

*На правах рукописи*



**Кучина Анна Юрьевна**

**Фибрилляция предсердий у больных пожилого и очень пожилого возраста**

3.1.20. Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Новикова Нина Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Явелов Игорь Семенович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель отдела

**Комаров Андрей Леонидович** – доктор медицинских наук, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, отдел клинических проблем атеротромбоза, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «08» ноября 2022 года в 10.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, улица Трубецкая д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность темы исследования

В развитых странах сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти и инвалидизации взрослого населения. Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная наджелудочковая устойчивая аритмия у взрослого населения. В сентябре 2020 года на конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены обновлённые рекомендации по диагностике и лечению ФП [Рекомендации европейского общества кардиологов, 2020]. Европейские эксперты отмечают, что ФП ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью и является тяжелым бременем, как для пациентов, так и для экономики здравоохранения, тема диагностики и лечения ФП остаётся актуальной и по сей день [Benjamin E.J., 2019].

Распространённость ФП достаточно низкая в возрасте до 50 лет, но она увеличивается с возрастом. Европейский регистр ФП (EORP-AF), который включает 250 медицинских центров из 27 стран Европы и более 11000 пациентов за 3 года, показал, что каждый 3-й больной ФП – это житель в возрасте 75 лет и старше, а пациенты старше 65 лет составили 63,7% общего числа включенных в регистр [Boriani G, 2018; Proietti M, 2017].

ФП повышает риск развития ишемического инсульта (ИИ) в 5 раз [Andersson T, 2013; Mozaffarian D, 2016]. Внутрисердечный тромбоз в ушке левого предсердия — частая причина эмболии мозговых сосудов; кардиоэмболия является причиной 14—30% всех случаев ИИ [Arboix A, 2010], которая в свою очередь в большинстве случаев возникает на фоне ФП.

При этом в большинстве эпидемиологических исследований ФП старческий возраст являлся критерием исключения, поэтому знаний о течении ФП у пациентов старческого возраста по-прежнему недостаточно.

Остаётся много спорных вопросов: какая тактика ведения у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП более эффективна и безопасна – контроль сердечного ритма или контроль частоты сердечных сокращений. По данным некоторых исследований стратегия контроля синусового ритма не превосходила стратегию контроля частоты сердечных сокращений. Однако, ряд работ указывал на то, что раннее восстановление синусового ритма и его длительное сохранение сопровождалось улучшением качества жизни и вело к снижению смертности больных с ФП.

Назначение антиаритмических препаратов у пациентов тоже вызывает значительное количество споров и дискуссий. В связи с высоким риском развития побочных эффектов при использовании амиодарона, применение амиодарона лицам пожилого и старческого возраста

возраста не рекомендовано. Однако, для фармакологической кардиоверсии при ФП у пожилых лиц амиодарон рассматривают в качестве самого безопасного препарата.

Также недостаточно изучено влияние дигоксина на смертность у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП. Данные в этой области противоречивы.

### **Степень разработанности темы**

Нами было проведено наблюдение за 234 пациентами с ФП неклапанной этиологии, из них 203 человека были пациенты пожилого и старческого возраста, группа пациентов младше 60 лет использовалась как группа сравнения. Практические рекомендации и выводы, указанные в диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений. Проводимое наблюдательное исследование пациентов с неклапанной ФП соответствует целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

### **Цель исследования**

Оценить особенности течения, ведения и факторы риска, влияющие на летальность у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста в реальной клинической практике.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространённость коморбидных заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий 60-74 лет и в группе пациентов 75 лет и старше и оценить их влияние на летальность;
2. Изучить тактику ведения пациентов (контроль ритма/контроль ЧСС) у больных с фибрилляцией предсердий 60-74 лет и у больных 75 лет и старше в условиях стационара и определить влияние тактики на летальность в этих группах пациентов.
3. Изучить частоту неназначения антикоагулянтной терапии и частоту назначения необоснованно заниженных доз антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий 60-74 лет и у больных 75 лет и старше в реальной клинической практике и оценить влияние назначения антикоагулянтной терапии на летальность.
4. Оценить влияние различных факторов на летальность у пациентов 60-74 лет и у пациентов 75 лет и старше, выявить независимые предикторы смерти в этих подгруппах пациентов.
5. Оценить прогностическую ценность различных способов «машинного обучения» в прогнозировании различных исходов у пациентов с неклапанной ФП.

### **Научная новизна**

В доступных литературных источниках нами не обнаружено информации об оценке и структуре различных факторов (факторы риска, сопутствующие заболевания, проводимая терапия) и их влиянии на летальность у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста. Впервые в Российской Федерации в результате трёхлетнего наблюдения в рамках нашего исследования у больных с ФП 60-74 лет и 75 лет и старше изучены тактика лечения, факторы

риска сердечно-сосудистых осложнений, влияющие на летальность в изученной популяции. Также впервые на данной популяции были применены методы машинного обучения для оценки прогноза и выявлены наиболее прогностически ценные методы машинного обучения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Наше исследование больных с неклапанной ФП 60-74 лет и 75 лет и старше позволило выявить особенности течения ФП у данных возрастных групп и сопоставить их с данными других исследований и регистров. В нашем исследовании выявлено влияние различных маркёров на летальность у пациентов с ФП 60-74 лет и 75 лет и старше, включая роль терапии. Определены независимые предикторы смерти у пациентов 60-74 лет и 75 лет и старше с ФП неклапанной этиологии. Также были оценены возможности различных методов «машинного обучения» в прогнозировании исходов и осложнений у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста.

### **Методология и методы исследования**

Наше исследование является открытым нерандомизированным неинтервенционным ретроспективным. В ходе работы были использованы: теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка данных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Из сопутствующих заболеваний у больных 75 лет и старше статистически значимо чаще встречались ХСН и ХБП 4 стадии. Наличие ХБП 4 стадии у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в 6,7 раз. Наличие ХСН 4 ФК по NYHA у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в 14,3 раз.
2. Как у пациентов 60-74 лет, так и у пациентов 75 лет и старше в условиях стационара преобладала тактика ведения в виде контроля синусового ритма. Из антиаритмических препаратов в группе пациентов 75 лет и старше умершие пациенты статистически значимо чаще принимали дигоксин, что увеличивало шанс возникновения летального исхода в 5,52 раза.
3. В группе пациентов 75 лет и старше летальность была статистически значимо ниже при приеме любого антикоагулянтного препарата, приём любых антикоагулянтных препаратов снижал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 3,85 раз. Но именно в этой группе необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов пациенты принимали чаще всего.
4. Независимыми предикторами смерти в группе пациентов 75 лет и старше стали: возраст, мужской пол, перенесенный ранее ОИМ, прием дигоксина после выписки и наличие ХСН IV ФК. В группе пациентов 60-74 лет независимые предикторы смерти не выявлены.

