

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
имени А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ФИЛИППОВА София Георгиевна

**ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ
УСТРОЙСТВАМИ ДЛЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОТЕРАПИИ**

3.1.20 Кардиология

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Голухова Елена Зеликовна

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Сергуладзе Сергей Юрьевич

доктор медицинских наук

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Проблема инфекции, связанной с внедрением сердечных имплантируемых электронных устройств: уровень имплантации и социально-экономическое бремя	13
1.2. Тенденции инфицирования сердечных имплантируемых электронных устройств	15
1.3. Факторы риска инфицирования сердечных имплантируемых электронных устройств	19
1.3.1. Факторы риска, связанные с пациентом.....	20
1.3.2. Факторы риска, связанные с устройством.....	24
1.3.3. Факторы риска, связанные с процедурой.....	26
1.4. Влияние старения населения и бремени коморбидности на результаты применения сердечных имплантируемых электронных устройств.....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Дизайн исследования, условия проведения, критерии соответствия	34
2.2. Определение исходов, учитывающихся в работе	36
2.3. Объект исследования	38
2.4. Методика анализа данных	40
2.5. Определение и характеристика анализируемых предикторов.....	43
2.6. Методы исследования.....	55
2.6.1. Клиническое исследование	55
2.6.2. Лабораторные методы исследования.....	56
2.6.3. Инструментальные методы исследования.....	57
2.7. Методы статистической обработки данных.....	58
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	65
3.1. Характеристика исходов у пациентов с нарушениями ритма сердца, получающих электрокардиотерапию	65
3.2. Клинико-анамнестические данные и структура факторов риска у пациентов, включенных в исследование	67
3.2.1. Социально-демографический статус пациентов на момент поступления в стационар.....	67
3.2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	69
3.2.3. Лабораторные данные	72
3.2.4. Результаты инструментальных исследований.....	74
3.3. Характеристика СИЭУ и процедуры	76

3.4. Определение «отрезных точек» возраста, индекса коморбидности Чарльсона и длительности операции как маркеров инфекционных осложнений после вмешательств, связанных с СИЭУ	78
3.5. Анализ факторов, ассоциированных с развитием исходов	82
3.5.1. Социально-демографические факторы, клиническо-анамнестические факторы и факторы, установленные при обследовании.....	82
3.5.2. Факторы, связанные с устройством и процедурой.....	87
3.6. Математические модели прогнозирования инфекции СИЭУ в исследуемой когорте	89
3.7. Ограничения исследования.....	107
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
ВЫВОДЫ.....	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	141
Приложение А. КОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ	161
Приложение Б. МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КРИТЕРИИ ДЮКА 2015 ЕОК	163
Приложение В. ИНДЕКС КОМОРБИДНОСТИ ЧАРЛСОНА	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечные имплантируемые электронные устройства (СИЭУ) - электрокардиостимуляторы (ЭКС), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД), устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) широко используются для лечения прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма (НРС) и предотвращения внезапной сердечной смерти (ВСС) [21; 46]. С каждым годом количество выполняемых оперативных вмешательств, связанных с СИЭУ, растет, что обусловлено расширением клинических показаний к имплантации для каждого устройства и более высокой распространенностью сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции. В настоящее время ежегодно во всем мире имплантируется около 1,2 миллиона СИЭУ [46; 48]. Сегодня аппаратная терапия играет важную роль в увеличении продолжительности жизни пациентов, а также в улучшении качества жизни, связанного со здоровьем.

Необходимо, однако, учитывать, что имплантация электронных устройств не является абсолютно безопасным вмешательством и может вызывать ряд осложнений. Одним из редких, но тяжелых осложнений, является инфицирование системы СИЭУ, клинические последствия которого возросли в последние годы [129; 170].

В настоящее время инфекция, связанная с устройством, является актуальной клинической проблемой, поскольку увеличивает смертность, заболеваемость и финансовую нагрузку на здравоохранение [45; 159]. Оценки заболеваемости варьируют от 0,6% до 6%, исходя из различных периодов наблюдения в диапазоне от 6 недель до 11 лет [91; 137; 146]. Как показали результаты современных клинических испытаний и регистров PADIT [125], WRAP-IT [50], и крупных мета-анализов [122; 159] у больных с СИЭУ частота госпитализаций по поводу инфекции составляет от 0,51 до 3,41%. Инфекция СИЭУ связана с повышением риска госпитальной смертности более чем в 2 раза, при этом, по оценкам, госпитальная 30-дневная смертность от инфекции СИЭУ составляет 5-8% [29; 80; 107; 108; 116]. Кроме того, инфекции СИЭУ характеризуются очень высокой смертностью (до 37%) в подгруппах пациентов с ограниченным доступом к медицинской помощи и отсроченными проявлениями [65].

Необходимо заметить, что для правильного лечения инфекции СИЭУ требуется полное удаление имплантированного устройства в дополнение к антибактериальной терапии в течение не менее 14 дней перед любой новой имплантацией [87; 153]. Причем в случае системных инфекций требуется от 4 до 6 недель приема антибиотиков [87]. И даже разработка профилактических мер, которые должны быть использованы до, во время и после процедуры, не ликвидировала полностью проблему инфекции СИЭУ. Хотя эти меры достаточно обширны и

включают в себя предпроцедурную антибиотикопрофилактику, надлежащую подготовку кожи во время процедуры и регулярные последующие наблюдения после процедуры для проверки кожного шва (места разреза) и функционирования устройства [21; 46; 153].

По мере внедрения профилактической антибиотикотерапии, развития новых хирургических вмешательств, увеличения объемов имплантации и повышения квалификации оперирующего персонала разумно было бы ожидать снижения частоты осложнений. Однако для инфекций СИЭУ все было наоборот. Многие эпидемиологические исследования подтвердили, что заболеваемость инфекциями СИЭУ удвоилась за последние два десятилетия [65; 166; 170]. Поэтому, несмотря на то, что технологические достижения улучшили как устройства, так и сами процедуры имплантации, инфицирование СИЭУ продолжает оставаться серьезным, опасным для жизни, осложнением из-за плохого прогноза при их использовании [65].

Поскольку частота инфицирования СИЭУ значительно возрастает со временем, потребность в оценке факторов риска стала необходимостью для предотвращения дальнейших осложнений и обеспечения быстрого лечения. Следовательно, необходимость детального анализа факторов риска имеет решающее значение для контроля и сокращения числа инфицированных пациентов.

Было установлено, что инфекции, связанные с устройством, являются результатом взаимодействия различных типов факторов риска, связанных с пациентом, процедурой имплантации, микробом или самим устройством [61; 92; 95; 140]. Эти факторы предрасполагают к инфицированию устройства, либо увеличивая риск загрязнения генератора или электрода во время имплантации, либо повышая риск бактериемии из отдаленного источника при гематогенном заражении электродов устройства [13; 14].

Факторы риска инфицирования СИЭУ были изучены в многочисленных предыдущих исследованиях [95; 129; 137; 138; 157]. Проведенные в странах Западной Европы и США исследования наиболее часто в качестве факторов риска инфицирования СИЭУ описывали тип устройства, пол, возраст, повторные операции СИЭУ, временную электрокардиостимуляцию, небольшой опыт хирурга, отказ от профилактических антибиотиков и лихорадку в течение 24 часов до процедуры [66; 95; 129; 137; 138; 157]. Однако проведенные исследования различались по качеству и имели ряд ограничений, связанных либо с небольшим размером выборки, что делает обобщение результатов неприменимым, либо с противоречивыми определениями аппаратной инфекции. Это побудило к проведению в 2015 г. масштабного обобщения данных из 60-ти исследований, которое показало, что факторов инфицирования существенно больше [122]. Было установлено, что влияние на развитие инфекции СИЭУ оказывают факторы, связанные с пациентом (включая диабет, прием кортикостероидов, злокачественные

новообразования, почечную недостаточность и предоперационную лихорадку), связанные с процедурой / устройством (включая тип устройства, тип процедуры, продолжительность процедуры и гематому) и факторы, связанные с хирургом (опыт работы) [122]. Следует учесть, что результаты мета-анализа были основаны на нескорректированных оценках эффекта, а результаты многомерного анализа отдельных исследований, которые различались по популяции пациентов и последующему наблюдению, представлены в обобщении описательных данных. Поэтому дальнейшее изучение клинических и процедурных характеристик, ассоциированных с инфекцией СИЭУ, у больных НРС сохраняет свою актуальность.

Оценка заболеваемости, частоты госпитализаций и смертности является ключом к улучшению наших знаний об инфекциях СИЭУ, но для получения более полной картины неблагоприятного воздействия как на пациента, так и на систему здравоохранения, необходимо также изучить результаты отдаленного наблюдения за когортой пациентов с СИЭУ. Однако до настоящего времени отдаленные результаты вмешательств, связанных с СИЭУ, остаются неизученными. Большинство современных исследований, направленных на изучение факторов риска, в основном сосредоточены на раннем послеоперационном периоде (в основном на локальной инфекции СИЭУ), тогда как знания о долговременном риске скудны, особенно в отношении системных инфекций СИЭУ [144; 157; 164]. Прогнозирование отдаленных инфекционных исходов, учитывающих период более года после имплантации, является сложной задачей, так как имеется множество факторов, влияющих на возникновение и прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – заболеваний, которые по данным крупномасштабного исследования вносят вклад в развитие инфекции СИЭУ [122].

Несомненно, актуальным является изучение бремени коморбидной патологии в российской популяции. Последнее обстоятельство принципиально важно для России, так как неправомерно переносить на нашу популяцию имеющиеся результаты зарубежных исследований, анализирующих факторы риска, связанные с пациентом. Кроме того, использование современных данных для определения истинной частоты и причин имплантат-ассоциированных инфекций затруднено, поскольку нет единой или обязательной отчетности, нет универсального определения того, как классифицировать заболевание, и есть много различий между исследованиями в отношении временных рамок для измерения заболеваемости.

Точное и своевременное прогнозирование инфекционных осложнений у лиц, перенесших вмешательство, связанное с СИЭУ, позволит снизить частоту и длительность повторных госпитализаций, избежать экстракции СИЭУ и последующей повторной

имплантации, эффективно распределять ресурсы среди групп риска, заблаговременно выявлять предикторы развития неблагоприятных исходов. Поэтому определение биологических, процедурных и технических маркеров, характеризующих предрасположенность к инфекции СИЭУ, имеет большое практическое значение для прогнозирования развития инфекционных осложнений у пациентов, перенесших плановое вмешательство, связанное с СИЭУ. Данных отечественных исследований, в рамках которых анализировались факторы, влияющие на развитие инфекции СИЭУ, в доступной медицинской литературе нами не найдено.

Таким образом, является актуальным и практически значимым выполнение наблюдательного ретроспективного исследования у больных с НРС после планового вмешательства, связанного с СИЭУ, в рамках госпитального регистра. Обязательным условием проведения такого исследования будет использование стандартного определения случая инфекции – набора точных критериев наличия инфекции СИЭУ у пациента, что позволит провести исследование, отвечающее принципам доказательной медицины.

Степень разработанности темы исследования

Проблема прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов с СИЭУ вследствие большой практической значимости хорошо освещена в зарубежной литературе [91; 143; 144; 146]. В работах по этой теме затрагивается широкий ряд факторов, связанных с пациентом, процедурой и устройством. Несмотря на это, знаний о большинстве факторов риска, связанных с пациентом, недостаточно. Стремясь лучше понять, кто из реципиентов СИЭУ имеет самый высокий пожизненный риск инфицирования СИЭУ, мы провели поиск клинических показателей, связанных с развитием инфекции СИЭУ, в дополнение к ранее выявленным факторам риска. Также необходимо заметить, что в проведенных исследованиях отсутствуют однозначные критерии различных типов СИЭУ, что определяет различия в зарегистрированной заболеваемости и методах регистрации заболеваемости. Кроме того, в исследованиях рассматривается различное количество потенциальных предикторов инфекции без стандартизированных определений.

В доступных источниках российской литературы нами не обнаружено информации о структуре факторов риска инфекции СИЭУ у данной категории больных [12; 25; 30; 31; 40]. Современные отечественные исследования в основном сосредоточены на результатах эксплантации скомпрометированных, в том числе инфицированных, эндокардиальных электродов с применением разных методов, а также стратегии терапевтического лечения пациентов [11; 12; 13; 25; 30; 31; 40]. Анализируя отечественные публикации, мы отметили смещение акцента на особенности диагностики инфекционного электродного эндокардита и определение показаний для открытых и малоинвазивных вмешательств, а также на высокотехнологичные инструменты экстракции, способные повысить успешность и

безопасность процедуры, что положительно отражается на расширении класса показаний [42]. Однако до настоящего времени не проведено достаточное количество исследований с анализом уровня и качества профилактических мероприятий, не изучены факторы, влияющие на этапное формирование инфекционных осложнений [42]. Вместе с тем, знание факторов риска может помочь клиницистам предвидеть инфекцию СИЭУ. Это обуславливает актуальность выбранной темы.

Цель исследования

Поиск приоритетных факторов риска и разработка научно-обоснованного прогноза вероятности возникновения инфекционных исходов у больных НРС после плановых вмешательств, связанных СИЭУ, на основе выявленных клинико-эпидемиологических особенностей инфекции СИЭУ.

В соответствии с поставленной целью **задачи исследования** включали:

1. Изучить частоту и особенности структуры инфекций СИЭУ в соответствии с классификацией Дюка у пациентов после вмешательств, связанных с СИЭУ, и определить долю больных с инфекцией СИЭУ в группах ЭКС, КВД и СРТ на примере НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.
2. Оценить социально-демографический статус у пациентов с нарушениями ритма сердца (НРС) на момент вмешательства, связанного с СИЭУ, определить различия при наличии/отсутствии инфекции СИЭУ и выявить взаимосвязь отдельных характеристик с инфекционными осложнениями.
3. Провести сравнительный анализ клинико-anamнестических показателей, результатов лабораторных анализов и инструментальных исследований у пациентов на момент вмешательства, связанного с СИЭУ, и установить биологические показатели, обладающие наибольшей достоверной корреляцией с инфекционными осложнениями (ориентируясь на отношение шансов).
4. Рассмотреть и сравнить процедурные и технические характеристики у пациентов с НРС на момент вмешательства, связанного с СИЭУ, в зависимости от исхода.
5. У больных НРС, перенесших плановое вмешательство, связанное с СИЭУ, выявить независимые клинические, процедурные и технические предикторы инфекции СИЭУ и оценить их значимость на основе построения многофакторной модели.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования состоит в самой постановке проблемы и заключается в том, что оно является одним из первых в современной отечественной науке диссертационным исследованием, которое направлено на теоретическое обоснование

совершенствования и дальнейшего развития мер профилактики инфекции СИЭУ посредством воздействия на модифицируемые факторы риска (связанные с пациентом и хирургические).

Впервые в отечественной литературе проведена оценка уже известных факторов риска инфекции СИЭУ, связанных с пациентом, устройством и процедурой, и была подтверждена их значимость в одной российской популяции больных с СИЭУ в рамках 5-летнего наблюдения, что помогает в моделировании исходов конкретного пациента.

Впервые в России в рамках одноцентрового ретроспективного исследования методом вложенной выборки на популяции пациентов с СИЭУ исследован вклад социально-демографических факторов и коморбидной патологии в развитие инфекции СИЭУ. Впервые установлено, что возраст >57 лет, как у мужчин, так и у женщин, существенно увеличивает вероятность развития инфекции СИЭУ. Индекс коморбидности (ИК) Чарльсона >4 баллов и профессия физического труда связаны с повышенным риском инфицирования.

Впервые на основании метода наглядного сравнения и оценки качества моделей бинарной классификации определены пороговые значения 2 операционных факторов (числа эндокардиальных электродов в полости сердца на момент начала операции и продолжительности операции), обладающие наибольшим предиктивным потенциалом, отклонение от которых позволяет определять индивидуальный прогноз плановых вмешательств, связанных с СИЭУ.

Продемонстрирована глубокая связь (ориентируясь на отношение шансов) количества предыдущих операций СИЭУ с инфекционными исходами, заключающаяся в том, что у больных при наличии одной процедуры в анамнезе частота инфицирования остается такой же, как и после первичной имплантации, но значительно увеличивается после второй процедуры.

Разработана математическая модель оценки риска инфекции СИЭУ на основе применения логистического регрессионного анализа, учитывающая социально-демографические, биологические и хирургические факторы, что может быть использовано для прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного или благоприятного исхода.

Теоретическая и практическая значимость

Научно-практическая значимость работы заключается в улучшении прогнозирования риска инфекционных исходов у пациентов с СИЭУ с учётом клинических, процедурных и технических характеристик. Впервые проведено сравнительное исследование отдаленных (5 лет) результатов операций, связанных с СИЭУ, у пациентов с НРС и установлены критерии, позволяющие оценить шансы развития инфекции СИЭУ. В условиях реальной клинической практики продемонстрированы эпидемиологические особенности инфекционных осложнений (частота, структура, распределение по типам СИЭУ) в отдаленном периоде наблюдения.

Проводимая в период подготовки пациентов к плановым вмешательствам, связанным с СИЭУ, адекватная и полноценная терапия «корректируемых» прогностических факторов, повлияет на бремя коморбидной патологии и снизит вероятность развития инфекции СИЭУ.

Установленные дополнительные факторы риска инфицирования СИЭУ, такие как анемия, лимфоцитопения, гиперликемия натошак и дислипидемия, могут рассматриваться как временные потенциальные факторы риска, связанные с пациентом, и позволяют повысить объективность клинического заключения при оценке тяжести сопутствующей патологии. При превалировании инфекционного риска над преимуществами аппаратной антиаритмической терапии целесообразно рассмотреть вопрос о пролонгации, оптимизации и/или усилении консервативной терапии сопутствующих заболеваний до устранения факторов риска инфекции, связанных с пациентом.

Обнаружено, что наличие вредных привычек у больных, получающих СИЭУ, не ухудшает прогноз: у курящих или употребляющих алкоголь, в том числе чрезмерно, больных не обнаружено связи с инфекцией СИЭУ.

В условиях реальной клинической практики у больных, перенесших плановую имплантацию СРТ, частота инфекционных осложнений выше, чем у пациентов, получающих ЭКС, что может влиять на выбор типа устройства при обсуждении показаний к первичной имплантации бивентрикулярных ЭКС или показаний к обновлению системы традиционной электрокардиостимуляции до кардиоресинхронизирующего устройства.

Продemonстрировано, что любая повторная операция СИЭУ, особенно ранняя, представляет собой процедуру высокого риска, и тщательность как в планировании, так и в хирургических методах важна, чтобы избежать раннего обновления (модернизации) СИЭУ и повторных операций СИЭУ из-за неясных показаний к имплантации СИЭУ, особенно устройств для СРТ, или смещения электрода.

Установлено, что постпроцедурная гематома повышает риск инфицирования. Пациенты, принимающие антикоагулянты и антиагреганты, более склонны к такому осложнению, что сопровождается увеличением риска инфекции СИЭУ. Целесообразно прерывать антикоагулянтную и антиагрегантную терапию на время процедуры и возобновлять, когда риск кровотечения снизится.

Установлено, что при планировании планового вмешательства, связанного с СИЭУ, у больных аритмологического профиля необходимо учитывать определяющее влияние на исходы лечения 6 прогностических биологических и операционных факторов. Предложенная математическая модель рискометрии, учитывающая не только процедурные и технические, но и клинические и социальные факторы, может быть использована для оценки индивидуального риска развития инфекции СИЭУ на этапе стационарного лечения.

Методология и методы исследования

Теоретической основой работы являются научные труды российских и зарубежных авторов в области изучения тенденций инфицирования СИЭУ, теоретических и прикладных вопросов эпидемиологии инфекционных осложнений, лечения и определения прогноза у пациентов после вмешательств, связанных с СИЭУ, на основании анализа и обобщения которых были сформулированы цель и задачи исследования. Методологическую основу работы составляют подходы доказательной медицины, в соответствии с которыми спланирован дизайн ретроспективного исследования продолжительностью 5 лет методом «случай-контроль внутри когорты» (гнездовое исследование или метод вложенной выборки). При проведении исследования и обработке материала были использованы общенаучные методы (метод анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные методы (физикальные, инструментальные и лабораторные методы исследования, статистические методы в медицине).

Положения, выносимые на защиту

1. По данным одноцентрового исследования у больных НРС (n=2304) после перенесенного планового вмешательства, связанного с СИЭУ, общая заболеваемость инфекцией СИЭУ в течение 5 лет ретроспективного наблюдения была низкой и составила 1,64%, при этом местная инфекция СИЭУ была самой частой и отмечалась более чем у половины инфицированных больных.
2. У больных после плановых операций СИЭУ наличие инвалидности, образования ниже средне-специального, профессии, связанной с физическим трудом, а также проживание в сельской местности увеличивают риск развития инфекции СИЭУ.
3. Больные с сочетанной сопутствующей патологией чаще переносят инфекцию СИЭУ по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний. Наличие анемии, гипергликемии натощак, лимфоцитопении и дислипидемии также ассоциировано с риском развития инфекции СИЭУ.
4. Первичные имплантации имеют более низкий риск инфекции СИЭУ для всех типов устройств, в то время как любая повторная операция связана со значительно повышенным риском инфицирования, независимо от типа устройства и типа повторной операции.
5. Кумулятивная вероятность инфицирования устройств выше среди пациентов с КВД и СРТ по сравнению с пациентами с ЭКС, что связано с увеличением времени и сложности процедуры, с увеличением количества отведений и камер, а также с увеличением сопутствующей патологии у пациентов с более сложными устройствами, такой как ИБС или дисфункция левого желудочка.

6. Выполнение временной электрокардиостимуляции до планового вмешательства, связанного с СИЭУ, является наиболее сильным предиктором развития инфекционных осложнений у пациентов с НРС.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных конгрессах, таких как XXX конгресс «Кардиостим – 2023» (Санкт-Петербург, 2023), XXVII и XXVIII Ежегодные Сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» с Всероссийской Конференцией молодых ученых (Москва, 2024 и 2025), XXX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2024).

Результаты диссертационного исследования используются в лечебно-профилактической работе отделения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ.

