

СТАРОВЕРОВА АЛЕКСАНДРА ИГОРЕВНА

**ПОКАЗАТЕЛИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ БЛИЖАЙШИЙ И
ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ
ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

3.1.20 - кардиология

3.1.15 - сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2023

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор	Панченко Елизавета Павловна
Доктор медицинских наук	Имаев Тимур Эмвярович

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович — профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Абугов Сергей Александрович — член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук Заведующий отделением рентгенохирургии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Ведущая организация: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 202__ года в __ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России по адресу: 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Больные фибрилляцией предсердий (ФП) со стенозом устья аорты (СУА) представляют собой категорию пациентов высокого тромбоэмболического и геморрагического рисков. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) стала альтернативой для пациентов с тяжелым симптоматическим СУА, которые ранее рассматривались, как неоперабельные из-за высокого хирургического риска [ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease 2021]. Частота встречаемости ФП среди больных, нуждающихся в протезировании аортального клапана, составляет 15-45% [PARTNER, 2019].

Несмотря на то, что ТИАК относится к малоинвазивным операциям, частота больших геморрагических осложнений (ГО) в раннем послеоперационном периоде составляет около 11% и сохраняется на уровне 6-12% после выписки, что обусловлено не только самим вмешательством на аорте, но и высокой степенью коморбидности данной категории больных [Sun Y. 2017].

Известно, что рутинный лабораторный контроль при терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) не требуется, тем не менее, на основании оценки специфических коагуляционных тестов было показано, что даже через 36 часов после отмены ПОАК у трети больных сохранялись терапевтические концентрации препарата [PAUSE, 2020]. Поэтому изучение клинических и лабораторных факторов, влияющих на сохранение терапевтических концентраций ПОАК перед операцией, представляется перспективным.

Несмотря на известные клинические факторы риска кровотечений, оптимальная шкала оценки ГО у больных, длительно получающих антитромботические препараты, отсутствует. Усовершенствование оценки риска периоперационных кровотечений за счет включения биомаркеров и персонализации длительности отмены ПОАК перед операцией ТИАК является крайне актуальным.

Несмотря на коррекцию порока с помощью ТИАК, прогноз у части больных остается неблагоприятным: смертность в течение года по данным разных источников составляет 11—31% [Sannino A., 2016]; [Hioki H., 2017]. Основной

контингент больных, подвергаемых ТИАК - это больные старшей возрастной группы, которые помимо порока сердца имеют набор специфических гериатрических синдромов (саркопения, мультиморбидность, когнитивные и сенсорные нарушения, высокий риск падения), повышающий риск не только сердечно-сосудистой, но и смерти от всех причин. В связи с чем поиск факторов, ассоциированных с неблагоприятным отдаленным прогнозом, несмотря на успешную коррекцию порока, является крайне актуальным.

Цель исследования: поиск новых предикторов суммарной клинической эффективности (сумма всех неблагоприятных событий, включающих геморрагические, тромботические осложнения и смерть от любых причин) в раннем послеоперационном и отдаленном периодах наблюдения у больных фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать больных фибрилляцией предсердий и критическим стенозом устья аорты, подвергаемых операции транскатетерной имплантации аортального клапана.
2. У больных ФП, принимающих ПОАК и перенесших операцию ТИАК, определить частоту, структуру возникновения периоперационных геморрагических осложнений и выявить клинико-лабораторные и хирургические предикторы их развития.
3. У пациентов ФП с целью оптимизации длительности периода отмены ПОАК, в образцах крови, взятых непосредственно перед операцией ТИАК, определить анти-Ха активность или разведенное тромбиновое время, и на их основании рассчитать остаточную концентрацию препаратов.
4. У больных ФП, принимающих ПОАК и перенесших операцию ТИАК, охарактеризовать частоту, структуру возникновения геморрагических осложнений в отдаленный период наблюдения и выявить клинико-лабораторные предикторы их развития.
5. У больных ФП, принимающих ПОАК, определить прогностическое значение показателей системы свертывания крови и фибринолиза (Д-димера и

фибриногена), а также показателей, характеризующих процессы протеолиза во внеклеточном пространстве (матриксные металлопротеиназы 2 и 9) и уровня фактора фон Виллебранда в отношении развития неблагоприятных событий.

6. На основании оценки суммарной клинической эффективности (сумма всех неблагоприятных событий, включающих геморрагические, тромботические осложнения и смерть от любых причин) выявить категорию пациентов с неблагоприятным прогнозом, несмотря на успешную коррекцию порока сердца с помощью ТИАК.

Научная новизна.

Впервые в рамках ретро-/проспективного исследования изучены клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом как в период госпитализации, так и отдаленном периоде у пациентов с ФП, подвергнутых операции ТИАК.

Определены независимые предикторы развития больших и клинически значимых кровотечений: женский пол, признаки старческой астении по шкале FRAIL, сумма баллов по шкале ORBIT и рутинное применение терапии «моста», что позволило существенно улучшить результаты хирургической коррекции порока аортального клапана.

На основании полученных результатов создана оригинальная шкала расчета риска госпитальных кровотечений у больных ФП, подвергнутых ТИАК, в которую вошли такие факторы риска, как женский пол, признаки старческой астении и анемия при поступлении в стационар. Полученная шкала показала высокую прогностическую ценность и превзошла имеющиеся валидированные шкалы (ORBIT, ATRIA, HAS-BLEED).

За время длительного наблюдения, медиана которого составила 10 месяцев, была отмечена высокая частота смерти, предикторами которой показали себя наличие старческой астении по шкале FRAIL и хронической болезни почек (ХБП) 3 и более стадии. Кроме того, в период отдаленного наблюдения была отмечена высокая частота развития как тромботических, так и геморрагических осложнений, предикторами которых явились ХБП 3 и более стадии и назначение многокомпонентной антитромботической терапии после выписки соответственно.

Практическая значимость.

Результаты нашего исследования показывают, что больные ФП и СУА характеризуются крайне высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений, что определяется старческим возрастом и высокой степенью коморбидности.

Основополагающим в профилактике периоперационных кровотечений у больных ФП во время ТИАК является отказ от рутинного применения терапии «моста», которая по нашим данным является независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений. Оценка хронической анемии и старческой астении позволяют выявить группу больных высокого геморрагического риска.

Наши результаты указывают на высокую частоту развития неблагоприятных событий после успешной операции, в структуре которых преобладали сердечно-сосудистые осложнения. Оценка признаков старческой астении с использованием скрининговых шкал у больных ФП перед проведением ТИАК должна войти в стратификацию риска, позволив выделить этих пациентов в специальную группу, требующую обязательного патронажного наблюдения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Больные ФП и СУА характеризуются пожилым и старческим возрастом, высоким тромбоэмболическим, геморрагическим риском и большим количеством сопутствующих заболеваний.