5. Среди методов машинного обучения самыми эффективными для прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП стали следующие методы: модель линейного дискриминантного анализа, сложная нейросеть и метод опорных векторов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Все полученные диссертантом данные достоверны, базируются на большом объеме клинического материала. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Также была проведена проверка первичной документации (база данных, результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов, копии выписок из историй болезней). Апробация диссертации была проведена 27 мая 2022 года на научно-методическом заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Материалы диссертации были доложены на II межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (2016, Ульяновск), на VI международном форуме кардиологов и терапевтов (2017, Москва), на Форуме антикоагулянтной терапии (2018, Москва).

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования. Подбор больных, динамическое наблюдение за ними также проводилось автором. Статистическая обработка, анализ и обобщении полученных результатов были выполнены автором. Посредством публикации результатов исследования в научных журналах и при помощи выступлений на конференциях по теме диссертации результаты исследования были донесены до медицинского сообщества.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования используются в клинике кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Университетская клиническая больница №1).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20. Кардиология (14.01.05-Кардиология) Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 7, 12, 14, 15.

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 1 статья в иных изданиях.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, способы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП, обсуждения), ограничения анализа, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы.

Написана диссертация на русском языке в объеме 117 страниц, иллюстрирована 41 таблицами и 8 рисунками. В списке литературы указано 132 источник: 8 отечественных и 124 иностранных.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы**

На базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) было проведено ретроспективное исследование пациентов с ФП неклапанной этиологии. Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Было проанализировано около 500 историй болезней в период с августа 2015 по апрель 2016 гг. Из них было отобрано 234 пациента с неклапанной ФП. Диагноз ФП устанавливался по данным ЭКГ (длительность пароксизма от 30 секунд) или на основании данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (наличие пароксизмов ФП при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру). Обследование и лечение больных проводилось на основании действующих медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи при ФП. Критерии включения: пол мужской или женский, возраст для группы сравнения - старше 40 лет, старше 64 лет - для двух других групп, наличие неклапанной ФП. Критерии невключения пациентов в исследование: психические нарушения, препятствующие проведению исследования, гипертиреоз. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты в зависимости от возраста были разделены на группы: 1 группа - группа сравнения (пациенты до 60 лет), 2 группа - пациенты от 60 лет до 74 лет и 3 группа – пациенты 75 лет и старше, в том числе она включала 8 долгожителей.

Исследование включало в себя анализ историй болезни, а именно анамнеза пациентов и стационарного этапа. Проводился анализ демографических данных, оценка наличия

сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, также оценка данных результатов лабораторно-инструментальных исследований. Демографические характеристики включали в себя возраст и пол. Факторы риска включали в себя курение, наличие ожирения с расчётом индекса массы тела (ИМТ), определение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), наличие АГ, СД 2 типа.

Проводилась оценка сопутствующей патологии: стенокардии напряжения, ПИКС, чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в анамнезе или аорто-коронарного шунтирования (АКШ), ИИ или ТИА в анамнезе. Был посчитан индекс коморбидности Charlson. В том числе было проведено исследование распространённости ХБП у больных пожилого и старческого возраста, определялась скорость клубочковой по формуле СКД-EPI. Оценка риска развития ТЭО проводилась по шкале CHA2DS2-VASc, оценка риска развития кровотечений - по шкале HASBLED. Проводился анализ антикоагулянтной и антиаритмической терапии на догоспитальном этапе и при выписке. Была проанализирована частота использования в реальной клинической практике различной тактики ведения пациентов: контроль синусового ритма и контроль ЧСС. У каждого пациента было посчитано количество назначенных препаратов при выписке для оценки степени полипрагмазии.

Не ранее чем через 2 года после выписки из стационара был установлен жизненный статус пациентов. Проводился сбор информации о наличии ССС и отдалённых исходов за период наблюдения при телефонном контакте с пациентом или с его родственниками (в случае смерти пациента). Регистрировалась информация о принимаемой на данный момент терапии, проводилась оценка возникновения тромбозов и тромбоэмболических событий в виде ОНМК, кровотечений. Медиана наблюдения за пациентами составила 2,9 лет. Все данные вносились в электронную базу данных. Далее было определено влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, наличия сопутствующих заболеваний на летальность. Также оценивалось влияние проводимой терапии на летальность.

База данных в документе Microsoft Excel содержала информацию о диагнозе, анамнезе, наличии сопутствующих заболеваний, данные лабораторно-инструментальных исследований, лекарственной терапии при выписке из стационара и на этапе повторного контакта с пациентом. Также она включала информацию о заключительном диагнозе в случае смерти пациента.

Статистическая обработка проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Office 2021 для работы с электронными таблицами и IBM SPSS Statistics v.27. Характер распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения количественные данные представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартными отклонениями (SD), 95% доверительным



интервалом (95% ДИ). При ненормальном распределении количественные данные представлены при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Для представления качественных признаков использовались показатели в виде долей (%) с указанием абсолютных величин. Сравнение групп проводилось на основании t-критерия Стьюдента (Student's t-test) и дисперсионного анализа ANOVA для нормально распределенных признаков. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение групп с использованием апостериорного критерия Шеффе (Scheffe). Критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса использовались при сравнении групп с ненормальным распределением признаков. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение выборок с использованием апостериорного критерия Бонферрони (Bonferroni). Также использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона (Pearson's chi-squared test) (где применим) и точный теста Фишера для категориальных и качественных признаков. Сравнение качественных данных 3х независимых групп проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона (Pearson's chi-squared test). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение выборок при помощи апостериорного критерия Бенджамини-Хохберга. Поиск факторов, значимо влияющих на вероятность наступления летального исхода проведен с помощью бинарной логистической регрессии. Для определения влияния различных факторов на вероятность наступления летального исхода использовался показатель отношения шансов/odds ratio (ОШ/OR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Если 95% ДИ для ОШ включал 1, то различия между группами по изучаемому признаку считались статистически не значимыми. Затем значимые факторы включены в многомерную модель для выполнения многофакторной регрессионной модели. Отбор независимых переменных для построения производился методом пошагового отбора с использованием статистики Вальда (Wald's test). Оценкой качества логистической регрессии является показатель Найджелкерка. Качество и сбалансированность моделей были оценены с помощью ROC-анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 234 пациента. Доля мужчин и женщин составила по 50%. Медиана возраста 72 года (65; 79). В Таблице 1 указаны характеристики больных с ФП, которые имели статистически значимые различия.