Личный вклад автора

Автором сформулирована тема исследования, разработан дизайн и структура работы, проведён сбор первичного материала для клинического исследования, осуществлено контрольное наблюдение за включёнными в исследование пациентами через 5 лет после референсного вмешательства, связанного с СИЭУ, сформированы группы пациентов, проведён статистический анализ полученных данных. На основании полученных данных автором проведено построение математической модели. Главы диссертации написаны автором лично.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Соответствие заявленным специальностям

Диссертационная работа соответствует паспортам научной специальности 14.01.05 «Кардиология», 3.1.15. «Сердечно-сосудистая хирургия» и выполнена согласно плану открытых НИОКР в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (№ г/регистрации 123020300014-0).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 170 источников, из них 44 отечественных и 126 зарубежных. Работа содержит 27 таблиц и 21 рисунок.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема инфекции, связанной с внедрением сердечных имплантируемых электронных устройств: уровень имплантации и социально-экономическое бремя

Мы наблюдаем резкий рост частоты имплантации сердечных имплантируемых электронных устройств (СИЭУ), которые включают постоянные электрокардиостимуляторы (ЭКС), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД) и устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). По оценкам, полученным в 61 стране Европы, Азии, Тихоокеанского региона и Африки, было выполнено более 1 000 000 имплантаций ЭКС и 300 000 имплантаций КВД [88; 101; 109].

Greenspon A.J. и соавт. сообщили о росте числа имплантаций СИЭУ в США на 96% в период с 1993 по 2008 год, что было главным образом связано с увеличением количества имплантаций КВД [45].

Однако между разными странами существует несколько географических неоднородностей, о чем свидетельствует систематический обзор [88], в котором рассматривается европейский сценарий. Диапазон имплантаций ЭКС на центр варьировался от менее 50 до более 1000 на миллион жителей. Аналогичным образом, уровень имплантации КВД колебался от менее 10 до более 500 на миллион жителей. Более того, авторы сообщили о значительной вариабельности внутри страны (в пределах от 2 раз для ЭКС до более 20 для КВД). Примечательно, что эта изменчивость объяснялась несколькими факторами, начиная от типов систем здравоохранения и экономики и заканчивая демографическими моделями и культурным влиянием на демографические результаты [101]. В литературе имеется мало систематических исследований, направленных на предоставление полной картины взаимосвязи между частотой имплантации СИЭУ и этими переменными. Также возможно, что имеющиеся исследования противоречиво описывают национальные, региональные, провинциальные и больничные переменные, предоставляя лишь разрозненную информацию о кардиостимуляции и практике применения КВД [149].

Инфекции, связанные с СИЭУ, являются редким (~1–4%), но серьезным осложнением терапии СИЭУ [45; 93]. Инфекции СИЭУ значительно влияют на заболеваемость и смертность, особенно в случаях несвоевременной диагностики и неподходящего лечения, и в настоящее время признаны серьезной проблемой для систем здравоохранения в нашей стране и зарубежом [7; 11; 12; 38; 47; 97; 99].

Надлежащая медицинская помощь со своевременной экстракцией электродов и устройства, лечения антибиотиками и последующая повторная имплантация при наличии

показаний, улучшает выживаемость, но смертность может составлять 20-25% в течение 1 года [136; 139; 140; 164] и до 50% в течение 3 лет, особенно у пациентов с более низким функциональным классом жизнедеятельности, связанным с изменениями здоровья, и кровотечением [94].

В дополнение к заболеваемости и связанным с ней дополнительным расходам на здравоохранение, инфекция СИЭУ приводит к высокой госпитальной смертности. У пациентов с инфекциями СИЭУ внутрибольничная смертность составляет от ~3% до 11% [94; 115; 132; 164], которая увеличивается на несколько порядков, если лечить только антибиотиками.

В последние годы актуальность инфекций СИЭУ возросла, особенно ввиду растущего осознания, что данное осложнение приводит к значительной финансовой нагрузке на ресурсы здравоохранения [42]. Лечение инфекций СИЭУ требует длительной госпитализации, дорогостоящей диагностики, длительной антибиотикотерапии, необходимости экстракции электродов и часто необходимости повторной имплантации устройства [42].

Анализ базы данных Medicare (200 219 пациентов) показал, что госпитализация по поводу инфекции СИЭУ была связана со значительным увеличением продолжительности пребывания в больнице и внутрибольничной и отдаленной смертности. Возникновение инфекций СИЭУ и связанные с ними неблагоприятные исходы оказали значительное финансовое воздействие на систему здравоохранения, при этом продолжительность пребывания в стационаре (в среднем 15,5–24,3 дня) явилась основным фактором затрат, включая стоимость извлечения системы устройств и замены устройств. Наибольшие дополнительные затраты, вызванные инфекцией СИЭУ, составила интенсивная терапия, на долю которой пришлось более 40% [108].

Последующий ретроспективный анализ среди 5401 получателей платных услуг Medicare с инфекцией СИЭУ подтвердил, что основным фактором затрат является госпитализация (включая стоимость удаления/замены), которая составляет >50% расходов пациентов с хирургическим/госпитальным вмешательством, а пациенты с госпитализацией, связанной с инфекцией, которые не подвергались удалению системы СИЭУ, фактически имели самый длительный срок пребывания в больнице и наибольшее использование ресурсов [165].

Недавно проведенный анализ СИЭУ-имплантатов в базе данных коммерческих претензий MarketScan и дополнительной базе данных Medicare выявил, что совокупная частота инфицирования через 1 год после имплантации составила 1,18% для первичных имплантатов и 2,37% для замененных [93]. Среднее время до заражения составило 35 дней для первичных имплантаций и 23 дня для замен, со значительными дополнительными расходами на здравоохранение через 1 год в зависимости от интенсивности лечения.

Значительное финансовое бремя, связанное с инфекциями СИЭУ, выявленное в Северной Америке, подтверждается анализами, проведенными во Франции, Германии, Испании и Великобритании. Прямые затраты на инфекции связаны с продолжительностью лечения в отделении интенсивной терапии или вне отделения интенсивной терапии, диагностическим обследованием, лечением антибиотиками, процедурой удаления, пребыванием в стационаре после удаления, использованием временной кардиостимуляции, процедурой реимплантации СИЭУ и стоимостью устройства. Ретроспективные анализы на основе заявлений медицинского страхования, проведенные во Франции, Испании и Великобритании, выявили значительную вариабельность заявленных затрат в зависимости от типа устройства, потребности в извлечении, профиля пациента и условий оказания медицинской помощи [54; 96; 130]. Аналогичным образом, в системе здравоохранения Германии был проведен анализ, основанный на данных о страховых выплатах. Распространенность инфекции СИЭУ через 12 месяцев после имплантации в целом составила 3,4% (2,9% для новых процедур и 4,4% для процедур замены), что привело к дополнительным расходам в размере 31 493 евро (37 856,47 долларов США) за 3 года для пациентов, которым имплантировали имплантаты впервые, и 33 777 евро (40 601,97 долларов США) для пациентов, которым была проведена замена [91].

Интересно отметить, что инфекции СИЭУ могут возникать как на раннем этапе, так и через несколько лет после имплантации, вероятно, из-за разных факторов, особенно у пациентов с более сложными устройствами [100].

1.2. Тенденции инфицирования сердечных имплантируемых электронных устройств

С начала 2000-х годов интерес к проблеме инфицирования СИЭУ постепенно возрастал, о чем свидетельствует тревожный отчет А. Voigt и соавт. [170], показавших рост этих осложнений, который был намного выше, чем увеличение количества имплантаций устройств за тот же период (Рисунок 1.1). Исследователи, проводившие анализ, подчеркивают, что в период с 1996 по 2003 гг. существенных изменений в демографическом профиле пациентов, получающих имплантацию СИЭУ, не произошло, тем не менее, количество госпитализаций по поводу СИЭУ-инфекций увеличились в 3,1 раза (в 2,8 раза для ЭКС и в 6 раз для КВД). Примечательно, что единственным фактором, изменившимся за тот же период, был тип имплантированного СИЭУ, со значительным увеличением доли пациентов, получающих КВД (14% в 1996 г. против 27% в 2003 г., $p < 0,001$) [45]. Возможным объяснением этого явления может служить диспропорция между выживаемостью реципиентов КВД и ЭКС по сравнению с имплантированными устройствами. Фактически, как позже будет установлено [93], увеличение в три-пять раз продолжительности жизни батареи ЭКС (в тот период) резко увеличило частоту

множественных повторных вмешательств у реципиентов КВД (по сравнению с пациентами с имплантированными ЭКС). Действительно, рассматривая Рисунок 1.1, впечатляет тот факт, что резкий рост числа инфекций СИЭУ произошел всего через четыре года после окончания исследования MADIT, которое привело к внедрению КВД для первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Этот временной интервал был точно таким же, как срок службы батарей КВД на тот конкретный момент. Более того, этот подъем на графике на два года опередил публикацию результатов исследования MADIT II.

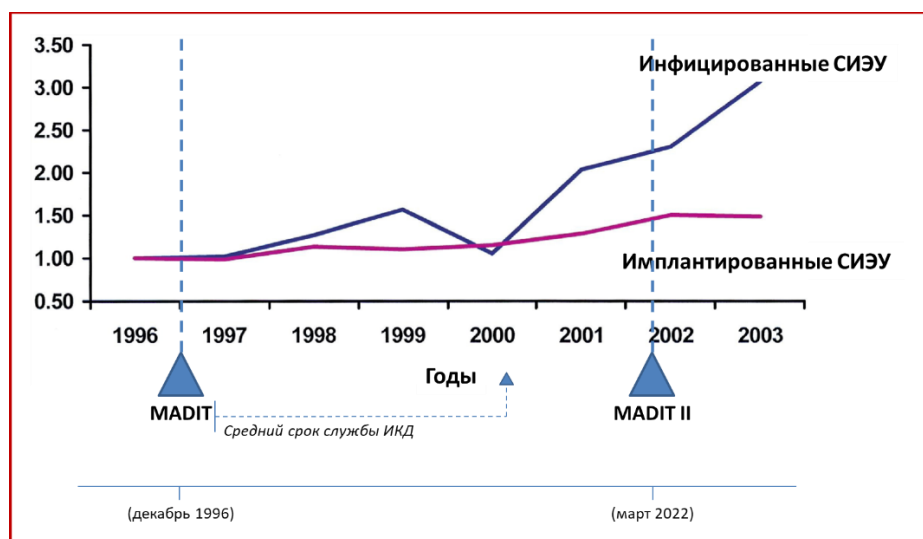


Рисунок 1.1 – Взаимосвязь между датой публикации двух ведущих рандомизированных исследований имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти и непропорциональным увеличением числа инфекций сердечных имплантируемых устройств (СИЭУ) по сравнению с частотой имплантации

Примечание: Обращает на себя внимание резкое увеличение числа случаев инфицирования устройств по сравнению с их имплантацией, особенно после 2000 года, за два года до начала испытаний MADIT II. *Модифицировано из Voigt A, J Am Coll Cardiol, 2006 [170].*

Кроме того, было установлено, что госпитализация по поводу инфекции СИЭУ увеличивает риск внутрибольничной смертности более чем в 2 раза (отношение шансов [ОШ] 2,41, $p < 0,001$). Интересно, что более раннее ретроспективное исследование, проведенное в конце 1990-х годов, и включившее 117 пациентов, перенесших удаление устройства по поводу инфекции СИЭУ, обнаружило низкую общую смертность и нулевую операционную смертность [71]. Возможно, что распространение КВД и устройств СРТ на группы пациентов с более тяжелым бременем сердечно-сосудистых заболеваний может объяснить более высокую смертность, наблюдаемую при инфекции СИЭУ в анализе A. Voigt и соавт.

В другом исследовании оценивались тенденции инфицирования СИЭУ в период с 1988 по 2015 год с использованием системы медицинских связей Рочестерского эпидемиологического проекта [166]. Совокупная вероятность общего инфицирования СИЭУ

составила 6,2% (95% доверительный интервал [ДИ] 4,0%-8,4%) через 15 лет и 11,7% (95% ДИ 6,8%-17,3%) через 25 лет наблюдения. Частота инфицирования СИЭУ каждые 7 лет с 1988 по 2015 год составляла 1,3, 5,7, 4,1 и 4,7 на 1000 человеко-лет соответственно. 15-летняя кумулятивная вероятность инфицирования СИЭУ после начальной, второй и третьей процедур составила 2,6% (95% ДИ 1,4%-3,8%), 2,7% (95% ДИ 1,2%-4,2%) и 24,1% (95% ДИ 3,8%-44,4%), соответственно. Ключевым выводом этого крупного популяционного исследования взаимосвязи медицинских записей стало то, что заболеваемость СИЭУ-инфекцией имела тенденцию к увеличению ($p = 0,07$) на протяжении 28 лет, независимо от типа устройства (Рисунок 1.2). Однако также наблюдалось явное изменение частоты инфицирования в период с 1995 по 2001 гг. по сравнению с периодом 1988-1994 гг. (в 2,5 и 1,9 раза для групп ЭКС и КВД соответственно).

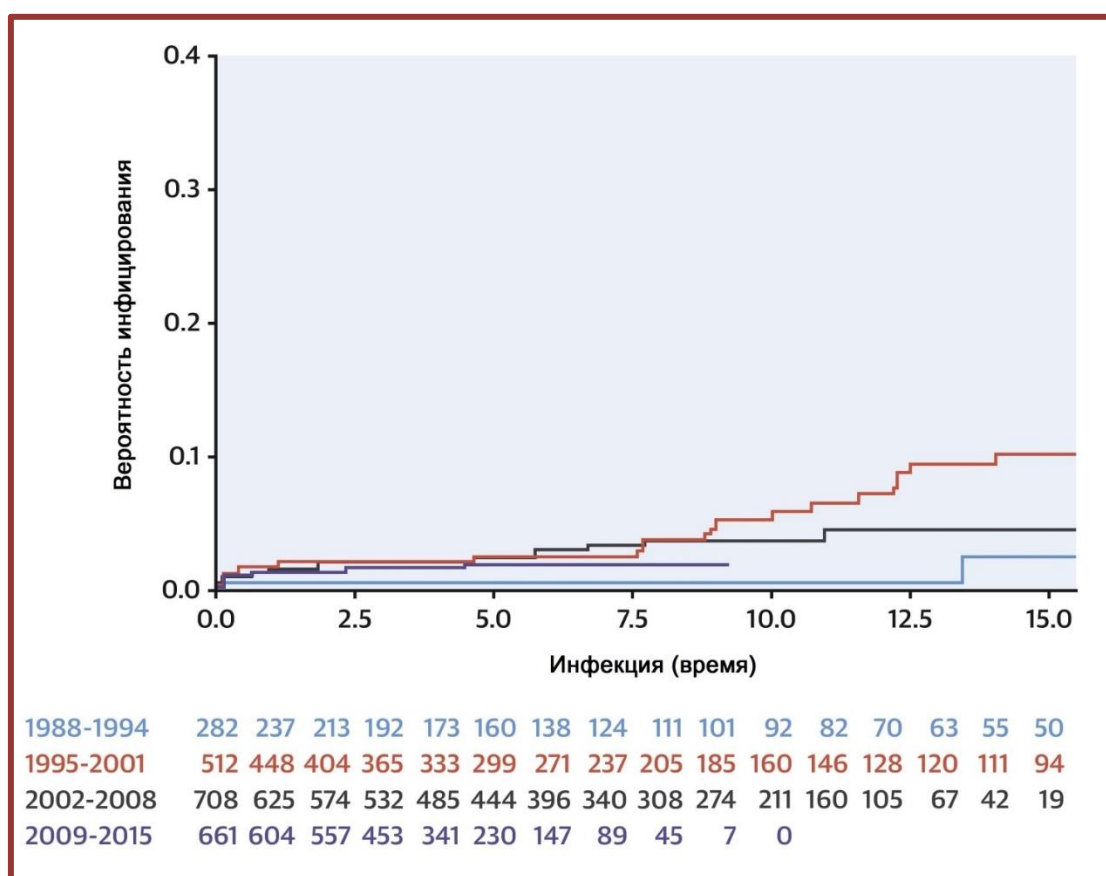


Рисунок 1.2 – Частота инфицирования СИЭУ каждые 7 лет в период с 1988 по 2015 год в общей группе пациентов с СИЭУ на основании системы медицинских связей Рочестерского эпидемиологического проекта

Примечание: Адаптировано из Dai M, JACC Clin Electrophysiol, 2019 [166].

Причины такого непропорционального роста случаев инфицирования СИЭУ были неясны. Произошедший сдвиг в сторону использования КВД для первичной профилактики внезапной сердечной смерти мог сыграть свою роль, в первую очередь из-за неблагоприятного

состояния здоровья самих пациентов, получающих КВД. Косвенным эффектом расширения показаний к КВД стало увеличение доли имплантаций, выполняемой хирургами или медицинскими учреждениями с небольшим объемом работы, что связано с более высоким уровнем механических осложнений и инфекций [160]. Также возможно, что повышение осведомленности врачей и улучшение выявления и отчетности об инфекциях, связанных с устройствами, способствовали росту заболеваемости за указанные периоды исследования. В любом случае, полученные данные иллюстрируют резкий рост случаев инфицирования СИЭУ, начавшийся в 2001 и 2002 годах, когда научные исследования КВД по ранней первичной профилактике, такие как MADIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) и MUSTT (*Multicenter UnSustained Tachycardia Trial*), были проанализированы и приняты научным сообществом. Однако оставался нерешенным вопрос о том, создают ли КВД более высокий риск инфицирования, чем ЭКС.

Последующие исследования, проведенные после 2018 года в Европе и Юго-Восточной Азии, показали более низкий уровень инфицирования в группе процедур с применением ЭКС по сравнению с КВД и СРТ [64; 96; 128; 144; 155]. Кроме того, имплантации *de novo* (первичные) были связаны с более низким риском инфицирования по сравнению с повторными процедурами замены батареи или ревизии электродов, или модернизациями устройства, по данным датского [64], итальянского [128] и южно-корейского [155] регистров. В ретроспективном исследовании 78 267 французских пациентов, перенесших вмешательство, связанное с СИЭУ, 36-месячная частота инфицирования при имплантации устройства *de novo* составила 0,5–1,6% [0,5% для ЭКС, 1,6% для КВД, 1,0% для СРТ-пейсмекера (СРТ-П) и 1,6% для СРТ-дефибриллятора (СРТ-Д)] по сравнению с уровнем инфицирования 1,3–3,9% для процедур замены генератора (1,4% для ЭКС, 2,9% для КВД, 1,3% для СРТ-П и 3,9% для СРТ-Д) [96]. Аналогичным образом, в проспективном многоцентровом исследовании с участием 19 599 пациентов, перенесших процедуру СИЭУ, 12-месячная частота инфицирования при имплантации устройства *de novo* составила 0,3–1,1% (0,3% для ЭКС, 0,9% для КВД, 0,6% для СРТ-П и 1,1% для СРТ-Д) по сравнению с уровнем инфицирования 0,5–2,5% для процедур по замене батареи (0,5% для ЭКС, 1,0% для КВД и 2,5% для устройств СРТ) и уровнем инфицирования 2,1% для ревизии электрода или процедуры обновления [144].

По мере развития новых хирургических вмешательств, увеличения объемов имплантации и повышения квалификации оперирующего персонала разумно было бы ожидать снижения частоты инфицирования. Однако для инфекций СИЭУ все было наоборот. Несмотря на различия в зарегистрированной заболеваемости и методах регистрации заболеваемости, результаты долгосрочных исследований демонстрируют увеличение частоты инфицирования с течением времени [45; 57; 91; 93; 164]. Причем временные тенденции вплоть до 2018 года

указывают не только на увеличение частоты имплантации, подчеркнутую расширением показаний для КВД, но и на непропорциональный рост числа инфекций СИЭУ [45; 56; 125; 144].

Поясняющим примером является исследование национального реестра выписок в США за 1993–2008 гг.; за время 16-летнего исследования частота имплантации ЭКС увеличилась на 45%, а КВД – на 504%, а общее увеличение частоты всех имплантаций СИЭУ составило 96%. Заболеваемость СИЭУ-инфекцией увеличилась на 210% в период с 1993 по 2008 год. Ежегодный уровень инфекций оставался практически неизменным до 2004 года, когда произошел заметный рост. Уровень инфицирования увеличился с 1,5% в 1993 году до 2,41% в 2008 году ($p < 0,001$) и достиг 3,4% в 2012 году [45]. Это объясняется, частично, увеличением сложных процедур с использованием устройств более высокого риска: в 1993 году на КВД приходилось 12% от общего числа имплантатов, а в 2008 году — 35% от общего числа имплантатов [45].

Глобальные тенденции также показали увеличение количества имплантированных устройств для СРТ как доли от общего числа выполняемых процедур с использованием СИЭУ [55; 57; 162]. Хотя это увеличение может быть частично обусловлено различиями в структуре случаев СИЭУ, уровень инфицирования при отдельных подмножествах процедур СИЭУ также, по-видимому, растет [155; 161].

Независимо от причины, непропорциональный рост инфекций, связанных с СИЭУ, имеет серьезные последствия для здравоохранения, и необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой тенденции и выяснения ее причин. Все более сложные процедуры СИЭУ и пациенты должны стимулировать врачей к оценке подходов к минимизации риска.

1.3. Факторы риска инфицирования сердечных имплантируемых электронных устройств

Описанные выше тенденции стимулировали изучение факторов риска инфекции СИЭУ, которые можно было бы учитывать с точки зрения минимизации риска и надлежащего предпроцедурного планирования. В настоящее время выделяют факторы, связанные с устройством, факторы пациента, которые можно или нельзя изменить, и процедурные факторы. Известные факторы риска инфекции СИЭУ приведены в Таблице 1.1. Технические факторы включают количество электродов и размер батареи/генератора, абсолютное количество вмешательств, которые были выполнены пациенту, и оперативный подход. Факторы пациента включают различные немодифицируемые сопутствующие заболевания и потенциально модифицируемые переходные состояния. Процедурные факторы включают как периоперационные, так и послеоперационные факторы. Такое глубокое понимание факторов

риска полезно для правильной идентификации пациентов с высоким риском инфекционных осложнений.

