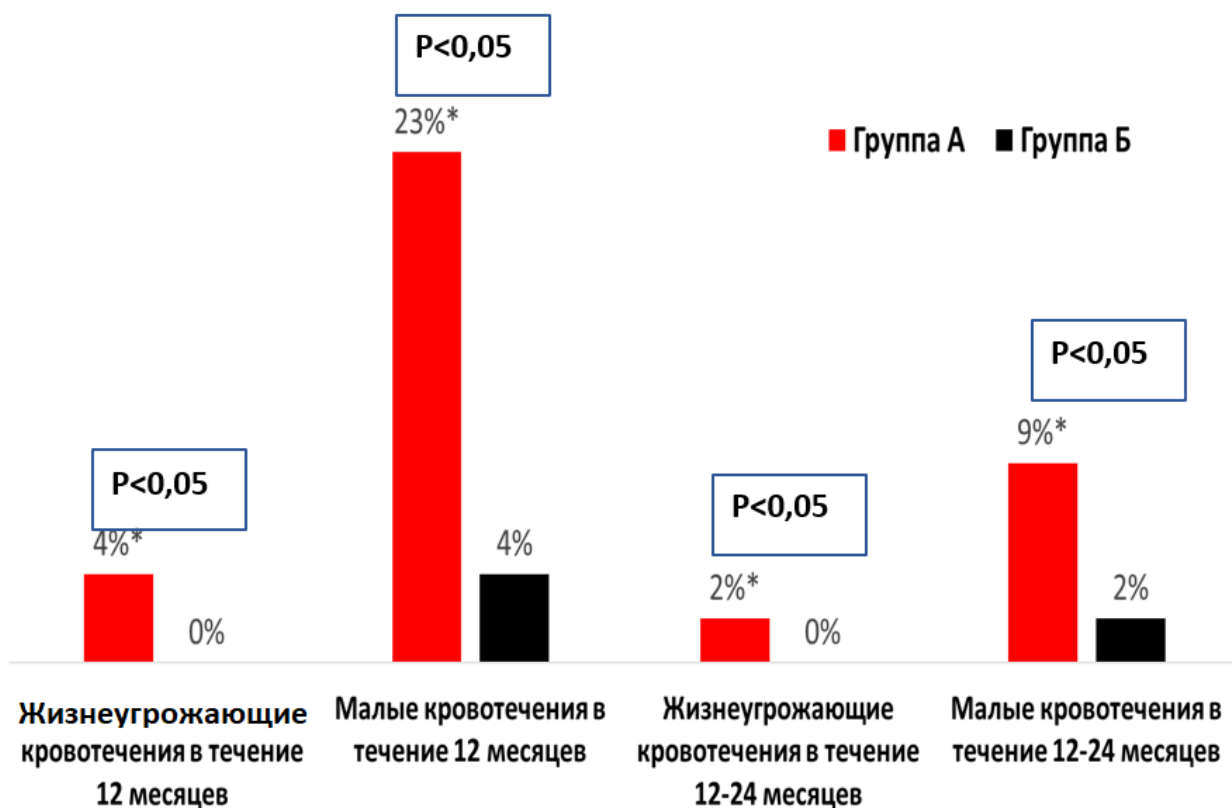


Рисунок 4.4 – Частота геморрагических осложнений различной тяжести у пациентов группы А и группы Б за период наблюдения

Структура геморрагических осложнений в группе А представлена на рисунке 4.5.

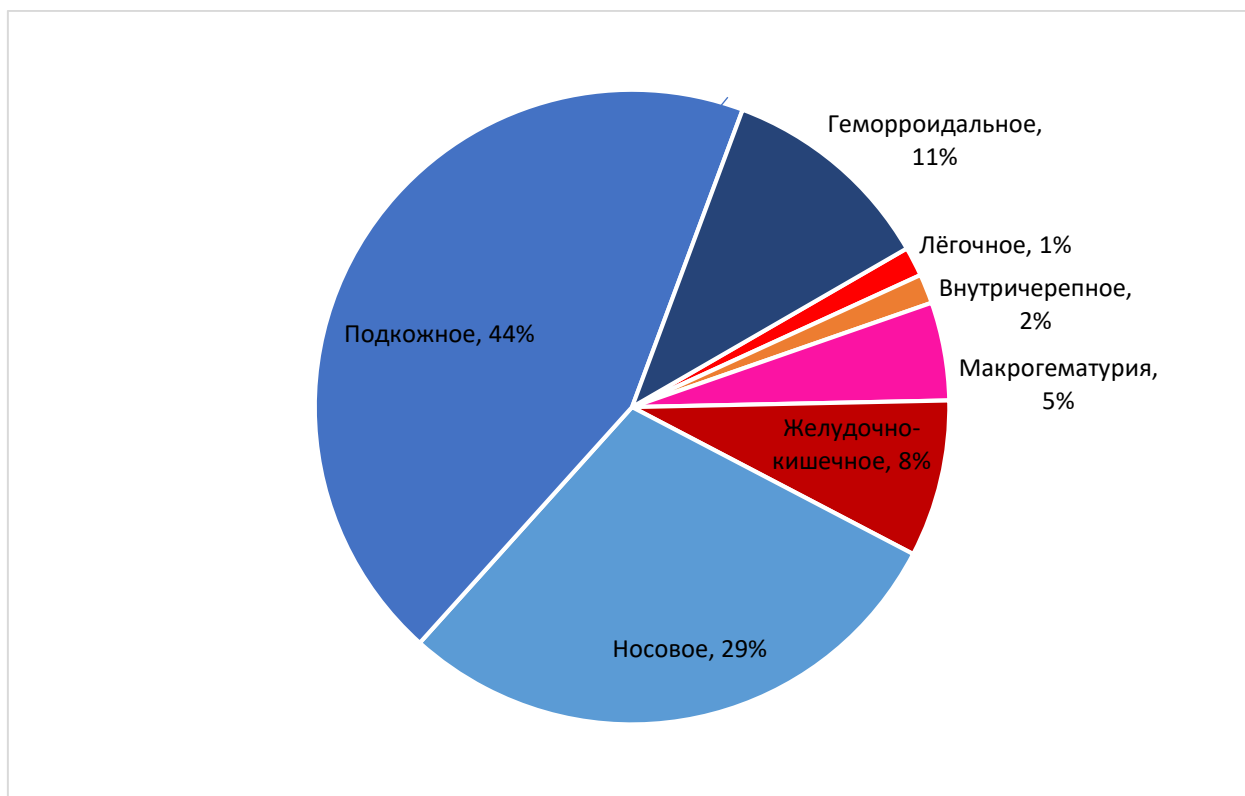


Рисунок 4.5 – Структура геморрагических осложнений в группе А

Среди малых кровотечений наиболее часто регистрировались подкожные кровоизлияния ($n = 28$ (44%)), второй по частоте локализацией были носовые или десневые кровотечения ($n = 19$ (29%)), реже регистрировались геморроидальное кровотечение ($n = 7$ (11%)). Большие кровотечения были представлены двумя лёгочными кровотечениями, одним смертельным геморрагическим инсультом, макрогематурией у трёх пациентов (5%) и ЖКК у шести пациентов (8%).

У четырёх из 12 пациентов с большими кровотечениями диагностированы онкологические заболевания: рак лёгкого у одного пациента, рак мочевого пузыря у двух пациентов и рак желудка у одного пациента.

Геморрагические осложнения в группе Б возникли на втором году наблюдения и были представлены подкожными кровоизлияниями ($n = 2$), носовыми или дёсенными кровотечениями ($n = 6$), геморроидальными кровотечениями ($n = 2$).

Заключения по главе 4

1. ФП у пациентов с ОКС значительно ухудшала долгосрочный прогноз: общая смертность и ССС были выше более чем в 2 раза.
2. В структуре ССС у пациентов группы А, как и у пациентов группы Б, преобладала смертность от повторных ИМ, на втором месте была смертность на фоне декомпенсации ХСН. Смертность от ОНМК наблюдалась только у пациентов группы А.
3. У пациентов с ОКС и ФП на этапе наблюдения значительно чаще возникали кровотечения, прежде всего жизнеугрожающие.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В зависимости от формы ФП среди пациентов группы А были выделены три подгруппы (рисунок 5.1).

Подгруппа А1 – пациенты с впервые диагностированной ФП на фоне ОКС, включившая 52 чел.

Подгруппа А2 – пациенты с постоянной формой ФП, на фоне которой случился ОКС, – 96 чел.

Подгруппа А3 – пациенты с пароксизмальной формой ФП, задокументированной до эпизода ОКС, – 53 чел.

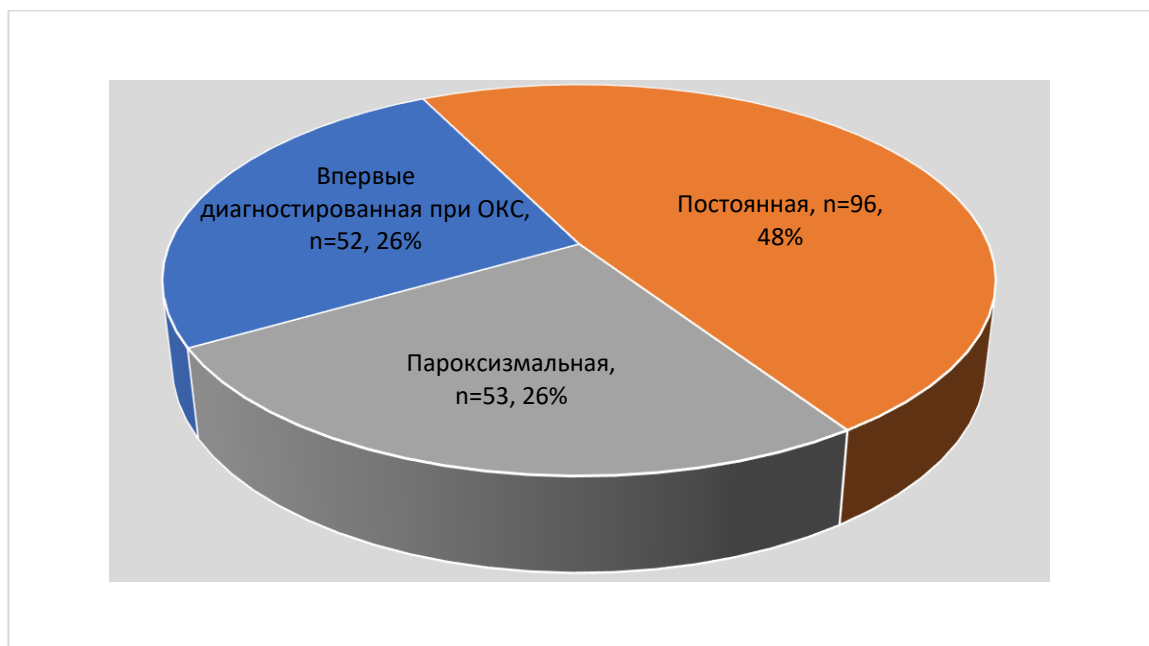


Рисунок 5.1 – Подразделение подгруппы А в зависимости от формы фибрилляции предсердий. ОКС – острый коронарный синдром.

Основные демографические и гендерные данные пациентов в подгруппах А1, А2 и А3 представлены в таблице 5.1. Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 5.1 – Демографические характеристики пациентов
из групп A1, A2, A3

Параметры	Подгруппа			<i>p</i>
	A1, <i>n</i> = 52	A2, <i>n</i> = 96	A3, <i>n</i> = 53	
Женский пол, <i>n</i> (%)	15 (28,9)	23 (24)	18 (34)	$p_{1-2} = 0,517$ $p_{1-3} = 0,574$ $p_{2-3} = 0,193$
Мужской пол, <i>n</i> (%)	37 (71,1)	73 (76)	35 (66)	$p_{1-2} = 0,517$ $p_{1-3} = 0,574$ $p_{2-3} = 0,193$
Возраст, лет	67,2±9,7	69,5±8,9	66,8±10,6	$p_{1-2} = 0,154$ $p_{1-3} = 0,832$ $p_{2-3} = 1,009$

Пациенты из подгруппы A1 в зависимости от срока развития пароксизма ФП были распределены следующим образом: в первые сутки произошло нарушение ритма у 28 пациентов, в течение 1–3 суток – у 14 наблюдаемых, в срок более 72 часов пароксизм ФП наблюдался у 10 больных (рисунок 5.2).

Распределение пациентов подгруппы A1 в зависимости от
сроков развития пароксизма ФП

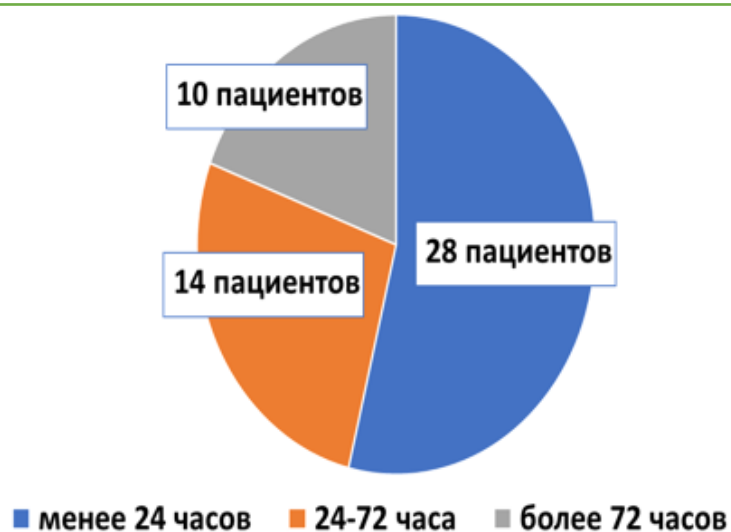


Рисунок 5.2 – Распределение пациентов подгруппы A1 в зависимости от
сроков развития пароксизма фибрилляции предсердий.

В таблице 5.2 отражены клинико-анамнестические данные пациентов из сравниваемых групп. Значимых различий в подгруппах не было зафиксировано.

Таблица 5.2 – Клинико-анатомические характеристики пациентов из подгрупп А1, А2, А3

Параметры	Подгруппа			<i>p</i>
	А1, <i>n</i> = 52	А2, <i>n</i> = 96	А3, <i>n</i> = 53	
СД, <i>n</i> (%)	8 (15,4)	27 (28,1)	14 (26,4)	$p_{1-2} = 0,084$ $p_{1-3} = 0,168$ $p_{2-3} = 0,823$
ОНМК, <i>n</i> (%)	13 (25)	24 (25)	8 (15,1)	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,207$ $p_{2-3} = 0,161$
ХСН 3 и 4, <i>n</i> (%)	13 (25)	25 (26)	10 (18,9)	$p_{1-2} = 0,890$ $p_{1-3} = 0,449$ $p_{2-3} = 0,325$
ИМТ, кг/м ²	30,2±5,6	30,9±5,4	30,5±5,1	$p_{1-2} = 0,441$ $p_{1-3} = 0,778$ $p_{2-3} = 0,633$
АГ, <i>n</i> (%)	51 (98,1)	91 (94,8)	51 (96,2)	$p_{1-2} = 0,329$ $p_{1-3} = 0,562$ $p_{2-3} = 0,691$
ИБС, <i>n</i> (%)	35 (67,3)	67 (69,8)	41 (77,4)	$p_{1-2} = 0,756$ $p_{1-3} = 0,252$ $p_{2-3} = 0,3236$
ХБП (СКФ<60мл/мин), <i>n</i> (%)	40 (76,9)	73 (76)	41 (77,4)	$p_{1-2} = 0,904$ $p_{1-3} = 0,958$ $p_{2-3} = 0,856$

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ОНМК –

острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Исследуемые подгруппы были проанализированы по уровню холестерина и его фракций в крови. В подгруппе А1 выявлено статистически значимое повышение уровня холестерина крови за счет фракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Таблица 5.3 – Лабораторные показатели пациентов из подгрупп А1, А2, А3

Параметры	Подгруппа			<i>p</i>
	А1, <i>n</i> = 52	А2, <i>n</i> = 96	А3, <i>n</i> = 53	
Холестерин, ммоль/л	5,9±1,2	4,8±1,5	5,1±1,2	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,247$
ЛПНП, ммоль/л	3,9±1,1	3,4±1,1	3,2±1,4	$p_{1-2} = 0,005^*$ $p_{1-3} = 0,004^*$ $p_{2-3} = 0,421$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,9±0,6	1,2±0,8	0,9±0,8	$p_{1-2} = 0,057$ $p_{1-3} = 0,518$ $p_{2-3} < 0,001^*$
Триглицериды, ммоль/л	2,9±1,7	3,2±1,5	2,6±1,1	$p_{1-2} = 0,456$ $p_{1-3} = 0,224$ $p_{2-3} = 0,022^*$

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

В таблице 5.4 представлены клинические характеристики пациентов при поступлении в стационар из подгрупп А1, А2, А3. Статистически значимо чаще в подгруппе А1 развивался ОКСспST и как следствие – реже исходом заболевания случался ИМ против нестабильной стенокардии. Такие

показатели, как АД и ЧСС, были сопоставимы у пациентов из всех сравниваемых групп.

Таблица 5.4 – Клинические характеристики пациентов при поступлении в стационар из подгрупп А1, А2, А3

Параметры	Подгруппа			<i>p</i>
	А1, <i>n</i> = 52	А2, <i>n</i> = 96	А3, <i>n</i> = 53	
ЧСС, ударов/мин., М±SD	84,3±24,9	91,3±20,25	88,5±23,5	$p_{1-2} = 0,069$ $p_{1-3} = 0,383$ $p_{2-3} = 0,450$
Систолическое АД, мм рт.ст., М±SD	137,9±28,3	145,5±30,7	139,5±28,4	$p_{1-2} = 0,139$ $p_{1-3} = 0,772$ $p_{2-3} = 0,240$
Диастолическое АД, мм.рт.ст., М±SD	83,9±18,2	80,6±20,5	94,6±23,7	$p_{1-2} = 0,657$ $p_{1-3} = 0,772$ $p_{2-3} = 0,536$
ОКСспST, <i>n</i> (%)	35 (67,3)	49 (51)	19 (35,9)	$p_{1-2} = 0,058$ $p_{1-3} = 0,002^*$ $p_{2-3} = 0,077$
Нестабильная стенокардия как исход заболевания, <i>n</i> (%)	8 (15,4)	20 (20,8)	19 (35,9)	$p_{1-2} = 0,420$ $p_{1-3} = 0,018^*$ $p_{2-3} = 0,048^*$

Примечание: АД – артериальное давление; ОКСспST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ЧСС – частота сердечных сокращений.

При анализе коронарного субстрата по результатам проведенной КАГ в подгруппе А1 чаще определялось гемодинамически значимое поражение. Однако разницы в локализации гемодинамически значимых стенозов и

методах реваскуляризации миокарда в сравниваемых подгруппах выявлено не было (таблица 5.5 и 5.6).

Таблица 5.5 – Данные коронароангиографии пациентов из
сравниваемых групп

Данные КАГ	Подгруппа			<i>p</i>
	A1, <i>n</i> = 52	A2, <i>n</i> = 96	A3, <i>n</i> = 53	
Гемодинамически значимое поражение, <i>n</i> (%)	46 (88)	73 (76)	38 (72)	$p_{1-2} = 0,071$ $p_{1-3} = 0,034^*$ $p_{2-3} = 0,562$
Стенозы ПНА, <i>n</i> (%)	10 (19,2)	25 (26)	12 (22,6)	$p_{1-2} = 0,353$ $p_{1-3} = 0,668$ $p_{2-3} = 0,646$
Стенозы ОА, <i>n</i> (%)	6 (11,5)	4 (4,2)	3 (5,7)	$p_{1-2} = 0,090$ $p_{1-3} = 0,284$ $p_{2-3} = 0,681$
Стенозы ПКА, <i>n</i> (%)	5 (9,6)	13 (13,5)	10 (18,9)	$p_{1-2} = 0,486$ $p_{1-3} = 0,178$ $p_{2-3} = 0,390$
2-сосудистое поражение, <i>n</i> (%)	10 (19,2)	21 (21,9)	14 (26,4)	$p_{1-2} = 0,706$ $p_{1-3} = 0,383$ $p_{2-3} = 0,532$
3-сосудистое поражение, <i>n</i> (%)	11 (21,2)	15 (15,6)	7 (13,2)	$p_{1-2} = 0,400$ $p_{1-3} = 0,283$ $p_{2-3} = 0,692$
Поражение артерий 2-го порядка, <i>n</i> (%)	0	3 (3,1)	0	$p_{1-2} = 0,20$ $p_{1-3} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,196$

Продолжение таблицы 5.5

Данные КАГ	Подгруппа			p
	A1, $n = 52$	A2, $n = 96$	A3, $n = 53$	
Не выполнялась КАГ, n (%)	1 (1,9)	5 (5,2)	2 (3,8)	$p_{1-2} = 0,362$ $p_{1-3} = 0,531$ $p_{2-3} = 0,162$

Примечание: КАГ – коронароангиография; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия.