Таблица 1 - Клинико-демографические характеристики больных с ФП

Признак	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
Демографические данные				
Средний возраст	54 (52;57)	68 (65;71)	80 (78;85)	
Пол	Муж 25 (80,6%) Жен 6 (19,4%)	Муж 44 (44,0%) Жен 56 (56,0%)	Муж 48 (46,6%) Жен 55 (53,4%)	p=0,0008 p <sub>12</sub> =0,001 p <sub>13</sub> =0,001
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний				
Курение	8 человек (25,8%)	14 человек (14,0%)	5 человек (4,9%)	p=0,003 p <sub>13</sub> =0,002 p <sub>23</sub> =0,038
АГ	21 человек (67,7%)	97 человек (97,0%)	99 человек (96,1%)	p<0,001 p <sub>13</sub> <0,001 p <sub>12</sub> <0,001
Ожирение	25 (86,2%)	81 (87,1%)	63 (64,9%)	p<0,001 p <sub>23</sub> =0,001
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	29,98 (27,28;33,14)	30,12 (27,44;33,98)	27,28 (24,54;31,25)	p=0,001 p <sub>23</sub> =0,01 p <sub>12</sub> =1,000 p <sub>13</sub> =0,107
Сердечно-сосудистые заболевания				
ХСН	12 (38,7%)	31 (31,0%)	53 (51,5%)	p=0,006 p <sub>23</sub> =0,004
Индекс коморбидности Charlson	2,0 (1,0; 3,0)	4,0 (3,0; 6,0)	6,0 (5,0; 7,5)	p<0,001 p <sub>12</sub> <0,001 p <sub>23</sub> <0,001 p <sub>13</sub> <0,001

Продолжение Таблицы 1

Риски возникновения тромбэмболических осложнений и кровотечений				
Шкала CHA2DS2Vasc (баллы)	2 (1;2,5)	4 (2,75;5)	5 (4;6)	p<0,001 p <sub>12</sub> <0,001 p <sub>23</sub> <0,001 p <sub>13</sub> <0,001
Шкала HASBLED (баллы)	1 (0;1)	2 (1;2)	2 (2;3)	p<0,001 p <sub>12</sub> <0,001 p <sub>23</sub> <0,001 p <sub>13</sub> <0,001
Эхокардиографические показатели				
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	84,92 (77,79;95,52)	87,37 (80,55;95,72)	95,12 (88,11;104,5)	p<0,001 p <sub>23</sub> =0,032 p <sub>13</sub> =0,025
Индексированный Объём ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	40,1 (32,97;48,1)	41,68 (35,65; 52,56)	49,54 (40,66;62,43)	p=0,001 p <sub>23</sub> =0,001 p <sub>13</sub> =0,005
ФВ (%)	57 (35;63)	60 (55;64,5)	58 (51;62)	p=0,111

Первое достоверное различие, которое мы видим в таблице 1 – это различие по полу. В группе сравнения преобладали больные с ФП мужского пола, они составили 80,6% группы, при этом в возрастных группах 60-74 лет и 75 лет и старше преобладали женщины.

Из основных факторов риска ССЗ статистически значимые различия отмечены по курению. Доля курильщиков была больше в группе сравнения. А повышение артериального давления в этой группе пациентов встречалось статистически значимо реже. Также статистически значимые различия были выявлены в распространённости ожирения. В группе пациентов 75 лет и старше ожирение встречалось статистически значимо реже (64,9%), медиана ИМТ в этой подгруппе пациентов составила 27,28 кг/м<sup>2</sup> (24,54;31,25), в то время как в группе пациентов 60-75 лет медиана ИМТ составила 30,12 кг/м<sup>2</sup> (27,44;33,98), ожирение встречалось в 87,1% случаев. Также, в группе сравнения была выявлена тенденция к более высокому уровню холестерина, липопротеидов низкой плотности. В остальных факторах риска ССЗ статистически значимых различий выявлено не было.

Из сопутствующих заболеваний статистически значимые различия были выявлены во встречаемости ХСН. Признаки ХСН статистически значимо чаще встречались у пациентов 75 лет и старше (51,5%), в то время как у пациентов 60-74 лет ХСН встречалась в 31% случаев.

Частота ИИ или ТИА у пациентов с ФП в различных возрастных группах статистически значимо не различались.

С возрастом статистически значимо увеличивается как риск возникновения ТЭО, так и риск возникновения кровотечений. Если у пациентов в группе сравнения с ФП риск возникновения ТЭО составил в среднем 2 балла (1;2,5), то у пациентов 75 лет и старше он составил в среднем 5 (4;6) баллов по шкале CHA2DS2Vasc. Риск возникновения кровотечений по шкале HASBLED у пациентов в группе сравнения в среднем составил 1 балл (0;1), в то время как у пациентов старше 75 лет он составил 2 балла (2;3).

В основных эхокардиографических показателях статистически значимые различия были выявлены в индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и в индексированном объёме ЛП. В зависимости от возраста наблюдалось увеличение ИММЛЖ и индексированного показателя объёма левого предсердия (таблица 1). У пациентов 75 лет и старше индексированный объём ЛП составил 49,54 мл/м<sup>2</sup> (40,66;62,43), в то время как у пациентов в группе сравнения он составил всего 40,1 мл/м<sup>2</sup> (32,97;48,1).

Также статистически значимые различия были выявлены по индексу коморбидности Charlson, пациенты 75 лет и старше имели больше сопутствующих заболеваний, индекс Charlson у этих пациентов в среднем был равен 6,0 (5,0; 7,5), в то время как у пациентов группы сравнения он был равен 2,0 (1,0; 3,0), ( $p<0,001$ ).

Данные по выявлению ХБП у пациентов с ФП в различных возрастных группах приводятся в Таблице 2.

Таблица 2 - Показатели почечной функции в различных возрастных группах

Признак	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	P
Хроническая болезнь почек (ХБП)				
СКФ по формуле СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	69 (57,3;81)	65 (54;72,5)	52 (42;65)	$p<0,001$ $p_{23}=0,002$ $p_{13}<0,001$
ХБП 3А	8 (25,8%)	25 (25,0%)	35 (34,0%)	$p=0,308$
ХБП 3Б	2 (6,5%)	11 (11,0%)	20 (19,4%)	$p=0,129$
ХБП 4	0	2 (2,0%)	11 (10,7%)	$p=0,019$ $p_{23}=0,021$

ХБП 4 стадии статистически значимо чаще встречалась у пациентов старше 75 лет. Также у пациентов 75 лет и старше статистически значимо была снижена СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

В Таблице 3 приводятся данные по приёму антикоагулянтных препаратов при выписке.