Таблица 1.1 – Факторы риска инфекции СИЭУ с указанием диапазона расчетного риска

Технические факторы	Факторы пациента	Процедурные факторы
<i>Электроды и размер</i>	<i>Не модифицируемые</i>	<i>Дооперационные</i>
Большее количество ЭЭ (4,0 - 5,41)	Молодой возраст (1,4 - 1,6)	Временная стимуляция до процедуры (2,31 - 2,57)
КВД (1,8 - 8,5)	Мужской пол (1,2 - 1,5)	<i>Перипроцедурные</i>
СРТ (2,7 - 28,5)	ХБП с диализом (8,73 - 14,2) без диализа (1,5 - 4,6)	Отсутствие антибактериальной профилактики (2,0 - 11,5)
<i>Дополнительные вмешательства</i>	ХСН (1,65 - 3,8)	
Замена батареи (1,98 - 3,91)	ХОБЛ (2,2 - 9,8)	Увеличение времени процедуры (1,03)
Модификация (3,1 - 39,6)	Сахарный диабет (2,08 - 3,5)	
Ревизия (3,1 - 8,0)	ФП (1,08 - 3,1)	
	Иммунодефицит, химиотерапия (2,23 - 17,1)	Небольшой опыт хирурга (2,5 - 2,85)
	Прием кортикостероидов (2,15 - 13,9)	
<i>Оперативный подход</i>	<i>Потенциально модифицируемые или преходящие</i>	<i>Послеоперационные</i>
Эпикардальный (5,0 - 8,09)	Лихорадка в течение 24 часов до процедуры (4,27 - 5,8)	Гематома (8,46 - 27,2)
Абдоминальный (4,01 - 9,7)	Антикоагулянтная терапия (1,59 - 2,8)	Ранее повторное вмешательство при смещении электрода (6,37)

1.3.1. Факторы риска, связанные с пациентом

Удивительно, но есть некоторые доказательства, указывающие на обратную зависимость возраста от инфекции СИЭУ. По крайней мере, в 4-х исследованиях молодой возраст был достоверно связан с более высоким риском инфицирования СИЭУ при многофакторном анализе [66; 92; 96; 144]. В ретроспективной датской когорте из 46 299 пациентов и 56 637 процедур с применением устройств был выявлен очень четкий и постепенно снижающийся риск инфицирования СИЭУ с возрастом. Так, многомерное отношение рисков (ОР) для пациентов в возрасте от 80 до 89 лет составило 0,29 (95% ДИ: от 0,21 до 0,39) по сравнению с пациентами в возрасте от 20 до 49 лет ($p < 0,001$) [95]. Последующее еще более масштабное наблюдение в течение 35 лет за общенациональной когортой датских пациентов ($n=97\,750$), перенесших имплантацию ЭКС и КВД или повторную операцию, установило, что риск инфицирования у самых пожилых пациентов был низким по сравнению с более молодыми

пациентами. Например, при многофакторном анализе пациенты в возрасте 0-20 лет имели самый высокий риск инфекции СИЭУ (ОШ 1,70 (95% ДИ 1,22-2,37); $p=0,002$), в то время как риск был самым низким у пациентов в возрасте 81–90 лет (ОШ 0,53 (95% ДИ 0,45-0,62); $p<0,001$) [92]. В более раннем исследовании R. Margey и соавт., в котором приняли участие 3105 пациентов, средний возраст пациентов с инфекцией составил 63,1 года по сравнению с 67,5 годами у пациентов без инфекции, и эта связь оставалась значимой после корректировки на другие важные переменные [66]. Аналогичным образом, проспективное многоцентровое исследование, проведенное в Канаде и Европе с участием 19 603 пациентов, выявило более высокий риск инфицирования в возрастной группе младше 60 лет (ОШ 1,63 (95% ДИ 1,10-2,41); $p=0,015$) по сравнению с группой в возрасте от 60 до 69 лет (ОШ 1,43 (95% ДИ 0,99-2,05); $p=0,054$) [144]. Биологическое объяснение этой связи неясно, но причины могут включать наличие более плотной подкожно-соединительной ткани у молодых людей, что предрасполагает к большей травматизации при формировании кармана, а также относительно слабый иммунный ответ на микроорганизмы низкой вирулентности, наблюдаемый у пожилых пациентов. Наконец, у молодых пациентов больше шансов пройти через множество процедур в течение своей жизни [95].

Существуют также неопределенности в отношении мужского пола, который был указан в качестве фактора риска (ОР 1,2 - 1,5) инфекции СИЭУ в нескольких исследованиях [63; 95; 108]. Однако этот вывод не был последовательно продемонстрирован в литературе, и два недавних многоцентровых проспективных исследования не продемонстрировали такой связи [92; 144]. Потенциальные причины этого неясны, хотя наличие более плотной препекторальной подкожной клетчатки у мужчин может дать аналогичное патофизиологическое объяснение.

Существуют также доказательства того, что инфекция СИЭУ может быть связана с сопутствующими заболеваниями пациента. В многочисленных исследованиях, опубликованных до 2015 г., было показано, что хроническая болезнь почек (ХБП) [129; 135; 137], хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [104; 129; 138; 165], сахарный диабет (СД) [135; 143], болезни сердца, включая гипертрофическую кардиомиопатию, пороки клапанов или хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [121; 128; 129], связаны с инфекцией СИЭУ.

Однако большинство этих исследований были ограничены ретроспективным дизайном, исследованием одной или нескольких переменных без стандартизированных определений, а их результаты противоречивы, а не убедительны [66; 90; 135; 138]. Кроме того, лишь немногие исследования имели независимую оценку конечной точки. В связи с этим эксперты призвали к проведению более масштабных и репрезентативных исследований [168].

Первый систематический обзор и метаанализ имеющихся данных о потенциальных факторах риска заражения, связанных с пациентом, процедурой и устройством, после

имплантации СИЭУ, был выполнен Polyzos КА и соавт., которые обобщили результаты 60 исследований (21 проспективное, 9 исследований «случай-контроль» и 30 ретроспективных когортных исследований). В свой окончательный анализ они включили только те факторы, которые были признаны положительными, по крайней мере, в 5 исследованиях. Что касается факторов, связанных с пациентом, наиболее значимыми предикторами инфекции были СД (ОШ = 2,08 [1,62–2,67]), терминальная стадия почечной недостаточности (ОШ = 8,73 [3,42–22,31]), ХОБЛ (ОШ = 2,95 [1,78–4,90]), применение кортикостероидов (ОШ = 3,44 [1,62–7,32]), хроническая почечная недостаточность (ХПН) без гемодиализа (ОШ = 3,02 [1,38–6,64]), злокачественные новообразования (ОШ = 2,23 [1,26–3,95]) и ХСН (ОШ = 1,65 [1,14–2,39]). Другие значимые факторы организма-хозяина включали функциональный класс (ФК) ХСН ≥ 2 согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), лихорадку перед имплантацией (ОШ = 4,27 [1,13–16,12]) и хронические кожные заболевания (ОШ = 2,46 [1,04–5,80]) [122].

Здесь необходимо отметить, что терминальная стадия ХПН сопряжена с самым высоким риском инфицирования среди факторов, связанных с пациентом (ОШ 8,73–14,2), тогда как у пациентов с любым хроническим заболеванием почек, не находящихся на гемодиализе, риск увеличен в 1,5–4,6 раз (по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек) [55; 122; 144]. Смертность чрезвычайно высока среди пациентов, находящихся на диализе, даже после венозной экстракции инфицированных электродов [140]; в серии случаев, описанной L. J. Hickson и соавт. смертность составила >75% через 90 дней [60]. Повторный венозный доступ для гемодиализа, вероятно, увеличивает этот риск, который достигает 12% в этой подгруппе [162].

Другие факторы, такие как облучение, ревматизм, иммуносупрессия (ОШ 2,3–13,9) и фибрилляция предсердий (ОШ 1,08 - 3,1), также были описаны как повышающие риск развития инфекции СИЭУ [52; 129; 137]. Кроме того, неудивительно, что пациенты, перенесшие ранее инфекцию СИЭУ, подвергаются большему риску последующих инфекций (ОШ = 7,84 [1,94–31,60]) [89; 122].

Последующие метаанализы рандомизированных контролируемых исследований, а также проспективные исследования, проведенные после 2019 года, подтвердили выводы К. А. Polyzos и соавт. (Таблица 1.1) [70; 139; 142; 144; 155].

Таким образом, определенные коморбидные состояния независимо предсказывают инфекцию СИЭУ. В целом, наличие этих состояний указывает на скрытую уязвимость, возникающую в результате сопутствующих заболеваний.

Преходящие и потенциально модифицируемые факторы пациента, такие как лихорадка в течение 24 часов до процедуры имплантации (ОШ 4,27 - 5,8) и антикоагулянтная терапия (ОШ 1,59 - 2,8) также являются независимыми предикторами СИЭУ-инфекции [137; 145; 144].

Разумное назначение антикоагулянтов имеет решающее значение для минимизации инфекционных осложнений. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании BLUISE CONTROL 681 пациенту с высоким риском тромбэмболических осложнений, принимавшим варфарин, было назначено продолжение приема варфарина по сравнению с прекращением приема варфарина с переходом на гепарин. Исследование было остановлено досрочно из-за значительно большего количества гематом ложа СИЭУ в группе прекращения приема варфарина [118] что, в свою очередь, привело к значительно большему количеству инфекций СИЭУ при 12-месячном наблюдении [62]. Кроме того, тщательное рассмотрение сроков процедуры может еще больше минимизировать уровень инфицирования СИЭУ.

Таким образом, существует ряд факторов риска инфекции СИЭУ, связанных с пациентом, но многие из них не поддаются изменению, такие как возраст, мужской пол или сопутствующие заболевания, среди которых лидируют хронические болезни почек, сердца, легких и прием кортикостероидов.

Пероральные антикоагулянты, гепариновый мостик, аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты повышают риск инфекции СИЭУ в той мере, в какой они увеличивают риск кровотечения. Иначе говоря, состояния, которые предрасполагают пациентов к кровотечению, связаны с инфекцией через образование карманной гематомы. Возможно, что и другие клинические факторы, увеличивающие вероятность развития данного состояния, такие как повышенное артериальное давление, непродуктивный кашель, чрезмерные физические нагрузки, могут предрасполагать к инфекции СИЭУ.

В целом, предрасполагающими факторами, увеличивающими вероятность развития инфекции СИЭУ, могут являться не только описанные выше хронические заболевания, нарушения со стороны свертывающей системы крови и повышенная хрупкость сосудистой стенки, но также клинические состояния, проявляющиеся общим снижением сопротивляемости инфекциям или замедлением заживления, такие как иммунодефицит, лимфоцитопения, атеросклероз, подагра, нарушения углеводного и липидного обмена. В частности, гипергликемия является самой известной причиной осложнений послеоперационного заживления ран [23; 24; 82; 83; 84]. Интересно, что генез гипергликемии (СД 1-го или 2-го типа, стероидный СД или парентеральное питание и т. д.) не играет большой роли, т. е. к повышению частоты инфекций предрасполагает даже непродолжительная стрессовая гипергликемия у реанимационных или послеоперационных больных, не страдающих СД [53; 83; 90]. Отрицательное влияние гипергликемии на вероятность развития инфекций не зависит от возраста, длительности СД и его осложнений [20; 90]. Установлены корреляция параметров воспаления с любой степенью нарушения углеводного обмена и дисфункция многочисленных

защитных механизмов организма хозяина в условиях гипергликемии. Это выражается в угнетении клеточного и гуморального звеньев иммунитета, включая подавление миграции лейкоцитов в очаг инфекции и их функциональной активации, фагоцитоза, а также нарушение фиксации комплемента и, возможно, функции иммуноглобулинов из-за их необратимого гликирования [6; 154].

Сообщалось, что анемия, особенно возникшая в рамках хронического заболевания, чаще всего при хронической инфекции, аутоиммунном заболевании (особенно ревматоидном артрите), заболевании почек, сердечной недостаточности или раке, тесно связана с развитием инфекционных заболеваний [114].

В отечественной литературе по инфекции СИЭУ сопутствующие заболевания и состояния как потенциальные факторы риска ранее не изучались.

1.3.2. Факторы риска, связанные с устройством

Сложность устройства влияет на риск заражения СИЭУ. Имплантация двухкамерных устройств сопряжена с более высоким риском инфицирования СИЭУ по сравнению с имплантацией однокамерных устройств; КВД сопряжены с более высоким риском, чем ЭКС, соответственно (ОШ 1,8-8,5); а сложные устройства, такие как устройства СРТ, имеют самый высокий риск инфицирования в целом (ОШ 2,7-28,5) [56; 104; 124; 128; 144]. Это можно объяснить тем, что устройства СРТ часто имплантируются пациентам с более сложными заболеваниями, их труднее имплантировать и они требуют более длительного времени процедуры.

Только один метаанализ не показал более высокого риска инфицирования для КВД по сравнению с ЭКС, тем не менее среди характеристик, связанных с устройством, наличие двух или более электродов (ОШ = 2,02 [1,11–3,69]) и двухкамерные системы (ОШ = 1,45 [1,02–2,05]) предрасполагали к инфицированию устройства [122]. Ясно, что более сложные устройства следует рассматривать как фактор риска. Связан ли этот вывод с простым наличием самого дополнительного оборудования или отражает сложность и продолжительность процедуры, до сих пор является предметом дискуссий [152].

Влияние дополнительных электродов на риск развития СИЭУ-инфекции остается неясным. В предыдущем исследовании М. R. Sohail и соавт. показали, что наличие >2 эндокардиальных электродов (ЭЭ) для электрокардиостимуляции независимо связано с большим количеством инфекций по сравнению с устройствами, использующими только два имплантированных ЭЭ (ОШ = 5,41 [1,02–2,05]); $p=0,01$) [138]. В современном исследовании у пациентов со стратегией отказа от эксплантации нефункционирующего электрода КВД

результаты через 1 год не отличались у тех, кто перенес удаление неиспользуемого или неисправного электрода [116]. Однако при 5-летнем наблюдении частота инфицирования была ниже у тех, кто перенес удаление [117]. Это наблюдение еще раз подтверждает, что риск инфицирования увеличивается при использовании более сложных систем, таких как КВД, устройства для СРТ с большим количеством имплантированных электродов. Хотя это частично связано с различиями в показаниях (население, которому требуются такие устройства, по своей природе имеет больше сопутствующих заболеваний), размер и сложность устройства также могут внести свой вклад.

Напрашивается предположение, что увеличение количества аппаратных средств — будь то большее количество ЭЭ или большая батарея СИЭУ — создает дополнительные технические проблемы и увеличивает площадь поверхности инородного тела для прилипания микробов, тем самым усиливая риск инфицирования.

Показано, что любое вмешательство в существующую систему СИЭУ несет в себе дополнительный риск заражения по сравнению с имплантатом, установленным *de novo*, поскольку увеличивает риск занесения бактерий. Эти процедуры повторного открытия ложа включают в себя замену батареи (ОШ 1,98–3,8), модернизацию системы устройства (ОШ 3,1–39,6) и другие повторные вмешательства с ревизией электродов или ложа (ОШ 3,1–8,0) [52; 104; 121; 122; 128; 129; 131; 133; 137; 146]. Ретроспективный анализ 3205 пациентов, которым проводилась первичная имплантация или замена устройства, показал, что процедуры ревизии, включая замену генератора, ревизию электрода и модернизацию системы, были связаны с увеличением риска инфекции СИЭУ в 8,8 раза. Интересно отметить, что риск был особенно высок у пациентов, которым требовалось раннее повторное вмешательство (определяемое как повторная процедура во время одной госпитализации) в связи с дисфункцией ЭЭ или которые прошли модернизацию системы [111].

Данные реестра REPLACE свидетельствуют о несколько более высоком риске заражения при обновлении системы, но нет существенной разницы между обновлением электрода по сравнению только со сменой генератора [57], что подтверждает мнение о том, что заражение происходит из-за повторного воздействия на устройство кожных микроорганизмов или бактерий, которые колонизируют ложе [61]. Рандомизированное исследование по снижению инфицирования с помощью капсулэктомии и создания нового кармана для устройства MAKE IT CLEAN (*Impact of Pocket Revision on the Rate of Infection and Other Complications in Patients Requiring Pocket Manipulation for Generator Replacement and/or Lead Replacement or Revision*) показало, что эта стратегия не уменьшала инфицирование и была связана с повышенной частотой образования гематом [86].

Кроме того, в ряде исследований показано, что каждая дополнительная процедура СИЭУ после первоначальной имплантации несет в себе дополнительный риск заражения устройства, где 2, 3, 4 и 5 (или более) процедур связаны с риском заражения 1,5–2,7, 3,4–3,8, 5,5 и 8,7 соответственно (все ОШ по сравнению с первоначальным имплантатом) [121; 137; 144]. Факторы, которые способствуют этому, включают наличие существующего относительно аваскулярного кармана с нарушенным иммунитетом и возрастающую сложность процедур, связанную с повторными вмешательствами [137].

Инфекции СИЭУ также чаще встречаются при использовании эпикардимального и экстраторакального доступов (вживление СИЭУ в области живота) по сравнению с трансвенозным доступом с подключичным размещением устройства. Это включает в себя установку эпикардимальных электродов, накладных электродов эпикардимального или экстраперикардимального дефибриллятора или использование туннельного метода (ОШ 5,0–9,7) [106; 138]. По данным метаанализа К. А. Polyzos и соавт., среди характеристик, связанных с устройством, абдоминальное ложе для генератора (ОШ = 4,01 [2,48–6,49]) и эпикардимальные электроды (ОШ = 8,09 [3,46–18,92]) были признаны значимыми предикторами инфекции [122].

В то время как трансвенозные устройства в настоящее время считаются стандартом медицинской помощи, альтернативные хирургически имплантированные устройства по-прежнему важны для определенных групп пациентов, включая маленьких детей или тех, у кого трансвенозный доступ анатомически ограничен [90; 121].

1.3.3. Факторы риска, связанные с процедурой

Факторы риска, связанные с процедурой, включают отсутствие антибиотикопрофилактики, ранние повторные вмешательства (в течение госпитализации), неинфекционные послеоперационные осложнения (включая смещение электрода и гематому), временную электрокардиостимуляцию и продолжительность процедуры.

Введение перипроцедурных антибиотиков в настоящее время считается стандартной медицинской помощью при процедурах СИЭУ. Последовательно доказывается, что отсутствие антибиотиков является независимым предиктором инфекций СИЭУ (ОШ 2,0–11,5) [122; 138; 146], в то время как рандомизированные исследования показывают, что внутривенное введение антибиотиков снижает риск заражения [77; 124]. В одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Институте сердца (InCor) Медицинской школы Университета Сан-Паулу (Бразилия), сравнивалось перипроцедурное введение 1 г внутривенного цефазолина с плацебо; исследование было прекращено досрочно (649 из запланированных 1000 включенных пациентов) из-за значительно

более низких показателей инфицирования СИЭУ у тех, кто получал антибиотикотерапию. Частота инфекций в группе антибиотиков составила 2 из 314 (0,6%) по сравнению с 11 из 335 (3,3%) в группе плацебо [77]. Как показали среднесрочные (< 12 месяцев) и долгосрочные (> 12 месяцев) результаты «Всемирного рандомизированного исследования по профилактике инфекций в оболочках с антибиотиками» (*World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial [WRAP-IT]*), в некоторых случаях дополнительная антибиотикотерапия может способствовать снижению риска [50; 161].

Наличие временной электрокардиостимуляции (ОШ 2,5) также является независимым предиктором СИЭУ-инфекции [146]. Согласно метаанализу К. А. Polyzos и соавт., временная стимуляция приводила к увеличению риска в 2 раза (ОШ = 2,31 [1,36–3,92]) [122]. В другом исследовании, у пациентов, получавших временную электрокардиостимуляцию перед имплантацией постоянного ЭКС, вероятность инфицирования СИЭУ была более чем в 5 раз выше, чем у тех, кому это не требовалось [111]. Этот риск может быть неизбежен во многих ситуациях, но своевременная имплантация ЭКС в таких случаях, как полная блокада сердца, может снизить риск инфекции СИЭУ.

Продолжительность процедуры отражает сложность процедуры, а также квалификацию хирурга, и более длительное время процедуры было связано с повышенным риском инфицирования устройства в некоторых исследованиях [122; 137]. Так, согласно анализу К. А. Polyzos и соавт., продолжительность процедуры (ОШ = 9,89 [1,52–19,25]) была связана с более высоким уровнем инфицирования [122]. Соответственно, факторы, которые усложняют и увеличивают продолжительность процедуры, такие как ревизия или замена электрода, или дислокация электрода в анамнезе, повышают риск заражения СИЭУ [92; 129; 144]. Что касается опыта хирурга, анализ данных Medicare показал, что риск заражения через 3 месяца после имплантации КВД был почти в 2,5 раза выше, когда процедура проводилась хирургами, которые устанавливали только 1–10 устройств в год, по сравнению с теми, кто устанавливал 29 или более устройств в год [160]. Это совпадает с данными К. А. Polyzos и соавт., показавшими, что неопытность хирурга увеличивает риск СИЭУ инфекции почти в 3 раза (ОШ = 2,85 [1,23–6,58]) [122]. Очевидно, что обучение и повышение мастерства для специалистов по имплантации устройств имеет решающее значение для минимизации инфекций [134; 145].

Послеоперационные осложнения связаны с повышенным риском инфекций СИЭУ. Раневые осложнения, преимущественно гематомы, являются независимым предиктором инфекции СИЭУ [77]. В анализе К. А. Polyzos и соавт. послеоперационная гематома (ОШ = 8,46 [4,01–17,86]) была сильным предиктором инфекции [122]. Сообщается, что развитие гематомы в ложе КВД после операции (ОШ = 27,2, $p < 0,001$) было значимым фактором риска раннего инфицирования КВД [138].

Образование гематомы в месте имплантации может привести к инфекции СИЭУ, вызывая расхождение краев раны и создавая благоприятную среду для бактериального роста [62; 131]. Использование пероральных антикоагулянтов в значительной степени связано с инфекцией СИЭУ, что может быть связано с мостиком гепарина, который обычно используется в клинической практике и связан с более высокой частотой возникновения гематом. С точки зрения риска образования гематом было тщательно изучено медикаментозное лечение антикоагулянтами в периоперационный период. Гепариновый мостик был связан с 8-кратным увеличением риска образования гематомы в мета-анализе, выполненном M. L. Bernard и соавт. [106]. В рандомизированном контролируемом исследовании BRUISE CONTROL (*Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled*) введение гепарина также было связано с гораздо более высокой частотой образования гематом по сравнению с продолжающимся терапевтическим лечением варфарином. Исследование BRUISE-CONTROL продемонстрировало, что клинически значимая гематома (требующая дальнейшего хирургического вмешательства и / или продления госпитализации более чем на 24 часа и / или требующая прерывания приема антикоагулянтов) увеличивала частоту инфицирования имплантированных устройств в 7 раз; показатели составили ~11% у пациентов с гематомой и 1,5% у пациентов без гематомы [62]. Приостановка приема прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) у пациентов с фибрилляцией предсердий оценивалась в исследовании BRUISE CONTROL 2. Не было отмечено существенной разницы в образовании гематомы или эмболическом инсульте при продолжении приема антикоагулянтов в периоперационный период по сравнению с их приостановкой на 72 часа [67].