2. Большинство (66,7%) кровотечений в период госпитализации для проведения ТИАК связано с местом операционного доступа. Основопологающим в профилактике периоперационных кровотечений у больных ФП во время ТИАК является отказ от терапии «моста», которая является независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений.

3. На выживаемость больных ФП после успешной ТИАК, негативно влияют старческая астения и хроническая болезнь почек 3 и более стадии. При этом старческая астения, признаки которой были выявлены у половины больных, является также предиктором периоперационных кровотечений.

Внедрение в практику.

Основные результаты исследования внедрены в практику отделений ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается соответствием данных информации, содержащейся в первичной документации, применением правильных методов статистического анализа. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 17 мая 2023 года (протокол № 2). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Материалы диссертации были представлены на: ежегодной всероссийской научно-практической конференции "Кардиология на марше!" 61-ой сессии, 2021 г., Москва (победитель конкурса лучший постерный доклад дня), и 63-й сессии, 2023 г., Москва (II место в конкурсе молодых учёных); на конгрессе «ESC Heart Failure Congress», 2021 г. online congress, на XVI национальном конгрессе терапевтов в 2021 г., Москва, на X всероссийском съезде аритмологов в 2023 г., Москва, на национальном российском конгрессе кардиологов в 2023 г., Москва (III место в конкурсе молодых учёных).

Структура и объем диссертации. Диссертация содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, их обсуждение, а также выводы, практические рекомендации и список литературы, включивший 187 отечественных и зарубежных источников. Работа изложена на 133 страницах, содержит 13 таблиц и 27 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование отражает реальную клиническую практику ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и носило ретро-проспективный характер. Исследование проводили в рамках регистра больных, получающих пероральные

антикоагулянты, REGATTA-2, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT04347187. Всего включено 205 пациентов ФП, принимавших ПОАК, подвергнутых ТИАК. Ретроспективная когорта включала 106 пациентов, подвергнутых ТИАК в период с 2018 по 2020 гг. Проспективная когорта включила 99 пациентов, подвергнутых ТИАК в период с 2020 по 2022 гг., у которых были собраны и банкированы образцы крови непосредственно перед проведением операции. Наблюдение за пациентами предусматривало анкетирование больных по телефону (1 раз в 3-6 мес.), а также при необходимости визиты в клинику для проведения лабораторной/инструментальной диагностики. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику.

Таблица 1. — Клиническая характеристика больных.

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, <i>n</i> (%)	95/110 (46,5/53,5)
Возраст, лет, Med [ИКР 25%; 75%]	79 [73; 82]
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	187 (91,2)
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	112 (54,6)
Хроническая сердечная недостаточность, <i>n</i> (%)	163 (79,5)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	71 (34,6)
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Med, [ИКР 25%; 75%]	5,0 [5,0; 6,0]
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта <60 мл/мин, <i>n</i> (%)	96 (46,8)
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Med [ИКР 25%; 75%]	3,0 [2,0; 3,0]
Сумма баллов по шкале ORBIT, Med [ИКР 25%; 75%]	2,0 [1,0; 4,0]
Сумма баллов по шкале ATRIA, Med [ИКР 25%; 75%]	3,0 [3,0; 6,0]
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР 25%; 75%]	8,0 [6,0; 9,0]
Пациенты с признаками старческой астении по шкале FRAIL, <i>n</i> (%)	105 (51,2)
Признаки анемии по критериям ВОЗ перед ТИАК, <i>n</i> (%)	84 (41)
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии, <i>n</i> (%)	48 (23,4)

Критерии включения: В исследование включали больных ФП, получающих ПОАК, перенесших плановую ТИАК бедренным доступом.

Критерии исключения: противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также эпизод острого коронарного синдрома (ОКС) менее 1 месяца назад.

Исследование проведено в 2 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Первый этап – госпитальный период наблюдения.

Второй этап – отдаленный период наблюдения после выписки.

Конечные точки:

- **геморрагические осложнения (ГО) 2-5 типов** по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [Steg P.G., 2011]
- **тромботические осложнения**, включавшие развитие ОКС, ишемического инсульта (ИИ), венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), тромбоза периферических артерий
- **сердечно-сосудистая смерть и смерть от всех причин**

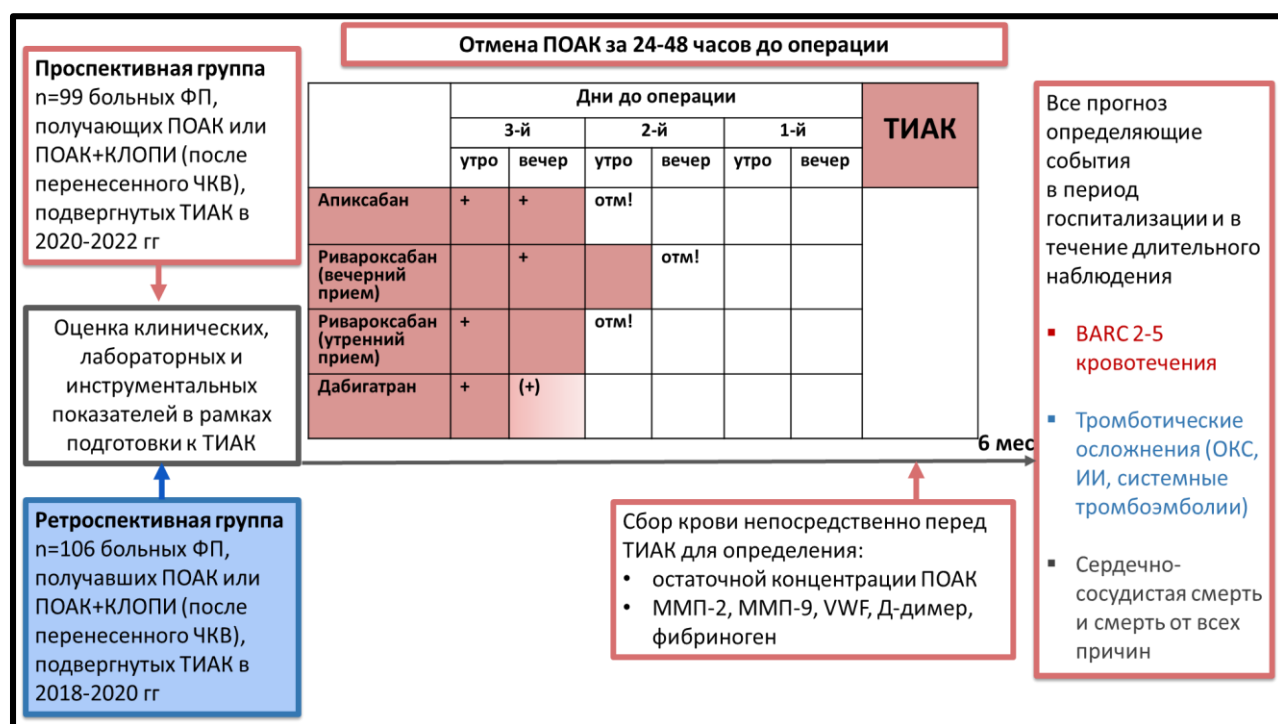


Рисунок 1. Дизайн исследования.