Таблица 3 - Антикоагулянтные препараты при выписке

Антикоагулянтная терапия при выписке				
	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
Любые антикоагулянты	23 (74,2%)	89 (89,0%)	87 (84,5%)	p=0,139
Варфарин	1 (3,2%)	21 (21,0%)	11 (10,7%)	p=0,021
Дабигатран	2 (6,5%)	21 (21,0%)	18 (17,5%)	p=0,168
Ривароксабан	9 (29,0%)	15 (15,0%)	11 (10,7%)	p=0,051
Апиксабан	10 (32,3%)	32 (32,0%)	46 (44,7%)	p=0,147
Необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов	1 (3,2%)	4 (4%)	17 (16,5%)	p=0,003 p <sub>23</sub> =0,006 p <sub>13</sub> =0,005

Варфарин статистически значимо чаще назначали в группе пациентов 60-74 лет (21,0% случаев), в группе пациентов 75 лет и старше его назначали в 10,7% случаев, а в группе сравнения - в 3,2% случаев. Обращает на себя внимание, что у пациентов 75 лет и старше статистически значимо чаще назначали необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов.

В частоте приёма различных антиаритмических препаратов на ДГЭ и при выписке статистически значимых различий выявлено не было. В тактике ведения пациентов достоверных различий среди групп выявлено не было, во всех группах пациентов преобладала тактика контроля синусового ритма, но наиболее часто она использовалась в группе пациентов молодого возраста, там такой тактики придерживались у 80,6 % пациентов.

В Таблице 4 приводятся данные по назначению препаратов по лечению и профилактике ССЗ при выписке.

Таблица 4 - Различные препараты при выписке

Различные препараты при выписке				
	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
ИАПФ и сартаны	17 (54,8%)	78 (78,0%)	77 (74,8%)	p=0,065
БКК	4 (12,9%)	24 (24,0%)	33 (32,0%)	p=0,081
Спиринолактон	11 (35,5%)	22 (22,0%)	23 (22,3%)	p=0,283
Статины	11 (35,5%)	68 (68,0%)	78 (75,7%)	p<0,001 p <sub>12</sub> =0,001 p <sub>13</sub> <0,001
Диуретики	14 (46,7%)	35 (35,0%)	53 (51,5%)	p=0,058

## Продолжение Таблицы 4

Количество принимаемых препаратов при выписке	5,0 [3,5; 6,5]	5,0 [4,0; 7,0]	7,0(5,0; 8,0)	p=0,002 p <sub>23</sub> =0,030 p <sub>13</sub> =0,005
---	----------------	----------------	---------------	---

По данным Таблицы 4 у пациентов в различных возрастных группах наблюдается статистически значимое различие в приёме статинов, пациенты до 60 лет принимали статины значительно реже (35,5%), пациенты 75 лет и старше принимали статины в 75,7% случаев. В приёме других препаратов статистически значимых различий не выявлено.

Статистически значимо больше препаратов принимала группа пациентов 75 лет, среднее количество препаратов при выписке у этих пациентов составило 7,0 (5,0; 8,0), p=0,001.

Медиана времени наблюдения составила 2,9 (2,7;3,2) лет. Летальность была статистически значимо выше у пациентов 75 лет и старше по сравнению с пациентами других групп.

Исследование посвящено портрету пациентов 60-74 лет и пациентов 75 лет и старше с ФП. Исследование позволило оценить распространённость различных факторов риска, сопутствующих заболеваний и качество используемого лечения у пациентов 60-74 лет и у пациентов 75 лет и старше с ФП в условиях стационарного лечения. ФП в исследовании пациентов пожилого и старческого возраста сопутствует наличие ХСН и ХБП 4 стадии, что осложняет подбор как антикоагулянтной, так и антиаритмической терапии и требует тщательного наблюдения. Назначение антикоагулянтов остаётся недостаточным несмотря на отсутствие явных противопоказаний. Также осложняет подбор как антикоагулянтной, так и антиаритмической терапии в группе пациентов старческого возраста высокий индекс коморбидности (Charson) и большое количество принимаемых препаратов.

#### **Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов до 60 лет**

В Таблице 5 указаны факторы, статистически значимо повлиявшие на летальность в группе пациентов до 60 лет по данным одномерного регрессионного анализа.

Таблица 5 - Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов до 60 лет

Признак	Умершие (n=4)	Выжившие (n=27)	p	ОШ	ДИ
ИМТ	25,1 (23,6; 27,9)	30,9 (29,3; 33,2)	0,036	0,735	0,535-1,010
Уровень холестерина	3,1 (2,6; 4,0)	5,0 (4,0; 5,7)	0,018	0,199	0,043-0,929
ПИКС	14 (45,2%)	14 (19,4%)	p=0,01	3,285	1,573-6,861
ХСН 4 ФК по NYHA	3 (75,0%)	1 (3,7%)	<0,001	78,000	3,812-1595,875

Продолжение Таблицы 5

Индексированный объем ПП	129,5 (104,5; 140,0)	74,0 (56,5; 84,0)	0,008	1,059	1,009-1,112
ФВ	30,0 (22,0; 43,5)	60,0 (39,0; 64,0)	0,020	0,913	0,834-0,999
Контроль ритма	1 (25,0%)	24 (88,9%)	0,003	0,042	0,003-0,540
Контроль ЧСС	3 (75,0%)	3 (11,1%)	0,003	24,0	1,852-310,999
Петлевые Диуретики	3 (75,0%)	3 (11,1%)	0,003	24,000	1,852-310,999

Однако, по данным многофакторного регрессионного анализа для группы пациентов с ФП до 60 лет был выявлен 1 единственный фактор, который стал независимым предиктором смерти – это индексированный объем правого предсердия. Исходя из значений регрессионного коэффициента объем правого предсердия имеет прямую связь с вероятностью наступления летального исхода ОШ=1,058. При оценке зависимости вероятности наступления летального исхода от значений объема правого предсердия получена следующая ROC-кривая (Рисунок 1).