Еще одним неинфекционным послеоперационным осложнением является дислокация электрода. Смещение электрода также связали с инфекцией, хотя это, скорее всего, связано с повторным вмешательством, а не является прямой причиной [121; 144]. В дальнейшем было показано, что повторное вмешательство по поводу смещения электрода (ОШ = 6,37 [2,93–13,82]) является значимым предиктором инфекции СИЭУ [122].

Необходимо заметить, что недавно было завершено исследование «Профилактика инфицирования антиаритмических устройств» (*Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial [PADIT]*) – крупное кластерное перекрестное исследование традиционных и дополнительных антибиотиков, выполненное в 28 центрах на 19 603 пациентах [125], в ходе которого выявлено 5 независимых предикторов инфицирования устройств, включая более молодой возраст, тип процедуры (первичный ЭКС/КВД/СРТ, замена ЭКС/КВД/СРТ или процедура ревизии/модернизации), почечную недостаточность, ослабленный иммунитет и количество предыдущих процедур [144]. Однако, учитывая характер дизайна исследования, подробная

информация о характеристиках процедуры не была получена, и все выявленные прогностические факторы были немодифицируемыми факторами, связанными с пациентом или с устройством, а не с процедурными методами или практиками. Таким образом, хотя оценка PADIT может быть полезна для выявления пациентов, которым требуется особый уход и последующее наблюдение, существует возможность расширить наши представления о клинических и практических паттернах, которые могут предотвратить инфекцию, особенно среди пациентов, направляемых на вторичные процедуры СИЭУ.

1.4. Влияние старения населения и бремени коморбидности на результаты применения сердечных имплантируемых электронных устройств

Инфекции, связанные с СИЭУ, клинически значимы не только ввиду увеличения количества имплантируемых устройств, но и из-за старения населения. Анализ временных тенденций (2001-2017) применения ЭКС и КВД в Италии в соответствии с национальной базой данных о выписках из больниц (Hospital Discharge Database) установил связь увеличения показателя первичной имплантации ЭКС с ростом численности населения старше восьмидесяти лет. Увеличение количество имплантаций КВД и СРТ-Д также было очевидным во всех, заранее определенных, возрастных группах (<50; 50–79; ≥80 лет), но особенно среди пациентов в возрасте ≥80 лет. Эту ситуацию можно объяснить как растущим числом людей старше восьмидесяти лет в Италии, так и более строгим соблюдением международных рекомендаций, которые не считают возраст пациента ограничением для имплантации, если ожидаемая продолжительность жизни >1 года. Наконец, в популяции пациентов с КВД и СРТ-Д наблюдалось увеличение числа сопутствующих заболеваний и снижение количества имплантатов для вторичной профилактики. Рост заболеваемости в возрастной группе ≥80 лет был более выраженный, чем в остальных, так за анализируемый период увеличилась доля больных с диагнозом сердечной недостаточности (с 12,0% до 30,9%), гипертонической болезни (с 3,8% до 7,2%), сахарного диабета (с 1,4% до 3,8%) и почечной недостаточности (с 1,1% до 1,6%). Таким образом, увеличение среднего возраста пациентов с СИЭУ коррелирует с увеличением числа сопутствующих заболеваний [149].

Одним из возможных объяснений непропорционального роста случаев инфицирования СИЭУ может служить повышенная распространенность сопутствующих заболеваний. Здесь надо отметить демографическую тенденцию к старению населения. В настоящее время мы испытываем дисбаланс между показателями фертильности и ожидаемой продолжительностью жизни, что приводит к увеличению среднего возраста населения в целом. В частности, пациенты в возрасте ≥ 65 лет составляют 8,5% населения мира, и, по оценкам, в ближайшие

годы эта доля увеличится до 17% из-за увеличения продолжительности жизни и бэби-бума после Второй мировой войны. Начиная с 2030 года число взрослых старше 85 лет также будет быстро расти. Согласно результатам доклада «Мировые демографические перспективы на 2024», подготовленного Отделом народонаселения Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН (UN DESA), к 2050 году число взрослых старше 80 лет во всем мире утроится по сравнению с показателями 2015 года [167]. Распространенность остеоартрита, СД и связанной с ними инвалидности при передвижении будет увеличиваться по мере старения населения и увеличения избыточного веса. Эти демографические изменения имеют большое значение для общественного здравоохранения как в России, так за рубежом [3; 4; 5; 72].

Старение населения в целом коррелирует с развитием хронических заболеваний, таких как болезни почек, ХСН и ХОБЛ [9]. Как сообщают А. J. Greenspon и соавт., частота четырех основных сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, СД, заболевания почек и дыхательных путей) у пациентов с СИЭУ-инфекциями оставалась относительно постоянной с 1993 по 2004 год, после чего был отмечен заметный рост этих заболеваний, при этом аналогичная тенденция наблюдалась в частоте инфицирования в течение того же периода [45]. А. J. Greenspon и соавт. высказали предположение, что такая эскалация инфекций может быть вызвана не только более сложными устройствами и более длительным временем процедуры, но и более высокой сложностью реципиентов СИЭУ с точки зрения сопутствующих заболеваний и старения [45].

Мета-анализ 60 исследований, проведенный в 2015 г., также дал некоторое представление об увеличении уровня инфицирования СИЭУ, зарегистрированном за предыдущее десятилетие. По данным этого метаанализа, пожилой возраст не был значимым предиктором инфицирования устройства. Примечательно, что наиболее вероятной причиной роста частоты инфекционных осложнений было названо расширение показаний к имплантации СИЭУ у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [122].

Здесь надо заметить, что наличие одного заболевания у пациента с СИЭУ, особенно пожилого возраста, сегодня редкое явление. Гораздо чаще встречается сочетание двух и более нозологических единиц [153].

Поскольку ни старение населения с большим количеством сопутствующих заболеваний, ни увеличение объемов имплантации СИЭУ в связи с расширением показаний и увеличения количества повторных процедур после первичной имплантации, не являются временными явлениями, можно сделать закономерный вывод о том, что распространенность инфекций СИЭУ может увеличиться в будущем [9].

В связи с этим, стоит заострить внимание на изучение суммы сопутствующих заболеваний, представленных в каждом случае и их вклада в риск возникновения инфекции

СИЭУ. Грамотным в этом случае будет применение клинического подхода, учитывающего как основную, так и все имеющиеся сопутствующие патологии. Данные о сопутствующих заболеваниях ценны как для сравнения между популяциями пациентов, так и для корректировки риска связанных исходов, особенно смертности. Двумя наиболее известными шкалами коморбидности являются индекс коморбидности Чарльсона и индекс коморбидности Эликсхаузера.

Индекс коморбидности (ИК) Чарльсона прогнозирует 10-летнюю выживаемость пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями. Когда в 1987 году был разработан ИК Чарльсона, он включал 19 хронических состояний [48], но с тех пор был сокращен до 17 [58]. При вычислении ИК Чарльсона производится суммирование выбранных баллов за соматические заболевания. Плюс 1 балл за каждое десятилетие в возрасте 50 лет и старше, максимум 4 балла. Нулевой балл означает, что сопутствующих заболеваний обнаружено не было; чем выше балл, тем выше прогнозируемый уровень смертности. Для врача этот балл полезен при принятии решения о том, насколько агрессивно следует лечить заболевание.

Индекс коморбидности Эликсхаузера, который был разработан в 1998 году, работает по аналогичной системе, но включает 30 или, в некоторых вариантах, 31 сопутствующую патологию для прогнозирования продолжительности пребывания в больнице, больничных расходов и внутрибольничной смертности. В повседневной клинической практике удобнее использовать ИК Чарльсона и некоторые авторы предлагают использовать данный индекс как предиктор будущих затрат [156] или с целью снижения смертности путем выявления пациентов с плохим прогнозом на более ранних стадиях заболевания и принятия соответствующих клинических решений [36].

Установлено, что среди пациентов, перенесших имплантацию СИЭУ, множественные сопутствующие заболевания, будь то сердечные или некардиальные, влияют на клиническое течение пациента синергически, а не изолированно. Так, в исследовании Т. Ajibawo и соавт. изучалась взаимосвязь между сопутствующей патологией и клиническими исходами у пациентов, перенесших имплантацию *de novo* [49]. Авторы установили, что высокое бремя сопутствующей патологии, оцененное с помощью ИК Чарльсона, является значительным предиктором неблагоприятных исходов после имплантации. Исследование показало, что примерно 78% пациентов, которым были установлены новые ЭКС, имели, по крайней мере, 1 балл. По сравнению с ИК Чарльсона, равным 0 баллов, ИК Чарльсона ≥ 3 баллов независимо ассоциировался с повышенными рисками внутрибольничной смертности, кровотечений, перикардиальных и сердечных осложнений (все $p < 0,05$). Также была отмечена тенденция к увеличению продолжительности пребывания и расходам на стационарное лечение по мере увеличения бремени сопутствующих заболеваний. Однако в этом исследовании не учитывались

некоторые детали, которые могли способствовать оценке стационарных осложнений. Например, данные о технике и объеме операции, продолжительности процедуры, использовании антикоагулянтов, эхокардиографических данных, были недоступны. Таким образом, влияние нескольких факторов на исходы в стационаре оценить не удалось. Отдаленные инфекционные осложнения также не изучались.

Выводы, полученные из исследования Т. Ajibawo и соавт., были подтверждены результатами реестра DECODE, в котором недавняя госпитализация коморбидных пациентов в возрасте ≥ 75 лет перед повторными операциями СИЭУ была связана с повышенной смертностью [107].

Ранее, в одноцентровом исследовании было показано, что почечная дисфункция и диабет являются предикторами смертности после имплантации ЭКС [110]; эти сопутствующие заболевания включены в шкалу Чарльсона. Согласно отчету Центров Medicare и Medicaid Services, более половины бенефициаров программы Medicare с диагнозом сердечная недостаточность имеют 5 или более сопутствующих хронических заболеваний [158]. В другом исследовании авторы сообщили, что сопутствующие заболевания в виде коагулопатии, почечной недостаточности и ХСН в анамнезе были связаны с более высоким риском осложнений кровотечения после имплантации СИЭУ [85].

Несмотря на возникший интерес к комплексной сводной оценке сочетания или тяжести сопутствующей патологии у пациентов с СИЭУ, данные о влиянии бремени сопутствующей патологии на развитие инфекции СИЭУ, ограничены. Насколько нам известно, было опубликовано только 2 зарубежных исследования, которые учитывали бремя коморбидности для стратификации риска инфицирования СИЭУ. В первой работе многомерный анализ переменных, связанных с пациентом показал, что количество баллов по шкале коморбидности Чарльсона статически значимо ассоциировалось с вероятностью инфекции СИЭУ (ОШ = 1,33 (95% ДИ 1,07-1,67), $p=0,006$) [126]. Во втором случае разница между пациентами с высоким и низким риском баллом сопутствующих заболеваний по Эликсхаузеру также достигла статистической значимости, кроме того наличие ≥ 3 баллов увеличивало продолжительность пребывания в стационаре и сопровождалось большими финансовыми затратами [79]. Эти два исследования предоставили одну из первых оценок инфекций, связанных с СИЭУ, основанную на бремени коморбидности. Они показали, что пациентов с повышенным количеством сопутствующих заболеваний следует тщательно выявлять и лечить после имплантации СИЭУ, учитывая повышенный риск инфицирования и использования ресурсов здравоохранения.

Изучая клиническое значение бремени коморбидности мы также подтвердили связь значения ИК Чарльсона и прогноза инфекционных осложнений у пациентов с СИЭУ: анализ выживаемости с расчетом относительного риска (ОР) в регрессионной модели Кокса

продемонстрировал, что у пациентов, имеющих значения ИК Чарлсона 4 балла и более риск СИЭУ-инфекции двукратно возрастает (ОР 2,22, 95% ДИ 1,16–4,43, $p=0,023$) [9]. Мы установили, что данный параметр коррелировал с количеством госпитализаций по причине декомпенсации сопутствующей патологии за предыдущий 12-месячный интервал до имплантации ($r_s = 0,63$, $p=0,002$) [9]. Однако в этом исследовании изучались известные факторы риска, относящиеся к пациенту, но не был проведен анализ сложности устройства с позиционированием двух или более эндокардиальных электродов, послеоперационных гематом, а также продолжительности процедуры. Это послужило толчком к работе над исследованием, которое включит больше переменных, связанных с вмешательством и устройством, чтобы изучить факторы, определяющие прогноз инфекции у больных с СИЭУ.

В настоящее время предикторы инфекции СИЭУ исследуются во многих исследованиях и направлены на выявлении взаимосвязи тех или иных характеристик с отдаленными исходами операций СИЭУ. Основная цель проведения ретроспективных и проспективных исследований – выделить приоритетные группы пациентов для проведения первичной и вторичной профилактики, составления индивидуальных программ реабилитации и лечения, что будет способствовать снижению заболеваемости инфекцией СИЭУ и смертности в данной группе пациентов. Проведенных зарубежных исследований в настоящее время недостаточно, связано это с тем, что популяции пациентов разных стран мира и даже внутри одной страны очень разные, отличаются по условиям проживания, уровню образованию и многим другим показателям. Что касается отечественных исследований, то по нашим данным в России исследований, определяющих вклад клинических, процедурных и технических факторов в развитие инфекции СИЭУ, еще не проводилось.

Поэтому задачей нашей работы было охарактеризовать на примере отдельной российской популяции пациентов частоту и особенности структуры инфекций СИЭУ, понять их причины, факторы риска и попытаться найти новые клинические, лабораторные, инструментальные и операционные показатели, связанные с ними, а также оценить их влияние на прогноз больных НРС, после проведения планового вмешательства, связанного с СИЭУ. В нашей работе мы также попытались проанализировать социально-демографические характеристики, которые могли оказать влияние на развития инфекционных исходов, включивших локальную инфекцию ложа, системную инфекцию и клинически значимую поверхностную послеоперационную инфекцию.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, условия проведения, критерии соответствия

Настоящая работа выполнена на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики с курсом детской кардиологии и базе отделения хирургического лечения тахикардий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор, д.м.н. Голухова Е.З.). В исследование было включено 152 пациента обоего пола в возрасте от 18 до 83 лет с верифицированными нарушениями ритма и проводимости сердца, проходивших стационарное лечение в данном учреждении с целью имплантации СИЭУ.

По дизайну диссертационная работа представляла собой одноцентровое ретроспективное аналитическое (обсервационное) вложенное исследование «случай-контроль» внутри когорты (англ., nested case-control study). Выбор дизайна исследования основан на основной цели, которая заключается в оценке факторов риска послеоперационной инфекции среди тех пациентов, которым имплантировали СИЭУ (Рисунок 2.1).

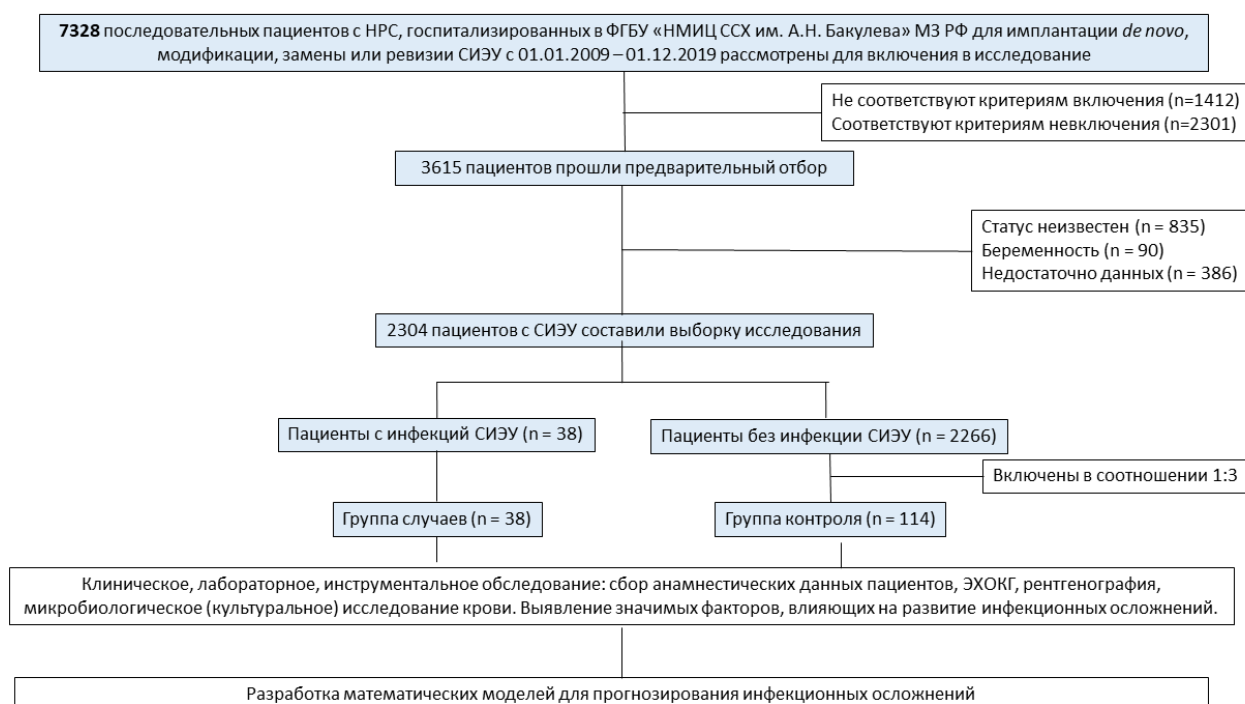


Рисунок 2.1 – Общий дизайн исследования

Примечание: СИЭУ – сердечное имплантируемое электронное устройство, НРС – нарушение ритма сердца.

Пациенты с СИЭУ-инфекцией рассматривались как пациенты из группы наблюдения, а пациенты без СИЭУ-инфекций - как контрольная группа. И пациенты из группы случаев, и пациенты контрольной группы были частью определенной когорты, в которую входили все

пациенты, перенесшие вмешательство, связанное с СИЭУ, в стационаре вышеуказанного учреждения в период с января 2009 года по декабрь 2019 года. Изученные вмешательства включали как имплантации *de novo*, так и повторные вмешательства, например, реимплантации или замены СИЭУ, в которых использовались ЭКС, КВД или СРТ.

При отборе пациентов, в соответствии с поставленными задачами и для формирования однородных групп, были определены критерии включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

- Возраст ≥ 18 лет;
- Наличие показаний для имплантации, замены или модификации СИЭУ, таких как СССУ, нарушения АВ проводимости, ХСН, профилактика внезапной сердечной смерти, документированных описанием клинической картины заболевания и результатами ЭКГ и установленных в соответствие с определенным кодом МКБ (см. Приложение А);
- Подтвержденный факт проведения какого-либо вмешательства, связанного с СИЭУ, в плановом порядке, и соответствующего коду определенной медицинской услуги (см. Приложение А);
- Эндокардиальная имплантация электрода/электродов для постоянной кардиостимуляции/электротерапии аритмий;
- Наличие письменного информированного добровольного согласия на обследование и операцию.

Критерии не включения в исследование:

- Возраст < 18 лет;
- Отказ пациента от хирургического вмешательства, связанного с СИЭУ;
- Эпикардиальная имплантация электрода/электродов для постоянной кардиостимуляции/электротерапии аритмий;
- Проведение вмешательства, связанного с СИЭУ, по экстренным показаниям;
- Планируемое оперативное вмешательство на сердце;
- Предшествующие эпикардиальные или эндокардиальные абляции предсердий и/или желудочков;
- Предшествующие хирургические операции на сердце по поводу врожденного или приобретенного порока сердца, включая порок клапанного аппарата сердца;
- Протезирование клапана сердца механическим/биологическим протезом;
- Наличие в теле силиконовых имплантатов;
- Наличие в теле металлических протезов и конструкций;
- Ишемическая болезнь сердца, ассоциированная с коронарным шунтированием;

- Острый коронарный синдром в теч 3 месяцев до включения в исследование;
- Тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз (злокачественные новообразования IV стадии по TNM, цирроз печени и портальная гипертензия с варикозным кровотечением в анамнезе, органические поражения центральной нервной системы, ВИЧ-инфекция);
- Другие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 12 месяцев;
- Наличие в медицинской карте стационарного больного информации о летальном исходе госпитализации;
- Отсутствие письменного информированного добровольного согласия на обследования и операцию.

Критерии исключения из исследования:

- Обнаружение критериев невключения на любой стадии исследования;
- Беременность;
- Оперативные вмешательства на других органах и системах после этапа включения участника в исследование;
- Отказ пациента от дальнейшего наблюдения после имплантации СИЭУ и обработки персональных данных;
- Отсутствие в медицинской карте амбулаторного больного информации о результатах визитов повторного наблюдения;
- Невозможность провести полный и точный анализ истории болезни (некорректное заполнение индивидуальной карты пациента, доля пропущенных значений в базе данных по любому из критериев более 20%);
- Невозможность установить жизненный статус на момент пересмотра медицинских карт (декабрь 2022 г.).

2.2. Определение исходов, учитывающихся в работе

Основной переменной результата было наличие инфекции после имплантации СИЭУ. В настоящем исследовании мы рассмотрели любое инфекционное осложнение, связанное с устройством, требующее хирургической ревизии/удаления системы, которое было выявлено после процедуры имплантации, замены или модернизации.

Инфекция внутрисердечных устройств определялась в соответствии с модифицированными критериями Дюка 2015 для инфекции, связанной с СИЭУ (см. Приложение Б) [46]. В соответствие с клиническими рекомендациями Минздрава России

«Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств» 2021 г. [14], выделялись следующие варианты течения СИЭУ-инфекции:

1) Местные инфекции СИЭУ (карманная инфекция):

- **Изолированная инфекция ложа СИЭУ:** локализованная эритема, отечность, болезненность, локальное повышение температуры в области ложа с отрицательным микробиологическим (культуральным) исследованием крови.
- **Изолированная эрозия ложа СИЭУ вследствие инфекции:** устройство и/или электроды выступают из кармана с локальными признаками инфицирования (боль, отек, покраснение, локальное увеличение температуры).
- **Поверхностная послеоперационная инфекция:** инфицирование кожи и подкожной клетчатки в области разреза без поражения более глубоких тканей.