На этапе включения всем больным было выполнено стандартное клинко-инструментальное обследование согласно клиническим рекомендациям по лечению клапанных пороков сердца взрослых и ФП. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями. Выбор ПОАК и его дозу, а также состав антитромбоцитарной терапии (клопидогрел или ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) осуществляли лечащие врачи. Для оценки риска использовались традиционные шкалы CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED,

ORBIT, ATRIA. Всем больным рассчитывался индекс коморбидности Charlson и оценены признаки старческой астении с использованием шкалы FRAIL (<https://www.mass.gov/doc/frail-scale-screening-tool/download>).

Плановые операции ТИАК выполнялись в лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отдела сердечно-сосудистой хирургии. В проспективной когорте у 94 из 99 больных были собраны и банкированы образцы плазмы крови с целью определения остаточной концентрации ПОАК перед операцией, а также компонентов системы гемостаза, Д-димер, фибриноген, а также VWF и показателей, характеризующих процессы протеолиза во внеклеточном пространстве (ММП-2, ММП-9). Концентрации апиксабана и ривароксабана определяли по величине анти-Ха активности, дабигатрана - с помощью теста разбавленное тромбиновое время. Д-димер определяли методом иммуноферментного анализа. Фибриноген определяли методом Клауса. ММП-2 и ММП-9 определяли иммуноферментным методом. VWF – иммунотурбидиметрическим методом.

Методы статистической обработки результатов исследований. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0, MedCalc 10,0 и GraphPad Prism 8,0. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для однофакторного анализа использовали критерий χ^2 и критерий Стьюдента. Оптимальное значение, предсказывающее риск развития конечных точек, находили с помощью ROC-анализа с определением отрезного значения. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана-Мейера с использованием логарифмического рангового критерия. Для выявления признаков, определяющих конечные точки, использовали модели многофакторной бинарной логистической регрессии. Для моделирования выживаемости и выявления прогностически значимых показателей использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми признавали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 2 представлена судьба больных ФП, перенесших успешную ТИАК, в период госпитализации и после выписки.

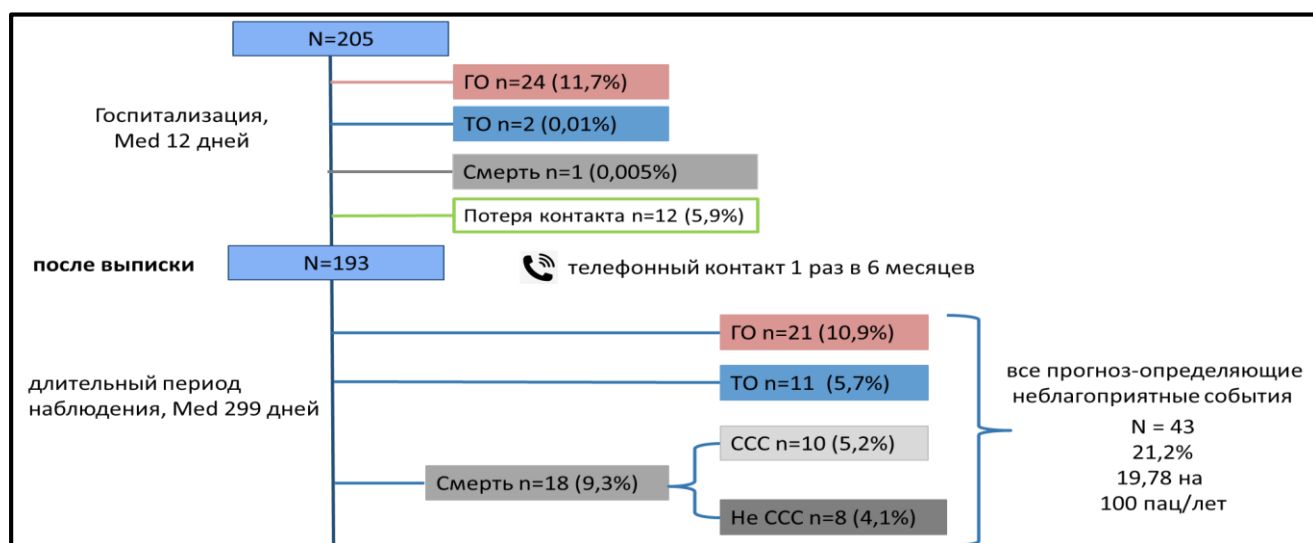


Рисунок 2. Прогноз больных ФП, перенесших успешную ТИАК.

Первый этап исследования. Госпитальный период наблюдения.

Медиана периода госпитализации составила 12 дней. В период госпитализации у 24 из 205 больных развились геморрагические осложнения, что составило 11,7%. Клинически значимые кровотечения были выявлены у 12 больных (5,9%), большие – у 11 (5,4%), 1 фатальный геморрагический инсульт (0,5%). Наиболее частой локализацией кровотечений явилось место операционного доступа (n=16; 66,7 %), что согласуется с данными крупных регистров [Sedaghat A. 2019, Nijenhuis V.J. 2020].

Мы сравнили пациентов, которым было выполнено закрытие пункционного отверстия артериального бедренного доступа с помощью специального устройства Perclose ProGlide с пациентами, которым было выполнено хирургическое ушивание. Несмотря на увеличение частоты применения ушивающего устройства Perclose ProGlide с 3,7% в период ретроспективного наблюдения (2018-2020 гг) до 25,3% в период проспективного наблюдения (2020-2022 гг), снижения частоты больших и клинически значимых кровотечений в исследуемых группах пациентов не произошло, соответственно 16,7% и 11,1%, $p=0,505$.

По данным ROC-анализа шкала HAS-BLED не показала своей значимости в отношении риска кровотечений у наших больных. С развитием BARC 2-5

кровотечений были связаны шкалы ATRIA и ORBIT с отрезными значениями соответственно: > 4 и > 3 . При этом сравнение ROC – кривых не показало преимущества какой-либо из шкал.

Построение модели пропорциональных рисков Кокса выявило, что независимыми предикторами BARC 2-5 кровотечений в период госпитализации оказались: применение терапии «моста», сумма баллов по шкале ORBIT > 3 , женский пол, признаки старческой астении по шкале FRAIL (рисунок 3). Предсказательная значимость для модели многофакторного риска: коэффициент $\chi^2=25,25$; $p < 0,0001$.