Таблица 5.6 – Методы реваскуляризации в подгруппах A1, A2, A3

Методика проведения	Подгруппа			p
	A1, $n = 52$	A2, $n = 96$	A3, $n = 53$	
ТЛТ, n (%)	4 (7,5)	8 (8,3)	3 (5,7)	$p_{1-2} = 0,9681$ $p_{1-3} = 0,9027$ $p_{2-3} = 0,8247$
ЧТКА, n (%)	31 (59,6)	51 (53,1)	30 (56,6)	$p_{1-2} = 0,8561$ $p_{1-3} = 0,9643$ $p_{2-3} = 0,8634$
ТЛТ+ЧТКА, n (%)	17 (32,7)	35 (36,5)	20 (37,7)	$p_{1-2} = 0,7541$ $p_{1-3} = 0,8591$ $p_{2-3} = 0,6571$
Не проводилась реваскуляризация, n (%)	0	2 (2,1)	0	$p_{1-2} = 0,8561$ $p_{1-3} = 0,9643$ $p_{2-3} = 0,8634$

Примечание: ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Оценка осложнений у пациентов с ОКС в зависимости от вида ФП

Осложнения госпитального этапа в подгруппах А1, А2 и А3 представлена в таблице 5.7. Различий по формированию постинфарктной аневризмы ЛЖ, возникновению желудочковых нарушения ритма сердца (ЖНРС) в сравниваемых подгруппах не было. Пациенты подгруппы А1 отличались более тяжелым течением ОКС за счет развития ОЛЖН. РПС чаще осложняла ОКС у пациентов подгрупп А2 и А3. Однако различия в течение госпитального этапа не сказались на госпитальной летальности.

Таблица 5.7 – Осложнения госпитального этапа в подгруппах А1, А2, А3

Осложнения госпитальные	Подгруппа			<i>p</i>
	А1, <i>n</i> = 52	А2, <i>n</i> = 96	А3, <i>n</i> = 53	
Аневризма, <i>n</i> (%)	2 (3,8)	5 (5,2)	5 (9,4)	$p_{1-2} = 0,367$ $p_{1-3} = 0,750$ $p_{2-3} = 0,199$
РПС, <i>n</i> (%)	7 (13,5)	22 (22,9)	12 (22,6)	$p_{1-2} = 0,169$ $p_{1-3} = 0,226$ $p_{2-3} = 0,967$
ЖНРС, <i>n</i> (%)	6 (11,5)	3 (3,1)	2 (3,8)	$p_{1-2} = 0,04^*$ $p_{1-3} = 0,137$ $p_{2-3} = 0,82$
ОЛЖН, шок, <i>n</i> (%)	20 (38,5)	15 (15,6)	13 (24,5)	$p_{1-2} = 0,0138^*$ $p_{1-3} = 0,0255^*$ $p_{2-3} = 0,0777$
Госпитальная летальность, <i>n</i> (%)	7 (13,5)	8 (8,3)	6 (11,3)	$p_{1-2} = 0,325$ $p_{1-3} = 0,969$ $p_{2-3} = 0,550$

Примечание: ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия.

Структура госпитальной летальности в изучаемых подгруппах представлена в таблице 5.8. Значимых различий в причинах смерти не выявлено.

Таблица 5.8 – Структура госпитальной летальности в подгруппах А1, А2, А3

Причины летальности	Подгруппа			<i>p</i>
	А1, <i>n</i> = 52	А2, <i>n</i> = 96	А3, <i>n</i> = 53	
ЖНРС, <i>n</i> (%)	2 (3,9)	2 (2,1)	2 (3,8)	$p_{1-2} = 0,526$ $p_{1-3} = 0,983$ $p_{2-3} = 0,504$
ОЛЖН, шок, <i>n</i> (%)	0	1 (1)	1 (1,9)	$p_{1-2} = 0,460$ $p_{1-3} = 0,319$ $p_{2-3} = 0,666$
Кардиогенный шок, <i>n</i> (%)	5 (9,6)	6 (6,3)	4 (7,6)	$p_{1-2} = 0,456$ $p_{1-3} = 0,705$ $p_{2-3} = 0,761$

Примечание: ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность.

В зависимости от сроков летального исхода госпитальная летальность в подгруппе А1 распределилась следующим образом: из 7 умерших пациентов у четверых развилась аритмия в первые 24 часа от начала симптомов ОКС, у двоих – пароксизм в пределах 24–72 часа и лишь один пациент умер с зафиксированным нарушением ритма спустя 72 часа от начала ишемии миокарда.

В подгруппе А1 лечение ОКС привело к восстановлению синусового ритма у 12 пациентов (23%), у остальных пациентов этой подгруппы отмечалась медикаментозная кардиоверсия амиодароном. На момент выписки

все выжившие пациенты подгруппы А1 имели синусовый ритм. Все пациенты подгруппы А2 и 40 (85%) пациентов подгруппы А3 были выписаны с ФП (15 пациентов из группы А3 к моменту выписки из стационара восстановили и удерживали синусовый ритм). После выписки из стационара численность подгруппы А1 сократилась до 45 пациентов, подгруппы А2 – до 89, подгруппы А3 – до 47 пациентов. Восемь пациентов из подгруппы А2 были потеряны для контакта, поэтому на этапе амбулаторного наблюдения численность подгруппы А2 составила 81 пациент.

Осложнения этапа наблюдения представлены в таблице 5.9. В подгруппе А1 отсутствовали ОНМК, повторные ИМ развились у 9 (20%) пациентов, геморрагические осложнения возникли у 11 (24%) пациентов, умерли 7 (16%) пациентов. Ни один из пациентов подгруппы А1 не сообщил о рецидиве ФП.

В подгруппе А2 повторные ИМ развились у 6 (7%) пациентов, ОНМК возникли у 7 (9%) пациентов, геморрагические осложнения у 36 (44%) пациентов, умерли 19 (23%) пациентов. В подгруппе А3 2 (4%) пациента перенесли ОНМК, 4 (9%) – повторный ИМ, геморрагические осложнения развились у 16 (36%) пациентов, умерли 9 (19%) пациентов.

Таблица 5.9 – Осложнения этапа наблюдения в подгруппах А1, А2, А3

Осложнения	Подгруппа			<i>p</i>
	А1, <i>n</i> = 45	А2, <i>n</i> = 81	А3, <i>n</i> = 46	
Геморрагические осложнения, <i>n</i> (%)	11 (24,4)	36 (44,4)	16 (34,8)	$p_{1-2} = 0,007^*$ $p_{1-3} = 0,180$ $p_{2-3} = 0,144$
ОНМК, <i>n</i> (%)	0	7 (8,6)	2 (4,3)	$p_{1-2} = 0,045^*$ $p_{1-3} = 0,165$ $p_{2-3} = 0,319$

Продолжение таблицы 5.9

Осложнения	Подгруппа			<i>p</i>
	A1, <i>n</i> = 45	A2, <i>n</i> = 81	A3, <i>n</i> = 46	
Повторный ИМ, <i>n</i> (%)	9 (20)	6 (7,4)	4 (8,7)	$p_{1-2} = 0,045^*$ $p_{1-3} = 0,071^*$ $p_{2-3} = 0,859$
Летальность, <i>n</i> (%)	7 (15,5)	19 (23,5)	9 (19,6)	$p_{1-2} = 0,351$ $p_{1-3} = 0,705$ $p_{2-3} = 0,596$

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

При сравнении подгрупп A1, A2 и A3 обращает внимание более редкие геморрагические и ТЭО в подгруппе A1. Однако в подгруппе A1 повторные ИМ развивались наиболее часто. В подгруппе A2 наблюдались самая высокая частота геморрагических, ТЭО и самая высокая смертность (рисунок 5.3).

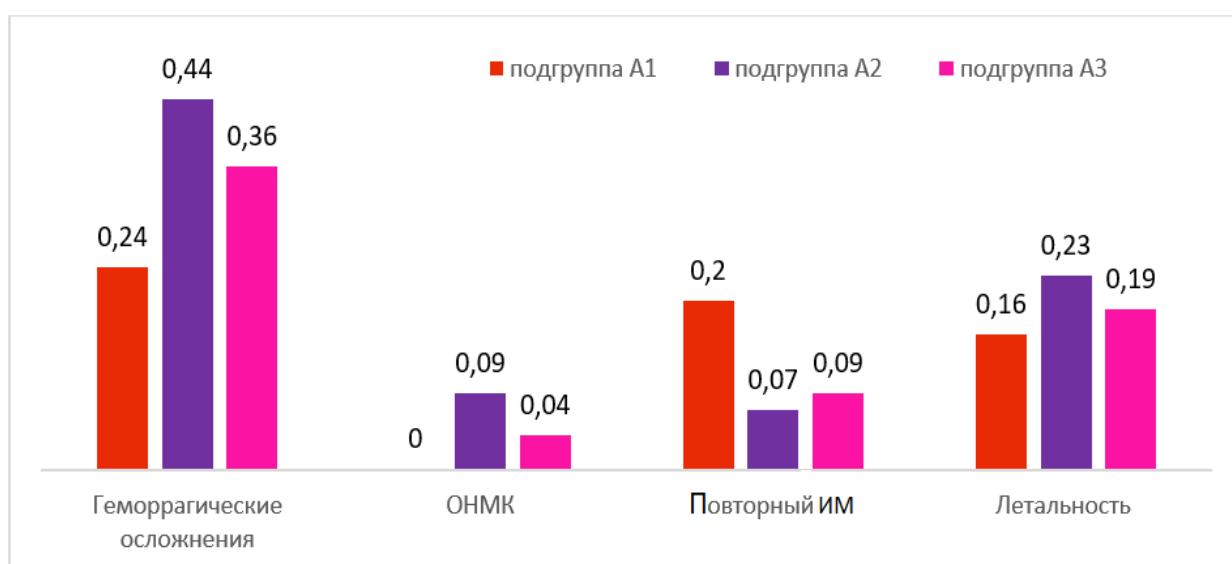


Рисунок 5.3 – Отдаленные осложнения в подгруппах A1, A2, A3, развившиеся в течение 2-х лет наблюдения. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда.

Структура летальности в анализируемых подгруппах на 1-ом и 2-ом годах наблюдения представлены в таблице 5.10. У пациентов из подгруппы А2 достоверно выше была летальность от ишемического ОНМК на 2-ом году наблюдения (7 пациентов (9,7%) против 0 в подгруппах А1 и А3, $p_{1-2}=0,042$, $p_{2-3}=0,037$) и от геморрагических осложнений на первом году наблюдения (7 пациентов (8,6%) против 0 в подгруппах А1 и А3, $p_{1-2}=0,042$, $p_{2-3}=0,037$). Тогда как фатальные инфаркты развились чаще у пациентов из подгруппы А1. Из 10 умерших подгруппы А1 7 погибло от повторного инфаркта против 0 умерших из подгруппы А2 и 2 пациентов из 9 из подгруппы А3 ($p_{1-3}=0,036$, $p_{1-2}<0,05$

Таблица 5.10 – Структура летальности за период наблюдения
в сравниваемых подгруппах

Параметры		Подгруппа А1		Подгруппа А2		Подгруппа А3	
Год наблюдения		1-й год, $n =$ 45	2-й год, $n =$ 40	1-й год, $n =$ 81	2-й год, $n =$ 72	1-й год, $n =$ 46	2-й год, $n =$ 42
ССС	Фатальный ИМ, n	4	3	0	0	2	0
	Фатальный ОНМК, n	0	0	1	7	1	0
	Смерть на фоне декомпенсации ХСН, n	0	1	1	0	1	2
Геморрагические осложнения	ЖКК, n	0	0	4	0	0	0
	Геморрагический ОНМК, n	0	0	1	0	0	0
	Легочное кровотечение, n	0	0	2	0	0	0
Не СССР	Онкология, n	0	0	0	0	1	0
	Травма, n	1	1	0	0	0	2

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; СССР – сердечно-сосудистая смерть; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЖКК – желудочно-

кишечное кровотечение; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Заключения по главе 5

1. Форма ФП влияет на течение ОКС, кратко- и долгосрочный прогноз.
2. Пациенты с ОКС и впервые диагностированной ФП отличались более тяжелым течением ОКС, но долгосрочный прогноз был более благоприятный, чем у пациентов с ОКС на фоне постоянной и пароксизмальной ФП – реже возникали геморрагические осложнения и ТЭО (ОНМК).
3. У пациентов с ОКС на фоне постоянной ФП был самый неблагоприятный долгосрочный прогноз за счёт высокой частоты геморрагических и ТЭО.

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАСТУПЛЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Группа А отличалась высокой смертностью как на госпитальном этапе (умер 21 пациент из 201 госпитализированного, 10,5%), так и на этапе наблюдения (умерло 35 пациентов из 172 выписавшихся и не утративших связь с исследовательским центром за 2 года наблюдения, 20,3%). Для построения прогностических моделей летальности у пациентов с ОКС и ФП в каждой из подгрупп А1, А2 и А3 были выделены пациенты с летальным исходом (таблица 7.1). Для выявления предикторов моделей прогнозирования возможного летального исхода больного использовали коэффициент корреляции Спирмена. Из 52 больных группы с впервые выявленной ФП на фоне ОКС летальный исход был у 9 (17,3%), соответственно у 43 (82,7%) отсутствовал. Из 53 больных с пароксизмальной формой ФП летальный исход был у 7 (13,2%), соответственно у 46 (86,8%) отсутствовал. Из 96 больных с постоянной или персистирующей ФП летальный исход был у 6 (6,3%), соответственно у 90 (93,8%) отсутствовал.

Таблица 6.1 – Распределение больных по группам фибрилляции предсердий

Группа	Двухходовая итоговая: наблюдаемые частоты.		
	Частоты выделенных ячеек >10		
	Летальный исход, нет	Летальный исход, да	Всего
Подгруппа А1, <i>n</i>	43	9	52
Строки, %	82,7	17,3	
Пароксизмальная ФП, задокументированная до эпизода ОКС, <i>n</i>	46	7	53
Строки, %	86,8	13,2	-

Продолжение таблицы 6.1

Группа	Двухвходовая итоговая: наблюдаемые частоты. Частоты выделенных ячеек >10		
	Летальный исход, нет	Летальный исход, да	Всего
Строки, %	93,8	6,3	-
<i>Всего, n</i>	179	22	201

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий.

Исследование корреляционных связей отдельно для каждой из 3 подгрупп позволило выявить предикторы прогностических моделей с преимущественно умеренными корреляционными связями с группирующей переменной «летальный исход».

В подгруппе А1 это показатели: ИМТ; локализация ИМ (не развился на фоне лечения, передней локализации, нижней локализации, ниже-боковой локализации, распространенный, перенесенный в анамнезе Q-позитивный ИМ с формированием на ЭКГ рубцовых изменений, а также БЛНПГ по данным ЭКГ); ЧСС; максимальная толщина стенки ЛЖ; ФВ ЛЖ; наличие аневризмы ЛЖ (да, нет); КДР ЛЖ, такие показатели общего анализа крови, как моноциты и гемоглобин.

В подгруппе А2 это следующие показатели: пол; возраст; срок гипертонической болезни в годах; наличие аневризмы ЛЖ; наличие РПС (РПС – да, нет); ЭКГ-изменения (элевация или депрессия сегмента ST, инверсия зубца Т, рубцовые изменения миокарда, БЛНПГ, наличие трепетания предсердий или ФП) и такие лабораторные показатели крови, как нейтрофилы, лимфоциты, моноциты.

В подгруппе А3 это показатели: пол (м, ж); ИКЧ пачка/лет более 6 баллов (да, нет); СД (да, нет); ЧСС; ОНМК в анамнезе (ОНМК – да, нет); СДЛА; осложнения (нарушение ритма сердца, ОЛЖН, кардиогенный шок, тромб

ЛЖ); количество баллов, набранных по шкалам CHA₂DS₂-VASc и CRUSADE; клиренс креатинина, а также такие лабораторные показатели, как ОХ, лимфоциты, лейкоциты.

Для достоверности прогноза строили прогностические модели четырьмя альтернативными методами – непараметрическим методом деревьев классификации, нейронными сетями, реализованными в пакете STATISTICA, при помощи ROC-анализа и логистической регрессии [15, 9].

В пакете STATISTICA реализованы методы построения бинарных (двоичных) деревьев классификации, предполагающие ветвление по одному показателю (предиктору) только по двум возможным направлениям каждого предиктора. Важным достоинством этого метода является возможность графического представления результатов и простота интерпретации, допускающие абсолютную прозрачность процедуры классификации. Структура метода такова, что пользователь имеет возможность по управляемым параметрам строить деревья приемлемой сложности, добиваясь минимальных ошибок классификации. Деревья классификации, как и нейронные сети, в окончательную прогностическую модель могут включить не все переменные (показатели), характеризующие объекты, а лишь наиболее информативные для данной модели.

6.1 Логистическая регрессия для прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий

В случае поиска зависимостей между несколькими переменными (предикторами) и одной зависимой от них бинарной переменной со значениями 0 (нет) и 1 (да) используются бинарные модели. Достаточно сложно смоделировать бинарную функцию от непрерывных предикторов, поэтому предсказывают непрерывную переменную Y из отрезка $[0, 1]$. В случае если Y меньше 0,5, бинарной переменной приписывают значение 0 (нет), в

противном случае – 1 (да). Логистическая функция для вычисления Y используется в модели логистической регрессии:

$$Y = \frac{e^Z}{1+e^Z},$$

где $Z = b_0 + b_1X_1 + \dots + b_nX_n$. Коэффициенты при $b_i (i = 1, \dots, n)$ при предикторах X_i находят по обучающей выборке, для которой известна принадлежность исследуемых объектов к группам, задаваемым бинарной переменной.

Для вычисления коэффициентов $b_0, b_1, \dots, b_n$ использовали процедуру логистической регрессии модуля нелинейного оценивания программы STATISTICA. Метод Хука–Дживиса в комбинации с квазиньютоновским при функции потерь максимум правдоподобия, с начальными значениями коэффициентов модели (предикторов), равных 0,0, и начальном размере шага 1 позволил построить логистические уравнения регрессии.

Для пациентов подгруппы А2 логистическая регрессия также имеет высокую степень прогностической достоверности по предсказанию вероятности наступления летального исхода при сочетании с ОКС (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Логистическая регрессия для прогнозирования наступления летального исхода у пациентов подгруппы А2

$n = 96$	Модель: Логистическая регрессия Зав. пер.: Смерть Потери: Итоговые потери: $11,797; \chi^2(9) = 21,293; p = ,011$									
	ВО	Пол	Возраст	Срок АГ	Аневризма	РПС	ЭКГ	Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты
Оценка	-11,58	0,61	0,14	-0,03	1,51	0,89	-0,09	0	-3,71	4,78

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; ЭКГ – электрокардиограмма.

Для подгруппы А3 уравнение логистической регрессии имеет высокую степень достоверности, параметры модели отражены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Логистическая регрессия для прогнозирования наступления летального исхода у пациентов подгруппы А3

$n = 53$	Модель: Логистическая регрессия									
	Итоговые потери: 4,94; $\chi^2(14) = 31,483$; $p = 0,004$									
	ВО	Пол	Курение	СД	ЧСС	ОНМК	СДЛА	Осложнения	Общий холестерин	Клиренс креатинина
Оценка	0,33	2,09	-7,48	-0,31	0,32	2,60	0,23	2,89	2,2	0,58

$n = 53$	Модель: Логистическая регрессия, зависимые переменные.: Смерть				
	Итоговые потери: 4,94; $\chi^2(14) = 31,483$; $p = 0,004$				
	КДР	Лимфоциты	Лейкоциты	CHA ₂ DS ₂ VASc	CRUSADE
Оценка	-0,21	6,54	0	-3,82	-1,08

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЧСС – частота сердечных сокращений; CHA₂DS₂-VASc – шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений; CRUSADE – шкала оценки риска кровотечений в период госпитализации у больных острым коронарным синдромом без подъемов ST.