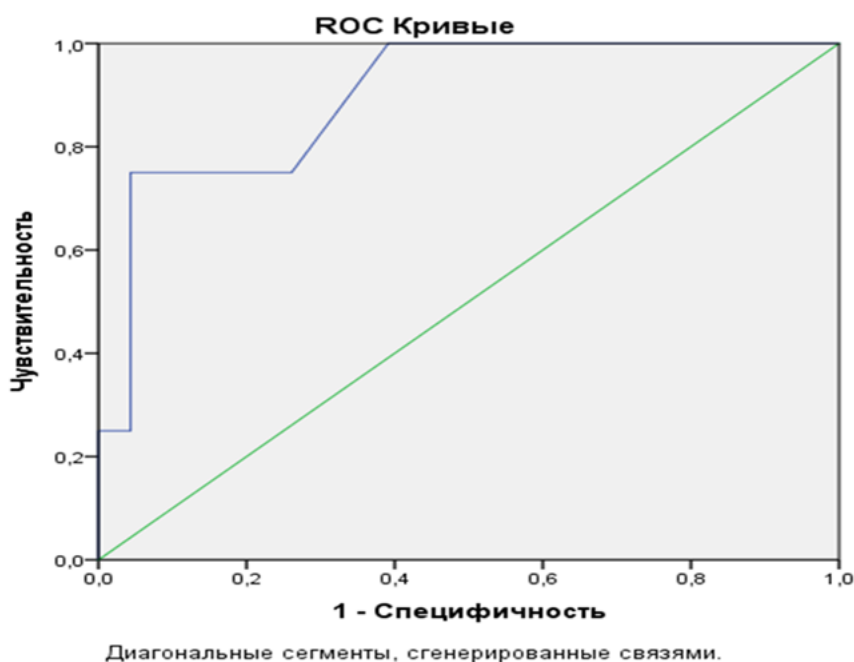


Рисунок 1 – ROC-анализ зависимости вероятности наступления летального исхода от значений объема правого предсердия

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC=0,897\pm 0,079$  (95% ДИ: 0,744-0,994). Модель была статистически значимой ( $p=0,013$ ). Значение объема правого предсердия в точке cut-off составило 84,0 мл: при объеме правого предсердия больше 84,0 мл отмечался высокий риск наступления летального исхода. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении объема правого предсердия составляла 75,0% и 73,9%, соответственно.

### Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов 60-74 лет

В Таблице 6 указаны факторы, статистически значимо повлиявшие на летальность в группе пациентов 60-74 лет по данным одномерного регрессионного анализа.

Таблица 6 - Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Признак	Умершие (n=7)	Выжившие (n=93)	p	ОШ	ДИ
СД 2 типа	4 (57,1%)	21 (22,6%)	0,042	4,571	0,947-22,059
Индекс Charlson	6,0 (6,0; 7,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,004	1,611	1,119-2,321
Анемия	3 (42,9%)	6 (6,5%)	0,001	10,750	1,943-59,465
ОИМ	2 (28,6%)	3 (3,2%)	0,003	12,000	1,619-88,939

Однако, по данным многофакторного регрессионного анализа независимых предикторов смерти в группе пациентов с ФП 60-74 лет выявлено не было.

### Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов 75 лет и старше лет

В Таблице 7 указаны факторы, статистически значимо повлиявшие на летальность в группе пациентов 75 лет и старше по данным одномерного регрессионного анализа.

Таблица 7 - Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Признак	Умершие (n=31)	Выжившие (n=72)	p	ОШ	ДИ
Мужской пол	20 (64,5%)	28 (38,9%)	0,017	2,857	1,191-6,855
Стенокардия напряжения	12 (38,7%)	10 (13,9 %)	0,005	3,916	1,464-10,476
ПИКС	14 (45,2%)	14 (19,4%)	0,007	3,412	1,364-8,536
ХСН	26 (83,9%)	32 (44,4%)	<0,001	6,500	2,243-18,837
ХСН 4 ФК по NYHA	9 (29,0%)	2 (2,8%)	<0,001	14,318	2,875-71,297
Индекс Charlson	7,0 (6,0; 8,5)	5,5 (4,0; 7,0)	0,001	1,471	1,175-1,840
ФВ	53,0 (42,5; 60,5)	59,0 (53,5; 62,5)	0,046	0,966	0,936-0,998
Е/е	16,0 (14,0; 20,5)	10,5 (9,0; 15,0)	0,046	1,453	0,955-2,209
Шкала CHA2DS2Vasc	5,0 (5,0; 6,0)	4,5 (4,0; 6,0)	0,002	1,403	1,039-1,893



Продолжение Таблицы 7

ХБП 4	7 (22,6%)	3 (4,2%)	0,004	6,708	1,605-28,033
Любые антикоагулянты	20 (64,5%)	65 (90,2%)	0,007	0,260	0,094-0,716
Дигоксин	6 (19,4%)	3 (4,2%)	0,012	5,520	1,283-23,756
БКК	3 (9,7%)	30 (41,7%)	0,001	0,150	0,042-0,539
Петлевые Диуретики	15 (48,4%)	9 (12,5%)	<0,001	6,562	2,434-17,696
ОИМ	6 (19,4%)	0 (0,0%)	<0,001	-	-
СН+ОНМК+ПИКС	28 (90,3%)	33 (45,8%)	<0,001	11,030	3,074-39,582

Из Таблицы 7 следует, что мужской пол увеличивал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 2,857 раз (ОШ 2,857 [ДИ 1,191-6,855]). Наличие стенокардии увеличивало шанс возникновения летального исхода в 3,9 раз (ОШ 3,916 [ДИ 1,464-10,476]), а наличие ПИКС в анамнезе увеличивало шанс возникновения летального исхода в данной группе пациентов в 3,4 раза (ОШ 3,412 [ДИ 1,364-8,536]).

Наличие ХСН любого ФК по NYHA у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в данной группе пациентов в 6,5 раз (ОШ 6,500 [ДИ 2,243-18,837]). В свою очередь ХСН 4 ФК по NYHA увеличивало шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 14,318 раз (ОШ 14,318 [ДИ 2,875-71,297]).

Среди показателей ЭХО-КГ ФВ была статистически значимо ниже у умерших пациентов 53,0 (42,5; 60,5), чем у выживших пациентов 59,0 (53,5; 62,5),  $p=0,046$ . Снижение ФВ увеличивало шанс возникновения летального исхода (ОШ 0,966 [ДИ 0,936-0,998]). При этом увеличение показателя диастолической функции E/e увеличивало шанс возникновения летального исхода в 1,453 (ОШ 1,453, [ДИ 0,955-2,209]).

В группе пациентов 75 лет и старше статистически значимо у умерших пациентов был выше риск возникновения ТЭО по шкале CHA2DS2Vasc. У умерших пациентов риск возникновения ТЭО составил 5,0 (5,0; 6,0) баллов, а у выживших пациентов - 4,5 (4,0; 6,0),  $p=0,002$ . Группы умерших и выживших пациентов 75 лет и старше статистически значимо различались по индексу полиморбидности Charlson ( $p=0,001$ ). У умерших пациентов индекс коморбидности был статистически значимо больше, он составил 7,0 (6,0; 8,5), а у выживших пациентов 5,5 (4,0; 7,0).