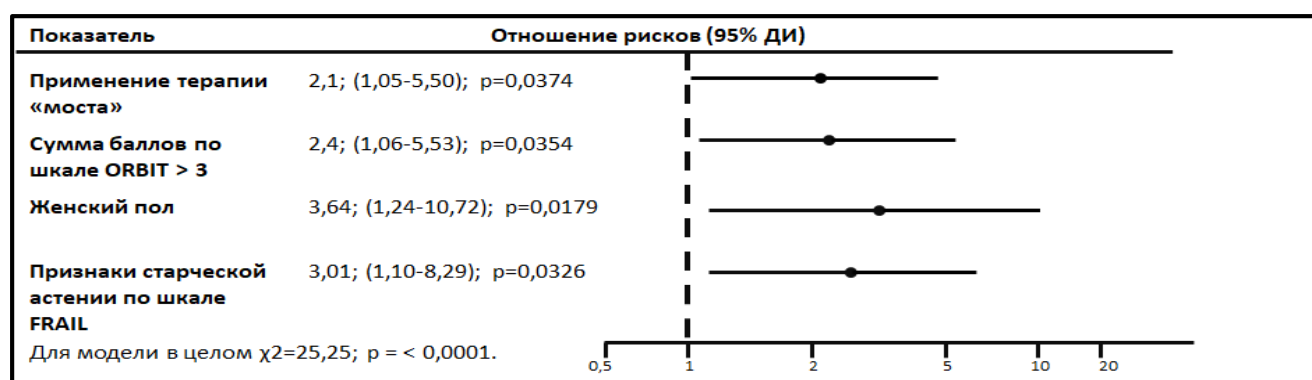


Рисунок 3. Показатели, независимо связанные с развитием BARC 2-5 кровотечений в период госпитализации у больных ФП, перенесших ТИАК (модель пропорциональных рисков Кокса).

Обновленные европейские рекомендации 2020 и 2021 гг. с самым высоким классом доказанности не рекомендуют использовать терапию моста у больных, получающих ПОАК, а основой снижения периоперационных осложнений является временная отмена ПОАК перед операцией, длительность которой определяется риском вмешательства и функцией почек больного [2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery]. Для вмешательств, связанных с высоким риском периоперационных кровотечений, отмена необходима не менее чем за 48 часов до операции (с возможным удлинением времени отмены для больного со сниженной функцией почек). Терапия «моста» при проведении таких операций показана только больным высокого тромботического риска, получающих варфарин, и имеющим высокий риск тромботических осложнений: ревматический порок и/или

механический протез, недавние тромбозмболические осложнений или крайне-высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc.

При анализе всей когорты больных с 2018 по 2022 годы было выявлено, что частота использования терапии моста при проведении ТИАК у больных ФП в нашей клинике составила 22,5%. В нашей когорте больных терапия моста явилась независимом предиктором госпитальных кровотечений, повышая риск их развития в 2,1 раза. При этом частота применения терапии «моста» снизилась с течением времени: в ретроспективном анализе частота ее применения составила 40,5%, а в проспективном фрагменте исследования — 4% .

С целью разработки оригинальной шкалы оценки риска периперационных кровотечений нами был проведен анализ немодифицируемых клинических факторов. В связи с этим в модель не вошли такие факторы как терапия моста (как абсолютно модифицируемый фактор риска) и сумма баллов по шкале ORBIT (как хорошо валидизированная шкала).

Независимыми предикторами BARC 2-5 кровотечений в период госпитализации оказались: признаки анемии по критериям ВОЗ при поступлении, старческая астения, женский пол. На основании данных логистической регрессии нами была создана оригинальная шкала расчета риска госпитальных кровотечений (таблица 2).

Таблица 2. — Шкала оценки риска госпитальных кровотечений.

Фактор	Присвоенный балл	ОШ [95% ДИ]	р
Женский пол	4,5	4,42 [1,4143 – 13,7980]	0,0106
Старческая астения по шкале FRAIL	3	3,19 [1,0980 – 9,2911]	0,0330
Анемия при поступлении	2,5	2,48 [0,9848 – 6,2437]	0,0539

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Сумма баллов по данной шкале у больных ФП, подвергнутых ТИАК, превышающая 4,5 позволяет отнести пациентов к категории высокого риска

госпитальных кровотечений, риск ГО у них повышен почти в 7 раз (ОШ 6,91,[95% ДИ] 2,27-21,03, $p=0,0007$) (рисунок 4).

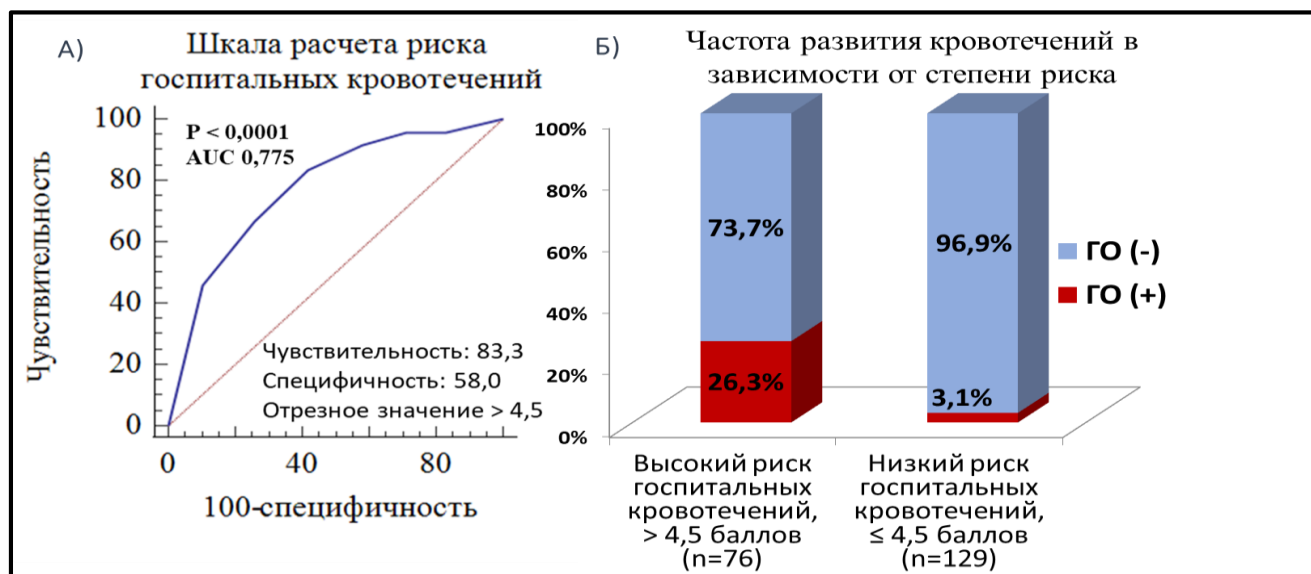


Рисунок 4. А) Диагностическая значимость шкалы расчета риска госпитальных кровотечений у больных ФП, подвергнутых ТИАК. Б) Частота развития кровотечений в зависимости от степени риска по шкале госпитальных кровотечений.

Созданная нами шкала превзошла традиционные шкалы расчета геморрагического риска (рисунок 5).