В соответствии с таблицей уравнение регрессии примет вид:

$$Y = \exp(0,33 + 2,09 \text{ Пол} - 7,48 \text{ Курение} - 0,3 \text{ СД} + 0,32 \text{ ЧСС} + 26,00 \text{ ОНМК} + 0,23 \text{ СДЛА} + 2,89 \text{ Осложнения} - 3,82 \text{ CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} - 0,58 \text{ Клиренс креатинина} - 1,08 \text{ CRUSADE} + 2,2 \text{ ОХ} - 0,2 \text{ КДР ЛЖ} + 6,54 \text{ Лимфоциты}) / [1 + \exp(0,33 + 2,09 \text{ Пол} - 7,48 \text{ Курение} - 0,3 \text{ СД} + 0,32 \text{ ЧСС} + 26,0 \text{ ОНМК} + 0,23 \text{ СДЛА} + 2,89 \text{ Осложнения} - 3,82 \text{ CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} - 0,58 \text{ Клиренс креатинина} - 1,08 \text{ CRUSADE} + 2,2 \text{ Холестерин} - 0,2 \text{ КДР} + 6,54 \text{ Лимфоциты})].$$

Для прогнозирования возможной летальности произвольного больного следует подставить в написанное уравнение значение его показателей (для качественных кодов) и произвести вычисления. Если полученное значение Y будет меньше 0,5, то летальный исход больного маловероятен, так как при округлении $Y = 0$; если Y будет больше 0,5 либо равен, то летальный исход больного весьма вероятен, так как при округлении $Y = 1$.

6.2 ROC-анализ для прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий

При ROC-анализе показателей чувствительности и специфичности пароксизмальной ФП для верификации возможности наступления летального исхода во время госпитализации пациента с ОКС и построения характеристической кривой выявлена высокая прогностическая способность шкалы значений AUC, так как площадь под кривой (AUC) составила 0,994 (95%, ДИ = 1,00, $p < 0,0001$) (рисунок 6.1).

Кривые ROC

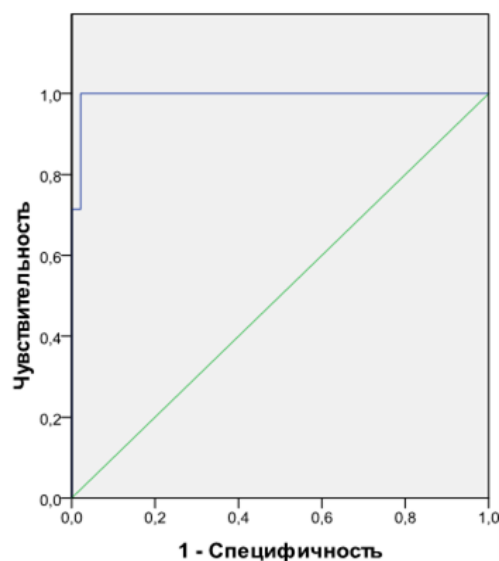


Рисунок 6.1 – ROC-кривая для пароксизмальной фибрилляции предсердий и возможности наступления летального исхода во время госпитализации по поводу острого коронарного синдрома

При ROC-анализе показателей чувствительности и специфичности впервые выявленной ФП для верификации возможности наступления летального исхода во время госпитализации пациента с ОКС и построения характеристической кривой выявлена высокая прогностическая способность шкалы значений AUC, так как площадь под кривой (AUC) составила 1 (95%, ДИ = 1,00, $p < 0,0001$) (рисунок 6.2).

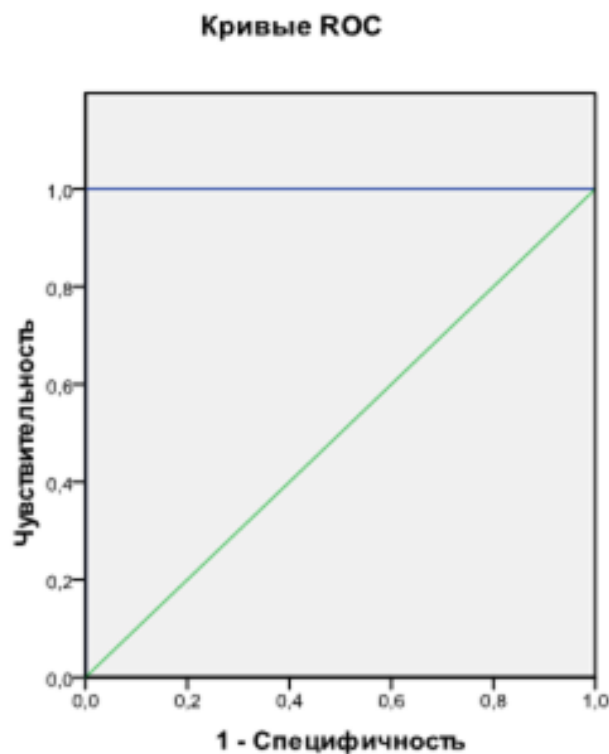


Рисунок 6.2 – ROC-кривая для впервые диагностированной фибрилляции предсердий и возможности наступления летального исхода во время госпитализации по поводу острого коронарного синдрома

При ROC-анализе показателей чувствительности и специфичности постоянной ФП для верификации возможности наступления летального исхода во время госпитализации пациента с ОКС и построения характеристической кривой выявлена

высокая прогностическая способность шкалы значений AUC, так как площадь под кривой (AUC) составила 0,95 (95%, ДИ = 0,966, $p < 0,0001$) (рисунок 6.3).

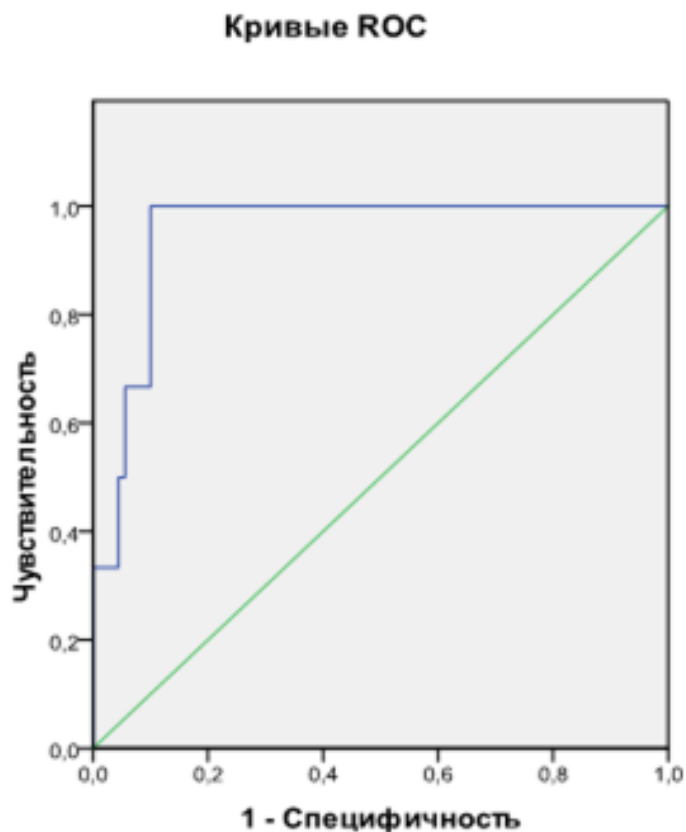


Рисунок 6.3 – ROC-кривая для постоянной / персистирующей фибрилляции предсердий и возможности наступления летального исхода во время госпитализации по поводу острого коронарного синдрома

6.3 Построение деревьев классификации с целью прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре в группе пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с впервые диагностированной фибрилляцией предсердий

Для выявления предикторов моделей прогнозирования смерти больных с сочетанием ОКС и впервые диагностированной ФП использован коэффициент корреляции Спирмена (таблица 6.4). Предикторами модели были выбраны показатели с корреляциями, близкими или превышающими 0,2.

Таблица 6.4 – Коэффициент корреляции Спирмена для выявления предикторов моделей прогнозирования смерти у пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и впервые диагностированной фибрилляции предсердий

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	Летальный исход
Пол	0,14
Возраст	0,08
Срок ИБС	0,11
СРОК АГ	0,15
ФК ОСН	0,08
Курение	–0,18
СД	0,09
ИМТ	–0,34
ОНМК	0,09
ЧСС	0,21
Локализация ИМ	0,19
ЛП	0,12
АД	–0,13
Тромбоциты	0,07
Лейкоциты	–0,12
КФК-МВ	0,08
Эритроциты	–0,16
Гемоглобин	–0,20
Гематокрит	–0,058
Эозинофилы	–0,15
Базофилы	–0,04
Лимфоциты	–0,15
Моноциты	–0,32

Продолжение таблицы 6.4

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	Летальный исход
Максимальная толщина стенки ЛЖ	–0,22
ФВ ЛЖ	0,42
СДЛА	0,09
Аневризма ЛЖ	0,25
КАГ	–0,11
РПС	0,02
ТЛТ	–0,15
ОКС	–0,01
Реваскуляризация миокарда	0,04
Число баллов по шкале HASBLED	0,001
Число баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,14
Клиренс креатинина	–0,12
МФА	–0,15
Число баллов по шкале CRUSADE	0,05
Общий холестерин	0,05
КДР	0,26
ЭКГ-изменения	0,12
Нейтрофилы	0,07

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КАГ – коронароангиография; КДР – конечный диастолический размер; КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ-фракция; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОСН – острая сердечная недостаточность; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; СД –

сахарный диабет; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТЛТ – тромболитическая терапия; ФВ – фракция выброса; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма.

В таблице 6.5 указаны ранги значимости предикторов по 100-балльной шкале в процедуре построения дерева классификации.

Таблица 6.5 – Ранги значимости предикторов по 100-балльной шкале в процедуре построения дерева классификации

Переменные	Ранги значимости предикторов. 0 – низкая значимость; 100 – высокая
	Ранг
Локализация ИМ	66
Аневризма ЛЖ	35
ИМТ	82
ЧСС	79
ГЛЖ	65
ФВ ЛЖ	79
КДР ЛЖ	79
Моноциты	100
Гемоглобин	67

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Для 52 больных группы с впервые выявленной ФП на фоне ОКС методом ветвления – дискриминантное одномерное ветвление; при правиле остановки – прямая остановка; доли неверно классифицированных объектов – 0,02;

построено дерево классификации с 16 вершинами. Граф дерева классификации представлен на рисунке 6.4.

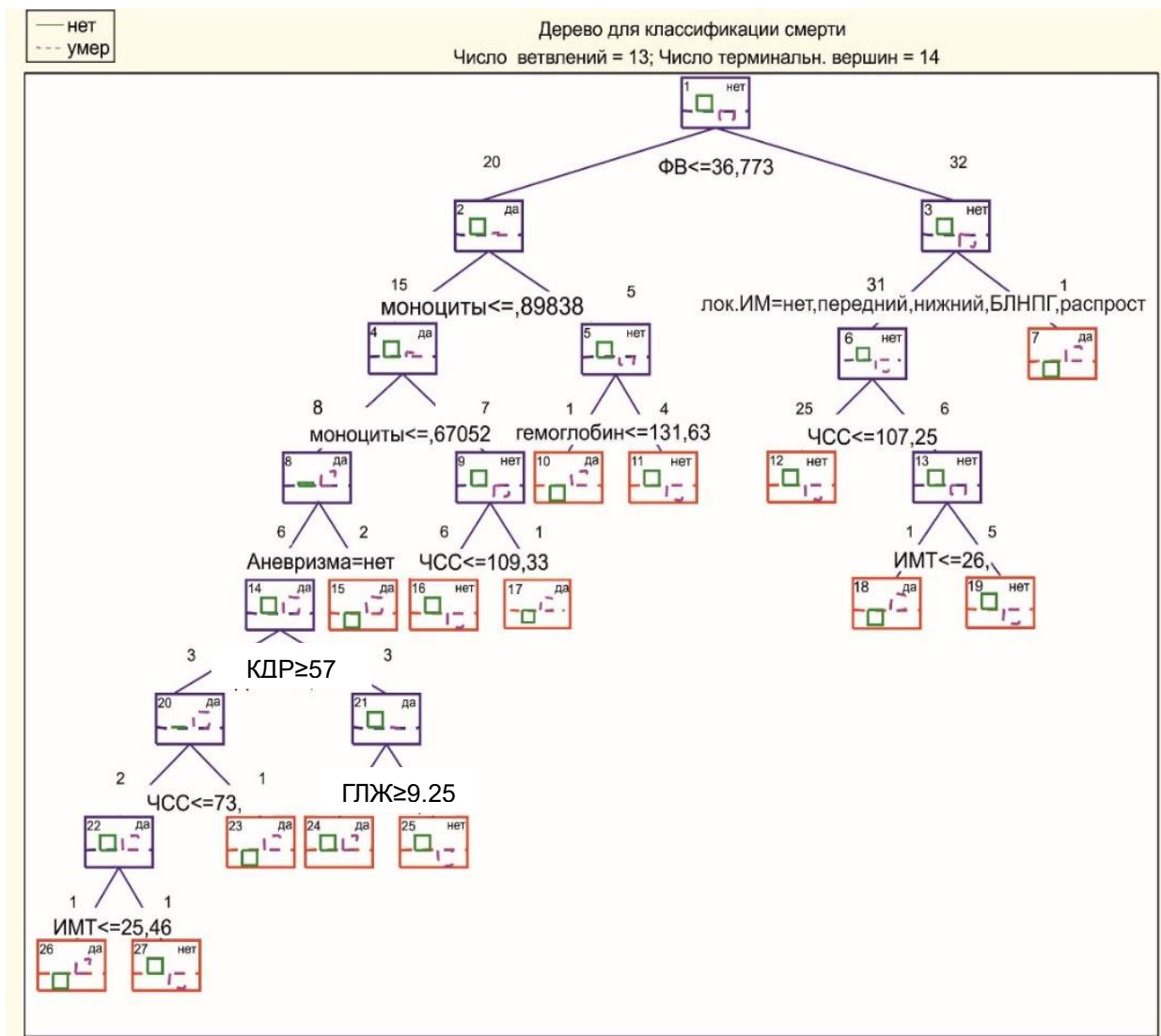


Рисунок 6.4 – Дерево классификации по группам летального исхода для пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и впервые диагностированной фибрилляции предсердий. ФВ – фракция выброса; ИМ – инфаркт миокарда; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гисса; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; КДР – конечный диастолический размер; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

По дереву классификации составлен алгоритм прогноза возможности летального исхода для больных из группы с впервые выявленной ФП на фоне ОКС. Риск летального исхода у данной когорты пациентов повышен в

следующих ситуациях: 1) ФВ ЛЖ $\leq 36,77$ в сочетании с количеством моноцитов крови более 0,89 и гемоглобином $\leq 131,63$; 2) ФВ ЛЖ $\leq 36,77$, количество моноцитов крови $\leq 0,67$; 3) ФВ ЛЖ $\leq 36,77$, количество моноцитов крови $\leq 0,67$, наличии аневризмы ЛЖ, КДР ЛЖ ≥ 57 и максимальной толщиной стенки ЛЖ $\geq 9,25$ или ЧСС $\leq 73,0$, или ИМТ $\leq 25,46$.

6.4 Построение деревьев классификации с целью прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре в группе пациентов

с острым коронарным синдромом в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, имеющейся у пациента в анамнезе до наступления случая острого коронарного синдрома

Для выявления предикторов моделей прогнозирования смерти больных с сочетанием ОКС и пароксизмальной ФП, зарегистрированной до эпизода ОКС, использован коэффициент корреляции Спирмена (таблица 6.6). Предикторами модели были выбраны показатели с корреляциями близкими или превышающими 0,2.

Таблица 6.6 – Коэффициент корреляции Спирмена для выявления предикторов моделей прогнозирования смерти в когорте пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и ранее существовавшей пароксизмальной фибрилляции предсердий

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	Летальный исход
Пол	0,19
Курение	0,19
ЧСС	0,3
ОНМК	0,18

Продолжение таблицы 6.6

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	Летальный исход
СДЛА	–0,19
СД	0,27
Число баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,19
Клиренс креатинина	–0,28
Число баллов по шкале CRUSADE	0,19
Холестерин	0,21
КДР	–0,21
Лимфоциты	0,21
Лейкоциты	0,22

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЧСС – частота сердечных сокращений.

В таблице 6.7 указаны ранги значимости предикторов по 100-балльной шкале в процедуре построения дерева классификации, где 0 – низкая значимость, а 100 – высокая значимость.

Таблица 6.7 – Ранги значимости предикторов по 100-балльной шкале при построении дерева классификации прогнозирования летального исхода в группе пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и ранее существовавшей фибрилляции предсердий

Переменные	Ранги значимости предикторов
Осложнения (РПС, ЖНРС, ОЛЖН)	100
СД	83
ОНМК	32

Продолжение таблицы 6.7

Переменные	Ранги значимости предикторов
ЧСС	72
СДЛА	51
Число баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	52
Число баллов по шкале CRUSADE	93
Лимфоциты	38

Примечание: РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЧСС – частота сердечных сокращений.

В таблице 6.8 отражена частота летального исхода в группе пациентов с сочетанием ОКС и ранее существовавшей ФП.

Таблица 6.8 – Частота летального исхода в группе пациентов с острым коронарным синдромом и ранее существовавшей фибрилляцией предсердий

Группа	Таблица частот: летальный исход			
	Частота	Кумулятивная частота	Процент	Кумулятивный процент
Нет	46	46	86,8	86,8
Умер	7	53	13,2	100
Пропущены	0	53	<0,001	100

Из 7 умерших больных все 7 оценены деревом классификации как умершие. Из 46 выживших больных деревом классификации, верно, оценены все 46.

При построении дерева классификации был использован метод дискриминантного одномерного ветвления, правило остановки – прямая остановка; доля объектов, неверно классифицированных в вершинах дерева, – 0,01.

На рисунке 6.5 изображен граф дерева классификации для прогнозирования возможности наступления летального исхода в группе пациентов с сочетанием ОКС и ранее существовавшей ФП.

По графу дерева и условиям ветвления, заданным в таблице, составим алгоритм классификации. Риск летального исхода в данной группе выше при соблюдении следующих условий: 1) ЧСС $\geq 116,83$, лимфоциты крови $\leq 2,12$ и количество баллов по шкале GRUSADE $\geq 44,625$; 2) ЧСС $\geq 116,83$, лимфоциты крови $\leq 2,12$, лейкоциты $\leq 13,6$; 3) ЧСС $\geq 116,83$, если сумма баллов по шкале GRUSADE $\geq 54,71$, имеется в анамнезе СД или СДЛА $\leq 34,0$; 4) ЧСС $\geq 116,83$, если сумма баллов по шкале GRUSADE $\geq 54,71$, течение заболевания осложнилось ОЛЖН и ЧСС $\leq 68,0$.