2) Системные инфекции СИЭУ:

- **Бактериемия:** положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови без локальных признаков инфицирования кармана генератора СИЭУ.
- **Инфекция ложа СИЭУ с бактериемией:** признаки локальной инфекции и положительное (микробиологическое) культуральное исследование крови.
- **Инфекция электрода СИЭУ:** вегетация на эндокардиальном электроде и положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови.
- **Инфекция кармана генератора СИЭУ с ИЭ (клапанным/электродным):** признаки локальной инфекции и положительное микробиологическое (культуральное) исследование и вегетация на электроде или эндокарде или клапане сердца.
- **ИЭ без инфекции кармана генератора СИЭУ:** положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови и вегетация на электроде или эндокарде или клапане сердца.
- **Латентная бактериемия с вероятным ИЭ:** отсутствие альтернативного источника инфекции, прекращение бактериемии после удаления СИЭУ.

Таким образом, случаи были определены как инфекция СИЭУ, если было проведено какое-либо вмешательство, связанное с СИЭУ (включая имплантацию *de novo*, замену, модификацию или ревизию) в период исследования и имелась клиническая картина инфекции (эритема, жар, флюктуация, расхождение ран, болезненность, гнойные выделения или эрозия генератора или электрода через кожу) в виде четких местных признаков воспаления и / или системных признаков инфекции (лихорадка, общее недомогание, одышка, кашель, сепсис). Учитывался только первый случай инфекции СИЭУ, независимо от локализации.

На Рисунке 2.2 приведены случаи из нашей практики, которые были классифицированы как местная или системная инфекция, согласно вышеуказанным определениям.

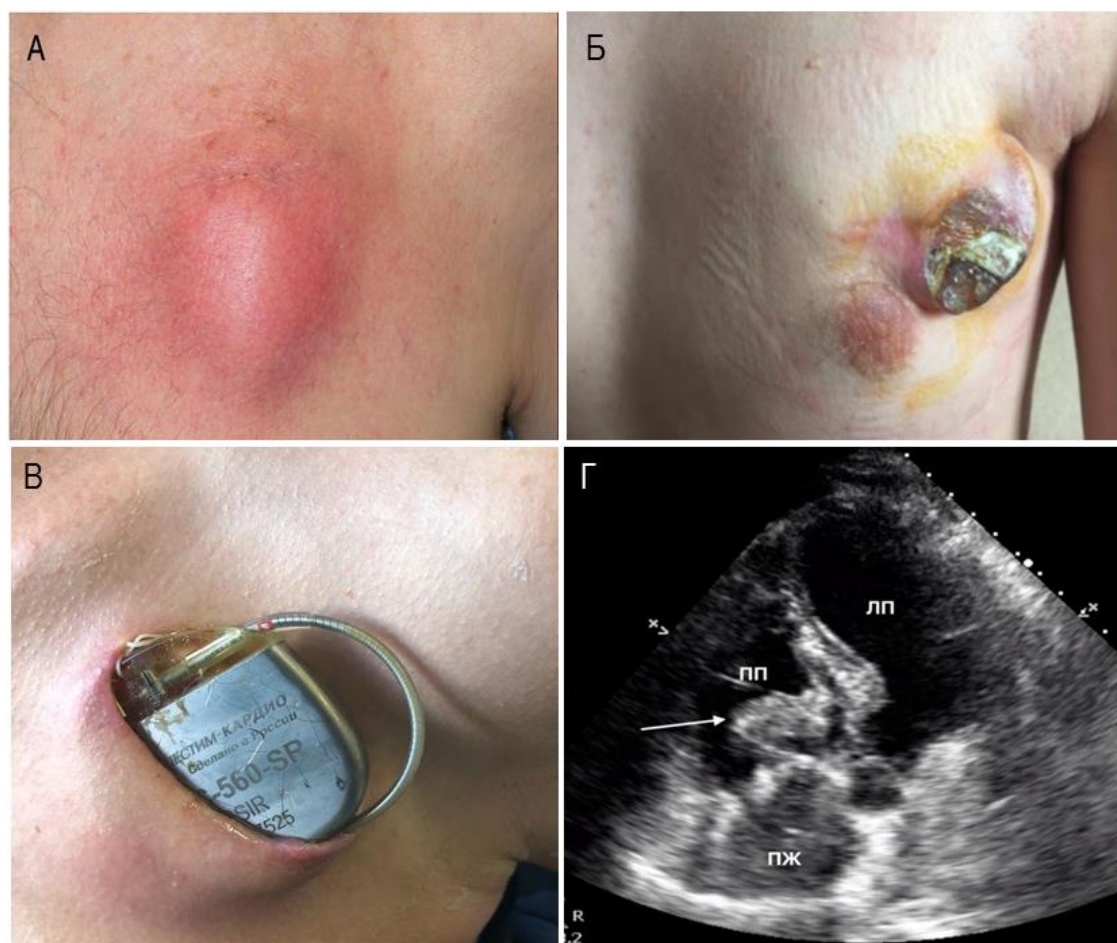


Рисунок 2.2 – Примеры инфекций, связанных с сердечными имплантируемыми электронными устройствами:

А) Локализованная инфекция ложа устройства; Б) пролежень ложа СИЭУ с локальным покраснением кожи в области устройства; В) проникновение устройства через кожу при отсутствии явного воспаления кармана; Г) чреспищеводная эхокардиограмма показывает вегетацию (29*31 мм), прикрепленную к желудочковому электроду и пролабирующую в полость правого желудочка (ПЖ) через трикуспидальный клапан. Сокращения: ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие.

2.3. Объект исследования

Для включения в исследование были оценены истории болезни всех пациентов, последовательно поступавших в стационар Федерального государственного бюджетного учреждения Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева) с января 2009 г. по декабрь 2019 г. в плановом порядке с различными верифицированными нарушениями ритма и проводимости сердца, которым во время референсной госпитализации проведено какое-либо вмешательство, связанное с СИЭУ.

В указанный период времени в стационар НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева госпитализировано 7328 пациентов с аритмиями. Исследуемая популяция была идентифицирована по кодам МКБ-10. Подробности идентификации пациентов приведены в дополнительном приложении (см. Приложение А).

При анализе историй болезней 7328 пациентов, критериям включения соответствовало 3615 человек, выживших после процедуры имплантации СИЭУ или дополнительных процедур, связанных с СИЭУ, которые и были предварительно отобраны для участия в исследовании. Остальные 3713 пациентов не соответствовали критериям отбора.

Всем 3615 больным было выполнено плановое вмешательство, связанное с СИЭУ. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови. Лабораторные методы соответствовали стандартам оказания медицинской помощи кардиохирургическим пациентам. Специальных лабораторных методов не применялось. Стандартные инструментальные обследования, такие как электрокардиограмма (ЭКГ) в покое, эхокардиография (ЭхоКГ) сердца, рентгенография (Р-графия) органов грудной клетки, суточное мониторирование ЭКГ, были выполнены согласно рекомендациям по имплантации СИЭУ [19; 21]. Показания к первичной имплантации ЭКС, КВД и СРТ были основаны на текущих рекомендациях [8; 19; 21]. Показанием для замены генератора было истощение батареи. Решение о модернизации существующего устройства было принято в соответствии с клинической оценкой пациентов. Все процедуры выполнялись электрофизиологами с большим опытом (>10 лет) имплантации устройств для электротерапии аритмий. Все пациенты получали антибиотикопрофилактику в соответствии с текущими рекомендациями [8; 14].

Пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения и реабилитации в амбулаторных условиях под наблюдением кардиолога в поликлинике по месту прикрепления. После выписки из стационара рутинная оценка работы СИЭУ проводилась каждые 3-6 мес в течение первого года после операции и каждые 6-12 мес в течение последующих лет для КВД/СРТ и 12-18 мес – для ЭКС. При каждом плановом или внеплановом посещении оценивался карман, проводилась проверка работы устройства, а также проверялась целостность и надлежащее функционирование системы электрокардиостимуляции.

Данные о последующем наблюдении были собраны из электронной системы медицинской документации НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и амбулаторных карт пациентов.

Ретроспективный анализ всех электронных медицинских карт, относящихся к ранее определенной когорте, был проведён до июня 2023 года.

Далее 3615 пациентов были оценены на наличие у них критериев исключения. Учитывая ретроспективный дизайн данного исследования, достоверно установить частоту возникновения

инфекции СИЭУ у 835 из 3615 пациентов не представлялось возможным, вследствие чего они были из данного этапа анализа исключены. Кроме того, сведения о 386 пациентах, полученные на амбулаторном и на стационарном этапах (т.е. проанализированы их амбулаторные карты и истории болезни) были недостаточно полными для проведения эпидемиологического анализа. Эти пациенты из исследования также исключались. По причине беременности выбыло еще 90 пациентов. Всего на этапе окончательного отбора было исключено 1311 человек.

В итоге популяция исследования достигла 2304 человек. За время наблюдения за фактической выборкой было выявлено 38 случаев инфекции, связанной с СИЭУ, что соответствует уровню инфицирования 1,6%.

В соответствии с поставленной целью и задачами были сформированы следующие группы: основная группа (38 пациентов с СИЭУ-инфекций) и контрольная группа.

Контрольная группа подбиралась из 2266 неинфицированных пациентов, включенных в окончательный анализ. В качестве контроля были определены пациенты, которые перенесли какое-либо вмешательство, связанное с СИЭУ (включая имплантацию *de novo*, замену, модификацию или ревизию) в течение когортного периода (до декабря 2019 г.) и не перенесли инфекцию, связанную с СИЭУ, на момент пересмотра электронных медицинских карт (декабрь 2022 г.). С использованием метода случайных чисел отобрано 3 непарных контроля для каждого случая, включенного в исследование. Отбор контролей проводился без сопоставления, чтобы облегчить анализ потенциальных факторов риска инфицирования, таких как возраст или пол, которые иначе нельзя было бы проанализировать. В качестве контрольной группы были выбраны 114 пациентов без СИЭУ-инфекций. Таким образом, в исследование было включено 152 пациента (89 мужчин и 63 женщины) в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст $48,39 \pm 14,64$).

Ретроспективно определялась частота воздействия изучаемых факторов риска в обеих группах. Среди факторов риска, связанных с пациентом, также были включены основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

2.4. Методика анализа данных

Метод ретроспективного исследования включал изучение историй болезни. В работе использованы сведения из учетной первичной медицинской документации: медицинская карта стационарного больного (форма №003/у) и медицинская карта амбулаторного больного (форма №025/у-87) в форме электронных документов, а также журналы записи оперативных вмешательств в стационаре (операционные журналы).

Данные о пациентах собирались с помощью цифровой медицинской информационной системы «MedWork», в которой в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева ведется запись, регистрация и хранение электронных данных пациентов (анамнез, протоколы операций, результаты лабораторных анализов, заключения инструментальных исследований, ежедневные записи, выписки из стационара и прочее). Кроме того, в данной системе осуществляется регистрация всех последующих обращений пациента за медицинской помощью в отдаленном периоде после госпитализации.

В окончательный анализ включались данные пациентов, медицинские карты которых содержали информацию, позволяющую верифицировать наличие или отсутствие у них инфекции СИЭУ. Информация была получена путем анализа записей визитов повторного наблюдения и историй болезней повторных госпитализаций в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для хирургического лечения инфекции СИЭУ. Также использовалась работа с архивом ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. Для получения информации использовались как данные историй болезни, так и документация из других лечебных учреждений, где пациенты проходили предыдущие или последующие этапы лечения.

На каждого пациента была заполнена электронная индивидуальная регистрационная карта по данным истории болезни, с последующим вводом информации в электронную базу данных. Из истории болезни пациента в регистрационную карту переносились основные клинические характеристики, в том числе клинический диагноз основного и сопутствующих заболеваний, жалобы больного, данные анамнеза основного заболевания и жизни больного, данные о проведенной операции и последующем наблюдении. Ретроспективно оценивались результаты ЭКГ, ЭХОКГ, которые были включены в схему обследования пациентов.

Сведения, полученные из стационарных и амбулаторных карт пациентов, были внесены в специально разработанную для данного исследования электронную базу данных в формате Microsoft Excel, а затем конвертированы в таблицы программы IBM SPSS Statistics.

Из первичной медицинской документации были отобраны и внесены в электронную базу данных следующие параметры:

1) *Социально-демографический статус и поведенческие привычки:*

- Возраст;
- Пол;
- Профессиональный класс и характер занятости;
- Вид трудовой деятельности;
- Уровень образования;
- Наличие вредных привычек (табакокурение, потребление алкоголя).

2) *Клинико-анамнестические характеристики больных:*

- Клинический диагноз основного сердечно-сосудистого заболевания и сочетанной кардиальной патологии, их осложнения;
- Индекс массы тела (ИМТ);
- Наличие и структура ассоциированных диагнозов, сопутствующих хронических заболеваний, по поводу которых пациент состоит на диспансерном наблюдении (болезни печени, почек, дыхательной, нервной и эндокринной систем, а также системные и онкологические заболевания);
- Сведения о назначенных/принимаемых лекарственных средствах, включая антикоагулянтные и антитромбоцитарные препараты;
- Варианты течения СИЭУ-инфекции у инфицированных пациентов.

3) Данные о процедурных деталях:

- Тип проведенной процедуры;
- Длительность операции;
- Временная кардиостимуляция перед имплантацией;
- Количество предыдущих вмешательств, связанных с СИЭУ;
- Потребность в сложных хирургических процедурах (например, имплантация левожелудочкового электрода);
- Наличие гематомы после операции.

4) Данные о СИЭУ:

- Тип имплантируемого устройства;
- Количество стимулируемых камер;
- Количество электродов (функционирующих и нефункционирующих).

5) Результаты лабораторных методов исследования:

- Общий анализ крови (уровень гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов);
- Показатели углеводного обмена (глюкоза крови натощак);
- Показатели липидного обмена (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ));
- Концентрация креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- Показатели биохимического профиля (общий белок, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, калий, натрий, мочевины, мочевая кислота);
- Коагулограмма (тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, антикоагулянтная и фибринолитическая система).

6) Результаты инструментальных методов исследования:

- ЭКГ параметры (из текста заключения внесены данные о базовом ритме сердца и частоте сердечных сокращений, продолжительности интервалов PQ и QRS);
- Эхокардиографические параметры (из текста заключения вносились данные о фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Simpson (%), конечно-диастолическом размере (КДР) ЛЖ, конечно-диастолическом объёме (КДО) ЛЖ, конечно-систолическом размере (КСР) ЛЖ, конечно-систолическом объёме (КСО) ЛЖ).

Был определен индекс коморбидности (ИК) Чарлсона (система балльной оценки ряда сопутствующих заболеваний с учетом возраста) на момент вмешательства [48] (см. Приложение В).

На основании полученных данных проводился анализ предполагаемых предикторов инфекции СИЭУ:

- а) *связанных с пациентом* – клинико-демографические характеристики, сопутствующие заболевания, применение лекарственных препаратов, результаты лабораторных и инструментальных исследований;
- б) *связанных с устройством* – тип имплантируемого устройства и количество электродов;
- в) *связанных с процедурой* – тип вмешательства, продолжительность процедуры, потребность в стимуляции до операции, послеоперационные осложнения.

Анализ проводился при условии наличия полной и точной истории болезни. Итоговый статистический анализ проведён у 152 пациентов, включённых в исследование.

2.5. Определение и характеристика анализируемых предикторов

- *Предоперационные данные и предшествующий анамнез:*

В числе предполагаемых предикторов развития инфекционных осложнений были изучены известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [17] – мужской пол, возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), курение, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, дислипидемия, сахарный диабет II типа, чрезмерное употребление алкоголя, недостаток физической активности, низкий социальный и образовательный статус. Также было принято во внимание наличие таких сопутствующих заболеваний и клинических симптомов, как ХБП) иммунодефицит, когнитивные нарушения (деменция), транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения (ТИА/ОНМК), анемия, лимфоцитопения, гипергликемия, гиперурикемия, потребность постоянного приема глюкокортикоидов, пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов.

Таким образом, был изучен большой спектр переменных, связанных с пациентом - биологические (анатомические, физиологические и метаболические) детерминанты,

поведенческие паттерны, а также особенности социального и образовательного статуса. Зафиксированные данные были определены заранее и включали:

Уровень образования. Учитывался наивысший уровень образования, полученный пациентом в течение жизни. Были выделены следующие категории: среднее (в том числе неполное среднее или ниже), средне-специальное (техникум) и высшее образование (в эту группу включили тех, кто имел высшее или незаконченное высшее образование).

Статус занятости. По характеру занятости выделены 4 категории: работающий (занятый), безработный, пенсионер, инвалид. К занятым отнесены лица, имеющие документально подтвержденную деятельность, приносящую им доход — это работающие по найму; лица, самостоятельно обеспечивающие себя работой (индивидуальные предприниматели, фермеры, владельцы собственного дела); военнослужащие. Безработными признавались трудоспособные граждане, которые не имеют работы и заработка, зарегистрированные в органах службы занятости в целях поиска подходящей работы, ищущие работу и готовые приступить к ней. В качестве безработных также учитывались временно не работающие; домохозяйки; находящиеся в отпуске по уходу за ребенком; лица, которым нет необходимости работать, независимо от источника их дохода. Пенсионеры (лица, получающие пенсии в связи с наступлением нетрудоспособности вследствие старости) и инвалиды (лица, получающие пенсии по инвалидности) учитывались в качестве безработных, если они занимались поиском работы и были готовы приступить к ней.

Статус трудовой деятельности. Существуют два основных вида трудовой деятельности человека — физический и умственный труд. Физический труд характеризуется повышенной мышечной нагрузкой на опорно-двигательный аппарат и его функциональные системы — сердечно-сосудистую, нервно-мышечную, дыхательную и т. д. Умственный труд связан с приемом и переработкой информации и требует напряжения внимания, памяти, активизации процессов мышления, связан с повышенной эмоциональной нагрузкой. Для умственного труда характерно снижение двигательной активности. Гипокинезия может являться условием формирования сердечно-сосудистых нарушений у человека. Продолжительная умственная нагрузка оказывает отрицательное влияние на психическую деятельность — ухудшаются внимание, память, функции восприятия окружающей среды. В современных видах трудовой деятельности чисто физический труд встречается редко. Современная классификация трудовой деятельности выделяет формы труда, требующие значительной мышечной активности; механизированные формы труда; труд на полуавтоматическом и автоматическом производстве; труд на конвейере; труд, связанный с дистанционным управлением и интеллектуальный (умственный) труд. Формы интеллектуального (умственного) труда разнообразны — операторский, управленческий, творческий, труд преподавателей, врачей. С учетом этого, в

зависимости от видов профессий, который наиболее точно характеризует род деятельности пациента, были выделены 2 группы - лица физического и нефизического труда. В *группу физического труда* вошли следующие категории: квалифицированные и неквалифицированные рабочие, фермеры. В *группу нефизического труда* вошли лица интеллектуального труда, руководители предприятий (организаций) и структурных подразделений, коммерсанты, предприниматели, специалисты, служащие, лица творческого труда (научные работники, конструкторы, писатели, композиторы, художники). У безработных, инвалидов и пенсионеров учитывались прошлая профессиональная деятельность (если было указано в медицинской документации).

Статус курения. Сведения о курении получали из анамнеза жизни. Факт табакокурения устанавливали по отношению к лицам, выкуривающим не менее одной сигареты в сутки. Также выявляли курящих в прошлом пациентов и возраст отказа от курения. В зависимости от привычек курения пациенты были стратифицированы на никогда не куривших, бывших или действующих курильщиков. Действующим курильщиком ("курит в настоящее время") считался обследуемый, выкуривавший хотя бы одну сигарету в сутки, а бывшим курильщиком ("бросил") – обследуемый, который отказался от курения в течение 6 месяцев до момента операции.

Статус потребления алкоголя. Сведения о потреблении алкоголя получали из анамнеза жизни. Оценивались данные о кратности, типе потребляемых алкогольных напитков, интенсивности приема алкоголя в дозах и частоте чрезмерного употребления алкоголя в неделю. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одна минимальная стандартная доза (порция) равна 10 г чистого алкоголя (или 12,7 мл спирта или 30 мл крепкого алкоголя или 100 мл сухого вина или 250 мл пива крепостью 5% об.). Чрезмерным считали потребление более 168 г этанола в неделю [26; 32]. Рассчитывались объемы в граммах чистого этанола с последующим ранжированием на три группы: не употребляющих/употребляющих умеренно (до 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и до 84 г для женщин), употребляющих чрезмерно (>168 г чистого этанола в неделю для мужчин и >84 г чистого этанола в неделю для женщин)

Статус нормального и патологического веса. У всех больных при поступлении в стационар был определен ИМТ. Как показано на Рисунке 2.3, распределение значений ИМТ отличалось от нормального, медиана составила 25,60 кг/м², интерквартильный размах 21,85 – 28,50 кг/м² (минимум - 18,5 кг/м², максимум - 43,5 кг/м²).

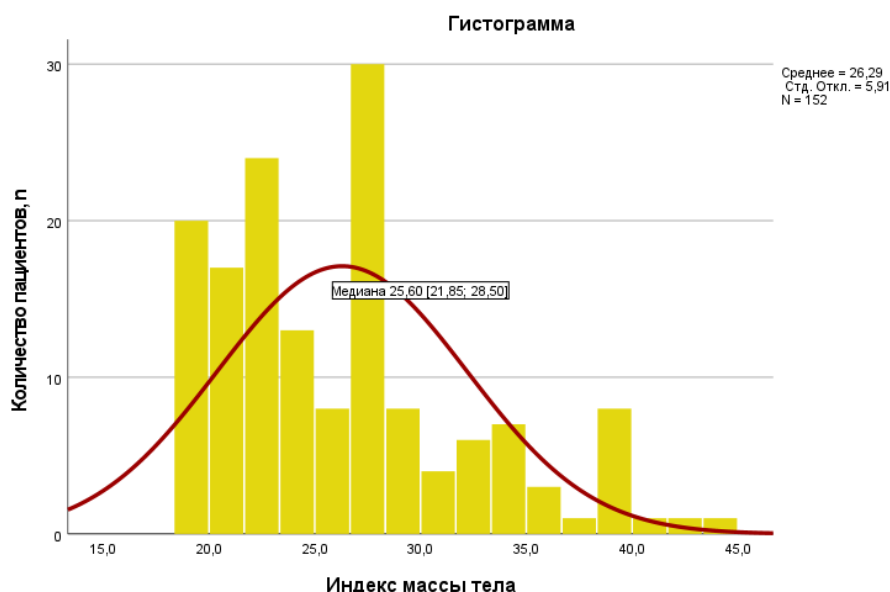


Рисунок 2.3 – Распределение величин индекс массы тела пациентов на момент проведения вмешательства, связанного с СИЭУ, n = 152

Значение ИМТ интерпретировалось в соответствии с рекомендациями ВОЗ [171]:

- $<18,5 \text{ кг/м}^2$ – недостаточная масса тела;
- $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ – нормальная масса тела;
- $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела;
- $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение различной степени выраженности.