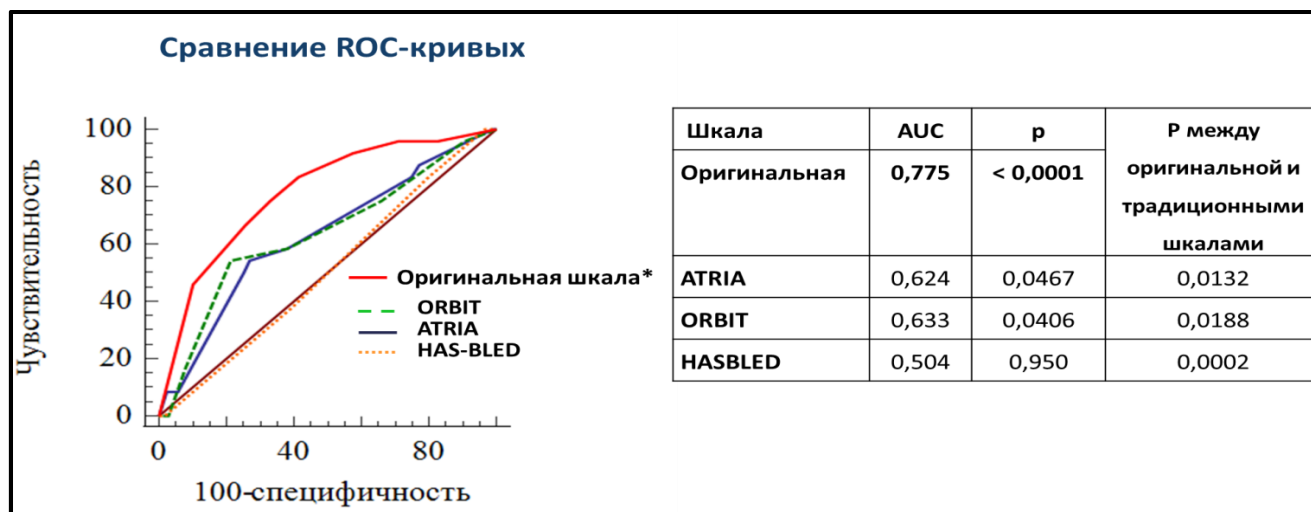


Рисунок 5. Диагностическая значимость шкал оценки риска кровотечений в отношении BARC 2-5 кровотечений. Результаты парного сравнения.

Анализ остаточных концентраций ПОАК у 94 больных показал, что уровень концентрации ПОАК был обратно связан с длительностью отмены препарата, и у каждого пятого пациента ($n=18$; 19,2%), несмотря на отмену ПОАК перед операцией

ТИАК (медиана времени отмены составила 60 часов [47,5; 72]) отмечалась концентрация более 30 нг/мл (рисунок 6). Фактором, имевшим тенденцию к влиянию на увеличение концентрации ПОАК, показало себя наличие ХБП 3 и более стадии (61,1% против 36,8%, $p = 0,0690$).

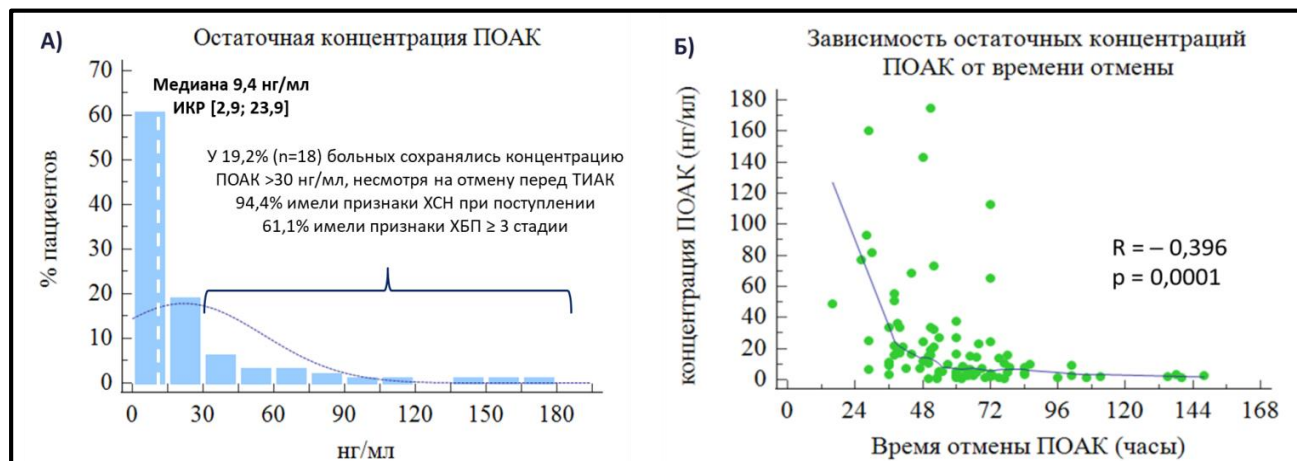


Рисунок 6. А) Концентрация ПОАК в образцах крови, взятых непосредственно перед операцией ТИАК. Б) Зависимость остаточных концентраций ПОАК от времени отмены перед операцией ТИАК.

Связи между уровнем остаточных концентраций ПОАК и развитием BARC 2-5 кровотечений и периоперационным снижением гемоглобина выявлено не было.

В недавних рекомендациях подкомитета EACTAIC [European Association of Cardiothoracic Anesthesiology and Intensive Care, 2022] группа европейских экспертов заявила, что для обеспечения безопасности периоперационного периода у большинства пациентов, получающих терапию ПОАК, должно быть учтено следующее: отмена приема ПОАК за два дня до плановой кардиохирургической операции, а для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью или с дополнительными факторами риска кровотечения необходимо определить предоперационный уровень ПОАК в плазме (концентрация ПОАК должна быть <30 нг / мл). В ситуациях, когда мониторинг уровня ПОАК в плазме невозможен, рассмотреть вопрос об увеличении периода отмены до 4-5 дней, что соответствует периоду полувыведения ПОАК.

Второй этап исследования. Отдаленный период наблюдения.

Медиана периода наблюдения за больными составила 299 дней [209, 595], за этот период времени у пациентов отмечена высокая частота развития всех прогноз-определяющих событий.

При анализе показателей системы свертывания крови (Д-димера и фибриногена), а также показателей, характеризующих процессы протеолиза во внеклеточном пространстве (ММП-2) их связи с прогнозом больных выявлено не было.

Уровень ММП-9 более 54,8 нг/мл был ассоциирован с развитием BARC 2-5 кровотечений в отдаленном периоде наблюдения (рисунок 7).