Среди пациентов 75 лет и старше статистически значимо чаще у умерших пациентов встречалась ХБП 4 стадии ( $p=0,004$ ), что увеличивало шанс возникновения летального исхода в 6,708 раз (ОШ 6,708, [ДИ 1,605-28,033]).

Приём любых антикоагулянтных препаратов снижал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 3,85 раз (ОШ 0,260 [ДИ 0,094-0,716]).

В группе пациентов 75 лет и старше умершие пациенты принимали дигоксин статистически значимо чаще. Приём дигоксина увеличивал шанс возникновения летального исхода в 5,52 раза (ОШ 5,520, [ДИ 1,283-23,756]). Статистически значимых различий в тактике ведения пациентов (контроль синусового ритма/контроль ЧСС) выявлено не было. При этом приём БКК в группе пациентов 75 лет и старше снижал шанс возникновения летального исхода в 6,6 раз. А приём петлевых диуретиков наоборот повышал шанс возникновения летального исхода в группе пациентов 75 лет и старше в 6,562 раза (ОШ 6,562 [ДИ 2,434-17,696]).

Также статистически значимое различие мы видим в сочетании СН, ОНМК и ПИКС, такое сочетание наблюдалось в 90,3% случаев умерших пациентов с ФП старше 75 лет, в то время как у выживших пациентов такая совокупность заболеваний наблюдалась только у 45,8% пациентов ( $p < 0.001$ ). Такая совокупность заболеваний увеличивала шанс возникновения летального исхода в 11 раз (ОШ 11,030, [ДИ 3,074-39,582]).

#### **Многофакторный регрессионный анализ для пациентов с ФП 75 лет и старше**

В Таблице 8 приведены независимые предикторы отдалённой летальности, которые были выявлены в результате многомерного регрессионного анализа у пациентов с ФП 75 лет и старше. Таблица 8 - Независимые предикторы отдалённой летальности у пациентов с ФП 75 лет и старше

Название предиктора	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	Значимость p	Значимость модели
Возраст	1,145	1,052-1,246	p=0,002	Logrank=60,07, p<0,001
Мужской пол	2,474	1,077-5,633	p=0,033	
ПИКС	3,211	1,427-7,274	p=0,005	
Дигоксин при выписке	11,203	3,586-34,688	p<0,001	
ХСН IV ФК по NYHA	4,732	1,935-11,545	p<0,001	

Модель включает основные клиничко-anamнестические факторы, такие как возраст, мужской пол, перенесенный ранее ОИМ, прием дигоксина после выписки и наличие ХСН IV ФК.

Для оценки качества модели проведен ROC – анализ. Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площадью под кривой  $AUC=0,772 \pm 0,051$  (95% ДИ: 0,622-0,823). Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Графическое отображение представлено на Рисунке 2.

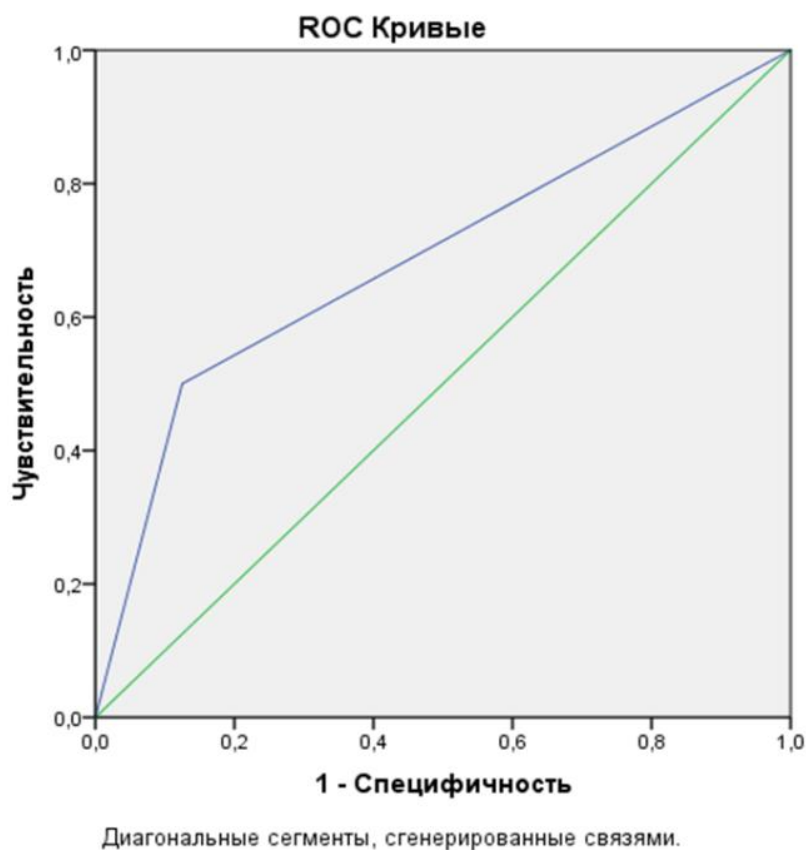


Рисунок 2 - ROC-анализ для группы пациентов старческого возраста

### Способы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП

Первые 184 последовательно включённых пациента были объединены в группу «обучения». Последующие 50 пациентов были объединены в «тестовую» группу, которая использовалась для валидации методов прогнозирования. Далее для группы «обучения» был проведен регрессионный анализ в виде модели пропорциональных рисков Кокса, были выделены основные факторы, влияющие на развитие комбинированной конечной точки.

На отдаленные исходы влияли возраст, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, наличие самих сердечно-сосудистых заболеваний, расширение полостей сердца и изменений внутрисердечной гемодинамики по данным ЭХОКГ, наличие сопутствующей анемии, наиболее тяжелой стадии ХБП. Также на отдалённые исходы повлияло назначение препаратов, связанных с более тяжелым течением заболевания (дигоксин).

Чтобы убедиться, что значимые межгрупповые различия отсутствуют, по этим факторам между «тестовой» группой и группой «обучения» был проведен сравнительный анализ (U - критерий Манна-Уитни для числовых данных и точный тест Фишера для категориальных данных)

Группа «обучения» и «тестовая» группа оказались сопоставимыми по основным факторам, влиявшим на отдаленные исходы. Ни по частоте комбинированной конечной точки, ни по сердечно-сосудистому анамнезу значимых различий выявлено не было.

Было отобрано несколько методов «машинного обучения», подходящих для проведения прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП, модель с определёнными параметрами была создана для каждого из методов.