На основании определения ИМТ и согласно вышеуказанной классификации пациенты распределились на следующие группы: пациенты с нормальным весом составили 46,7% (n=71), пациенты с избыточным весом составили 32,2% (n=49) и пациенты с ожирением – 21,0% (n=32). Пациентов, имеющих недостаток веса (ИМТ $<18,5 \text{ кг/м}^2$) в исследовании выявлено не было.

Гипергликемия – уровень глюкозы в крови выше нормальных значений (верхняя граница нормы составляет $5,5 \text{ ммоль/л}$). Соответственно, за критерий гипергликемии принимали уровень глюкозы плазмы натощак в диапазоне от $5,6$ до $6,9 \text{ ммоль/л}$ ($100\text{--}125 \text{ мг/дл}$) [33].

На Рисунке 2.4 отражено распределение значений глюкозы плазмы, которое имело неправильный характер, медиана составила $5,30 \text{ ммоль/л}$, интерквартильный размах $4,50\text{--}6,40 \text{ ммоль/л}$, (минимум – $3,0 \text{ ммоль/л}$, максимум – $18,5 \text{ ммоль/л}$).

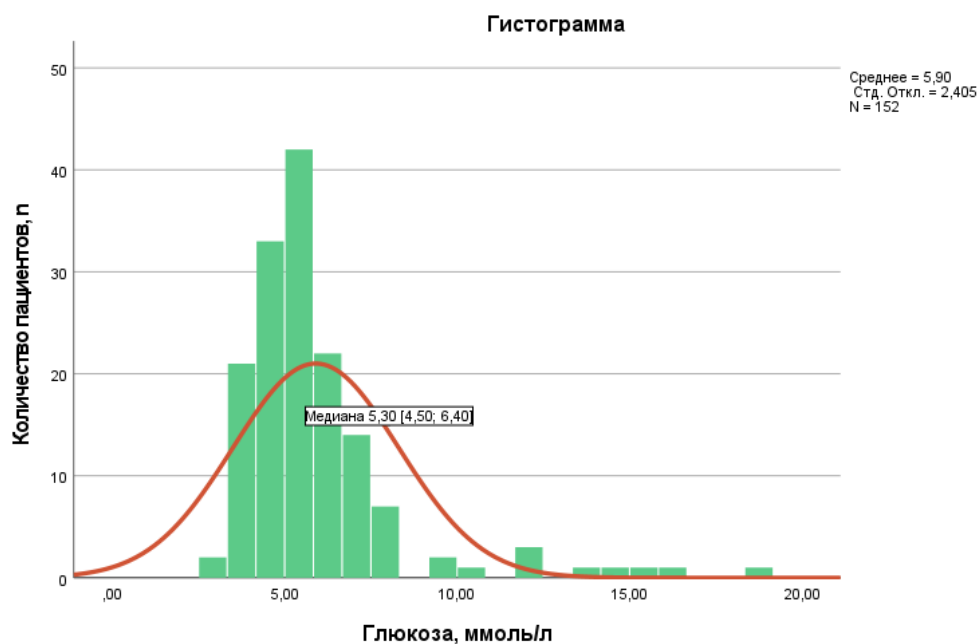


Рисунок 2.4 – Распределение значений концентрации глюкозы в венозной плазме натощак у пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца, получающих СИЭУ, n=152

В этом исследовании гипергликемия натощак и сахарный диабет 2 типа (глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или прием медикаментозной сахароснижающей терапии при уровне гликемии, близком к нормальному) рассматривались как две отдельные взаимоисключающие переменные.

Дислипидемию определяли как повышение уровня ОХС $> 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) и/или повышение уровня ХС ЛВНП $> 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) и/или снижение уровня ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Во внимание принимали каждый из представленных показателей липидного обмена. Для отдельных пациентов из контрольной группы (n=17; 14,9%) отсутствовали данные о триглицеридах, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, поэтому об этих параметрах в данной когорте судили, опираясь на имеющиеся данные. Сведения об уровне общего холестерина присутствовали у всех пациентов, что в совокупности с другими показателями липидного обмена позволяло сделать вывод о наличии или отсутствии дислипидемии.

Анимию определяли как клинико-гематологический синдром со снижением концентрации гемоглобина в крови ниже установленных норм. Для исключения влияния гендерного фактора анемию нормировали на верхнюю границу ее референсных значений, ассоциированных с полом: 130 г/л — для мужчин и 120 г/л — для женщин. Определение концентрации гемоглобина в рамках исследования клинического анализа крови выполнено у всех больных. Распределение значений гемоглобина приближалось к нормальному, медиана

составила 131,5 г/л, интерквартильный размах 124,0 г/л – 141,0 г/л (минимум – 87,0 г/л, максимум – 168,0 г/л) (Рисунок 2.5). Среднее значение составило $131,67 \pm 15,03$ г/л.

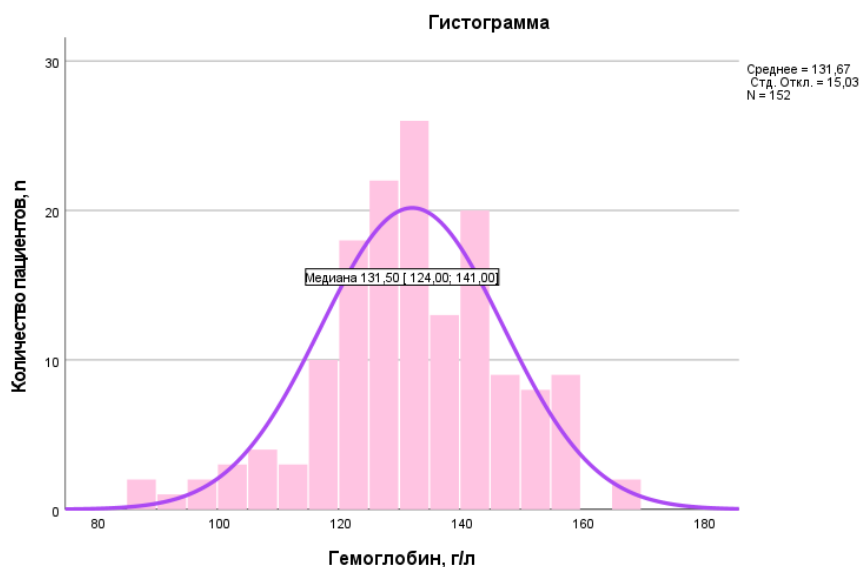


Рисунок 2.5 – Распределение значений концентрации гемоглобина в цельной крови у обследованных больных с нарушениями ритма и проводимости сердца на момент операции, связанной с СИЭУ, n=152

Лифоцитопению определяли как состояние, при котором количество лимфоцитов в крови снижается ниже нормального уровня – менее 1 800 (18% от общего числа лейкоцитов) в 1 мкл крови в повторных общих анализах крови. Как показано на Рисунке 2.6, распределение значений количества лимфоцитов приближалось к нормальному, медиана составила 33,40% [32,00;37,50].

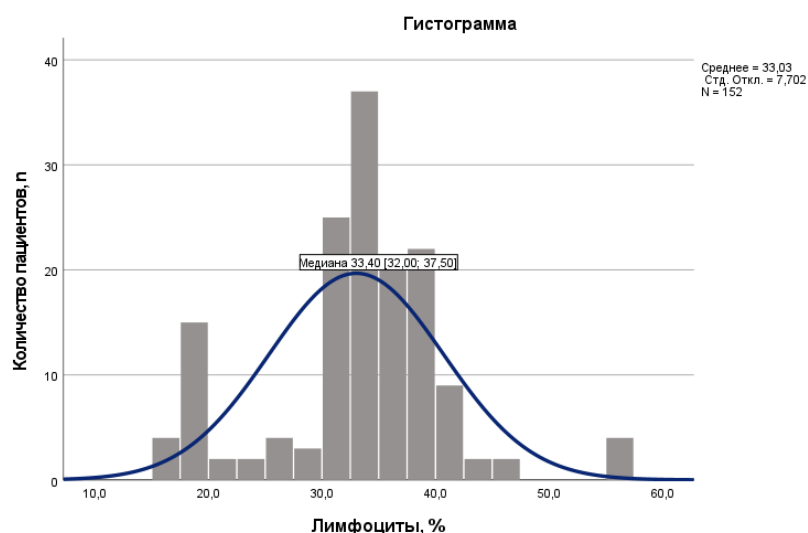


Рисунок 2.6 – Распределение содержания лимфоцитов в цельной крови у обследованных больных с нарушениями ритма и проводимости сердца, получающих СИЭУ, n=152

Среднее значение составило $33,03 \pm 7,70\%$ (диапазон значений от 15,1 до 56,0%). У большинства больных ($n=108$; 71%) уровень лимфоцитов находился в пределах нормального распределения показателя (19,0-38,0%). Только у 21 (13,8%) обследованных содержание лимфоцитов в крови выходило за предел допустимого нижнего предела распределения показателя. Определение количества лимфоцитов с помощью общего анализа крови, включающего в себя лейкоцитарную формулу, проведено у всех пациентов.

Хроническую болезнь почек определяли как повреждение структуры почек или снижение их функции ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или наличие маркеров повреждения почек в течение более 3 месяцев) в соответствии с критериями, указанными в рекомендациях KDIGO 2012 г. по диагностике и лечению хронической болезни почек [102]. Исследование уровня креатинина и расчет СКФ с использованием формулы CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) выполнено у всех больных. Распределение величин СКФ у обследованных больных носило неправильный характер (Рисунок 2.7). Медиана значений СКФ составила 89,00 [82,00; 95,00], (минимум – 44,00; максимум – 120,00) мл/мин/1,73 м². Только у 22 пациентов (14,5%) было отмечено снижение СКФ $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

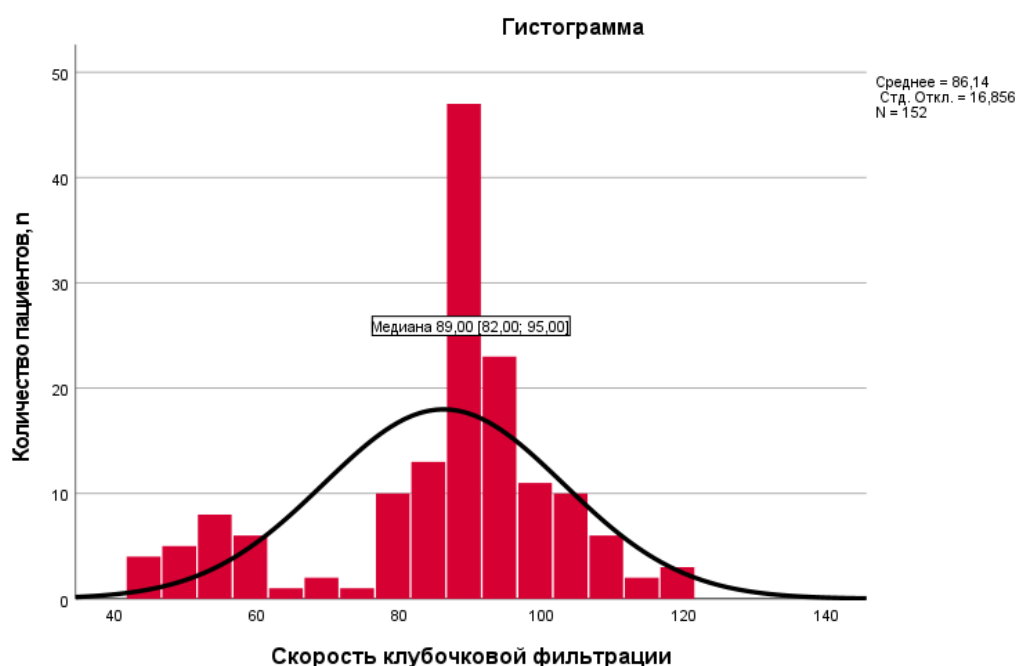


Рисунок 2.7 – Распределение показателей скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле CKD-EPI у больных с нарушениями ритма и проводимости сердца на момент имплантации СИЭУ, $n=152$

Нарушения обмена пуринов. Мочевая кислота – один из конечных продуктов азотистого обмена и конечный продукт обмена пуринов у человека. За нормальные уровни мочевой кислоты в сыворотке крови принимали общепринятый критерий, учитывающий

гендерные различия для мужчин и женщин — менее 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л) для женщин и менее 7 мг/дл (< 400 мкмоль/л) для мужчин [24]. Бессимптомную гиперурикемию определяли как повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках. Подагру определяли как повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, клинически проявляющийся рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов), либо как нормальный уровень мочевой кислоты на фоне медикаментозной противподагрической терапии.

Из данных, представленных на Рисунке 2.8 видно, что распределение значений мочевой кислоты приближалось к нормальному. Среднее значение составило $311,63 \pm 105,91$ мкмоль/л (диапазон значений от 120 до 574 мкмоль/л).

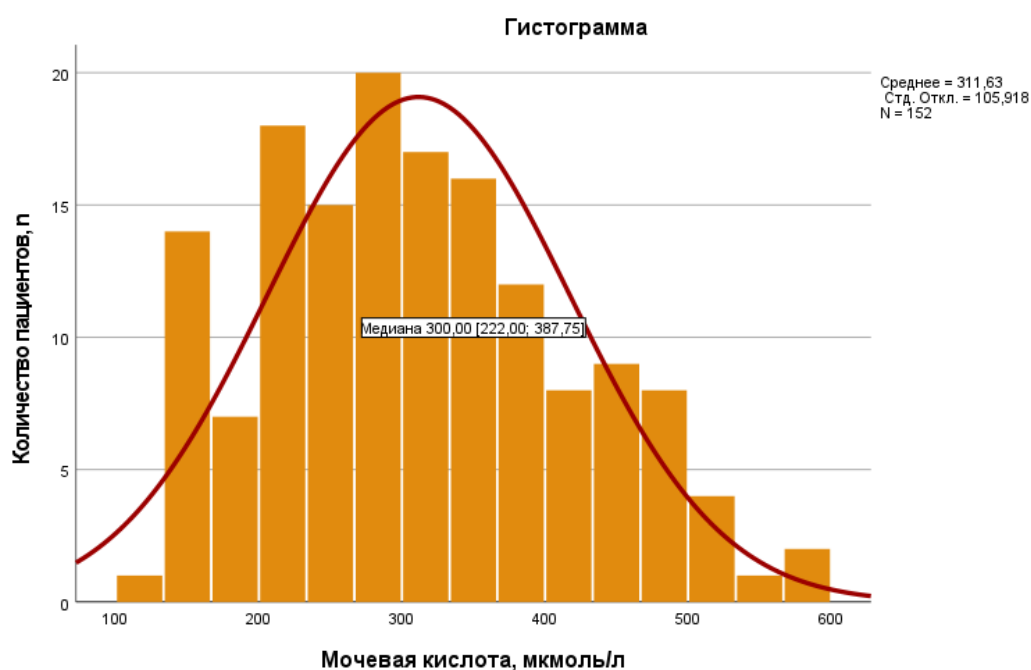


Рисунок 2.8 – Распределение значений мочевой кислоты в плазме крови у обследованных больных с нарушениями ритма и проводимости сердца, получающих СИЭУ, n=152

Клиническая форма подагры устанавливалась на основании собранного анамнеза или, согласно диагностическим критериям, после сбора объективного статуса и дообследования. По результатам анализа структуры нарушения обмена пуринов в изучаемой выборке пациентов делили на три группы: нарушения обмена пуринов нет/ бессимптомная гиперурикемия/ подагра. На момент включения у 67,1% (n=102) пациентов не было выявлено признаков нарушения обмена пуринов, у 17,8% (n=27) отмечалась гиперурикемия без клинических проявлений и только 15,1% (n=23) страдали подагрой.

Артериальная гипертензия. За критерий артериальной гипертензии (АГ) принимали уровень артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст., либо меньший уровень артериального давления на фоне медикаментозной анти-гипертензивной терапии [22].

Иммунодефицит определялся как получение терапии, которая подавляет устойчивость к инфекции (например, иммуносупрессия, химиотерапия, радиация, длительный или недавний прием высоких доз стероидов) или наличие заболевания, которое достаточно запущено, чтобы подавить устойчивость к инфекции (например, лейкоemia, лимфома).

Сочетанная патология. Диагнозы сопутствующих хронических заболеваний ставились конкретным специалистом в соответствии с рекомендациями. Классификация сочетанных заболеваний проводилась в соответствии с Новыми клиническими рекомендациями «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения» [23].

Прогноз 10-летней выживаемости пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями оценивали по ИК Чарльсона (Charlson). Пациентам рассчитывали ИК Чарльсона на момент постановки СИЭУ и оценивали структуру коморбидности. Из исследования исключались больные с ВИЧ-инфекцией. Гистограмма распределения величин ИК Чарльсона была резко скошена влево (Рисунок 2.9) Медиана для ИК Чарльсона составила 2,0 балла, интерквартильный размах 1,0 балл – 4,0 балла (минимум – 1 балл, максимум – 11 баллов). У половины (54,6%) больных значения ИК Чарльсона не превышало 2 балла.

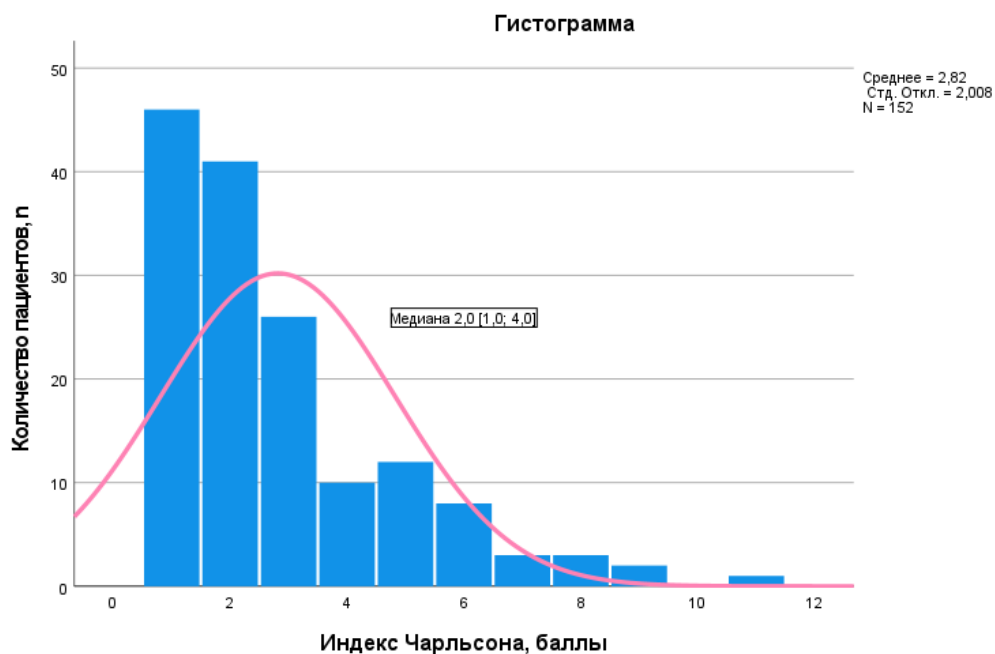


Рисунок 2.9 – Вариабельность индекса коморбидности Чарльсона в исследуемой популяции пациентов, получающих СИЭУ, n=152

При вычислении индекса коморбидности Чарльсона суммировались баллы за возраст: 1 балл (50-59 лет), 2 балла (60-69 лет), 3 балла (70-79 лет), 4 балла (80-89 лет) и баллы за наличие соматических заболеваний (см. Приложение В).

Сопутствующие лекарства при поступлении определялись как назначенные лекарства, использованные в течение 6 месяцев после индексного приема. Учитывался прием антитромбоцитарных препаратов, непрямых антикоагулянтов, кортикостероидов.

- *Процедурные характеристики:* использование определенного типа СИЭУ, использование другого внутрисердечного материала в рамках той же процедуры (временная электрокардиостимуляция перед процедурой); одно-, двух- или трехкамерная кардиостимуляция; возникновение неинфекционных осложнений, требующих хирургического вмешательства в течение госпитализации после имплантации (смещение электрода и угроза экстракции системы кардиостимуляции).

Зафиксированные данные были определены заранее и включали:

Типы процедур. Были определены следующие типы процедур во время референсной госпитализации:

- первичная имплантация устройства (ЭКС, КВД или СРТ-П / СРТ-Д);
- замена генератора устройства и/или понижение мощности без одновременной ревизии электрода (*далее замена батареи*);
- ревизия ложа и/или электрода, требующая, по крайней мере, манипуляции с электродом или добавления нового электрода или системное обновление с переходом на более совершенное устройство, такое как замена ранее имплантированных ЭКС на КВД или устройства для СРТ, замена ранее имплантированных КВД на устройства для СРТ (*далее ревизия/ модернизация*).

Обоснованием этого подхода было разделение процедур, требующих сосудистого доступа и внедрения большего количества электродов.

Эти 3 группы в рамках типа процедуры являются взаимоисключающими. Например, если пациенту проводилось обновление до СРТ, то он или она включались в группу модификации. Если пациенту проводилось несколько процедур с участием одного типа устройства (например, начальная имплантация однокамерного ЭКС и последующая плановая замена однокамерного ЭКС на однокамерный ЭКС), то рассматривались последняя процедура.

Количество стимулируемых камер сердца. В зависимости от количества стимулируемых камер сердца СИЭУ были стратифицированы на однокамерные (возможна стимуляция либо предсердий, либо желудочков); двухкамерные (возможна стимуляция и предсердий, и желудочков); трёхкамерные (возможна стимуляция и предсердий, и обоих желудочков).

Количество эндокардиальных электродов. Учитывались все имплантированные электроды, в том числе оставленные неработающие (нефункциональные), на момент окончания референсного вмешательства, связанного с СИЭУ. Распределение пациентов с СИЭУ в зависимости от количества функционирующих стимуляционных электродов и неинфицированных электродов с нарушенной функцией представлено на Рисунке 2.10. Среднее количество электродов составило $2,36 \pm 1,107$, медиана – 2,00 [2,00; 3,00] (минимум – 1, максимум – 6) электродов. Среди пациентов с СИЭУ преобладали пациенты с наличием двух электродов, которые составили 46,7% (n=71). Доля пациентов с одним электродом – 20,4% (n=31). У остальных пациентов (32,9%, n=50) наблюдалось три электрода и более.