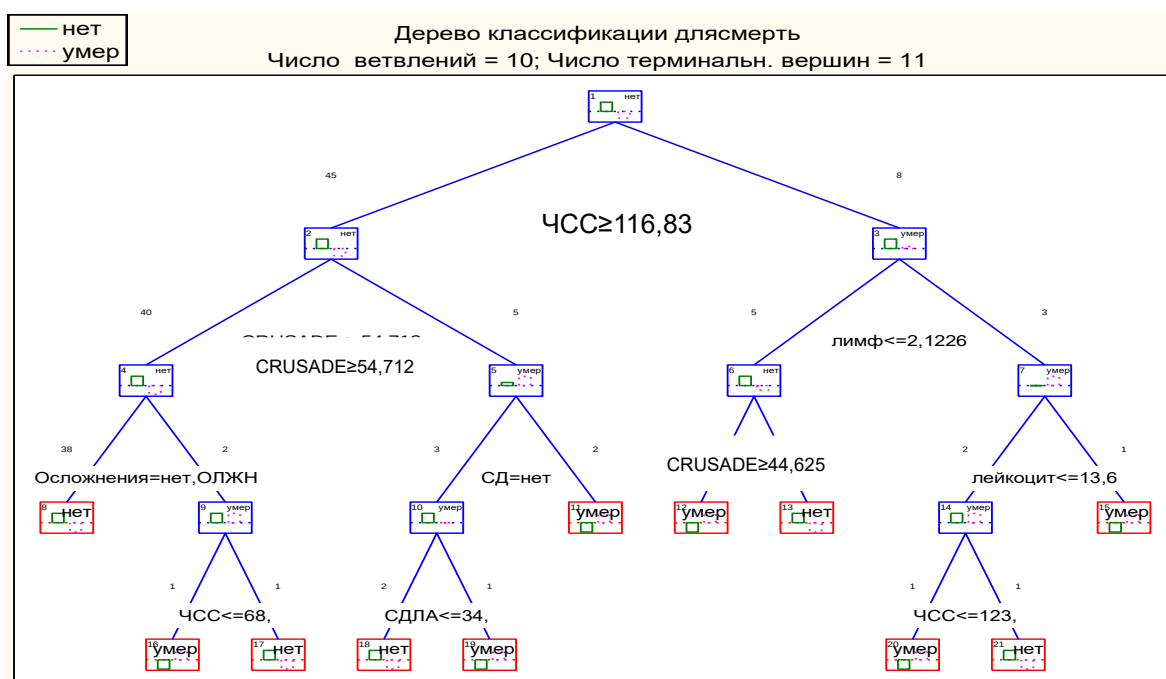


Рисунок 6.5 – Дерево классификации по группам летального исхода для пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и ранее существовавшей пароксизмальной фибрилляции предсердий. ЧСС – частота

сердечных сокращений; CRUSADE – шкала оценки риска кровотечений в период госпитализации у больных острым коронарным синдромом без подъемов ST; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; СД – сахарный диабет; СДЛА – систолическое давление легочной артерии.

6.5 Построение деревьев классификации с целью прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре в группе пациентов

с острым коронарным синдромом в сочетании с постоянной или персистирующей фибрилляцией предсердий

Для выявления предикторов моделей прогнозирования смерти больных с сочетанием ОКС и постоянной или персистирующей ФП использован коэффициент корреляции Спирмена, что отражено в таблице 6.9.

Таблица 6.9 – Коэффициент корреляции Спирмена для выявления предикторов моделей прогнозирования смерти в когорте пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и постоянной / персистирующей фибрилляцией предсердий

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	Летальный исход
Пол	0,15
Возраст	0,14
Аневризма ЛЖ	0,16
РПС	0,21
ЭКГ	–0,17
Нейтрофилы	0,14
Лимфоциты	–0,26
Моноциты	0,24

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ЛЖ – левый желудочек; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; ЭКГ – электрокардиограмма.

Предикторами модели были выбраны показатели с корреляциями, близкими или превышающими 0,15. В таблице 6.10 указаны ранги значимости предикторов по 100-балльной шкале в процедуре построения дерева классификации.

Таблица 6.10 – Ранги значимости предикторов по 100-балльной шкале при процедуре построения дерева классификации для прогнозирования летального исхода в группе пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и ранее существовавшей фибрилляцией предсердий

Переменные	Ранги значимости предикторов
Моноциты	100
Лимфоциты	83
РПС	69
Пол	50
Возраст	47
Нейтрофилы	43
Аневризма ЛЖ	39
Срок ГБ	29

Примечание. 0 – низкая значимость; 100 – высокая. ГБ – гипертоническая болезнь; ЛЖ – левый желудочек; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия.

В таблице 6.11 отражена частота летального исхода в группе пациентов с сочетанием ОКС и ранее существовавшей ФП.

Таблица 6.11 – Частота летального исхода в группе пациентов с острым коронарным синдромом и постоянной / персистирующей фибрилляцией предсердий

Группа	Таблица частот: летальный исход			
	Частота	Кумулятивная частота	Процент	Кумулятивный процент
Нет	90	90	93,8	93,8
Умер	6	96	6,3	100
Пропущены	0	96	<0,001	100

При построении дерева классификации был использован метод дискриминантного одномерного ветвления, правило остановки – прямая остановка; доля объектов неверных, классифицированных в вершинах дерева, – 0,004.

На рисунке 6.6 изображен граф дерева классификации для прогнозирования возможности наступления летального исхода в группе пациентов с сочетанием ОКС и постоянной / персистирующей ФП. По графу дерева и условиям ветвления, заданным в таблице, составим алгоритм классификации. Риск летального исхода высокий при следующих обстоятельствах: 1) моноциты $\leq 1,032$, нейтрофилы $\leq 11,57$ и возраст $\geq 65,25$; 2) моноциты $\leq 1,02$, но более 0,73; 3) сочетание женского пола с уровнем моноцитов крови $\leq 0,73$, лимфоцитов крови $\leq 1,75$; 4) сочетание женского пола с РПС и моноцитами крови $\geq 0,77$; 5) сочетание женского пола при отсутствии РПС с нейтрофилами $\leq 11,57$, лимфоцитами $\geq 2,48$ и возрастом $\geq 72,5$.

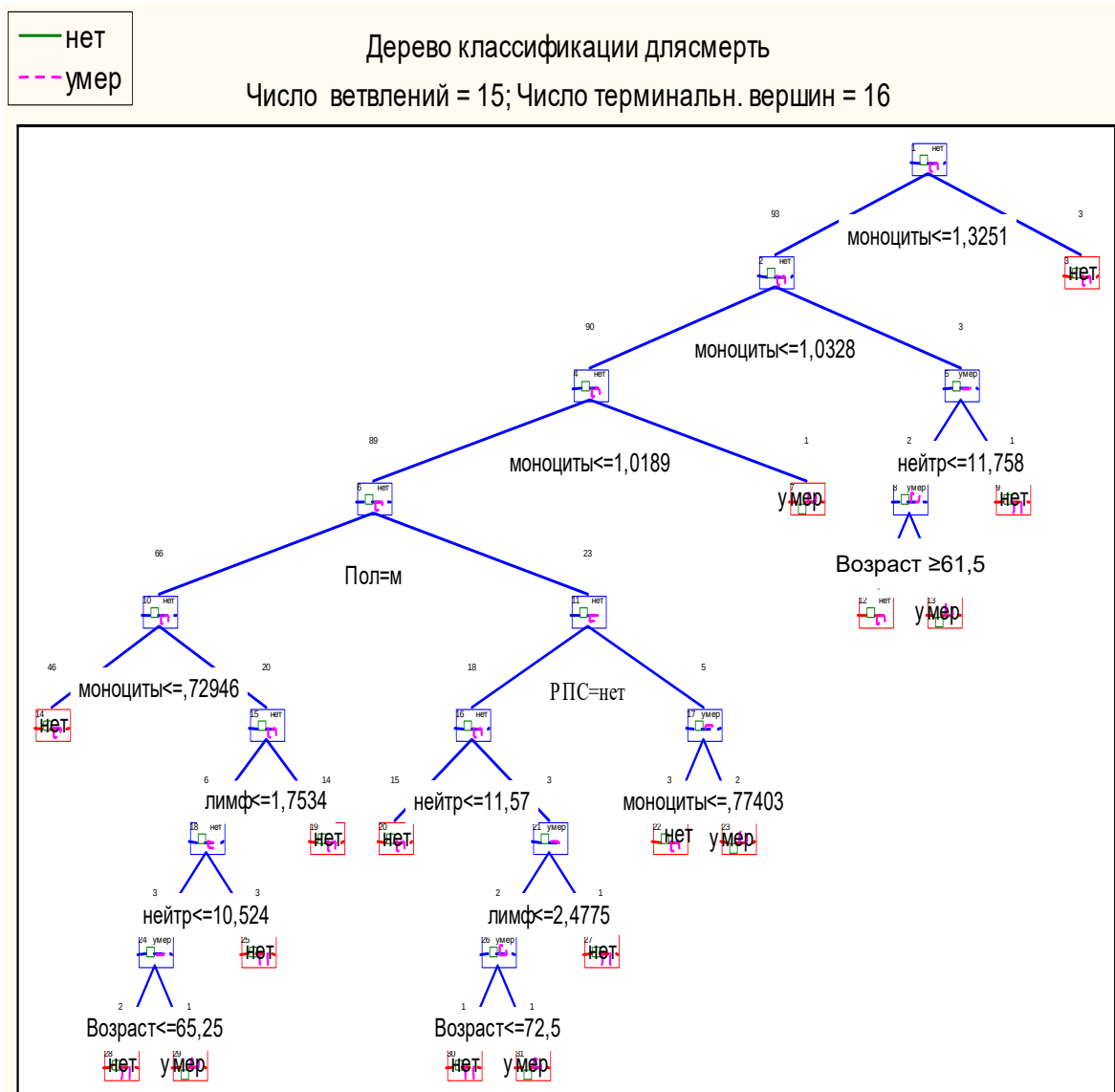


Рисунок 6.6 – Дерево классификации по группам летального исхода для пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и постоянной / персистирующей фибрилляцией предсердий. Нейтр – нейтрофилы; М – мужской пол; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; лимф – лимфоциты.

Из 6 умерших больных все 6 оценены деревом классификации как умершие. Из 90 выживших верно деревом классификации оценены все 90.

6.6 Построение нейронных сетей с целью прогнозирования возможности наступления летального исхода в стационаре в группе пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий

Нейронная сеть – это вычислительная система, в которой используется большое количество связанных искусственных нейронов для имитации вычислительной мощности биологической системы. Нейронная сеть состоит из множества простых обрабатывающих элементов, известных как нейроны. В нейронной сети каждый нейрон связывает соединения с другими нейронами посредством прямой связи. Каждый нейрон имеет связанный вес, и сеть используется для решения проблемы информации, как показано в модели далее.

Для каждой группы пациентов по ФП были построены нейронные сети, так как значимые предикторы у них были различны. Построена нейронная сеть для группы с впервые выявленной ФП на фоне ОКС.

Для каждой группы пациентов программой было сгенерировано более 50 сетей типа двухслойный персептрон и выбрана сеть под номером 20, обладающая наилучшими прогностическими способностями. Характеристики сети приведены в таблице 6.12. Первое число указывает на количество переменных в модели сети – 15, вычисляется как сумма чисел количественных показателей (7) ИМТ, ЧСС, ГЛЖ, ФВ ЛЖ, КДР, моноциты, гемоглобин и общего числа (8) значений, принимаемых качественными показателями: локализация ИМ и наличие аневризмы ЛЖ. Второе и третье – числа скрытых и выходных нейронов в модели. В трёх последующих столбцах таблицы указаны производительности сетей в обучающей, тестовой и контрольной выборках. Чем больше производительность, тем достовернее прогноз. Максимально возможная производительность равна 100%.

При построении сети был использован алгоритм обучения Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno – BFGS. Цифра рядом с наименованием алгоритма обучения указывает на количество итераций, за которые сеть была обучена.

В последних столбцах указаны: алгоритм обучения нейронных сетей, функция ошибки, функции активации скрытых и выходных нейронов. В столбце 7 таблицы приведена функция ошибки SOS, используемая в процессе обучения – корень из суммы квадратов отклонений значений, предсказанной переменной от значений исходной. Топология выбранной сети изображена на рисунке 6.12.

Таблица 6.12 – Характеристика нейронной сети классификации в группе с впервые выявленной фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома

Топология	Обучающая производительность	Тестовая производительность	Контрольная производительность	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
MLP 15-8-2	100,0000	100,0000	85,7142	BFGS 49	SOS	Tanh	Identity

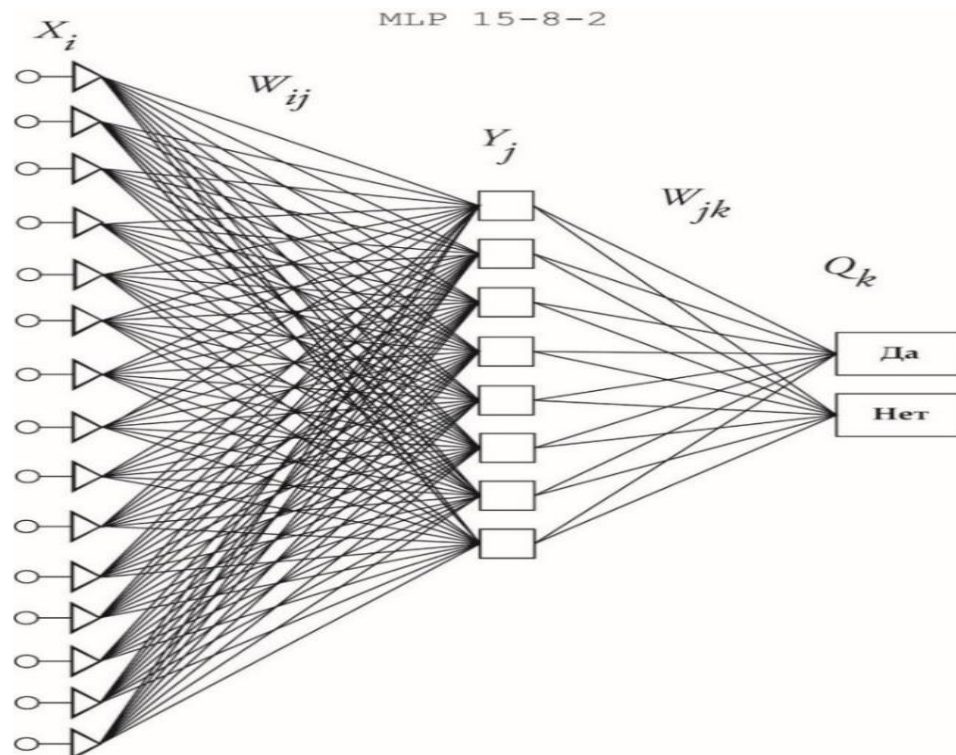


Рисунок 6.7 – Топология нейронной сети MLP 15-8-2

Число слоев в сети – 3, промежуточный слой Y_j содержит 8 элементов ($j = \overline{1,8}$).

На первом слое X_i ($i = \overline{1,15}$) – 15 нейронов, соответствующих входным показателям. На последнем слое Q_k , ($k = 2$) – 2 нейрона, которые прогнозируют возможности летального исхода у пациентов с ОКС на фоне ФП (да, нет).

Для увеличения прогностических свойств программа строила сети, предварительно разбив данные на 3 части – обучающую, контрольную и тестовую выборки, соответственно по 31, 6 и 6 человек. В таблице 6.13 представлена развёрнутая информация о прогностических возможностях выбранной сети по трём выборкам – обучающей, контрольной и тестовой.

Таблица 6.13 – Результаты классификации на трех выборках

<i>Обучающая выборка</i>			
Результат классификации	Летальный исход – нет	Летальный исход – да	Летальный исход – всего
Общий	31	7	38
Корректный, n (%)	31 (100)	7 (100)	38 (100)
Некорректный, n	0	0	0
<i>Тестовая выборка</i>			
Результат классификации	Летальный исход – нет	Летальный исход – да	Летальный исход – всего
Общий	6	1	7
Корректный, n (%)	6 (100)	1 (0)	0 (100)
Некорректный, n	0	0	0
<i>Контрольная выборка</i>			
Результат классификации	Летальный исход – нет	Летальный исход – да	Летальный исход – всего
Общий	6	1	7
Корректный, n (%)	6 (100)	0	6 (85,7)
Некорректный, n	0	1 (100)	1 (14,3)

Обучение сети – это многократно повторяющийся итеративный процесс. На каждой итерации обучение осуществляется на обучающей выборке, результат обучения проверяется на контрольной выборке. После завершения процесса обучения сеть тестируется при помощи тестовой выборки, поэтому наиболее важными являются значения ее прогностических критериев.

Из таблицы следует, что в обучающей выборке, состоящей из 38 человек, нейронной сетью правильно классифицированы все 38 (100%) больных. В тестовой выборке, состоящей из 7 больных, также все корректно классифицированы. В контрольной выборке, состоящей из 7 человек, 6 больных классифицированы сетью правильно.

Учитывая, что доли правильно классифицированных больных в обучающей и тестовой выборках приняли предельно высокие значения – 100% и 100%, а в контрольной выборке – 85,7% (1 больной без летального исхода был ошибочно предсказан сетью как больной с летальным исходом). Можем считать сеть приемлемой для решения задачи прогнозирования возможности летального исхода у пациентов с ОКС в сочетании с впервые выявленной ФП. Общая производительность сети – процент правильно классифицированных от общего числа больных в обучающей выборке высокий – 98,1.

Аналогичным образом были построены сети для больных двух других групп. При этом в группе с пароксизмальной ФП, задокументированной до эпизода ОКС, из 53 человек в обучающей и тестовой выборках, состоящих соответственно из 39 и 7 человек, также было 100% правильно классифицированных больных. В контрольной выборке 1 больной из 7 без летального исхода был ошибочно предсказан сетью как больной с летальным исходом. Общая производительность сети высокая – 98,1%.

В группе с постоянной / персистирующей ФП из 96 человек в обучающей и контрольной выборках, состоящих соответственно из 68 и 14 человек, также было 100% правильно классифицированных больных. В тестовой выборке 2 больных из 14 без летального исхода были ошибочно предсказаны сетью как больные с летальным исходом. Общая производительность сети высокая – 97,9%.

После анализа прогностической способности разработанных моделей в среде программирования Microsoft Visual C#2015 был создан программный модуль, позволяющий определить возможность летального исхода у пациентов с ОКС на фоне ФП с помощью деревьев классификации и нейронных сетей. На рисунке 6.8 изображено диалоговое окно программы с примером реализации программы.

Прогнозирование летального исхода

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

Группа Возраст Пол

ИМТ, кг/м ²	33,1	Толщина стенки ЛЖ, мм	11	Моноциты, 10 ⁹ /л	4
ЧСС, ударов в 1 мин.	76	Наличие аневризмы ЛЖ	да	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	100
ФВ, %	48	КДР, мм	2	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10
Курение пачка/лет, индекс Фагестрема более 6	да	CHA ₂ DS ₂ VASc, баллов	1	Гемоглобин, г/л	120
Сахарный диабет	нет	CRUSADE, баллов		Холестерин, ммоль/л	14
Инсульт в анамнезе	нет	Клиренс креатинина, мл/мин		Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	12
Наличие ранней пост- инфарктной стенокардии	нет	Срок гипертонической болезни, годы	4	СДЛА, мм.рт.ст.	120
Локализация ИМ	БЛНПГ	Наличие осложнений ИМ	нет	ЭКГ, изменения	БЛНПГ

Результат расчета деревом: Летальный исход маловероятен

Результат расчета нейронной сетью: Летальный исход маловероятен

Рисунок 6.8 – Окно программного модуля. БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гисса; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма.

ГЛАВА 7. ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

В данной главе проведен анализ пациентов, получавших лечение в инфекционном отделении ГБУЗ НИИ-ККБ №1 г. Краснодара с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и сопутствующим ОКС с ФП (группа С согласно дизайну исследования). В таблице 7.1 представлены данные сравнения пациентов из групп А и С.

Таблица 7.1 – Общая характеристика пациентов из сравниваемых групп

Показатели	Группа А, $n = 201$	Группа С, $n = 45$	p
Возраст, лет ($M \pm SD$)	68,1 $\pm$ 9,6	62,3 $\pm$ 3,8	<0,001*
Мужчины, n (%)	145 (72,1)	27 (60)	0,110
Женщины, n (%)	56 (27,9)	18 (40)	0,110
ИМ в анамнезе, n (%)	109 (54,2)	9 (20)	<0,001*
ХСН, n (%)	126 (62,7)	16 (35,6)	0,001*
АГ, n (%)	197 (98)	36 (80)	<0,001*
ИКЧ ≥ 60 пачка/лет, n (%)	35 (30,5)	37 (28,4)	0,791
ОНМК в анамнезе, n (%)	57 (28,4)	3 (6,7)	0,002*
СД 2-го типа, n (%)	47 (23,4)	28 (62,2)	<0,001*
ХБП в анамнезе, n (%)	153 (76,1)	6 (13,3)	<0,001*
СКФ мл/мин/1,72 м ²	66,7 $\pm$ 24,2	98,5 $\pm$ 24,5	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	30,5 $\pm$ 5,3	26,5 $\pm$ 5,6	<0,001*

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИКЧ – индекс курящего человека; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК –

острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Пациенты из группы С характеризовались достоверно более молодым возрастом, меньшей массой тела, у них реже в анамнезе значились ИМ, ХСН, АГ, ОНМК, ХБП, но чаще сопутствовал СД.

Степень тяжести вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) оценивалась в группе С и представлена на рисунке 7.1.