**Оценка прогностической ценности методов классификации.** В качестве независимой оценки качества модели для всех моделей был рассчитан коэффициент каппа Коэна. Мы придерживались гипотезы, что каппа Коэна в 0,4 характеризует удовлетворительную предсказательную ценность модели. Результаты анализа прогностической ценности методов классификации представлены в таблице 9.

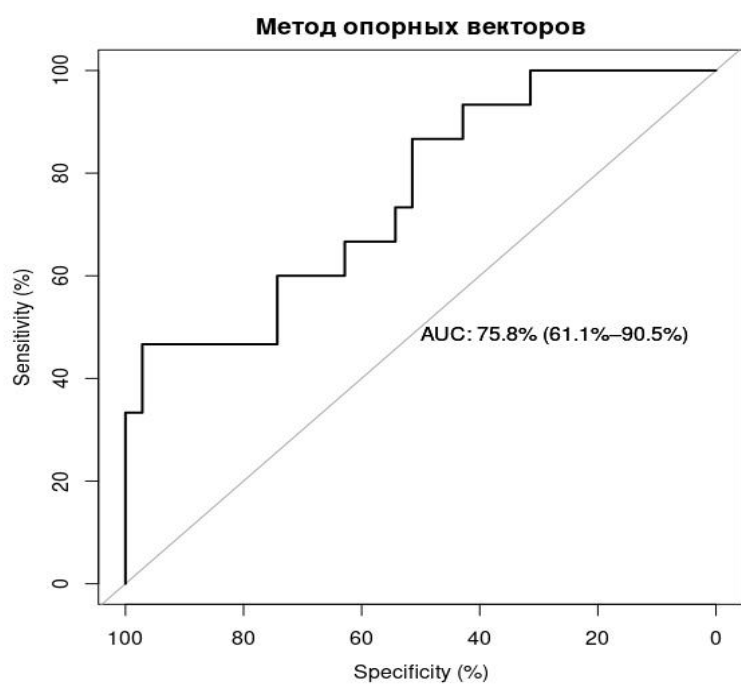
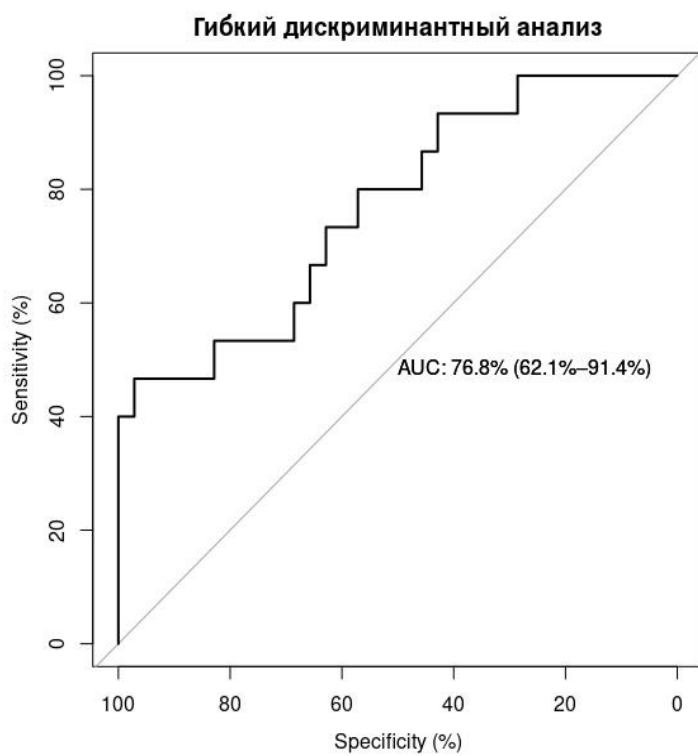
Таблица 9 - Оценка прогностической ценности методов классификации

Название метода	Точность	ППЦ	ОПЦ	Каппа Коэна
Сложная нейросеть (3 слоя из 17 нейронов)	82,0% (95% ДИ 68,6 - 91,4 %)	79,6 % (95% ДИ 64,8 - 90,2%)	99,9 % (95% ДИ 54,6 - 99,8 %)	0,47
Линейный дискриминантный анализ	82,0% (95% ДИ 68,6 - 91,4 %)	80,9% (95% ДИ 65,8 - 91,5 %)	87,5% (95% ДИ 47,4 - 99,8%)	0,51
Метод опорных векторов	82,0% (95% ДИ 68,6 - 91,4 %)	79,6 % (95% ДИ 64,8 - 91,3%)	99,8 % (95% ДИ 54,5 - 99,8 %)	0,47

*Примечание: ППЦ - положительная предсказательная ценность, ОПЦ - отрицательная предсказательная ценность, 95% ДИ - 95% доверительный интервал*

На основании нижней границы 95% ДИ, лучше всего с задачей прогнозирования осложнений и исходов у пациентов с ФП справлялись модели сложной нейросети, линейного дискриминантного анализа и метод опорных векторов. Самая высокая нижняя граница 95% ДИ по положительной и отрицательной предсказательной ценности выявлена у этих же методов. Наиболее точной моделью на основании величины каппы Коэна стала модель, построенная с помощью линейного дискриминантного анализа, за ней следует модель, построенная по методу опорных векторов и сложно устроенная нейросеть. В силу небольшого количества комбинированных конечных точек в "тестовой" группе точность и предсказательная ценность ряда моделей совпадают.

ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC) был проведён для оценки чувствительности и специфичности методов. Анализ результатов проводился с помощью языка программирования R, версия 3.5.1. На Рисунке 3 представлены ROC-кривые наиболее точных методов прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП.



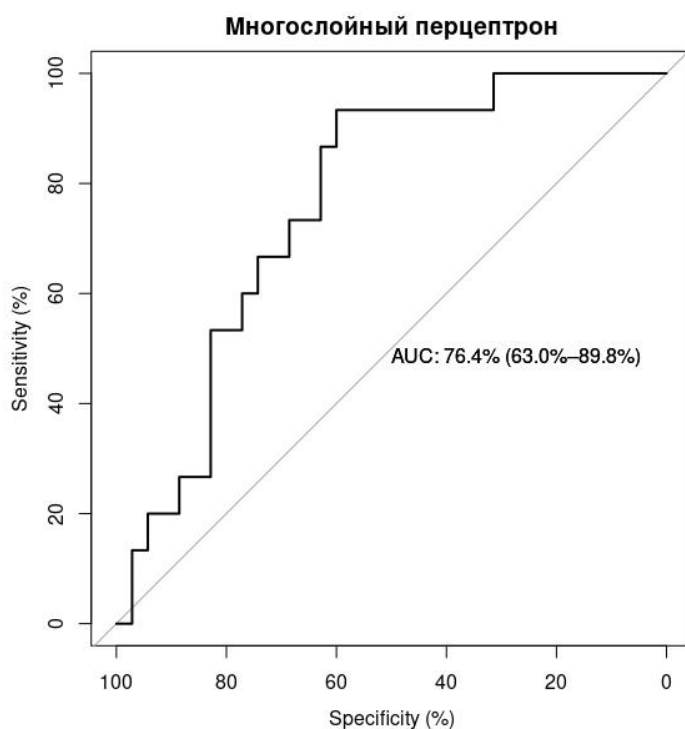


Рисунок 3 - ROC-кривые наиболее точных методов прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП

Нижняя граница 95% ДИ для методов, которые обладали наилучшей точностью (рисунок 8). Площадь под кривой (AUC) более 60% характеризовало качество моделей, как хорошее. Значимость 95% ДИ AUC для каждого из этих методов была менее 0,01.