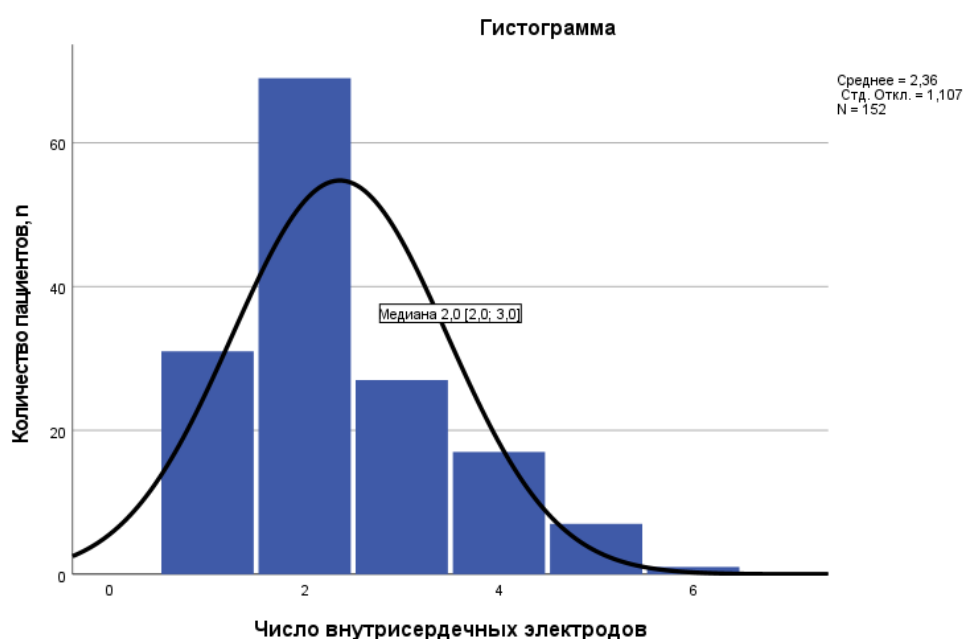


Рисунок 2.10 – Распределение числа функционирующих и нефункционирующих эндокардиальных электродов в исследуемой популяции пациентов, получающих СИЭУ, n=152

Предыдущие операции. Учитывалось наличие или отсутствие ранее выполненных операций, связанных с СИЭУ. У повторных пациентов количество ранее выполненных вмешательств рассматривалось отдельно.

Длительность процедуры. Оценка длительности процедуры с использованием операционных журналов и протоколов операции выполнена у всех больных. Визуальный анализ графика-гистограмма и выборка Монте-Карло для тестирования нормальности ($p=0,001$), позволяют заключить, что распределение значений этой переменной соответствует нормальному, медиана составила 82,00 [64,25;102,00] мин (Рисунок 2.11). Среднее значение переменной составило $87,58 \pm 34,31$ (диапазон от 30 до 263) мин.

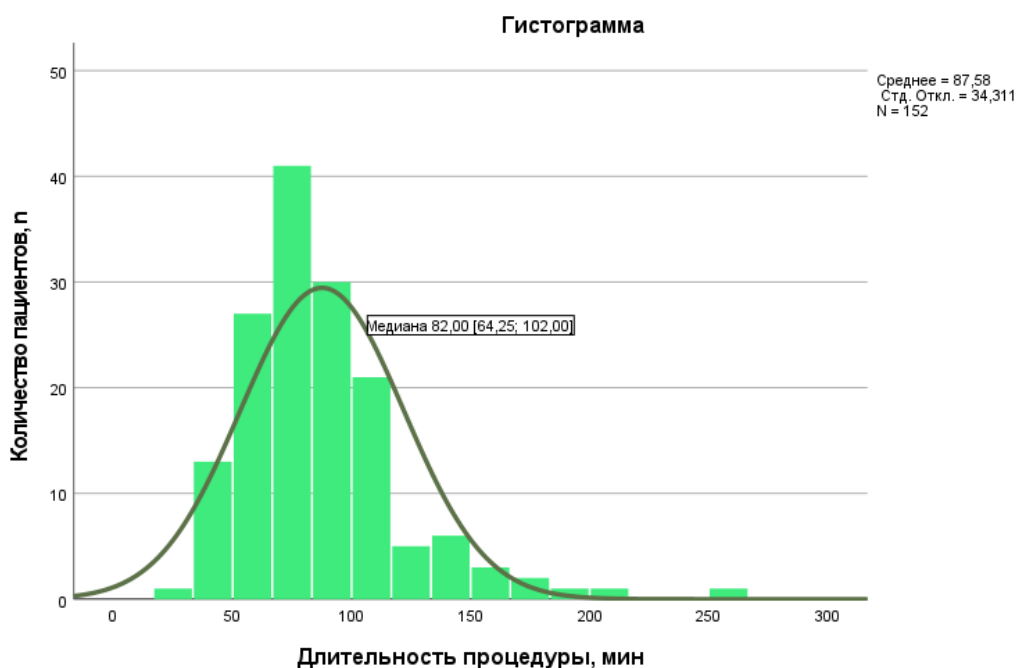


Рисунок 2.11 – Вариабельность длительности операции, связанной с СИЭУ, в исследуемой популяции пациентов, n=152

Послеоперационная гематома определялась как пальпируемое уплотнение в ложе СИЭУ, превышающее размер батареи устройства. Гематомы ложа СИЭУ диагностировались электрофизиологом в соответствии со стандартизированными определениями [21]. Это осложнение наблюдается в раннем послеоперационном периоде, сопровождается болью и припухлостью в области ложа СИЭУ, хотя у пациентов с выраженной подкожной клетчаткой может протекать бессимптомно. Диагностика гематомы основана на осмотре и пальпации области ложа СИЭУ (считалось, что послеоперационная гематома возникла после того, как лечащий врач пациента описал ее появление в электронной медицинской карте). В случае сомнений наличие гематомы подтверждалось ультразвуковым исследованием. В нашем исследовании учитывались те гематомы после процедуры, которые требовали дальнейшего хирургического вмешательства и / или приводили к продлению госпитализации не менее чем на 24 часа и / или требовали прекращения приема антикоагулянтов. Данное осложнение случилось у 31 больного, что составило 20% фактической выборки.

Раннее повторное вмешательство. В настоящем исследовании мы рассматривали любое неблагоприятное событие, связанное с работой имплантируемого устройства, которое требовало раннего хирургического вмешательства и было выявлено в течение первых 3-5 дней после процедуры имплантации, замены батареи или ревизии/модернизации. Рассматривались отказ одного или нескольких компонентов имплантированной системы СИЭУ, миграция

устройства, недостаточная чувствительность или неправильная интерпретация аритмии имплантируемым устройством.

- Дислокация электрода (смещение электрода с места его установления) определялась как состояние, которое невозможно устранить путем перепрограммирования устройства, неадекватного захвата и/или определения местоположения, а также стимуляции диафрагмального нерва с (макровыпадением) или без (микровыпадения) видимого изменения положения электрода на рентгеновском снимке грудной клетки. Дислокация электродов характеризуется нарушениями навязывания и детекции сигнала – частичным и/или полным неэффективным стимулом, асинхронной стимуляцией, повышением порога стимуляции и снижением импеданса.
- Отказ электрода определялся как внезапное нефизиологическое изменение импеданса с изменениями в работе определения местоположения/стимуляции (прерывистыми или постоянными) с видимым переломом электрода (нарушение изоляции и целостности) на рентгеновском снимке грудной клетки или без него и без признаков выпадения электрода.
- Неисправность батареи определялась как любая неисправность импульсного генератора, требующая ранней преждевременной замены.

В ходе проведенного анализа, у 16 (10,5%) пациентов были выявлены нарушения детекции СИЭУ и миграция системы ЭКС в послеоперационном периоде.

2.6. Методы исследования

2.6.1. Клиническое исследование

После подписания информированного согласия на 1-е сутки при госпитализации у всех пациентов проводилось стандартное клиническое обследование, которое включало опрос больных с целью выявления основных жалоб, сбор анамнеза, а также объективный осмотр. При сборе анамнеза устанавливались наличие вредных привычек, сопутствующие заболевания, принимаемые лекарственные препараты, в том числе определялись социальные факторы (проживание пациента, уровень образования, наличие инвалидности).

Физикальный осмотр больного включал подсчёт пульса и дыхания, аускультацию сердца и магистральных сосудов шеи, исследование периферической пульсации, термометрию.

Всем пациентам во время объективного осмотра проводился измерение роста (м) и массы тела (кг) с расчетом ИМТ по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{длина тела, м})^2}$$

Измерение АД выполнялось методом Короткова. Измерение АД проводили в покое с определением величины систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Артериальная гипертензия (АГ) устанавливалась согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) 2019 года: повышение САД ≥ 140 мм рт. ст. и / или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. по крайней мере при 2-3-кратном измерении АД в разные дни по методу Короткова [22]. Тяжесть АГ определяли в соответствии с классификацией АГ по рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) 2020 года [18]: АГ 1 степени — САД 140-159 или ДАД 90-99 мм.рт.ст; АГ 2 степени — САД 160-179 или ДАД 100-109 мм.рт.ст.; АГ 3 степени — САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110 мм.рт.ст.

Оценка функционального класса (ФК) ХСН проводилась согласно критериям ФК по NYHA и национальным рекомендациям по ХСН [28, 112, 128]:

I ФК ХСН – ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

II ФК ХСН – незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

III ФК ХСН – заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

IV ФК ХСН – невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

2.6.2. Лабораторные методы исследования

В момент референсной госпитализации всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее общий анализ крови (ОАК) с определением лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, измерением количества тромбоцитов, уровня гемоглобина, скорости оседания эритроцитов, и общий анализ мочи (ОАМ) с микроскопическим исследованием мочевого осадка по стандартной методике.

Определяемые показатели гемостаза включали в себя активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), а также его производные —

протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, время агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом, D-димер.

Биохимическое исследование крови включало определение общего белка, фракций билирубина (общий, прямой, непрямой), глюкозы, уровня креатинина и мочевины плазмы, калия, натрия, АЛТ, АСТ с использованием стандартных реактивов. Для определения основных показателей липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) были использованы результаты обследования пациентов на догоспитальном этапе.

У всех больных выполнено исследование уровня креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [103], последняя корректировка которой произведена в 2021 году [59]:

$$\text{СКФ} = 141 \times \text{мин (Креатинин в сыворотке крови / каппа, 1)}^{\text{альфа}} \times \text{макс (Креатинин в сыворотке крови / каппа, 1)}^{1.209} \times 0.993^{\text{Возраст}} \times \text{Пол} \times \text{Раса},$$

для женщин используются следующие значения: пол = 1.018; альфа = - 0.329; каппа = 0.7; для мужчин используются следующие значения: пол = 1; альфа = - 0.411; каппа = 0.9; для представителей негроидной расы: коэффициент «раса» = 1.159.

СКФ-категорию определяли согласно критериям, указанным ниже:

- G1: Нормальная или высокая СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²) в сочетании со стойкой альбуминурией или известной патологией строения почки или наследственной патологией;
- G2: Легкое снижение СКФ (60–89 мл/мин/1,73 м²)*;
- G3a: умеренно сниженная (45–59 мл/мин/1,73 м²);
- G3b: существенно сниженная СКФ (30–44 мл/мин/1,73 м²);
- G4: резко сниженная СКФ (15–29 мл/мин/1,73 м²);
- G5: терминальная почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²).

*- Относится к показателю молодых взрослых людей. В отсутствие доказательств повреждения почки, ни категория СКФ G1, ни G2 не отвечают критериям хронической болезни почек.

2.6.3. Инструментальные методы исследования

Из инструментальных методов исследования применялись ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости – R-графия органов грудной клетки в двух стандартных проекциях (прямой и боковой).

Электрокардиография: регистрация ЭКГ осуществлялась по стандартной методике в 12 стандартных отведениях (стандартных, усиленных, грудных) на аппарате Schiller AG

(Switzerland). Анализировались источник базового ритма сердца, частота и регулярность сердечных сокращений, ритм сердца, характеристика зубцов, комплексов и сегментов ЭКГ (форма, вольтаж и длительность), направления моментных векторов. ЭКГ выполняли на следующих этапах: при поступлении в отделение, непосредственно до подачи пациента в операционную, сразу после процедуры, связанной с СИЭУ, и далее в динамике не менее 1 раза в 3 дня при пребывании пациента в отделении и перед выпиской из стационара. При необходимости, регистрацию ЭКГ проводили чаще.

Эхокардиография: ЭхоКГ выполнялась в 2-х, 4-х и пятикамерном сечениях из апикального и парастернального доступов на аппарате «General Electric Vivid 7» (USA) с использованием трансторакальных и, при необходимости, транспищеводных датчиков. ЭхоКГ выполняли на следующих этапах: до операции; при необходимости, сразу после перевода больного в палату; на 1 сутки после операции и перед выпиской. Исследование включало одно-, двух- и трехмерное сканирование, с применением доплерографии в импульсном и постоянном волновом режимах, а также цветное доплеровское картирование кровотока. Проводилась оценка функциональных и структурно-геометрических характеристик отделов сердца, параметров диастолической функции ЛЖ. Проводили оценку размеров ЛЖ, состояния клапанного аппарата и папиллярных мышц. При анализе ЭхоКГ в покое оценивался КДР ЛЖ (мм), который был измерен из длинной оси на уровне головок папиллярных мышц, КДО ЛЖ (мл), КСР ЛЖ (мл), КСО ЛЖ (мл), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу. Для вычисления глобальной сократимости ЛЖ использовалась количественная оценка двухмерных эхокардиограмм – метод дисков (модифицированный метод Симпсона), учитывая КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Результаты количественных измерений интерпретировали в соответствии с Рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [34].

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ): ЧПЭхоКГ была наиболее важным методом выявления бактериальных вегетаций на электродах или створках клапанов и поэтому всегда проводилась при подозрении на инфекцию или её подтверждении. Метод использовался для оценки размеров вегетаций, поскольку этот параметр имеет большое значение при выборе оптимального подхода к удалению инфицированных ЭЭ.

2.7. Методы статистической обработки данных

Все характеристики пациента, операции и антиаритмического устройства были занесены в базу данных, которая была представлена следующими разделами: паспортная часть, комплекс анамнестических данных, клинический статус больного, данные лабораторных исследований,

инструментальный статус, процедурные детали, осложнения процедуры и отдаленные результаты лечения.

Все критерии были разделены на номинальные (пол, место проживания, характер занятости, вид трудовой деятельности, сопутствующие заболевания и клинические состояния, применение антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов и гормонов, предыдущие операции, применение временной кардиостимуляции до процедуры, тип имплантируемого устройства, тип процедуры, гематома после операции), порядковые (уровень образования, статус курения, статус потребления алкоголя, весовая категория, вариант нарушения пуринового обмена, стадия заболевания) и количественные (возраст, ИМТ, систолическое и диастолическое артериальное давление, клинические и биохимические показатели крови, в том числе СКФ, ЭКГ-характеристики, размеры камер сердца и величина фракции выброса левого желудочка по эхокардиографии, ИК Чарльсона, продолжительность процедуры, количество камер, количество электродов, число предыдущих процедур).

Конечная точка исследования была представлена инфекций СИЭУ в форме категориального бинарного признака (“отсутствие” или “развитие”). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа.

Обработка сведений проводилась с использованием программ Microsoft Exell и IBM SPSS Statistics (версия 27.0). Этап предварительного анализа реализовался с помощью модуля *Основные статистики/таблицы* (Basic Statistics and Tables).

При выборе методов статистического анализа учитывался тип обрабатываемых данных, объем выборки и параметры распределения. Для оценки нормальности распределения всех непрерывных показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова и графический метод анализа данных. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При наличии распределения, отличного от нормального, количественные величины приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (интервала между 25-м и 75-м квартилями). Первая, или нижняя, квартиль (Q_1) характеризует значение признака, меньше которого расположено 25% единиц совокупности, а больше — 75%. Третья, или верхняя, квартиль (Q_3) характеризует значение признака, меньше которого расположено 75% единиц совокупности, а больше — 25%.

Для представления категориальных данных использованы абсолютные значения и доля для каждой категории.

Для определения факторов, связанных с наличием инфекции, две группы (инфицированные и неинфицированные) сравнивались между собой с использованием

параметрических и непараметрических методов статистики, в зависимости от обстоятельств. Если количественный признак отвечал критериям нормального распределения, то достоверность различий средних значений двух независимых между собой выборок проверяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. В случае если изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения, для сравнения уровня этого признака в двух независимых группах использовали U-критерий Манна–Уитни, критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. При сравнении дихотомических переменных был применен точный критерий Фишера (двусторонний вариант) для малых выборок. Для сравнения номинальных показателей использовали Хи-квадрат Пирсона.

В качестве нулевой гипотезы принималось предположение об отсутствии различий по изучаемому признаку в сравниваемых группах. При $p < 0,05$ нулевую гипотезу принимали отклонённой.

На следующем этапе исследования среди количественных показателей в непрерывной форме, имеющих достоверные различия в группах сравнения, верифицировали пороговое значение, обладающее наибольшим предиктивным потенциалом. Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности непрерывных переменных, ассоциировавшихся с развитием инфекции СИЭУ, выполняли метод математического моделирования с применением ROC-анализа с построением характеристической кривой (ROC-кривая; *англ. Receiver Operating Characteristic, операционная характеристика приемника*). ROC-кривая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X=специфичность, ось Y=чувствительность).

Чувствительность определяется как доля пациентов действительно имеющих заболевание среди тех, у кого тест был положительным. Специфичность определяется как доля людей, не имеющих заболевания среди всех, у кого тест оказался отрицательным. Точность показывает долю «правильных срабатываний теста» среди всех обследованных и является совокупным показателем информативности теста. Таким образом, для диагностического теста рассчитывали чувствительность диагностического метода $SE = \frac{A}{A+C} \times 100\%$ и специфичность $Sp = \frac{D}{B+D} \times 100\%$.

Предсказательная ценность каждого показателя оценивалась по значению площади под ROC-кривой – AUC (*англ. Area Under Curve*). При значении AUC менее 0,5 модель непригодна для классификации, интервал 0,6 – 0,7 отражает среднее качество модели, 0,7 – 0,8 – хорошее, 0,8 – 0,9 – очень хорошее, 0,9 – 1,0 – отличное. Значения AUC, приближающиеся к единице, указывали на высокую диагностическую значимость определяемых параметров, значения,

располагающиеся ближе к графику $y=x$ (приближались к уровню 0,5), имели меньшую предсказательную способность.

Вместе с анализом рабочих характеристик ROC-кривой для выбора оптимальной точки отсечения, когда диагностический тест дает числовой, а не дихотомический результат, использовалась J-статистика Юдена. Индекс Юдена (J) определялся для всех точек кривой ROC по формуле: $J = Se + Sp - 1$. Значение индекса Юдена находится в диапазоне от 0 до 1 (включительно) и имеет нулевое значение, когда диагностический тест дает одинаковую долю положительных результатов для групп с заболеванием и без него, т. е. тест бесполезен. Значение 1 указывает на отсутствие ложных срабатываний или ложных отрицательных результатов, т. е. тест идеален. Критерием поиска оптимальной точки отсечения являлся выбор максимальной суммарной чувствительности и специфичности исследуемой модели, т.е. наивысшее значение индекса Юдена.

Далее оценивали вклад каждой переменной в развитие инфекции СИЭУ. Влияние социально-демографических, биологических факторов, которые отражают соматическое здоровье пациентов, и факторов, возникающих во время имплантации СИЭУ, на развитие исхода оценивали по отношению шансов (ОШ), используя дизайн исследования – «случай-контроль».

Для этого данные сводили в таблицу сопряженности для сравнения групп по бинарному признаку и вычисляли показатель отношения шансов по формуле:

$$ОШ = \frac{A * D}{B * C}$$

где: A – количество пациентов, имеющих фактор с СИЭУ-инфекций, B – число пациентов без СИЭУ-инфекций, имеющих фактор риска, C – число пациентов с СИЭУ-инфекций, не имеющих фактора риска, D – число пациентов без СИЭУ-инфекций, не имеющих фактора риска.

Отношение шансов позволяет сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного исхода. Отношение шансов показывает, во сколько раз шансы наступления исхода при наличии изучаемого фактора выше шансов исхода при отсутствии действия данного фактора. Важно, что результатом применения ОШ является не только определение статистической значимости связи между фактором и исходом, но и ее количественная оценка. Очевидно, что оценка ОШ является случайной величиной и в этом случае полезную информацию о точности построенной оценки дает доверительный интервал (ДИ), т. е. интервал, в который с заданной вероятностью γ (обычно $\gamma = 0,95$) попадает истинное (но неизвестное) значение отношения шансов.

Отношения шансов рассчитывались только для категориальных признаков, когда и фактор, и исход являлись бинарными переменными, то есть имели только два возможных значения. Для реализации этой задачи анализируемые показатели в непрерывной форме были преобразованы в категориальную на основании полученных в ходе ROC-анализа данных о точке отсечения при прогнозировании инфекции СИЭУ.

При проведении анализа выявлены предикторы инфекции СИЭУ и определена прогностическая ценность каждой переменной. Затем количественные показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость, были включены в многофакторный анализ. Критериям отбора соответствовали факторы, p -value которых имели минимальную, а ОШ — максимальную величину.

Был использован метод бинарного логистического регрессионного анализа, чтобы определить, какие из факторов риска были независимо связаны с увеличением частоты инфекций СИЭУ. Методом бинарной логистической регрессии построена модель прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов с НРС после проведения вмешательства, связанного с СИЭУ.

В математической модели инфекция СИЭУ была смоделирована как зависимая переменная (наличие кодировалось единицей), а все потенциальные факторы риска — как независимые переменные. Ковариаты были выбраны на основе однофакторного тестирования и мнения врача.

Вероятность наступления события (инфекция СИЭУ) для некоторого пациента рассчитывается по формуле:

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где Y — бинарная зависимая переменная, принимающая только два значения (0 — событие не произошло и 1 — событие произошло);

P — условная вероятность того, что Y примет значение, равное единице, $P\{Y=1 \mid x\}=f(z)$;

e — основание натуральных логарифмов 2,71828 или число Эйлера;

z — дискриминантная функция.