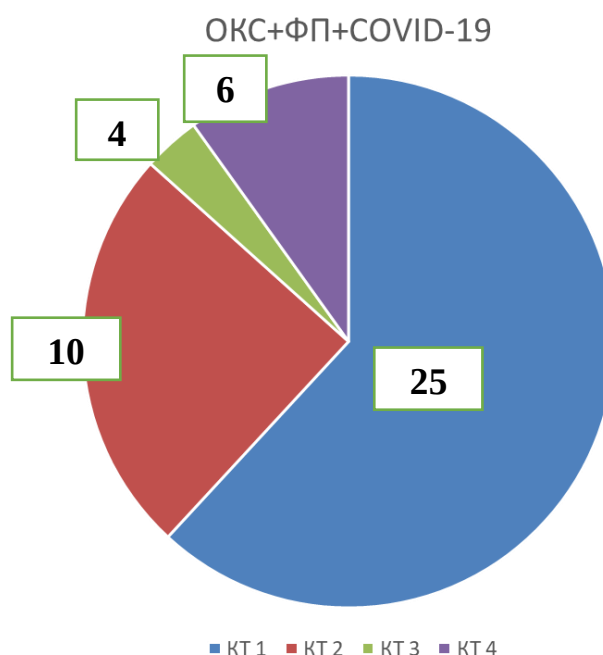


Рисунок 7.1 – Степень тяжести вирусной пневмонии в группе острого коронарного синдрома (ОКС) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) и коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Из представленной диаграммы видно, что преобладающее число пациентов с сочетанием трех патологий (ОКС + ФП + COVID-19) имели нетяжелое течение вирусной пневмонии с объемом поражения легочной ткани до 50%.

Большинству пациентов реваскуляризация миокарда не была выполнена по причине многососудистого поражения, технической невозможности

установки стента (истонченное коронарное русло и/или многоуровневое поражение коронарных артерий). Значимого расхождения в коронарном субстрате и частоте выполнения реваскуляризации миокарда в сравниваемых группах не обнаружено. Ангиопластика со стентированием была выполнена всего 9 пациентам с ОКС, ФП и COVID-19, однако выписались из них только 5 пациентов (55,6%), остальные 4 пациента умерли в стационаре от прогрессирования дыхательной и сердечной недостаточности. Исходы госпитализации проанализированных пациентов представлены в таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Исходы госпитализации пациентов из сравниваемых групп

Параметры	Группа А, <i>n</i> = 201	Группа С, <i>n</i> = 45	<i>p</i>
Нестабильная стенокардия, <i>n</i> (%)	75 (37,3)	14 (31,1)	0,435
Передний ИМ, <i>n</i> (%)	51 (25,4)	3 (6,7)	0,007*
Нижний ИМ, <i>n</i> (%)	71 (35,3)	18 (40)	0,555
Боковой ИМ, <i>n</i> (%)	14 (7)	10 (22,2)	0,002*
Госпитальная летальность, <i>n</i> (%)	21 (10,5)	17 (37,8)	<0,001*

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда.

Согласно полученным данным, конечная точка – госпитальная летальность – достоверно выше была реализована в группе ОКС + ФП + COVID-19. Причины госпитальной летальности в группе ОКС + ФП + COVID-19: рецидив инфаркта миокарда у 4 пациентов, полиорганная недостаточность на фоне прогрессирования сердечной недостаточности у 6 пациентов, сепсис и присоединившейся вторичные бактериальные осложнения (бактериемия, бактериальная пневмония) у 4 пациентов и прогрессирование дыхательной недостаточности с распространением вирусной пневмонии по данным КТ ОГК у 3 пациентов.

ОКС может развиваться у пациентов с диагностированным COVID-19 и ФП (подгруппа С2), возможно также присоединение COVID-19 на фоне течения ОКС, сочетающегося с ФП (подгруппа С1). Сравнительная характеристика степени тяжести течения вирусной пневмонии в зависимости от сроков развития ОКС (до начала заболевания COVID-19 или на фоне текущей новой коронавирусной инфекции) представлена в таблице 7.3. Обращает на себя внимание более тяжелое поражение легочной паренхимы у пациентов с присоединившейся инфекцией во время госпитального этапа лечения ОКС.

Таблица 7.3 – Сравнительная характеристика тяжести течения вирусной пневмонии при остром коронарном синдроме

Параметры	Подгруппа С2, <i>n</i> = 25	Подгруппа С1, <i>n</i> = 20	<i>p</i>
КТ 1, <i>n</i> (%)	14 (56)	2 (10)	0,003*
КТ 2, <i>n</i> (%)	4 (16)	3 (15)	0,927
КТ 3, <i>n</i> (%)	3 (12)	3 (15)	0,770
КТ 4, <i>n</i> (%)	4 (16)	12 (60)	0,004*

Примечание: КТ – компьютерная томография со степенью тяжести поражения легочной паренхимы, обозначенной цифрой.

Более тяжелое течение коронавирусная пневмония имела у пациентов с COVID-19, осложнившимся ОКС и ФП. Коронавирусная инфекция с 4 степенью тяжести поражения легочной паренхимы по данным КТ, осложненная ОКС и ФП, сопряжена с высокой летальностью не от сердечно-сосудистых причин: рецидив инфаркта миокарда у 3 пациентов, полиорганная недостаточность на фоне прогрессирования сердечной недостаточности у 6 пациентов, сепсис и присоединившейся вторичные бактериальные осложнения (бактериемия, бактериальная пневмония) у 4 пациентов и прогрессирование дыхательной недостаточности с распространением

вирусной пневмонии по данным КТ ОГК у 2 пациентов (т.е. 75% против 10% смертности, если коронавирусная инфекция присоединилась внутригоспитально при ОКС с ФП, $p < 0,05$).

Распределение госпитальной летальности в зависимости от сроков присоединения коронавирусной инфекции представлено на рисунке 7.2.

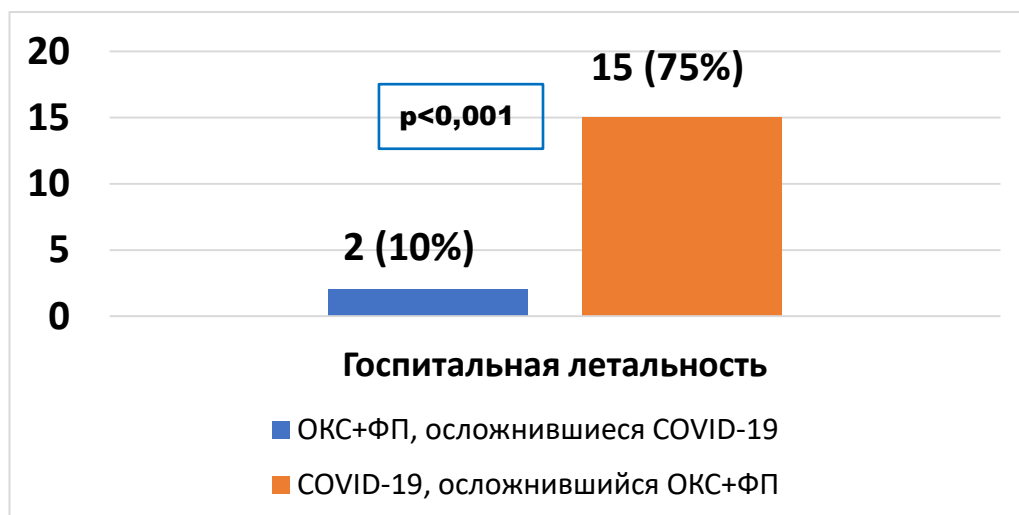


Рисунок 7.2 – Госпитальная летальность в группе острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий и коронавирусной инфекцией

Сравнительная характеристика поражения коронарного русла по данным КАГ и выполненная реваскуляризация миокарда представлена в таблице 7.4. Наглядно представлено сопоставимое поражение коронарного русла и частота выполнения реваскуляризации миокарда у сравниваемых групп пациентов.

Таблица 7.4 – Сравнительная характеристика поражения коронарного русла по данным коронароангиографического исследования и выполненная реваскуляризация миокарда в сравниваемых группах

Параметры	Подгруппа С2, $n = 25$	Подгруппа С1, $n = 20$	p
Консервативная терапия, n (%)	16 (61,5)	13 (68,4)	0,636

Продолжение таблицы 7.4

Параметры	Подгруппа С2, n = 25	Подгруппа С1, n = 20	p
Интактные коронарные артерии, n (%)	0 (0)	2 (10,5)	0,098
ЧТКА ПКА, n (%)	6 (23,1)	5 (25)	0,872
ЧТКА ПНА ПНА, n (%)	3 (12)	0 (0)	0,080

Примечание: ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ЧТКА – транслюминальная коронарная ангиопластика.

Прогнозирование летальности кардиологических больных в стационаре, инфицированных COVID-19

Для составления нейросетевой модели прогнозирования летальности кардиологических больных, инфицированных COVID-19, необходимо предварительно исследовать наличие взаимосвязи показателей, характеризующих состояние больных с возможностью летального исхода. Так как наряду с количественными показателями имеются качественные (категориальные) показатели, для анализа взаимосвязей используем коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Воспользуемся положением, что если $|r| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |r| \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $|r| > 0,75$ – корреляция сильная. Если $r \neq 0$, то говорят, что переменные коррелированы. Из таблицы 7.5, в которой приведены коэффициенты корреляции, следует, что наиболее сильная, статистически значимая корреляционная связь присутствует с исходами ОКС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия); умеренная статистически значимая связь – с показателем реваскуляризации; слабые статистически незначимые взаимосвязи – с показателями СД, ОНМК, ХСН, ИМ в анамнезе (выделены жирным шрифтом).

Таблица 7.5 – Результаты корреляционного анализа

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	Смертность
Возраст	–0,044
ИМТ	0,012355
СКФ	–0,056
Пол	–0,168
ИМ в анамнезе	0,160
ХСН в анамнезе	0,196
ОНМК в анамнезе	0,159
СД в анамнезе	0,244
Исход ОКС	0,612
Реваскуляризация	0,357
Вид ФП	–0,109
АГ в анамнезе	0,092

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Наличие взаимосвязей смертности с показателями, характеризующими состояние больных, делает уместным построение прогностических моделей для предсказания возможности/невозможности летального исхода. В качестве инструментария прогнозирования были использованы автоматизированные нейронные сети Data Mining программы STATISTICA.

Из 1000 автоматически построенных и обученных нейронных сетей – двухслойных персептронов выбрана сеть MLP 25-12-2 с наилучшими прогностическими свойствами, которые определяются ее

производительностью (долей правильно классифицированных сетью объектов выборки) на обучающей, контрольной и тестовой выборках. Первое число указывает на количество входных нейронов, которое определяется суммой непрерывных показателей возраст, ИМТ, СКФ (3) и значений, которые принимают категориальные показатели пол (2), ИМ (2), ХСН (2), АГ (2), ОНМК (2), СД (2), исход ОКС (4), реваскуляризация (4), вид ФП (2) в модели сети – 25. Второе и третье – числа скрытых и выходных нейронов в модели. Количество выходных нейронов 2 соответствует числу значений показателя летальность (2) – да, нет.

На рисунке 7.3 изображена архитектура нейронной сети.

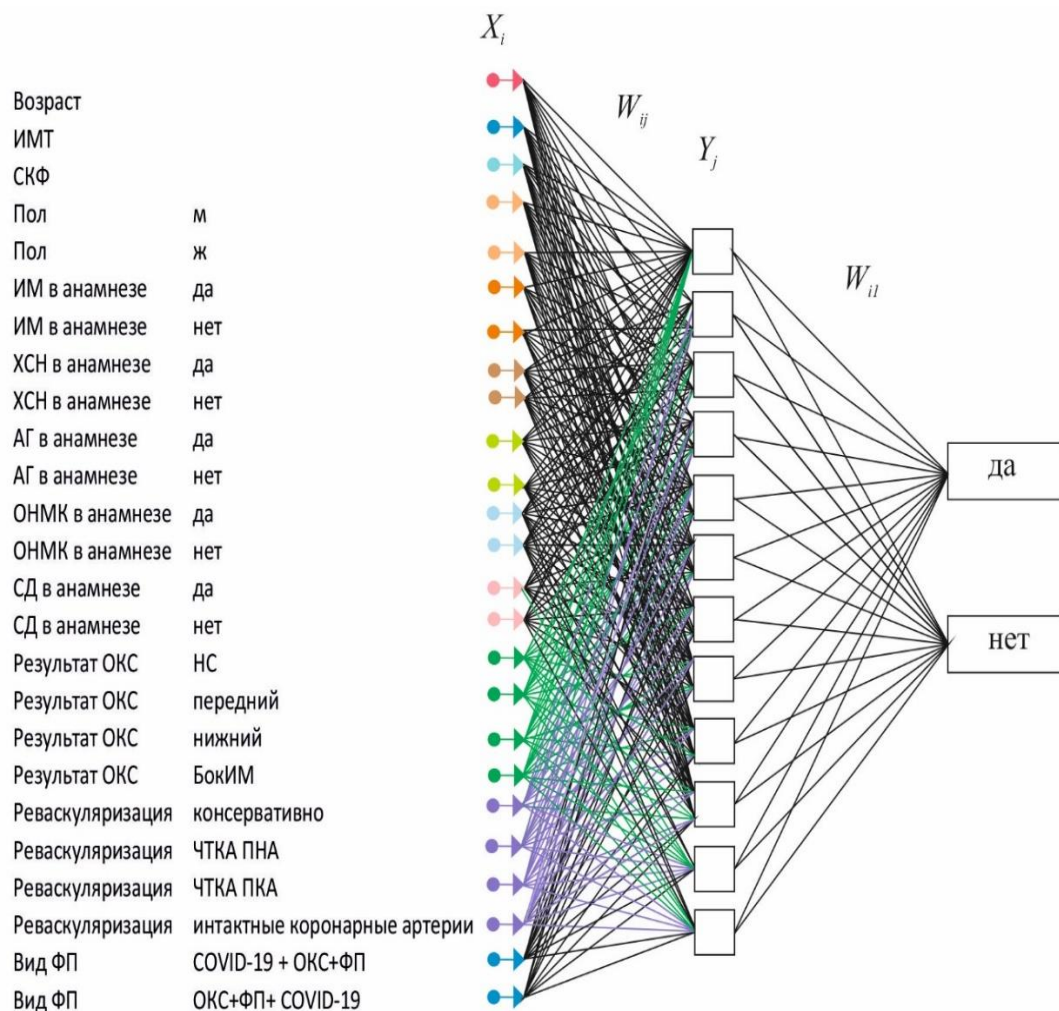


Рисунок 7.3 – Архитектура нейронной сети MLP 25-12-2. АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПКА – правая

коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧТКА – транслюминальная коронарная ангиопластика; COVID-19 – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом Sars-Cov2.

Число слоев в сети 3, промежуточный слой Y_j ($j = 12$) содержит 12 скрытых нейронов. Первый слой X_i ($i = 25$) состоит из 25 нейронов, соответствующих 3 входным количественным показателям возраст, ИМТ, СКФ и 22 значениям качественных показателей ИМ, ХСН, АГ, ОНМК, СД в анамнезе, пол, результат ОКС, реваскуляризация, вид ФП. Третий слой Q_k , включающий 2 нейрона, прогнозирует возможность летального исхода (да, нет).

Датчиком случайных чисел 45 больных были разделены на обучающую выборку – 33 чел., контрольную и тестовую выборку – по 6 чел. В каждой выборке больные с летальным исходом и без него составили соответственно 12 и 21; 2 и 4; 2 и 4. Обучающая выборка используется для обучения сети, контрольная – для проверки ее производительности во время обучения, тестовая – для выполнения финальных проверочных тестов, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не использовались ни для обучения модели, ни для проверки ее производительности при обучении.

В таблице 7.6 отражены автоматически подобранные методом параметры нейронной сети. Как видим, достаточно высокая производительность сети выявлена на обучающей выборке – 90,91% правильного прогнозирования наличия и отсутствия реакции отторжения. Значительно больше производительность на контрольной и тестовой выборках – по 100%. В последующих столбцах указаны алгоритм обучения нейронных сетей (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno – BFGS), функция ошибки (SOS), функции активации скрытых (Exponential) и выходных нейронов (Tanh).

Таблица 7.6 – Параметры нейронной сети

Номер сети	Топология	Обучающая производная	Контрольная производная	Тестовая производная	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
2	MLP 25-12-2	90,91	100,00	100,00	BFGS 11	SOS	Exponential	Tanh

В таблице 7.7 представлены результаты прогнозирования (классификации) нейронной сетью на обучающей выборке. Из таблицы следует, что 21 больной (100%) без летального исхода классифицированы верно, но 3 больных (25%) с летальным исходом из 9 неверно классифицированы, как без летального исхода. Чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составили 75 и 100%.

Таблица 7.7 – Результаты прогнозирования на обучающей выборке для сети MLP 25-12-2

Летальность (Итоги классификации). Выборки: Обучающая			
Градация	Летальность – нет	Летальность – да	Летальность – Все
Все, <i>n</i>	21	12	33
Правильно, <i>n</i> (%)	21 (100)	9 (75)	30 (90,91)
Неправильно, <i>n</i> (%)	0 (0)	3 (25)	3 (9,09)

В таблице 7.8 приведены итоги классификации на контрольной выборке: 2 больных без летальности (100%), верно, классифицированы, 4 больных с летальностью (100%) также классифицированы правильно. Чувствительность и специфичность модели на контрольной выборке составили по 100%.

Таблица 7.8 – Результаты прогнозирования на контрольной выборке для сети MLP 25-12-2

Смертность. Выборки: Контрольная			
Градация	Летальность – нет	Летальность – да	Летальность – Все
Все, n	2	4	6
Правильно, n (%)	2 (100)	4 (100)	6 (100)
Неправильно, n	0	0	0

В таблице 7.9 отражены итоги классификации на тестовой выборке: 5 больных без летального исхода (100%) классифицированы верно, также правильно классифицирован 1 больной с летальностью (100%). Чувствительность и специфичность модели на тестовой выборке составили по 100%.

Таблица 7.9 – Результаты прогнозирования на тестовой выборке для сети MLP 25-12-2

Летальность (Итоги классификации). Выборки: Тестовая			
Градация	Летальность – нет	Летальность – да	Летальность – Все
Все, n	5	1	6
Правильно, n (%)	5 (100)	1 (100)	6 (100)
Неправильно, n	0	0	0

В таблице 7.10 представлены итоги классификации всей совокупности 45 больных: все 28 больных без летального исхода (100%) и 14 больных из 17 с летальностью (85,4%) классифицированы правильно. Чувствительность и специфичность модели на трех выборках составили соответственно 82,4 и 100%.

Таблица 7.10 – Результаты прогнозирования на трех выборках для
сети MLP 25-12-2

Смертность. Выборки: Обучающая, Контрольная, Тестовая			
Градация	Летальность – нет	Летальность – да	Летальность – Все
Все, n	28	17	45
Правильно, n (%)	28 (100)	14 (28,4)	42 (93,3)
Неправильно, n (%)	0 (0)	3 (17,7)	3 (6,7)

На рисунке 7.4 приведена кривая Рос-анализа, проведенного по всей выборке 45 больных, площадь под кривой равна 82,4 и соответствует чувствительности модели.