#### **Ограничения анализа:**

1. Наше исследование является одноцентровым.
2. Набор пациентов для исследования проводился в 2015-2016 годах, на тот момент действовали рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2016 года, оценка результатов проводилась более чем через 3 года, когда уже были выпущены новые рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2020 года.
3. В некоторых группах малое число наблюдений не позволило достичь ожидаемых результатов. Например: необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов принимало малое количество пациентов, поэтому судить о влиянии заниженных доз антикоагулянтов на летальность сложно.
4. Клиника, где проводилось исследование, не занимается подготовкой пациентов к РЧА, не оказывает амбулаторную помощь пациентам. Выбор тактики ведения в виде контроля синусового ритма или контроля ЧСС осуществлялся в условиях стационара, куда некоторые пациенты поступали в плановом порядке с целью восстановления синусового ритма.

**ВЫВОДЫ:**

1) Из сопутствующих заболеваний в группе пациентов 60-74 лет статистически значимо реже встречалась ХСН, чем в других подгруппах. По данным многомерного регрессионного анализа независимых предикторов смерти в данной подгруппе пациентов выявлено не было. У больных 75 лет и старше статистически значимо чаще встречались ХСН и ХБП 4 стадии. Наличие ХБП 4 стадии у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в 6,7 раз. Наличие ХСН 4 ФК по NYHA у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в 14,3 раз.

2) Как у пациентов 60-74 лет, так и у пациентов 75 лет и старше в условиях стационара преобладала тактика ведения в виде контроля синусового ритма. Выбор тактики статистически значимо не влиял на летальность в данных подгруппах пациентов.

3) На догоспитальном этапе в группе пациентов 60-74 лет и 75 лет и старше при наличии показаний антикоагулянты не были назначены 42% и 47,6% пациентов соответственно ( $p=0,042$ ). Необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов при выписке чаще всего назначали пациентам 75 лет и старше. В группе пациентов 75 лет и старше летальность была статистически значимо ниже при приеме любого антикоагулянтного препарата, прием любых антикоагулянтных препаратов снижал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 3,85 раз.

4) По данным многофакторного регрессионного анализа независимым предикторами смерти в группе пациентов до 60 лет стало увеличение индексированного объема правого предсердия. В группе пациентов 60-74 лет независимых предикторов смерти по данным многофакторного регрессионного анализа выявлено не было. По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами смерти в группе пациентов 75 лет и старше стали: возраст, мужской пол, перенесенный ранее ОИМ, прием дигоксина после выписки и наличие ХСН IV ФК.

5) Среди методов компьютерного программирования наиболее прогностически ценными для прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП стали модели линейного дискриминантного анализа, сложной нейросети и метода опорных векторов. У больных 75 лет и старше достоверно чаще встречалась ХСН (51,5%) и ХБП 4 (10,7%). В группе пациентов 60-74 лет ХСН встречалась в 31,0% случаев ( $p=0,012$ ), а ХБП 4 встречалась только в 2% случаев ( $p=0,019$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Петлевые диуретики и дигоксин у пациентов 75 лет и старше следует применять с осторожностью под врачебным контролем, так как эти препараты ухудшали прогноз и отрицательно влияли на летальность в данной группе пациентов.
2. У пациентов 75 лет и старше рекомендовано рассмотрение приёма БКК, так как приём БКК улучшал прогноз и снижал шанс возникновения смерти в 6,7 раз.
3. Для улучшения оценки прогноза для каждого конкретного пациента следует рассмотреть использование следующих методов «машинного обучения»: модель линейного дискриминантного анализа, сложной нейросети и метод опорных векторов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кучина А. Ю.**, Ишемический инсульт у больной старческого возраста с фибрилляцией предсердий, декомпенсацией сердечной недостаточности и сахарным диабетом 2 типа — сложности выбора антитромботической терапии./ Кучина А. Ю., Какорин С. В., Новикова Н. А. // **Неотложная кардиология**. 2018; № 2:48—56.
2. **Кучина А. Ю.**, Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста в клинической практике / Кучина А. Ю., Новикова Н. А., Суворов А. Ю., Шидловская С. А., Аршинова И. А. // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. 2019;12(3):213-221, <https://doi.org/10.17116/kardio201912031213>, [Web of Science, Scopus]
3. **Кучина А.Ю.**, D-димер как маркер гиперкоагуляции у пациентов с фибрилляцией предсердий / Шидловская С.А., Гиляров М.Ю., Богданова А.А., Громько Г.А., Гогниева Д.Г., Кучина А.Ю., Суворов А.Ю. // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. 2019;12(3):222-226, <https://doi.org/10.17116/kardio201912031222>, [Web of Science, Scopus]
4. **Кучина А.Ю.**, Антикоагулянтная терапия при проведении радиочастотной аблации / Шидловская С.А., Гиляров М.Ю., Богданова А.А., Громько Г.А., Кучина А.Ю., Сафонов Н.В.// **Сеченовский вестник**. 2019; 10 (1): 63–68.
5. **Кучина А.Ю.**, Новые способы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий / Новикова Н.А., Гиляров М.Ю., Суворов А.Ю., **Кучина А.Ю.** // **Вестник аритмологии**, 2019, Том 26, № 2, с. 49-50.
6. **Кучина А.Ю.**, Пациенты с фибрилляцией предсердий старческого возраста. Результаты трехлетнего наблюдения / Кучина А.Ю., Новикова Н.А., Суворов А.Ю., Быкова А.А., Салпагарова З.К., Воронцов Н.В., Осипова А.И. // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. 2021;14(5):392–399, <https://doi.org/10.17116/kardio202114051392>, [Web of Science, Scopus]