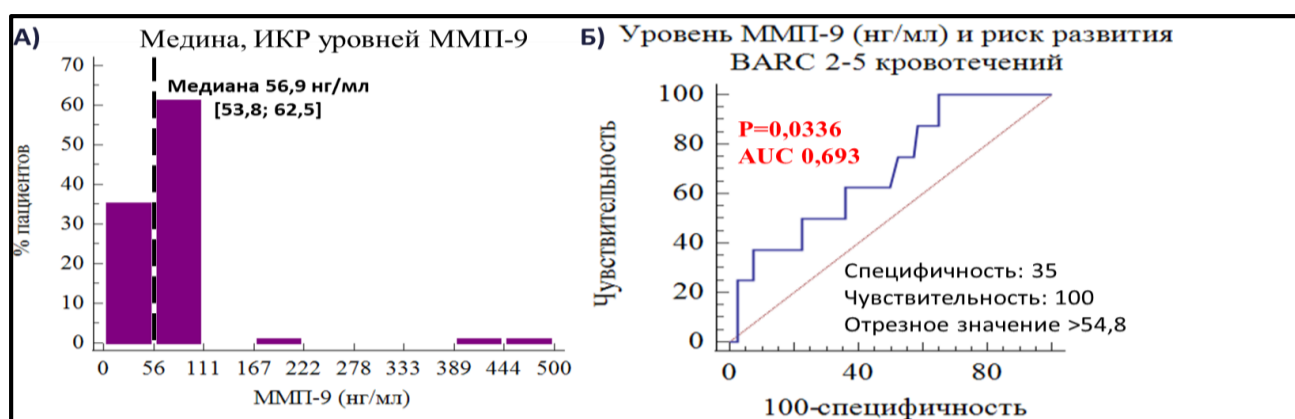


Рисунок 7. А) Медина, ИКР уровней ММП-9. Б) Диагностическая значимость уровня ММП-9 и риск развития BARC 2-5 кровотечений.

Фактор фон Виллебранда более 187% был ассоциирован с развитием смерти от всех причин в отдаленном периоде наблюдения (рисунок 8).

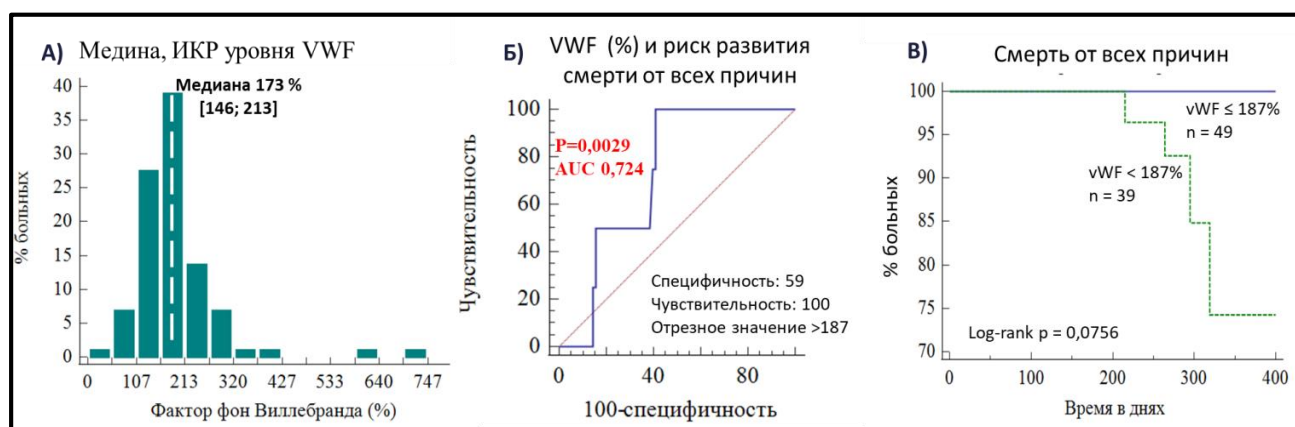


Рисунок 8. А) Медина, интерквартильный размах уровней VWF. Б) Диагностическая значимость уровня VWF и риск развития смерти от всех причин. В) Доля больных, переживших период наблюдения в зависимости от уровня VWF (Кривые Каплана-Мейера).

Частота развития кровотечений в отделенном периоде наблюдения была в два раза выше, чем тромботических осложнений (10,9% или 10,1 на 100 пац/лет против 5,7% или 5,3 на 100 пац/лет). По данным логистического регрессионного анализа шанс развития ТО повышался в 5,4 раз при наличии ХБП 3 и более стадии (ОШ=5,41, [95%ДИ] 1,13–25,91, $p=0,0348$), шанс развития ГО повышался в 3,4 раз при назначении МАТ при выписке (ОШ=3,36, [95%ДИ] 1,31–8,61, $p=0,00117$) (рисунок 9).

По данным литературы ХБП ассоциируется как с тяжестью исходного СУА [Levey A.S., 2011], тромботическими осложнениями, так и с худшими показателями смертности после ТИАК [Yamamoto M. 2013, Thomas M. 2011, Van der Velde M. 2011].

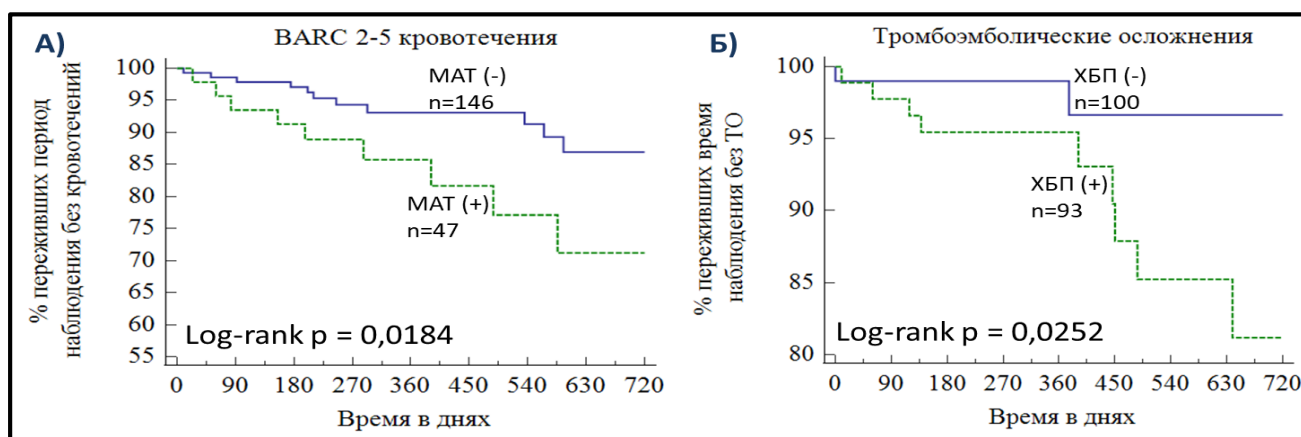


Рисунок 9. Кривые Каплана-Мейера. А) Доля больных, переживших период отдаленного наблюдения без геморрагических осложнений в зависимости от назначения многокомпонентной антитромботической терапии. Б) Доля больных, переживших отдаленный период наблюдения без тромботических осложнений в зависимости от наличия ХБП.