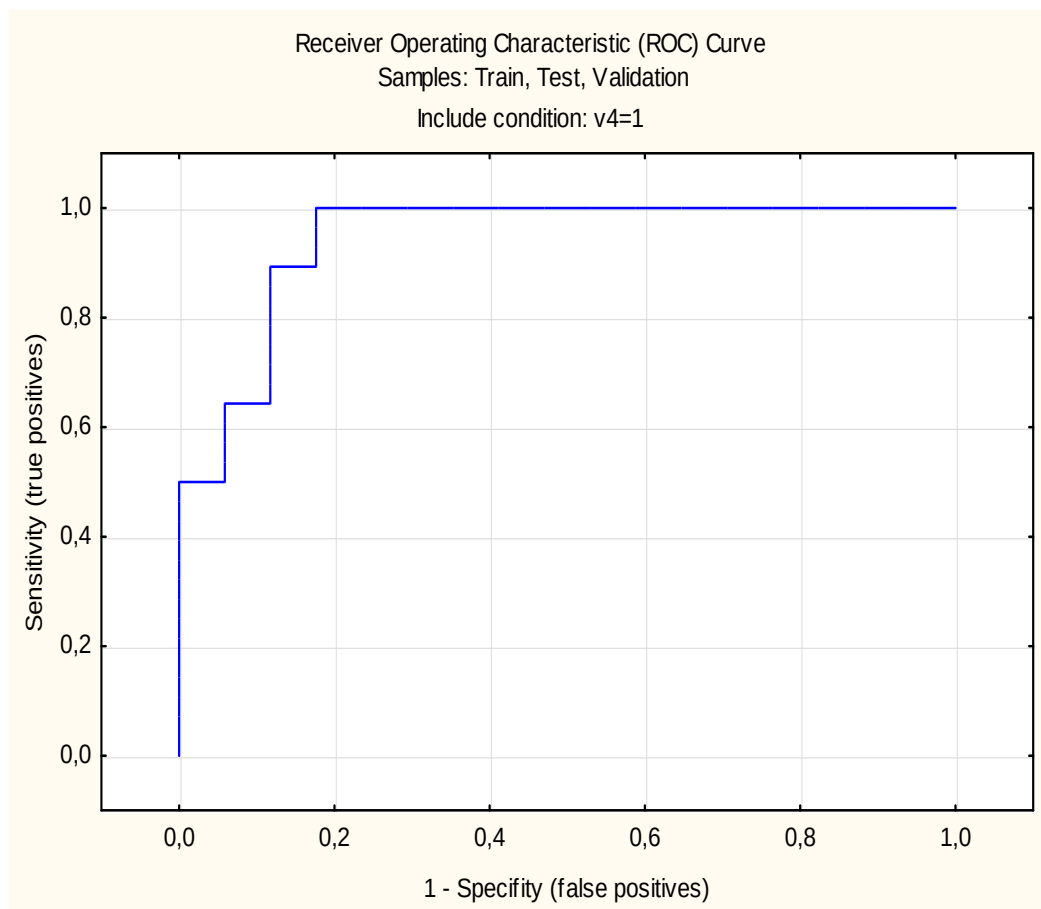


Рисунок 7.4 – Кривая Рос-анализа

О вкладе показателей в прогностические свойства нейросетевой модели можно судить по столбчатой диаграмме (рисунок 7.5) со значениями чувствительности показателей по всей совокупности больных – чем больше чувствительность, тем выше вклад показателя. Как видим, наибольший вклад у показателя результат ОКС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), далее по важности в нейросетевой модели идут ОНМК в анамнезе, реваскуляризация, вид ФП (впервые диагностированная, постоянная, пароксизмальная). Показатели СД, АГ, ХСН, ИМ в анамнезе имеют одинаковый вклад.

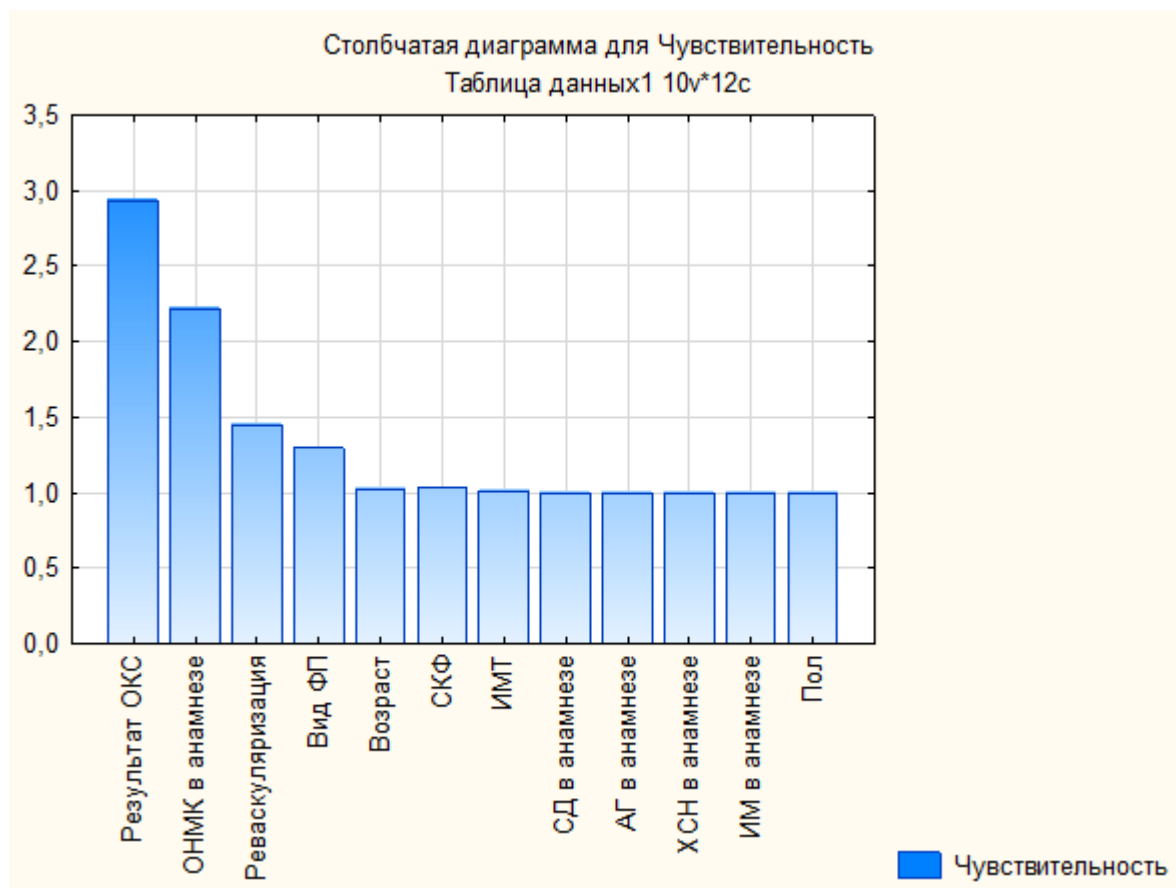


Рисунок 7.5 – Столбчатая диаграмма чувствительности показателей. АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

При прогнозировании 45 больных нейронной сетью допущены 3 ошибочные классификации, причем все относятся к обучающей выборке, а прогнозы на контрольной и тестовой выборках безошибочные. Следовательно, можно говорить о высоких прогностических свойствах сети, несмотря на малый объем выборки больных. Для автоматизации прогноза летальности больных по нейронной сети MLP 25-12-2 была разработана программа на языке C# для прогнозирования риска летального исхода больных, интерфейсное окно приведено на рисунке 7.6.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА
КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ COVID-19**

Пол	мужской	АГ в анамнезе	да
Возраст	54	ОНМК в анамнезе	нет
ИМТ	31	СД в анамнезе	нет
СКФ	58	Результат ОКС	передний
ИМ в анамнезе	нет	Реваскуляризация	ЧТКА ПНА
ХСН в анамнезе	да	Вид ФП	пароксизмальная

Результат расчета сетью: Риск летального исхода высокий

Сброс Рассчитать

Рисунок 7.6 – Интерфейсное окно программы. АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПНА – передняя нисходящая артерия; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧТКА –

транслюминальная коронарная ангиопластика; COVID-19 – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом Sars-Cov2.

Таким образом, показано, что рассмотренные показатели в совокупности определяют возможность летального исхода кардиологических больных, инфицированных COVID-19.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ

Острая боль в груди – одна из наиболее распространенных причин поступления в отделение неотложной помощи [133]. ФП входит в число самых актуальных проблем современной медицины, так как данная аритмия ведет к повышенному риску ОНМК, которые связанные с ФП, имеют худшие исходы по сравнению с таковыми, не связанными с ФП [99]. Важно, что удержание СР способствует повышению качества жизни [72]. Антиаритмические препараты улучшают качество жизни пациентов с ФП, однако они обладают относительно низкой эффективностью и большим количеством побочных эффектов [20].

ФП может развиваться в связи с ОКС, а ОКС может возникать у пациентов с ФП. Впервые диагностированная ФП при ОКС может увеличивать риск таких осложнений, как застойная сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, кардиогенный шок и повторный ИМ. Однако до сих пор неясно, развивается ФП в ответ на ишемию миокарда при ИМ или просто предсказывает неблагоприятный прогноз у пациентов с ОКС. Предыдущие исследования продемонстрировали ряд факторов риска для новой ФП у пациентов с ОКС, таких как пожилой возраст, женский пол, ожирение, история гипертонии, ОНМК, более высокий класс ОН по Killip или сердечная недостаточность, гипотония, тахикардия, значимый балл по шкале CHA₂DS₂VASc, более высокие значения креатинкиназы МВ-фракции, С-реактивного белка и N-концевого натрийуретического пептида [43, 35, 122, 126]. Согласно другим литературным данным, впервые диагностированная ФП на фоне ОКС не имеет факторов риска [32]. В нашем исследовании мы стремились определить роль различных типов ФП на течение ОКС, предположив, что кратко- и долгосрочный риск летального исхода будет зависеть от типа ФП у пациентов с ОКС.

По утверждению Senoo et al., риск ССС выше у пациентов с постоянной ФП, чем у пациентов с пароксизмальной ФП [115]. Другое большое

популяционное исследование показало, что пароксизмальная ФП не отличается от других типов ФП по риску общей смертности [59]. Ruigómez et al. доказали, что как постоянная, так и пароксизмальная ФП заметно повышает риск коронарных событий без существенной разницы между двумя подтипами. Наше исследование подтвердило предыдущий анализ в том, что разные типы ФП не влияют на госпитальную летальность.

В последнее время было обнаружено, что бессимптомная ФП, выявленная при помощи имплантируемых регистраторов ЭКГ, оказалась важной в прогнозировании ССС [123]. В исследовании CARISMA [112] было установлено, что частота ФП, диагностированная имплантируемым регистратором ЭКГ через 2 месяца после ИМ, встречалась в 16% случаев у пациентов без предшествующего анамнеза ФП и около 90% эпизодов было бессимптомным. Данный факт позволяет сделать вывод о необходимости выполнения многосуточного мониторингирования ЭКГ прежде, чем решать вопрос о длительности терапии ОАК у пациентов с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС.

В исследование OACIS были включены 3614 пациентов [83]. После однолетнего периода наблюдения смертность была выше у тех пациентов, у которых развилась ФП во время госпитализации по сравнению с теми, кто оставался с СР (3,6% против 1,3%, $p = 0,003$). Было обнаружено, что впервые диагностированная ФП на фоне ОКС, но не ранее существовавшая ФП, является независимым предиктором однолетней смертности ($HR = 3,05$, 95% ДИ 1,22–7,62, $p = 0,017$). В нашем исследовании вышеизложенные результаты не подтвердились и летальность спустя 6–24 месяца после выписки из стационара по поводу ОКС была сопоставима во всех сравниваемых группах.

Внедрение новых, более чувствительных анализов тропонина облегчает раннюю диагностику острого спонтанного ИМ [39]. Данный факт связан главным образом с превосходной чувствительности этих анализов, но недостатком является их уменьшенная специфичность, так что существует значительное число людей с повышенными уровнями тропонина и

симптомами, указывающими на ОКС, у которых может быть не выявлено поражение ни одной коронарной артерии [86]. Большинство пациентов с ФП в течение жизни неоднократно госпитализируются в отделения неотложной помощи и им проводится тестирование сердечного тропонина [127]. При наличии более новых, более чувствительных анализов тропонина сердца многие из этих пациентов с ФП будут иметь повышенный уровень тропонина, фактически не имея острого повреждения миокарда [125].

Было высказано предположение, что наличие депрессии ST во время ФП, считающейся «положительным стрессовым эквивалентом», не всегда связано с наличием обструктивной патологии коронарных артерий при ангиографии [118]. Депрессия сегмента ST при первоначальном представлении ФП может быть связано с более высокой распространенностью ИБС и наоборот. Также наблюдалось высокое отрицательное предсказательное значение для ИБС у пациентов без ST-депрессии на ЭКГ [102].

У пациентов с ФП может наблюдаться боль в груди, сопровождаемая изменениями сегмента ST по ишемическому типу с незначительным повышением сердечных маркеров, что имитирует симптомы ОКС. В исследовании Tsigkas et al. ST-депрессия наблюдалась у 38% пациентов с тахисистолической ФП, а у половины из них было поражение коронарных артерий при ангиографии [58]. Только 4% пациентов без депрессии ST во время тахисистолической ФП имели место положительные неинвазивные тесты на миокардиальную ишемию и поражение коронарных артерий при ангиографии [88].

В нашем исследовании был проведен анализ изменений на ЭКГ. У 64 пациентов (31,84%) из группы ОКС + ФП отсутствовали ишемические изменения на ЭКГ (имели место рубцовые изменения в миокарде, инверсия зубца Т, блокада правой или левой ножки пучка Гисса или ЭКГ оставалась интактной) против 85 пациентов (41,46%) из группы ОКС + СР.

Немаловажным, по мнению ряда авторов, в развитии ФП является локализация коронарного субстрата по данным КАГ. Вследствие окклюзии

коронарных артерий может развиваться острая ишемия миокарда предсердий и стать причиной возникновения ФП [75]. С другой стороны, во время ОКС ухудшаются гемодинамические показатели, что приводит к появлению возвратной ишемии миокарда за счёт тахисистолии желудочков. Согласно результатам исследования TACTICSTIMI-18, у 87% пациентов с нестабильной стенокардией и ИМбпST обнаруживался стеноз $\geq 50\%$ хотя бы одной крупной коронарной артерии.

В нашем исследовании 98% пациентов из группы ОКС + ФП и 99,5% пациентам из группы ОКС + СР была выполнена диагностическая КАГ. При оценке результатов КАГ пациентов, проходящих лечение в ГБУЗ НИИ_ККБ№1, значимое стенозирование коронарных артерий (для ствола ЛКА стеноз $\geq 50\%$ просвета сосуда, для остальных коронарных артерий стеноз $\geq 70\%$ просвета сосуда) достоверно чаще выявлялось в группе пациентов ОКС + СР, однако достоверной разницы в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях выявлено не было.

Распространенность лечения ОАК по-прежнему низкая и составляет 41% у пожилых пациентов с ФП, поскольку 59% пациентов не получали ОАК после первого эпизода ФП. По данным регионального регистра КРОКС, частота назначения ОАК (в случае их необходимости) составила лишь 10,9% до эпизода развития ОКС. После выписки из стационара данные препараты назначались лишь в 62,8% случаев. Остальные пациенты уходили на амбулаторный этап наблюдения с формулировкой в выписном эпикризе: «Спустя 4 недели от момента выписки из стационара выполнение фиброгастродуоденоскопического исследования с последующим определением объема антитромбоцитарной терапии».

Обращает на себя внимание факт более частого назначения ОАК после выписки из стационара с 2017 по 2020 г., но частота назначения ОАК в амбулаторных условиях практически не изменилась с течением времени. Так, если в 2017 г. 14,3% пациентов, поступивших в стационар с диагнозом ОКС, сочетающийся с ФП, получали амбулаторно ОАК, то в 2020 г. этот показатель

вырос до 28,6% (т.е. прирост лишь на 100%, что остается крайне низким для назначаемости жизнеспасающих препаратов). При выписке из стационара в 2017 г. назначались антикоагулянты в 28,6% случаях, а в 2020 г. в 85,7% (т.е. увеличение практически в 3 раза, что, однако, не является достижением целевых уровней в 100%).

Скорректированный риск ОНМК и смерти от всех причин был ниже у пациентов с ФП, получавших ОАК, по сравнению с пациентами, не получавшими ОАК. Эта тенденция была в целом одинаковой для всех ОАК. Скорректированный риск больших кровотечений был выше у пациентов с ФП, получавших ОАК, по сравнению с пациентами с ФП, не получавшими ОАК. Однако в группе, получавшей ОАК, скорректированный риск ЖКК был ниже у пациентов, получавших апиксабан, в то время как скорректированный риск внутричерепного кровоизлияния был ниже у пациентов, получавших апиксабан и дабигатран [139].

Полученные нами в процессе исследования данные показали, что доля пациентов из группы ОКС + ФП, у которых количество баллов по шкале CHA₂DS₂VASc было >1, составила 74,79% (89 пациентов). Средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc у пациентов с ФП составил $2,9 \pm 1,9$. Соответственно риск ТЭО у данных больных высокий, что соответствует полученным отдаленным результатам: у этих пациентов частота развития ишемического ОНМК спустя 6–24 месяца от момента ОКС достоверно выше ($p < 0,0001$), чем у пациентов группы ОКС + СР.

Согласно литературным данным, наиболее частым источником больших жизнеугрожающих кровотечений при любой антитромботической терапии являются верхние отделы ЖКТ [21]. Однако при анализе наших данных выявлено, что наиболее часто регистрировались подкожные кровоизлияния ($n = 23$), второй по частоте локализацией были носовые или десневые кровотечения ($n = 12$), более редко регистрировались ЖКК ($n = 5$), макрогематурия ($n = 2$), геморроидальное кровотечение ($n = 2$), однократно

зафиксировано легочное кровотечение и однократно смертельное кровоизлияние в головной мозг.

Группа больных, перенесших геморрагические осложнения, по полу и возрасту не отличалась от пациентов, переживших период наблюдения без кровотечений.

В группе ОКС + ФП геморрагические осложнения случились у 46 пациентов.

В последнее время появились сообщения о том, что большие кровотечения, развившиеся на фоне приема антикоагулянтов, являются маркером наличия онкологического процесса у пациента [40]. Проведенный нами анализ 9 пациентов с большими кровотечениями показал, что у 2 пациентов с макрогематурией был диагностирован рак мочевого пузыря, у пациента с легочным кровотечением – рак легкого и у 1 пациента из 5 с желудочно-кишечным кровотечением – рак желудка.

Рак сам по себе представляет собой риск кровотечения, который усугубляется во время антикоагулянтной терапии. Кроме того, тип опухоли, противораковое лечение и сопутствующая патология пациента связаны с тромбозом и кровотечением [94]. Низкомолекулярные гепарины были стандартным в лечении онкологических больных, так как они имеют лучшую или аналогичную эффективность и безопасность по сравнению с поддерживающей терапией антагонистами витамина К [106]. Недавние клинические исследования, сравнивающие ОАК с низкомолекулярным гепарином, включая исследования SELECT-D [139], Караваджо [11] и ADAM-VТЭ [84], последние рекомендации, выпущенные в 2020 г. Американским обществом клинической онкологии [62], подтверждают результативность прямых ОАК, таких как эдоксабан, ривароксабан и апиксабан, в качестве вариантов лечения, эквивалентных низкомолекулярным гепаринам. Тем не менее постоянно возникают опасения по поводу риска кровотечения при терапии ОАК. Кроме того, требуется большая осторожность при

использовании терапии ОАК при раке ЖКТ, особенно при локализации онкологического процесса в верхних отделах ЖКТ.

Стратификация риска и оценка риска и пользы – два важных аспекта клинической медицины [6], позволяющие выбрать правильную тактику ведения пациента. В связи с этим существует большой интерес к разработке моделей стратификации риска для определения неблагоприятных исходов у данных пациентов с целью более тщательного мониторингирования пациентов из этой группы.

Оценки риска оказывают влияние на лечение. Особенно это важно в неотложной кардиологии, когда речь идет о незамедлительном принятии решения относительно тактики ведения пациента. В настоящее время с целью оценки риска летального исхода при ОКС используются 2 шкалы: TIMI и GRACE [4]. Шкала GRACE позволяет оценить вероятность наступления летального исхода и развития ИМ на госпитальном этапе и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ лечения пациента. Шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) дает возможность определить вероятность неблагоприятных событий (повторного ИМ, смерти, повторяющейся тяжелой ишемии, требующей инвазивного вмешательства) в течение 14 дней при ОКСбпСТ. Стратификация риска по данной шкале базируется на следующих факторах риска: возраст старше 65 лет, повышенный уровень кардиоспецифических маркеров крови, наличие факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, СД, семейный анамнез ИБС, АГ), выявленный 50% и более стеноз коронарной артерии, отклонение сегмента ST на ЭКГ, прием аспирина в течение последних семи суток, два приступа стенокардии и более за последние сутки.

Однако ни одна из описанных шкал риска не учитывает наличие или отсутствие у пациента ФП, хотя данная аритмия является независимым предиктором риска неблагоприятных исходов при ОКС. Результаты данного исследования подтверждают актуальность построения стратификационной модели риска возможного наступления летального исхода у пациентов с

сочетанием ОКС и ФП с целью выявления пациентов высокого риска летального исхода и оптимизации их тактики ведения в виде продленного нахождения в условиях отделения реанимации.

Балльные шкалы риска, используемые в медицине, обладают существенным недостатком – переход от количественных шкал измерений клинических показателей больных к балльной порядковой шкале сопровождается значительной потерей информации. Так, если АД у одного больного 160, а у другого 130, а при переходе к балльной шкале они получили, например, баллы 10 и 5, тем более если одинаковый балл, то потеряна существенная информация о дифференциации их состояния в реальных единицах измерения. Однако в балльную шкалу переводится совокупность клинических показателей, поэтому потеря информации будет многократной. Тогда уместен вопрос, к чему новейшие диагностические системы, позволяющие максимально точно измерять показатели больного. Перевод значений качественных показателей в баллы также не является математически обоснованным, например, если речь идет о степени тяжести состояния больного, то легкое, среднее и тяжелое состояние можно оценить соответственно в 5, 10 и 15 баллов. Но с таким же успехом можно предложить и другие значения баллов, при этом в каждом случае будет изменяться итоговое значение баллов, а значит, и решение, принимаемое доктором, будет весьма неоднозначным. В итоге, когда переведены в баллы все клинические показатели больного, оценивается состояние не реального больного, а некоторого виртуального, имеющего мало общего с больным, оценка состояния которого осуществляется. Поэтому прогнозы, составленные при помощи шкал риска, имеют мифическую достоверность. Их применение обоснованно лишь в том случае, если показатели качественные, например, пол – мужской, женский, или в принципе невозможно их количественное измерение, например, показатели состояния больных в психиатрии. Прогнозировать состояние больных следует при помощи классификационных методов анализа данных, если возможно создание адекватных

прогностических моделей по имеющимся реальным как количественным, так и качественным клиническим показателям – предикторам прогностических моделей.

Пациенты с впервые развившейся ФП во время госпитализации отличались от других групп тем, что повышение ST-сегмента было наиболее распространенным, нестабильная стенокардия в исходе ОКС развивалась значительно реже, отсутствовал гемодинамически значимый коронарный субстрат по данным КАГ в более редких случаях, что не повлияло на госпитальную летальность и такие госпитальные осложнения, как РПС, ОЛЖН, кардиогенный шок и формирование аневризмы ЛЖ.

Также в данном исследовании мы попытались выявить частоту рецидивов эпизодов ФП в группе с впервые развившейся ФП на фоне ОКС и соответственно частоту ТЭО после выписки из стационара и целесообразность назначения продленной ОАТ этой группе пациентов. Выяснилось, что у них не наблюдалось ТЭО и рецидивов ФП, что дает основание предположить нецелесообразность назначения данным пациентам продленной антикоагулянтной терапии ввиду малой пользы и прогнозируемых высоких рисков кровотечения.

Показано, что для больных с ОКС на фоне ФП возможно построение математически обоснованных прогностических моделей, способных по реальным значениям клинических показателей достоверно предсказывать возможность летального исхода пациентов. Подобные приложения, в отличие от шкал риска, математически обоснованны и могут лечь в основу систем поддержки принятия врачебных решений.

Большая часть (52,38%) летальных исходов при сочетании ОКС и ФП приходится именно на первые сутки (11 пациентов из 21 умершего) пребывания в стационаре, 23,81% пациентов (5 чел.) умерли в промежуток времени 1–5 суток и 9,52% (2 пациента) умерли в срок более 5 дней госпитализации в стационаре.

Аритмии являются потенциально опасным для жизни осложнением инфекции COVID-19, при этом одно из исследований показало развитие аритмии у 44% госпитализированных в отделения интенсивной терапии пациентов [60]. В настоящее время механизмы воздействия COVID-19 на сердце до конца не установлены. Считается, что COVID-19 вызывает активацию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента в различных органах, которые вирус SARS-CoV-2 может использовать для проникновения внутрь клетки. Пациенты с ранее существовавшими сердечными и другими сопутствующими заболеваниями подвержены более высокой вероятности развития аритмий и неблагоприятных клинических исходов [44].

Как и любое острое воспалительное заболевание, COVID-19 может стать провоцирующим фактором дестабилизации атеросклеротической бляшки и реализации атеротромботического сценария ОКС. Кроме того, свойственные тяжелой интоксикации нарушения гемодинамики (тахикардия, гипо- или гипертония) способны выступать в качестве провоцирующего фактора развития ИМ по 2-му типу.

Не стоит забывать и о том, что кардиотоксичность на фоне инфекции или назначения противовирусной терапии, проявляющаяся соответствующими клиническими симптомами и повышением концентрации тропонинов, мозгового натрийуретического пептида, обуславливает необходимость тщательной дифференциальной диагностики вирус-индуцированного повреждения миокарда с классическим ОКС на фоне атеротромбоза.

Обращает на себя внимание публикация китайских коллег, в которой рассматривается феномен значительного повышения уровня тропонина Т у пациентов с COVID-19 без установленного анамнеза ССЗ и клинических признаков ИМ. Авторы объясняют этот эффект так называемым феноменом вирус-индуцированного повреждения миокарда, который тесно ассоциируется с повышением С-реактивного белка (фактор системного воспаления), натрий-уретических пептидов (маркеры миокардиального стресса), развитием жизнеугрожающих аритмий и острой сердечной недостаточности. Более того,

вероятность летального исхода при высоких значениях тропонина Т была повышена как у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, так и без таковой [45].

В ходе нашего исследования из числа поступивших в инфекционное отделение ГБУЗ НИИ-ККБ №1 пациентов с коронавирусной пневмонией мы выделили тех, у которых была зафиксирована ФП и развился ОКС на фоне COVID-19 или же к выявленному вначале ОКС затем присоединилась коронавирусная инфекция. Как показали полученные данные, конечная точка – госпитальная летальность – достоверно выше была реализована в группе ОКС + ФП + COVID-19. Причины госпитальной летальности в группе ОКС + ФП + COVID-19: рецидив инфаркта миокарда – у 5 пациентов, полиорганная недостаточность на фоне прогрессирования сердечной недостаточности – у 6 пациентов, сепсис и присоединившиеся вторичные бактериальные осложнения (бактериемия, бактериальная пневмония) – у 4 пациентов и прогрессирование дыхательной недостаточности с распространением вирусной пневмонии по данным КТ ОГК – у 3 пациентов.

Учитывая изложенное, можно сделать вывод о необходимости продления сроков нахождения пациентов с ОКС и ФП и высоким риском возможности наступления летального исхода в условиях реанимационного отделения и в стационаре в целом.

Анализ полученного материала позволяет сделать вывод о целесообразности с целью улучшения качества оказываемой медицинской помощи возложить диспансерное наблюдение за группой пациентов с сочетанием ОКС и ФП не на терапевтов (что актуально в настоящее время), а на кардиологов.

ВЫВОДЫ

1. Острый коронарный синдром, сочетающийся с фибрилляцией предсердий, имеет неблагоприятный как краткосрочный прогноз с госпитальной летальностью выше чем в 2,5 раза в сравнении с пациентами с синусовым ритмом ($p=0,007$), так и долгосрочный прогноз с увеличением сердечно-сосудистой смертности более, чем в 2 раза ($p=0,006$) за счёт ОНМК, повторных инфарктов миокарда и декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

2. Вид фибрилляции предсердий оказывает влияние на течение острого коронарного синдрома: впервые диагностированная фибрилляция предсердий реализует более тяжелый краткосрочный прогноз с высокой госпитальной летальностью (13% против 4% при синусовом ритме, $p<0,05$), тогда как постоянная форма нарушения ритма характеризуется наиболее неблагоприятным долгосрочным прогнозом за счёт высокой частоты геморрагических (44,4% против 24,4% при впервые диагностированном нарушении ритма, $p<0,05$) и тромбоэмболических осложнений (8,6% против 0% при впервые диагностированной аритмии, $p<0,05$).

3. Определены предикторы риска госпитальной летальности у больных с сочетанием фибрилляции предсердий и острого коронарного синдрома, на основе которых создана многофакторная прогностическая шкала.

4. Острый коронарный синдром, сочетающийся с фибрилляцией предсердий и коронавирусной инфекции COVID-19, характеризуется достоверно большей госпитальной летальностью (37,8% против 10,5% у пациентов без инфицированности COVID-19, $p<0,05$) за счет рецидивов инфаркта миокарда, полиорганной недостаточности, присоединившихся бактериальных осложнений (бактериемия, бактериальная пневмония) и прогрессирования дыхательной недостаточности.

5. Тяжелая коронавирусная инфекция с 4 степенью тяжести поражения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии,

осложненная острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, сопряжена с высокой летальностью не от сердечно-сосудистых причин (75% против 10% смертности, если коронавирусная инфекция присоединилась внутригоспитально при остром коронарном синдроме с фибрилляцией предсердий, $p < 0,05$).

6. Выявлены клинико-лабораторные показатели риска госпитальной летальности у больных острым коронарным синдромом с фибрилляцией предсердий и коронавирусной инфекцией COVID-19, на основе которых создана программа ЭВМ стратификации риска.

Практические рекомендации

1. У пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий возможно выявление высокого риска госпитального летального исхода при помощи многофакторной прогностической шкалы, основанной на клинико-лабораторных показателях.

2. Больным острым коронарным синдромом с фибрилляцией предсердий и высоким риском летального исхода рекомендуется продлить сроки нахождения в условиях реанимационного отделения и в стационаре.

3. У пациентов с острым коронарным синдромом, фибрилляцией предсердий и коронавирусной инфекцией, имеющих высокий риск летального исхода, согласно разработанной шкале, требуется более тщательное наблюдение и, в случае необходимости, своевременное усиление лечебных мероприятий, в частности, присоединение иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоидов, блокаторов интерлейкина).

Список литературы

1. 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. – Т. 26. – №7. – Режим доступа: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
2. Барбараш, О.Л. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затейщиков и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №4.
3. Бойцов, С.А. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко и др. // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 4–9.
4. Зыков, М.В. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / М.В. Зыков, О.Л. Барбараш, Д.С. Зыкова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 1. – С. 11–16.
5. Канорский, С.Г. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий / С.Г. Канорский, Ю.С. Коваленко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 7. – С. 171–177.
6. Нейронные сети STATISTICA Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. / под редакцией В.П. Боровикова. – М.: Горячая линия-Телеком, 2008. – С. 392.
7. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №11. – С. 4103.
8. Староверов, И.И. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента

СТ (ОКСПСТ) / И.И. Староверов, Р.М. Шахнович, М.Ю. Гиляров и др. // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 1. – С. 4–77.

9. Шляхто, Е.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии – как выбрать оптимальное решение? / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова, В.А. Ионин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 4801.

10. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / D.J. Kumbhani, C.P. Cannon, C.J. Beavers et al. // J. Am Coll Cardiol. – 2021. – № 77. – P. 629–658.

11. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Munoz A., Huisman M.V., Connors J.M., Cohen A., Bauersachs R., Brenner B., Torbicki A. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer // N. Engl. J. Med. – 2020. – № 382. – P. 1599–1607.

12. Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L. et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A North American Perspective-2016 Update // Circ Cardiovasc Interv. – 2016. – № 9. – P. 9.

13. Apiyasawat S., Tangcharoen T., Wisaratapong T. et al. CHA₂DS₂-VASc scores predict mortality after hospitalization for atrial fibrillation // Int J Cardiol. – 2015. – № 185. – P. 293–296.

14. Bang C.S., Joo M.K., Kim B.W., et al. The role of acid suppressants in the prevention of anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis // Gut and Liver. – 2020. – Vol. 14. – № 1. – P. 57–66.

15. Bank H., Jouven X. In, Adnet F., Thabut G., Bielinski S.J., Weston S.A., et al. Preceded by Fibrillation and death after myocardial infarction: a study of community Tr. – 2011. – Vol. 17, – №19. – P. 2094–2100.

16. Bhatla A., Mayer M.M., Adusumalli S. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmia // *Hear Rhythm Elsevier Inc.* – 2020. – Vol. 17. – P. 1439–1444.
17. Blanton R.M., Nappi A., Kimmelstiel C.D. Conversion of infarction-associated atrial fibrillation by restoration of atrial perfusion // *Clin Cardiol.* – 2010. – Vol. 33, № 12. – P. 79–81.
18. Brien S.E., Ronksley P.E., Turner B.J. et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies // *BMJ.* – 2011. – № 342. – P. 480.
19. Capodanno D., Di Maio M., Greco A. et al. Safety and Efficacy of Double Antithrombotic Therapy with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – № 9.
20. Chan Y-H., See L-C., Tu H-T. et al. Efficacy and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018.
21. Chang S.H., Chou I.J., Yeh Y.H. et al. Association between use of non-vitamin K Oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318, № 13. – P. 1250–1259.
22. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L. et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, – № 7. – P. 635–642.
23. Chen L.Y., Benditt D.G., Alonso A. Atrial fibrillation and its association with sudden cardiac death // *Circ J.* – 2014. – Vol. 78, № 11. P. 2588–2593.
24. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, № 11. – P. 1954–63.

25. Christin S. Börschel and Renate B. Schnabel The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – Myocardial infarction and heart failure: A cause for concern // *Int J. Cardiol.* – 2019. – Jul 15. № 287. – P. 162–173.
26. Conen D., Chae C.U., Glynn R.J. et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, № 30. – P. 2080–2087.
27. D'Ascenzo F., Taha S., Moretti C. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Am J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115, № 9. – P. 1185–1193.
28. Deferm S., Bertrand P.B., Churchill T.W. et al. Left atrial mechanics assessed early during hospitalization for cryptogenic stroke are associated with occult atrial fibrillation: a speckle-tracking strain echocardiography study // *J. Am Soc Echocardiogr.* – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 156–165.
29. Desai J., Kolb J. M., Weitz J. I. et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110. – № 2. – P. 205–12.
30. Dong Q, et al. FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways // *J. Cell Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – P. 19502–19510.
31. Elabbassi W., Chowdhury M.A., BranoLiska and Hatala R. Clinical Profile and Angiographic Findings among Patients with Atrial Fibrillation Presenting for Selective Coronary Angiography // *Health (NY).* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 44–50.
32. Fernando S.M., Mathew R., Hibbert B. et al. New-onset atrial fibrillation and associated outcomes and resource use among critically ill adults-a multicenter retrospective cohort study // *Crit Care.* – 2020. – № 24. – P. 15.
33. Fihn S.D., McDoneli., Martin D. et al. Risk factors for complication of chronic anticoagulation, multi-center study; Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – № 118. – P. 511–520.

34. Freedman B., Kamel H., Van Gelder I.C., Schnabel R.B. Atrial fibrillation: Villain or bystander in vascular brain injury // *Eur. Hear J. Suppl.* – 2020. – № 22. – P. 51–59.
35. Gao X., Zeng R., Liao P. et al. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and new-onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Scand J. Clin Lab Invest.* – 2016. – № 76. – P. 460–464.
36. Gargiulo G., Goette A., Tijssen J. et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials // *Eur. Heart J.* – 2019. – № 40. – P. 3757–3767.
37. Georgiopoulos G., Ntritsos G., Stamatelopoulos K. et al. The relationship between blood pressure and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study // *Eur J. Prev Cardiol.* – 2021.
38. Ghushchyan V., Nair K.V., Page R.L. et al. Indirect and direct costs of acute coronary syndromes with comorbid atrial fibrillation, heart failure, or both // *Vasc Health Risk Manag.* – 2014. – № 11. – P. 25–34.
39. Giannitsis E., Katus H.A. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes // *Nat Rev Cardiol.* – 2013. – Vol. 10, №11. – P. 623–34.
40. Gonçalves-Teixeira P., Costa T., Fragoso I. et al. Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Current Evidence and Future Perspectives. *Arq Bras Cardiol.* – 2022. – Aug. – Vol. 119, № 2. – P. 328-341.
41. Grieco F.V., Petraglia L., Conte M. et al. Cardiac visceral fat as anatomic substrate and functional trigger for the development of atrial fibrillation // *JGG.* – 2019. – № 67. – P. 213–218.
42. Grisanti L.A. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 26, № 9. – P. 1669.

43. Guenancia C., Stamboul K., Garnier F. et al. Obesity and new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a gender specific risk factor // *Int J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176, № 3. – P. 1039–1041.
44. Guglielmo M., Baggiano A., Muscogiuri G. et al. Multimodality imaging of left atrium in patients with atrial fibrillation // *J. Cardiovasc Comput Tomograph.* – 2019. – Vol. 13, № 6. – P. 340–346.
45. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMACardiol.* – 2020. – Mar 27.
46. Gupta A.K., Jneid H., Addison D. et al. Current Perspectives on Coronavirus Disease 2019 and Cardiovascular Disease: A White Paper by the JAHA Editors // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, № 12.
47. Gwyn J.C.V., Thomas M.R., Kirchhof P. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A viewpoint // *Eur Heart J. Cardiovasc Pharmacother.* – 2017. – № 3. P. 157–162.
48. Hernandez I., Zhang Y., Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120, № 10. – P. 1813–1819.
49. Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J. et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 477–485.
50. Hijazi Z., Wallentin L., Siegbahn A. et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin // *J. Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 52–61.
51. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G., Dilaveris P.E. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* – 2020. – № 2. – P. 373–498.

52. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J. et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation // *Nat Rev Cardiol.* – 2015. – Vol. 12, № 4. – P 230–243.

53. Huang J., Wu S.L., Xue Y.M. et al. Association of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores with Left Atrial Thrombus with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Single Center Based Retrospective Study in a Cohort of 2695 Chinese Subjects // *Biomed Res Int.* – 2017.

54. Hudzik B., Szkodziński J., Hawranek M. et al. CHA₂DS₂-VASc score is useful in predicting poor 12-month outcomes following myocardial infarction in diabetic patients without atrial fibrillation // *Acta Diabetol.* – 2016. – Vol. 53, № 5. – P. 807–815.

55. Jabre P., Jouven X., Adnet F. et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: community study // *The circulation of 2011.* – № 123. – P. 2094–2100.

56. Jabre P., Roger V.L., Murad M.H. et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *The circulation of 2011.* – № 123. – P. 1587–1593.

57. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130, № 23. – P. 270–271.

58. Jashari F., Ibrahim P., Nicoll R. et al. Coronary and carotid atherosclerosis: similarities and differences // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 227, № 2. – P. 193–200.

59. Jons C., Jacobsen U.G., Joergensen R.M. et al. Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: a CARISMA substudy // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 342–348.

60. Joseph A Varney, Vinh S Dong, Tiffany Tsao et al. COVID-19 and Arrhythmia: An Overview // J. Cardiol. – 2021. – Dec 1.

61. Kawai H., Watanabe E., Yamamoto M. et al. Major bleeding complications related to combined antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients 12 months after coronary artery stenting // J. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, № 3. – P. 197–202.

62. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y.Y., Arcelus J.I., Wong S.L., Balaban E.P., Flowers C.R., Francis C.W. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2020. – № 38. – P. 496–520.

63. Khan A.A., Lip G.Y.H., Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system // Eur. J. Clin. Investig. – 2019. – № 49. – P. 13174.

64. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 38. – P. 2893–2962.

65. Koene R.J., Win S., Naksuk N. et al. HAS-BLED and CHA₂DS₂-VASc scores as predictors of bleeding and thrombotic risk after continuous-flow ventricular assist device implantation // J. Card Fail. – 2014. – Vol. 20, № 11. – P. 800–807.

66. Kornej J, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: Novel methods and new insights // Circ. Res. – 2020. – № 127. – P. 4–20.

67. Кнуuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 3757.

68. Lanas-Gimeno A., Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. Expert // Opin. Drug Saf. – 2017. – Vol. 16, № 6. – P. 673–685.

69. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American

Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am Soc Echocardiogr. – 2015. – № 28. – P. 1–39.e14. 10.1016/j.echo.2014.10.003.

70. Laurent S., Chatellier G., Azizi M. et al. SPARTE Study: normalization of arterial stiffness and cardiovascular events in patients with hypertension at medium to very high risk // Hypertension. – 2021. – Vol. 78, № 4. – P. 983–995.

71. Larsson S.C., Drca N., Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – № 64. – P. 81–289.

72. Lin P-L., Huang C-C., Wu Y-J. et al. Relations between baseline burden, maximum duration, and relative reduction of atrial fibrillation: Insights from continuous monitoring in rhythm control // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P. 178–182.