Всего за время наблюдения умерло 18 пациентов, что составило 8,68 на 100 пац/лет. В структуре не на много преобладала сердечно-сосудистая смерть (55,6%), на долю смерти от несердечных прчин пришлось 44,4%. Стоит отметить, что каждый пятый больной умер от кровотечения. По данным логистического регрессионного анализа клиническими предикторами смерти от всех причин оказались признаки астении по шкале FRAIL (ОШ= 16,44, [95% ДИ] 2,11–128,33, $p=0,0076$) и наличие ХБП 3 и более стадии (ОШ=9,51, [95%ДИ] 2,07–43,59, $p=0,0037$).

Независимыми предикторами летального исхода оказались: признаки старческой астении по шкале FRAIL и ХБП 3 и более стадии (рисунок 10).

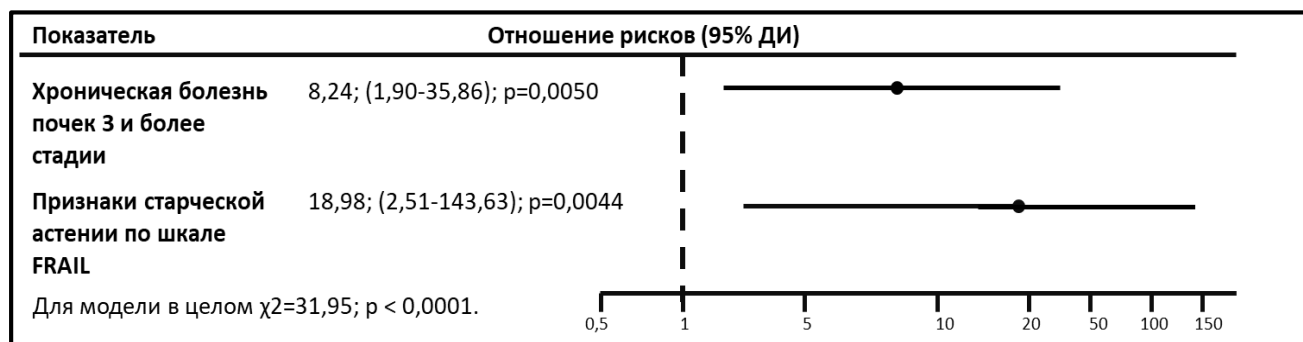


Рисунок 10. Показатели, независимо связанные с развитием смерти от всех причин при длительном наблюдении у больных ФП, перенесших ТИАК (модель пропорциональных рисков Кокса).

Учитывая значимость развития любого неблагоприятного прогноз-определяющего события у пациентов изучаемой когорты, была проанализирована суммарная конечная точка, объединившая все 43 события, развившиеся у 41 человека (у двух больных наблюдались и ТО, и кровотечения). Частота развития всех прогноз-определяющих событий составила 21,2% или 19,78 на 100 пац/лет. По данным логистической регрессии предикторами развития всех прогноз-определяющих событий явилось наличие признаков старческой астении (ОШ 2,35, [95%ДИ] 1,1 – 5,03, $p = 0,0278$), а также ХБП 3 и более и стадии (ОШ 1,92, [95%ДИ] 0,92 – 4,01, $p = 0,0829$), и ЧКВ в анамнезе (ОШ 1,89, [95%ДИ] 0,9 – 3,98, $p = 0,0950$).

На основании построения моделей пропорциональных моделей Кокса независимыми предикторами развития всех прогноз-определяющих событий показали себя: признаки старческой астении по шкале FRAIL и ХБП 3 и более стадии (рисунок 11).

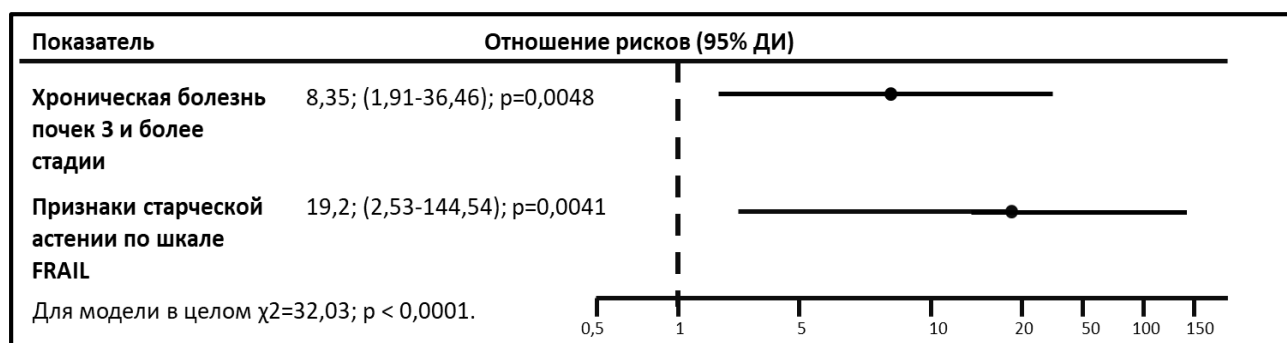


Рисунок 11. Показатели, независимо связанные с развитием всех прогноз-определяющих событий при длительном наблюдении у больных ФП, перенесших ТИАК (модель пропорциональных рисков Кокса).

Старческая астения — совокупность специфических гериатрических синдромов (саркопения, мультиморбидность, когнитивные и сенсорные нарушения, высокий риск падения), которые повышают частоту не только истинно сердечно-сосудистых осложнений, но и ухудшают так называемый функциональный статус и приводят к зависимости от посторонней помощи. Недавние исследования показали, что предоперационная хрупкость является независимым предиктором как 30-дневной, так и поздней смерти среди пациентов, перенесших ТИАК [Huang L., 2018].

Одним из принципов улучшения прогноза больных ФП, подвергаемых ТИАК, должно стать внедрение в стратификацию оценки признаков старческой астении, что позволит выделить наиболее уязвимых пациентов в специализированную группу, требующую обязательного патронажного наблюдения, включая наблюдение на дому.

ВЫВОДЫ

1. Обследованная когорта больных фибрилляцией предсердий и тяжелым/критическим стенозом устья аорты характеризуется пожилым и старческим возрастом (79 [73; 82,5] лет), высоким риском тромбоэмболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc 5 [5-6] баллов), множеством сопутствующих заболеваний (индекс Charlson 8 [6-9] баллов) и высокой распространённостью старческой астении по шкале FRAIL, встречающейся у 51,2% больных.
2. Частота больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации для проведения транскатетерной имплантации аортального клапана составила 11,7%, большинство из них (66.7%) было из места пункции бедренной артерии. Независимыми предикторами кровотечений оказались женский пол, признаки старческой астении, применение терапии «моста» и сумма баллов по шкале ORBIT ≥ 3 .
3. Несмотря на увеличение частоты применения ушивающего устройства Perclose ProGlide с 3,7 до 25,3% за период с 2018 по 2022 годы, частота больших и клинически значимых периоперационных кровотечений не зависела от способа закрытия пункционных отверстий бедренной артерии.
4. Созданная нами шкала расчёта риска госпитальных клинически значимых и больших кровотечений представлена тремя показателями: женский пол - 4,5 балла, старческая астения - 3 балла, анемия - 2,5 балла. Сумма баллов $> 4,5$ указывает на высокий риск геморрагических осложнений. Данная шкала имеет преимущество перед шкалами ATRIA, ORBIT и HAS-BLED у обследованных больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых операции транскатетерной имплантации аортального клапана.
5. Медиана длительности отмены прямых оральных антикоагулянтов перед операцией транскатетерной имплантации аортального клапана составила 60 [47,5-72] часов, у 19,2% пациентов ФП концентрация ПОАК превышала 30 нг/пкл, что ассоциировалось с наличием хронической болезни почек 3 и более стадии. Связи концентрации ПОАК с частотой периоперационных кровотечений выявлено не было.

6. У больных ФП и перенесенной операцией транскатетерной имплантации аортального клапана в отдаленном послеоперационном периоде самым частым прогноз-определяющим событием были большие и клинически значимые кровотечения (10,13 на 100 пац/лет). Каждое пятое (19%) кровотечение было фатальным.
7. Клиническим предиктором кровотечений у пациентов с ФП, переживших операцию ТИАК в отдаленном послеоперационном периоде показало себя применение многокомпонентной антитромботической терапии. Уровень ММП-9, превышающий 54,8 нг/мл со 100% чувствительностью и 35% специфичностью продемонстрировал связь с риском кровотечений.
8. У пациентов с ФП и перенесенной операцией транскатетерной имплантации аортального клапана в отдаленном послеоперационном периоде частота тромбэмболических осложнений составила 5,3 на 100 пац/лет. Наличие хронической болезни почек 3 и более стадии повышало шанс развития тромбэмболических осложнений в 5,4 раза.
9. У больных ФП и перенесенной операцией транскатетерной имплантации аортального клапана в отдаленном послеоперационном периоде частота смерти от всех причин составила 8,68 на 100 пац/лет. Независимыми предикторами смерти оказались старческая астения по шкале FRAIL и хроническая болезнь почек 3 и более стадии. Уровень фактора фон Виллебранда превышающий 187 % продемонстрировал связь с риском смерти от всех причин (100% чувствительность, 59,5% специфичность).
10. У пациентов с ФП и стенозом устья аорты в отдаленном послеоперационном периоде после операции транскатетерной имплантации аортального клапана суммарная частота всех прогноз-определяющих событий составила 19,78 на 100 пац/лет. Предикторами прогноз-определяющих событий оказались признаки старческой астении по шкале FRAIL и хроническая болезнь почек 3 и более стадии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует отказаться от рутинного применения терапии «моста», заключающейся в назначении низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта, при предоперационной подготовке к операции транскатетерной имплантации аортального клапана у больных ФП.
2. У больных ФП, подвергаемых операции ТИАК, с целью выявления пациентов с высоким периоперационным геморрагическим риском необходимо оценить наличие признаков хронической анемии (по шкале ВОЗ) и старческой астении (по шкале FRAIL).
3. В связи с высоким риском смерти от всех причин больных ФП, переживших операцию ТИАК и имеющих признаки старческой астении, целесообразно выделить в особую группу, нуждающуюся в патронажном наблюдении на амбулаторном этапе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения	ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана
ГО – геморрагические осложнения	ТО – тромботические осложнения
ДИ – доверительный интервал	ФП – фибрилляция предсердий
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ХБП – хроническая болезнь почек
ИИ – ишемический инсульт	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ИКР – интерквартильный размах	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
МАТ – многокомпонетная анти тромботическая терапия	BARC – Bleeding Academic Research Consortium – академическое сообщество по кровотечениям
ММП – матриксные металлопротеиназы	Med – медиана
ОКС – острый коронарный синдром	PARTNER – Placement of Aortic Transcatheter Valva Trail
ОШ – отношение шансов	PAUSE – Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты	Receiving a Direct Oral Anticoagulant
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	REGATTA-2 – REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2
ССО – сердечно-сосудистые осложнения	VWF – фактор фон Виллебранда
СУА – стеноз устья аорты	

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Миронова А.И. Антитромботическая терапия у больных, нуждающихся в транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, М.И. Макеев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // Кардиологический вестник. — 2021. — Т. 16. — №3. — С. 7—14.
2. Миронова А.И. Предикторы развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // Кардиологический вестник. — 2022. — Т. 17. — №2. — С. 65—72.
3. Миронова А.И. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Атеротромбоз. 2022. — Т. 12. — №1. — С. 20—28.
4. Староверова А.И. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. 2022. — Т. 17. — №4. — С. 46— 54.
5. Староверова А.И. Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Атеротромбоз. 2023. — Т 13. — №1. — С. 46— 57
6. Кропачева Е.С. Предикторы развития больших геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, длительно получающих терапию варфарином / Е.С. Кропачева А.И. Староверова, О.А. Землянская, О.В. Морева, Е.П. Панченко // Тезисы ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 60-ой сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (9-11 сентября 2020 г.) / Кардиологический вестник, специальный выпуск. — 2020. — С. 37.
7. Миронова А.И. Предикторы развития геморрагических осложнений в ранний и поздний постоперационный период у больных фибрилляцией предсердий,

подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, М.И. Макеев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // Тезисы ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 61-ой сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (7-9 сентября 2021 г.) / Кардиологический вестник, специальный выпуск. — 2021. — С. 102.

8. Mironova A.I. Predictors of bleeding complications during hospitalization in patients with atrial fibrillation who underwent transcatheter aortic valve replacement / A.I. Mironova, E.S. Kropacheva, A.E. Komlev, T.E. Imaev, E.P. Panchenko // European Journal of Heart Failure. — 2021 — V. 23 — Suppl. S2. — P. 264.

9. Миронова А.И. Возобновление пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий после развития больших и клинически значимых кровотечений (на основании двадцатилетнего проспективного наблюдения) / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, О.А. Землянская, Е.П. Панченко // Тезисы конференции Российского национального конгресса кардиологов (21-23 октября 2021 г.). — 2021. — С 55.

10. Миронова А.И. Высокая степень коморбидности – предиктор неблагоприятного прогноза у больных фибрилляцией предсердий, переживших операцию транскатетерной имплантации аортального клапана. / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, М.И. Макеев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // Тезисы ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 62-ой сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (7-9 июня 2022 г.) / Кардиологический вестник, специальный выпуск. — 2022. — С. 104.

11. Миронова А.И. Влияние нарушения функции почек на развитие прогноз определяющих событий у больных фибрилляцией предсердий в отдаленный период после операции транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, М.И. Макеев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // Тезисы форума молодых кардиологов (13-14 мая 2022 г.) / Российский кардиологический журнал, дополнительный выпуск. — 2022 — Т. 27 — S7. — С. 26-27.