73. Lin W.D., Xue Y.M., Liu F.Z. et al. Left atrial enlargement and non-paroxysmal atrial fibrillation as risk factors for left atrial thrombus/spontaneous Echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHA₂DS₂-VASc score // J. Geriatr Cardiol. – 2020. – № 17. – P. 155–159.

74. Lip G., Collet J.P., Haude M. et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: A joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) Europace. – 2019. – № 21. – P. 192–193.

75. Lippi G., Picanza A., Formentini A. et al. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation // Int J. Cardiol. – 2014. – Vol. 173, № 3. – P. 579–580.

76. Liu J., Fan M., Zhao J. et al. Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials // *Int J. Cardiol.* – 2016. – № 205. – P. 89–96.
77. Lopes R.D., Rao M., Simon D.N. et al. Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease // *Ame J. Med.* – 2016. – Vol. 129, № 6. – P. 592–599.
78. Lopes R.D., Hong H., Harskamp R.E. et al. Optimal Antithrombotic Regimens for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Network Meta-analysis // *JAMA Cardiol.* – 2020. – № 5. P. 582–589.
79. Magnussen C., Niiranen T.J., Ojeda F.M. et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts // *Circulation.* – 2017. – №136. – P. 1588–1597.
80. Markus A., Valerie S., Mira K. Promising biomarker candidates for cardioembolic stroke etiology. A brief narrative review and current opinion // *Front. Neurol.* – 2021. – № 12. – P. 1–10.
81. Martinez C., Wallenhorst C., Rietbrock S., Freedman B. Ischemic stroke and transient ischemic attack risk following vitamin k antagonist cessation in newly diagnosed atrial fibrillation: a cohort study // *J. Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, № 2.
82. Maruyama K, Yamamoto T, Aoyagi H. et al. Difference between the upper and the lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonvitamin K oral anticoagulants // *BioMed Res Int.* – 2018.
83. Masuda M., Nakatani D., Hikoso S. et al. Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era // *Circ J.* – 2016. – Jun 24. – Vol. 80, № 7. – P. 1539–1547.
84. McBane R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., Zemla T., Ashrani A., Tafur A., Perepu U., Anderson D., Gundabolu K., Kuzma C. et al. Apixaban and

dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – № 18. – P. 411–421.

85. Melenovsky V., Hwang S.J., Redfield M.M. et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 295–303.

86. Meshkat N., Austin E., Moineddin R. et al. Troponin utilization in patients presenting with atrial fibrillation/flutter to the emergency department: retrospective chart review // *Int J. Emerg Med.* – 2011. – № 4. – P. 25.

87. Metzler B., Winkler B. SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 108, № 6. – P. 1065–1071.

88. Minamino-Muta E., Kato T., Kimura T. Causes of Death in Patients with Severe Aortic Stenosis: An Observational study // *Sci Rep.* – 2017. № 7. – P. 14723.

89. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // *Med Care.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67–74.

90. Mountantonakis S.E., Saleh M., Fishbein J. et al. Atrial Fibrillation is an Independent Predictor for In-hospital Mortality in Patients Admitted with SARS-CoV-2 Infection // *Hear. Rhythm Heart Rhythm Soc.* – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 501–507.

91. Mozaffarian D. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, № 4. – P. 447–454.

92. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – № 29. – P. 277–314.

93. O'Keefe E.L., Sturgess J.E., O'Keefe J.H. et al. Prevention and treatment of atrial fibrillation via risk factor modification // *Am J. Cardiol.* – 2021. – № 160. – P. 46–52.

94. Pabinger I., van Es N., Heinze G., Posch F., Riedl J., Reitter E.M., Di Nisio M., Cesarman-Maus G., Kraaijpoel N., Zielinski C.C. et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: A development and validation study in two independent prospective cohorts // *Lancet Haematol.* – 2018. – № 5. – P. 289–298.

95. Pareek M., Bhatt D.L., Ten Berg J.M. et al. Antithrombotic strategies for preventing long-term major adverse cardiovascular events in patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention // *Expert Opin Pharmacother.* – 2017. – № 18. – P. 875–883.

96. Park S-J., Ha K.H., Kim D.J. Body mass index and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome by diabetes status: the obesity paradox in a Korean national cohort study // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – № 19. – P. 1–8.

97. Patel D.A., Lavie C.J., Gilliland Y.E. et al. Prediction of All-Cause Mortality by the Left Atrial Volume Index in Patients With Normal Left Ventricular Filling Pressure and Preserved Ejection Fraction // *Mayo Clin Proc.* – 2015. – Vol. 90, № 11. – P. 1499–1505.

98. Peltzer B., Manocha K.K., Ying X. et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19 // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 31, № 12. – P. 3077–3085.

99. Perera K.S., Pearce L.A., Sharma M. et al. Predictors of mortality in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events [ACTIVE A]) // *Am J. Cardiol.* – 2018. – № 121. – P. 584–589.

100. Perreault S, et al. Oral anticoagulant prescription trends, profile use, and determinants of adherence in patients with atrial fibrillation // *Pharmacotherapy.* – 2020. – № 40. – P. 40–54.

101. Podolecki T., Lenarczyk R., Kowalczyk J. et al. Stroke and death prediction with CHA2DS2-vasc score after myocardial infarction in patients without atrial fibrillation // *J. Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2015. – Jul. – Vol. 16, № 7. – P. 497–502.

102. Pokorney S.D., Berchuck S.I., Chiswell K. et al. Atrial branch coronary artery stenosis as a mechanism for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. – 2022. – Aug. – Vol. 19, № 8. – P. 1237-1244.

103. Proietti M. et al. Long-term relationship between atrial fibrillation, multimorbidity and oral anticoagulant drug use // *Mayo Clin. Proc.* – 2019. – № 94. – P. 2427–2436.

104. Radaelli F., Fuccio L., Paggi S., Bono C.D., Dumonceau J.M., Dentali F. What gastroenterologists should know about direct oral anticoagulants. *Digestive And Liver Disease* // Official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2020. – Vol. 52, № 10. – P. 1115–1125.

105. Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review // *J. Epidemiol Glob Health*. – 2021. – Vol. 11, № 2. P. 169–177.

106. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., Garcia D., Grosso M.A., Kakkar A.K., Kovacs M.J., Mercuri M.F. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – № 378. – P. 615–624.

107. Reinier K., Marijon E., Uy-Evanado A. et al. The association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: the relevance of heart failure // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 221–227.

108. Romiti G.F. et al. Adherence to the 'atrial fibrillation better care' pathway in patients with atrial fibrillation: impact on clinical outcomes-a systematic review and meta-analysis of 285,000 patients // *Thromb. Haemost.* – 2021.

109. Rørth R. et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction // *Circ. Heart Fail.* – 2020. – № 13.

110. Rutherford O.W., Jonasson C., Ghanima W. et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2020. – № 6. – P. 75–85.

111. Saglietto A. et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of adjusted observational studies // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2021. – № 22. – P. 439–444.

112. Schmiegelow M.D., Pedersen O.D., Kober L. et al. Incidence of atrial fibrillation in patients with either heart failure or acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a cohort study // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2011. – № 11. – P. 19.

113. Schnabel R.B., Yin X., Gona P. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 9989. – P. 154–162.

114. Schwandt A., Denkinger M., Fasching P. et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes // *J. Diabetes Complications.* – 2017. – Vol. 31, № 9. – P. 1376–1383.

115. Seko Y., Kato T., Haruna T. et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling // *Sci Rep.* – 2018. – № 8. – P. 6366.

116. Senoo K., Lip G.Y., Lane D.A. et al. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulated Patients According to the Type of Atrial Fibrillation // *AMADEUS Trial. Stroke.* – 2015. – Vol. 46, № 9. – P. 2523–2528.

117. Shawwa K., Kompotiatis P., Bobart S.A. et al. New-onset atrial fibrillation in patients with acute kidney injury on continuous renal replacement therapy // *J. Crit Care.* – 2021. – № 62. – P. 157–163.

118. Soliman E.Z., Lopez F., O'Neal W.T. et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 21. – P. 1843–1850.

119. Staerk L. et al. Protein biomarkers and risk of atrial fibrillation // *The FHS. Circ. Arrhythm Electrophysiol.* – 2020. – № 13.

120. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial // *Eur Heart J.* – 2015. – № 36. – P. 288–296.

121. Tancin Lambert A., Kong X., Ratajczak-Tretel B. et al. Biomarkers associated with atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: a pilot study from the NOR-FIB Study // *Cerebrovasc Dis Extra.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 11–20.

122. Teodorovich N., Swissa M.S., Kogan Y. et al. Atrial fibrillation and CHADS2 score as mortality predictors in young versus elderly patients undergoing coronary angiography // *J. Geriatr Cardiol.* – 2017. – Sep. – Vol. 14, № 9. P. 582–586.

123. Thind M., Holmes D.N., Badri M. et al. Embolic and Other Adverse Outcomes in Symptomatic Versus Asymptomatic Patients With Atrial Fibrillation (from the ORBIT-AF Registry) // *Am J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 122, № 10. – P. 1677–1683.

124. Topaz G., Flint N., Steinvil A., Finkelstein A., Banai S., Keren G., Shacham Y., Yankelson L. Long term prognosis of atrial fibrillation in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – № 240. – P. 228–233.

125. Tsigkas G., Kopsida G., Xanthopoulou I. et al. Diagnostic accuracy of electrocardiographic ST-segment depression in patients with rapid atrial fibrillation for the prediction of coronary artery disease // *Can J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30, № 8. – P. 920–924.

126. ui-Xiang, Li J.J., Guo L.H. et al. Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis // *Int J. Cardiol.* – 2015. – № 190. – P. 268–270.

127. Van den Bos E.J., Constantinescu A.A., van Domburg R.T. et al. Minor elevations in troponin I are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 611–617.

128. Van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W.M. et al. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy // *Circulation*. – 2019. – № 139. – P. 775–786.

129. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, № 21. – P. 1847–1858.

130. Wang M., Zeraatkar D., Obeda M. et al. Drug-drug interactions with warfarin: a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol*. – 2021. – № 87(11). – P. 4051–4100.

131. Washam J.B., Dolor R.J., Jones W.S. et al. Dual antiplatelet therapy with or without oral anticoagulation in the postdischarge management of acute coronary syndrome patients with an indication for long term anticoagulation: a systematic review // *J. Thromb Thrombolysis*. – 2014. – Vol. 38, № 3. – P. 285–298.

132. Weber M., Bazzino O., Navarro Estrada J.L. et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome // *Am Heart J*. – 2011. – Vol. 162, № 1. – P. 81–88.

133. Wengen Z., Linjuan G., Fadi L. et al. Efficacy and safety of triple versus dual antithrombotic therapy in atrial fibrillation and ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 46. – P. 81154–81166.

134. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>.

135. Wijesurendra R.S., Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation // *Heart*. – 2019. – № 105. – P. 1860–1867.

136. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the

European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur Heart J.* – 2014. – № 35. – P. 2541–2619.

137. Worme M.D., Tan M.K., Armstrong D.W. et al. Previous and New Onset Atrial Fibrillation and Associated Outcomes in Acute Coronary Syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events) // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – № 122. – P. 944–951.

138. Yoshida Y., Nakanishi K., Daimon M. et al. Association of arterial stiffness with left atrial structure and phasic function: a community-based cohort study // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, № 6. – P. 1140–1148.

139. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D) // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2018. – № 36. – P. 2017–2023.

140. Zeymer U., Annemans L., Danchin N. et al. Impact of known or new-onset atrial fibrillation on 2-year cardiovascular event rate in patients with acute coronary syndromes: Results from the prospective EPICOR Registry // *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2019. – № 8. – P. 121–129.

141. Zhang Z., Hu C., Wang R. et al. Predictive factors for new-onset atrial fibrillation in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Panminerva Med.* – 2019.

142. Zusman O., Amit G., Gilutz H., Zahger D. The significance of the new atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction // *Clin Res Cardiol.* – 2012. № 101. – P. 17–22.

Приложение А. Данные, вносимые в регистр острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю

1. Паспортные данные:

- Фамилия Имя Отчество;
- Номер и серия паспорта;
- Номер и серия СНИЛСА;
- Дата рождения и возраст;
- Пол;
- Адрес;
- Телефон.

2. Муниципальное учреждение края, куда был госпитализирован пациент с диагнозом острый коронарный синдром и фамилия, имя, отчество лечащего врача.

3. Дата госпитализации.

4. Анамнез. Общие сведения об основном заболевании (остром коронарном синдроме):

- Дата составления анамнеза;
- Дата и время возникновения симптомов заболевания;
- Место, где произошло событие;
- Время от возникновения симптомов до даты случая госпитализации (часы);
- Время от возникновения симптомов до проведения чрезкожного вмешательства на коронарных артериях (часы);
- Время от госпитализации до проведения чрезкожного вмешательства на коронарных артериях (часы);
- Дата и время вызова скорой медицинской помощи;
- Дата и время прибытия скорой медицинской помощи;
- Дата и время выезда в больницу;

- Состав бригады скорой медицинской помощи (фельдшер или врач);
- Диагноз бригады скорой медицинской помощи;
- Время госпитализации.

5. Анамнез. Ассоциированные клинические состояния:

- Наличие инфаркта миокарда в прошлом;
- Год последнего инфаркта миокарда;
- Наличие ОНМК в прошлом;
- Год последнего ОНМК;
- Было ли ранее коронарное шунтирование. Если было, то года события;
- Было ли в прошлом чрескожное вмешательство на коронарных артериях, если было, то год последнего события;
- Были ли заболевания периферических артерий;
- Был ли ранее установлен диагноз ишемической болезни сердца;
- Имеется ли сопутствующая патология почек – хроническая почечная недостаточность;
- Имеется ли сопутствующая патология – хроническая сердечная недостаточность;
- Имеется ли сопутствующая патология – хронические заболевания легких.

6. Анамнез. Факторы риска ишемической болезни сердца:

- Имеется ли сопутствующая патология – гипертоническая болезнь;
- Имеется ли сопутствующая патология – гиперхолестеринемия;
- Имеется ли сопутствующая патология – сахарный диабет;
- Семейный анамнез ишемической болезни сердца;
- Курение, если да, то стаж курения и количество пачек, выкуриваемых в день.

7. Регулярная предшествующая терапия:

- Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой форме;
- Клопидогрел;
- Другие антитромботические препараты;
- Нитраты;
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- Антагонисты рецепторов к ангиотензиногену II;
- Бетаблокаторы;
- Антагонисты кальция дигидропиридиновые;
- Антагонисты кальция недигидропиридиновые;
- Антикоагулянты;
- Статины;
- Нестатиновые липидснижающие препараты.

8. Данные объективного осмотра:

- Рост;
- Вес;
- Имеет ли место болевой синдром (или его эквивалент) за грудиной и его место локализации;
- Одышка;
- Слабость;
- Потеря сознания;
- Другие жалобы;
- Частота сердечных сокращений;
- Систолическое артериальное давление;
- Диастолическое артериальное давление;
- Класс острой сердечной недостаточности.

9. Данные электрокардиограммы:

- Дата и время выполнения электрокардиограммы;
- Ритм на электрокардиограмме;
- Локализация изменений на электрокардиограмме;

- Изменения сегмента ST-T: элевация, депрессия, без отклонения от изолинии;
- Форма комплекса QRS: Q+ или Q- инфаркт миокарда.

10. Данные эхокардиографии:

- Фракция выброса левого желудочка;
- Конечный диастолический размер левого желудочка;
- Размер левого предсердия;
- Уровень систолического давления в легочной артерии;
- Наличие структурной патологии сердца (врожденные или приобретенные пороки сердца);
- Толщина миокарда левого желудочка.

11. Лабораторные тесты. Кардиоспецифические ферменты:

- Креатинфосфокиназа при поступлении;
- Креатинфосфокиназа контроль в динамике;
- МВ-изофермент креатинфосфокиназы при поступлении;
- МВ-изофермент креатинфосфокиназы контроль в динамике;
- Уровень тропонина Т/И при поступлении;
- Уровень тропонина Т/И контроль в динамике.

12. Лабораторные тесты. Биохимический анализ:

- Общий холестерин;
- Липопротеины низкой плотности;
- Липопротеины высокой плотности;
- Мочевина;
- Креатинин;
- Аланинаминотрансфераза;
- Аспартатаминотрансфераза;
- Общий белок;
- Триглицериды;
- Глюкоза;

- Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта;
- Клиренс креатинина по формуле MDRD.

13.Лабораторные тесты. Общий анализ крови:

- Гемоглобин;
- Эритроциты;
- Тромбоциты;
- Лейкоциты;
- Лимфоциты;
- Нейтрофилы;
- Моноциты;
- Базофилы;
- Эозинофилы.

14.Оценка по шкалам риска:

- Оценка по шкале GRACE;
- Оценка по шкале Has BLED;
- Оценка по шкале CHA2DS2-VASc.

15.Лечебно-диагностические процедуры:

- Диагностическая коронарография;
- Число пораженных сосудов и какой поражен сосуд (передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, ветвь тупого края, диагональная ветвь, правая коронарная артерия, задняя нисходящая артерия, левожелудочковая ветвь правой коронарной артерии, сочетанное поражение с подробным описанием пораженных сосудов);
- Реваскуляризация методом чрескожного коронарного вмешательства с установкой стента в коронарную артерию (передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, ветвь тупого края, диагональная ветвь, правая коронарная артерия, задняя нисходящая артерия, левожелудочковая ветвь правой коронарной

артерии, двухсосудистое стентирование с подробным описанием сосудов);

- Тромболитическая терапия;
- Эффективность тромболиза;
- Реперфузия путем чрескожного коронарного вмешательства;
- Дата и время чрескожного коронарного вмешательства;
- Коронарное шунтирование;
- Дата и время проведения коронарного шунтирования.

16. Медикаментозное лечение в условиях стационара:

- Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой форме;
- Клопидогрел. Если назначался, то дата, время и какая была дана нагрузочная доза;
- Тикагрелор. Если назначался, то дата, время и какая была дана нагрузочная доза;
- Блокаторы IIb/IIIa рецепторов внутривенно;
- Бивалирудин;
- Нитраты;
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- Антагонисты рецепторов к ангиотензину II;
- Бетаблокаторы;
- Антагонисты кальция дигидропиридиновые;
- Антагонисты кальция недигидропиридиновые;
- Антикоагулянты;
- Статины;
- Нестатиновые липидснижающие препараты;
- Инотропные агенты;
- Диуретики;
- Антагонисты альдостероновых рецепторов.

17. События за время госпитализации (осложнения):

- Сердечная недостаточность;
- Инфаркт миокарда (реинфаркт);
- Кровотечение в стационаре;
- Локализация кровотечения;
- ОНМК;
- Устраненная остановка кровообращения.

18.Исход госпитализации:

- Выписка из стационара;
- Перевод в другой стационар;
- Летальный исход.

19.Рекомендации при выписке (рекомендованная медикаментозная терапия):

- Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой форме;
- Клопидогрел;
- Другие антитромботические препараты;
- Нитраты;
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- Антагонисты рецепторов к ангиотензису II;
- Бетаблокаторы;
- Антагонисты кальция дигидропиридиновые;
- Антагонисты кальция недигидропиридиновые;
- Антикоагулянты;
- Статины;
- Антагонисты альдостероновых рецепторов;
- Диуретики.

**Приложение Б. Вопросы, задаваемые пациентам в ходе
телефонных контактов (через 6, 12, 18 и 24 месяцев $\pm$ 7 дней после
выписки из стационара)**

1. В течение прошедших 6 месяцев не случилось ли конечных точек: летальный исход, инфаркт миокарда, ОНМК.
2. В течение прошедших 6 месяцев не случилось кровотечений. Если таковые случились, то из какого источника, требовалась ли госпитализация, смена терапии, отмена антикоагулянтных препаратов.
3. В течение прошедших 6 месяцев были ли госпитализации в стационар. Если были, то с каким диагнозом.
4. В течение прошедших 6 месяцев была ли смена терапии, отмена антикоагулянтной терапии. Если да, то по каким причинам и на какое время.
5. В течение прошедших 6 месяцев были ли нарушения ритма сердца по типу пароксизмов фибрилляции предсердий. Если были, то требовалась ли госпитализация, каким способом был восстановлен синусовый ритм в случае его восстановления.