Уравнение дискриминантной функции имеет вид:

$$z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n,$$

где b_0 — константа; X_1 — векторы значений независимых переменных, b_1 — коэффициенты регрессии, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии.

Если для p получится значение меньшее 0,5, то можно предположить, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события.

При выполнении процедуры логистической регрессии использовался обратный метод пошагового исключения переменных Backward: LR (отношение правдоподобия). Этот метод предполагает включение в уравнение регрессии всех выбранных предикторов, а затем происходит пошаговое исключение тех предикторов, влияние которых на зависимую переменную оказывается недостаточным согласно установленному критерию; исключение проводится до тех пор, пока в уравнении останутся только те предикторы, которые удовлетворяют заданному критерию.

Проводился контроль мультиколлинеарности предикторов. Для обнаружения мультиколлинеарности использовался показатель, известный как Variance inflation factor (VIF) или коэффициент инфляции дисперсии, который измеряет корреляцию и силу корреляции между переменными-предикторами в регрессионной модели.

Значение VIF начинается с 1 и не имеет верхнего предела. Общее эмпирическое правило для интерпретации VIF выглядит следующим образом:

- Значение 1 указывает на отсутствие корреляции между данной переменной-предиктором и любыми другими переменными-предикторами в модели.
- Значение от 1 до 5 указывает на умеренную корреляцию между данной переменной-предиктором и другими переменными-предикторами в модели, но часто она недостаточно серьезная, чтобы требовать внимания.
- Значение больше 5 указывает на потенциально сильную корреляцию между данной переменной-предиктором и другими переменными-предикторами в модели. В этом случае оценки коэффициентов и р-значения в выходных данных регрессии, вероятно, ненадежны.

Критическим для включения переменной в итоговую модель было значение $VIF < 1,5$, для выявления ассоциированных переменных проводилась иерархическая кластеризация матрицы попарных расстояний Хефдинга.

Для сравнения моделей логистических регрессий и оценки их качества использовались показатели хорошего соответствия — Cox & Snell R Square (R-квадрат Кокса и Шнела - R^2_{CS}) и Nagelkerke R Square (R-квадрат Нагелькерке - R^2_N), известные как псевдо R квадрат, показывающий долю влияния всех предикторов, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной. Псевдо R-квадрат является аналогом R-квадрата для линейной регрессии. Это показатель того, насколько отклонение «объясняется» моделью. Псевдо R-квадрат Cox & Snell имеет максимальное значение, которое не равно 1. Псевдо R-квадрат Nagelkerke корректирует R^2_{CS} таким образом, чтобы диапазон возможных значений расширился до 1. Интерпретация значений R^2 зависит от предметной области:

$R^2 = 0$ — модель не объясняет вариацию данных.

$0 < R^2 \leq 0,3$ — слабая объяснительная способность модели.

$0,3 < R^2 \leq 0,7$ — умеренная объяснительная способность модели.

$0,7 < R^2 < 1$ — сильная объяснительная способность модели.

$R^2 = 1$ — идеальная модель, объясняющая 100% вариации данных.

Степень соответствия между оцененными вероятностями свободы от инфекции, спрогнозированными моделью, и реальными вероятностями иметь инфекцию СИЭУ определяли по тесту Хосмера-Лемешоу. Подсчитывалось наблюдаемое и ожидаемое количество случаев на каждом шаге и рассчитывалась статистика Хи-квадрат. Значение статистики Хосмера-Лемешоу не должно быть меньше уровня значимости 0,05. Большое значение Хи-квадрат (при малом $p < 0,05$) указывает на плохое соответствие, а малые значения Хи-квадрат (при большем p -значении ближе к 1) указывают на хорошее соответствие модели логистической регрессии. Оптимальными считаются значения p не меньше 0,5–0,6.

Таким образом, методология исследования включала получение сведений о подверженности «случаев» и «контролей» действию изучаемых факторов риска, статистический анализ данных с использованием методов доказательной медицины, а также логическое обобщение полученных результатов, что соответствует основным принципам научно-обоснованной медицинской практики.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Характеристика исходов у пациентов с нарушениями ритма сердца, получающих электрокардиотерапию

Проведено ретроспективное вложенное исследование «случай-контроль» (гнездовое исследование или метод вложенной выборки) с двумя параллельными группами (1:3). Полностью все этапы отбора завершили 2304 пациентов. Средний возраст составлял 43,2 [37,5-59,6] лет, 63,4% (n=1461) пациентов были мужчинами, а ИК Чарльсона составлял 2,0 [1,0-3,0].

За исследуемый период у 2304 пациентов было проведено 2359 вмешательств, связанных с СИЭУ (1,02 процедуры/больного): 1877 (79,6%) было проведено в электрофизиологической лаборатории и 482 (20,4%) – в операционной. Было установлено 1623 (68,8%) устройств *de novo*: 1189 (73,3%) среди них соответствовали ЭКС; 272 (16,8%) – КВД и 162 (9,9%) – СРТ. Остальные 736 (31,2%) вмешательств были ревизиями, заменами или модернизацией, из них 507 (68,9%) приходились на ЭКС; 171 (23,2%) – на КВД и 58 (7,9%) – на СРТ. Учитывая операции, выполненные во время референсной госпитализации, после которой проводился сбор сведений, проведено 1646 (71,4%) вмешательств, связанных с ЭКС, 439 (19,1%) вмешательств, связанных с КВД и 219 (9,5%) вмешательств, связанных с СРТ.

Во время наблюдения за группой (n=2304) было выявлено 38 случаев инфекции, связанной с СИЭУ, у 38 пациентов, что соответствует уровню инфицирования 1,64%. Инфекция была выявлена в течение первого года в 22 случаях (57,8%) и в течение первого месяца в 5 случаях (13,1%). Остальные 11 (28,9%) случаев произошли через 1 год после имплантации. Среднее время между вмешательством и инфицированием устройства составило 9 [3-28] месяцев (диапазон от 7 дней до 5 лет). Существенных различий во времени, прошедшем до инфицирования устройства, между имплантатами, выполненными *de novo*, и ревизиями устройства выявлено не было (в среднем $9,3 \pm 1,7$ месяцев для первичного имплантата и $8,4 \pm 1,6$ месяцев для модификации; $p=0,759$).

В большинстве случаев инфекция СИЭУ развивалась после повторных операций, связанных с СИЭУ, что составило 65,8% (n=25) и только у 13 (34,2%) пациентов инфекция развивалась после первичной имплантации. При анализе всей популяции (n=2304), установлено, что частота инфицирования при наличии одной процедуры в анамнезе была такой же, как и после первичной имплантации (0,80% и 0,91%, соответственно), но значительно увеличивалась (до 2,77%) после второй процедуры (все $p<0,05$).

Около трети инфекций (12 из 38) произошли у пациентов, перенесших процедуры, связанные с имплантацией СРТ, что соответствует частоте инфицирования 5,45% за процедуру или 5,47% на пациента среди всей когорты. Доля инфицированных больных в группе КВД на

всем массиве данных была несколько меньше, что составило 2,48% за процедуру или 2,50% на пациента среди всей когорты. Распространенность инфекции среди пациентов, перенесших процедуры, связанные с ЭКС, была самой низкой и составила 0,88% за процедуру или 0,91% на пациента.

Инфекция ложа устройства была обнаружена в 23 случаях из 38 (60,5%), электродный эндокардит — в 10 (26,3%), смешанная инфекция — в 4 (10,5%) и латентная бактериемия с вероятным ИЭ СИЭУ — в 1 (2,6%). Полный спектр типов инфекционных осложнений представлен на Рисунке 3.1.

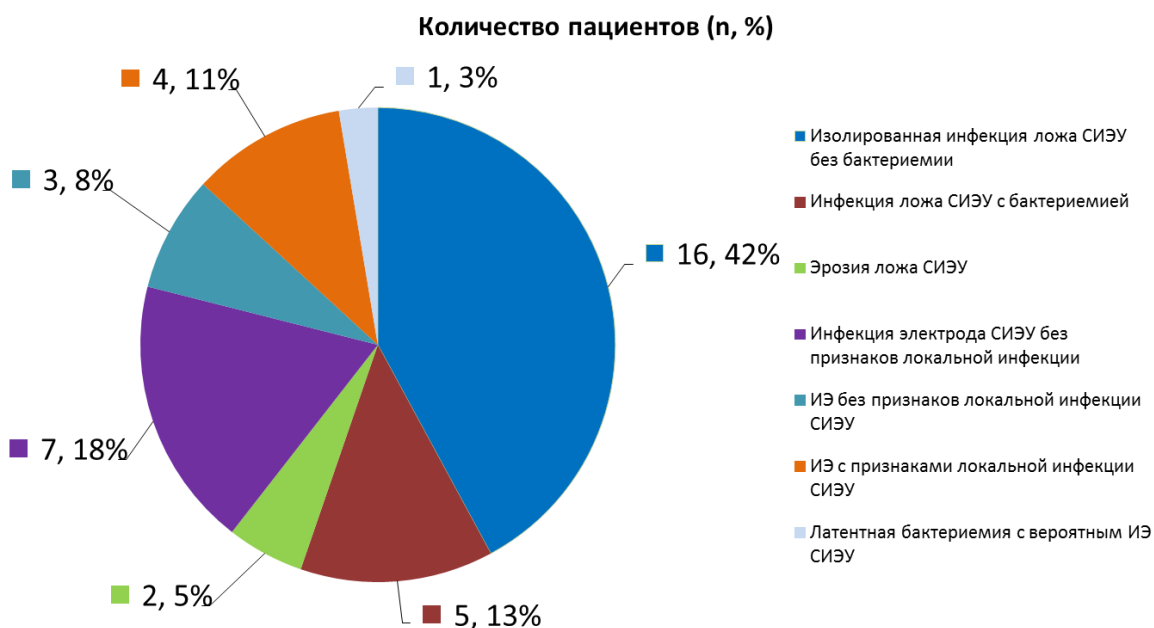


Рисунок 3.1 – Спектр инфекционных осложнений у взрослых пациентов с имплантированными внутрисердечными электронными устройствами, n = 38

Примечание: СИЭУ – сердечное имплантированное электронное устройство, ИЭ – инфекционный эндокардит.

В общей сложности в 17 случаях (44,7%) наблюдалась гипертермия, но только у семи пациентов (18,5%) при первичном проявлении была лихорадка выше 39 °С. У 27 (71,0%) пациентов определялось местное воспаление. Наиболее распространенными клиническими проявлениями воспаления ложа устройства явились покраснение (эритема) и болезненность в месте имплантации, которые встречались у 25 (65,8%) и 21 (55,3%) пациентов, соответственно. Реже наблюдались расхождение отверстий раны (15, 39,5%) и раневая эрозия (13,34,2%). У 9 (23,7%) пациентов отмечена дисфункция почек (определяемая как повышение уровня креатинина $\geq 0,5$ мг / дл по сравнению с исходным уровнем).

Спектр клинических симптомов у пациентов с инфекцией СИЭУ подробно представлен на Рисунке 3.2.

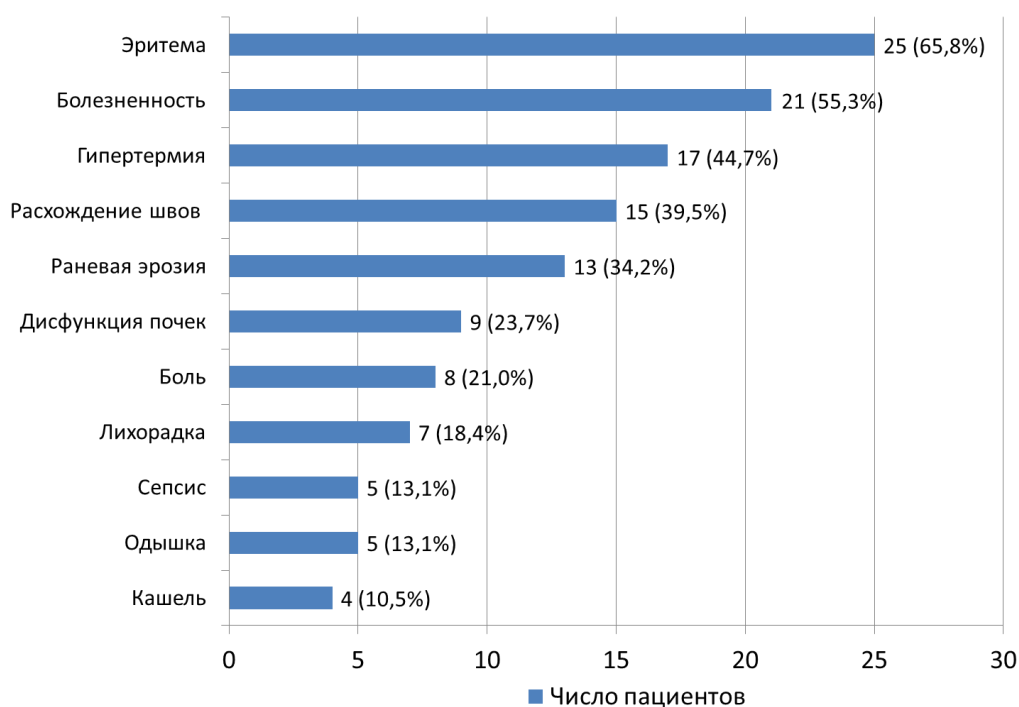


Рисунок 3.2 – Клиническая картина пациентов с инфекцией, n = 38

После анализа структуры инфекции СИЭУ на следующем этапе было отобрано 114 непарных неинфекционных контролей (1:3). Лица, составившие контрольную группу, не имели клинических и инструментальных признаков, свидетельствующих о наличии инфекции СИЭУ.

Таким образом, сформировано 2 группы. В 1-ю группу вошли 38 пациентов с наличием инфекции СИЭУ (группа случаев), а во 2-ю – 114 пациентов без инфекции СИЭУ (группа контроля). Всего 152 пациента (89 мужчин и 63 женщины). Возраст пациентов на момент референсной госпитализации варьировал от 18 до 83 лет (средний возраст $48,39 \pm 14,64$).

3.2. Клинико-anamнестические данные и структура факторов риска у пациентов, включенных в исследование

3.2.1. Социально-демографический статус пациентов на момент поступления в стационар

Ключевые исходные социально-демографические и поведенческие характеристики пациентов представлены в Таблице 3.1. Анализ основных демографических характеристик показал, что в обеих группах преобладали пациенты мужского пола, 68,4% в группе случаев и 55,2% в группе контролей, тем не менее различия в сравниваемых группах обнаружены не были ($p=0,150$ и $p=0,217$, соответственно). Возраст пациентов в группе случаев находился в границах

от 23 лет до 81 года (ME 60,5 [46,0; 67,5]), а возраст пациентов в контрольной группе колебался от 18 до 83 лет (ME 45,0 [35,0; 53,0]), что имело значимые различия между группами ($p < 0,001$).

Таблица 3.1 – Структура факторов риска у больных в исследуемых группах в зависимости от исхода

Показатель	Случаи (n=38)	Контроли (n=114)	p
Пол, n (%)			
Мужской	26 (68,4)	63 (55,2)	0,150
Женский	12 (31,6)	51 (44,7)	0,217
Возраст, лет	60,5 [46,0; 67,5]	45,0 [35,0; 53,0]	<0,001
Более молодой возраст (49 лет и моложе), n (%)	10 (26,3)	74 (64,9)	0,045
Мужчины	7 (70,0)	40 (54,0)	0,061
Женщины	3 (30,0)	34 (45,9)	0,087
Больные от 50 до 59 лет	7 (18,4)	25 (21,9)	0,446
Больные 60 лет и старше, n (%)	21 (55,3)	15 (13,1)	0,038
Мужчины	16 (76,2)	8 (53,3)	0,112
Женщины	5 (23,8)	7 (46,6)	0,316
Образование, n (%)			
Высшее	16 (39,5)	71 (62,2)	0,019
Средне-специальное	18 (47,4)	39 (34,2)	0,041
Среднее	4 (10,5)	4 (3,5)	0,036
Характер занятости, n (%)			
Работающий	14 (36,8)	71 (62,2)	0,013
Безработный	5 (13,2)	16 (14,0)	0,671
Пенсионер	9 (23,6)	19 (16,6)	0,043
Инвалид	10 (26,3)	8 (7,0)	0,032
Род деятельности, n (%)			
Нефизический труд	22 (57,9)	99 (86,8)	<0,001
Физический труд	16 (42,1)	15 (13,2)	<0,001
Место проживания, n (%)			
Город	20 (52,6)	85 (74,6)	0,014
Сельская местность	18 (47,3)	29 (25,4)	0,038
Курение, n (%)			
Некурящий	8 (21,0)	35 (30,7)	0,064
В анамнезе	14 (36,8)	51 (44,7)	0,710
В настоящее время	16 (42,1)	28 (24,5)	0,043
Потребление алкоголя, n (%)			
Не употребляют	11 (28,9)	48 (42,1)	0,312
Употребляют умеренно	22 (57,9)	58 (50,9)	0,633
Употребляют чрезмерно	5 (13,2)	8 (7,0)	0,084

Пациенты старше 60 лет (2 балла за возраст по шкале Чарльсона) статистически значимо преобладали (55,3%) в группе случаев ($p=0,038$), среди них большую часть (76,2%) составляли мужчины. Пациенты в возрасте моложе 49 лет (0 баллов за возраст по шкале Чарльсона), наоборот, статистически значимо преобладали (64,9%) в контрольной группе ($p=0,045$),

большинство из них также были мужчины (54,0%). Никаких значимых гендерных различий между выделенными возрастными подгруппами зафиксировано не было.

При рассмотрении уровня образования и характера занятости между сравниваемыми группами найдена значимая разница: пациенты из группы случаев чаще имели среднеспециальное и среднее образование ($p=0,041$ и $p=0,036$, соответственно). Среди них было больше пенсионеров и пациентов, которым была определена группа инвалидности ($p=0,043$ и $p=0,032$, соответственно). Количество работающих, напротив, преобладало в контрольной группе (62,2% против 36,8%, $p=0,013$), также, как и число респондентов с высшим образованием (62,2% против 39,5%, $p=0,019$).

Распределение категорий труда в зависимости от степени физической активности показало, что в основной группе преобладают лица физического труда по сравнению с контрольной группой (42,1% против 13,2%, $p<0,001$). И, наоборот, в контрольной группе преобладали пациенты, чья работа была связана с низкой физической активностью.

При рассмотрении места проживания установлено, что у пациентов из группы случаев проживание в сельской местности фиксировалось существенно чаще, чем у контролей (47,3% против 25,4% соответственно, $p=0,038$).

Из данных Таблицы 3.1 видно, что среди пациентов с инфекцией СИЭУ наблюдалось статистически значимо большее количество курильщиков, чем у пациентов без инфекции СИЭУ ($p=0,043$). Пациенты с инфекцией СИЭУ также чаще употребляли алкоголь чрезмерно, хотя статистическая значимость различий между группами достигнута не была ($p=0,084$).

3.2.2. Клиническая характеристика пациентов

Проанализированы изучаемые клиничко-анамнестические характеристики (Таблица 3.2). При анализе весовых категорий между сравниваемыми группами не найдена значимая разница по распространенности избыточной массы тела ($p=0,678$). По распространенности ожирения группы имели статистические различия: в контрольной группе индекс массы тела ≥ 30 кг/м² имел место у 14,5% пациентов, тогда как в группе случаев устанавливался практически каждому четвертому пациенту – 39,4% ($p=0,017$).

Согласно полученным данным при анализе структуры нарушений ритма сердца в изучаемых группах в целом чаще встречались пациенты с брадиаритмией, однако по сравнению с контрольной группой, пациенты группы случаев чаще имели ФП и желудочковые аритмии. Тем не менее, по данным параметрам обе группы больных между собой статистически не различались (все $p > 0,05$).

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных у пациентов с НРС на момент планового вмешательства, связанного с СИЭУ, в зависимости от исхода

Показатель	Случаи (n=38)	Контроли (n=114)	p
Антропометрические показатели			
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q25;Q75]	28 [23,98; 34,85]	24 [21,38; 28]	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м ² , n (%)			
<25	11 (28,9)	60 (52,6)	0,076
25–29	12 (31,5)	37 (32,4)	0,678
≥30	15 (39,4)	17 (14,5)	0,017
Сердечно-сосудистые заболевания			
Нарушения ритма сердца, n (%)			
Фибрилляция предсердий	10 (26,3)	25 (21,9)	0,296
Желудочковые аритмии	13 (34,2)	32 (28,0)	0,156
Брадиаритмии	15 (39,4)	57 (50,0)	0,091
ИБС, постинфарктный кардиосклероз, n (%)	17 (44,7)	23 (20,1)	0,018
Некоронарогенная КМП, n (%)	8 (21,0)	20 (17,5)	0,633
Артериальная гипертензия II ст и выше, n (%)	27 (71,0)	45 (39,5)	0,004
ХСН, n (%)	38 (100,0)	104 (91,2)	1,000
ФК ХСН (NYHA), n (%)			
I	9 (23,7)	44 (42,3)	0,011
II	14 (36,8)	33 (31,7)	0,201
III – IV	15 (39,5)	27 (25,9)	0,038
Некардиальные сопутствующие заболевания			
Ишемический инсульт/ТИА/системные эмболии в анамнезе, n (%)	6 (15,8)	9 (7,89)	0,071
Хроническая болезнь почек, n (%)	13 (34,2)	26 (22,8)	0,164
Болезни печени, n (%)	5 (13,2)	11 (9,6)	0,551
Болезни желудочно-кишечного тракта, n (%)	16 (41,1)	24 (21,0)	0,014
Болезни органов дыхания, n (%)	11 (28,9)	18 (15,8)	0,084
Сахарный диабет 2-го типа	12 (31,6)	22 (19,3)	0,063
Тромбозы глубоких вен/венозные тромбоэмболии, n (%)	9 (23,7)	14 (12,3)	0,103
Деменция, n (%)	7 (18,4)	4 (3,5)	0,002
Онкологическое заболевание, n (%)	3 (7,89)	2 (1,75)	0,092
ИК Чарлсона, баллы, Me [Q25;Q75]	5,00 [3,00-6,25]	2,00 [1,00-3,00]	< 0,001
Медикаментозная терапия			
Пероральные антикоагулянты, n (%)	24 (63,1)	26 (22,8)	<0,001
Пероральные антитромбоцитарные препараты, n (%)	13 (34,2)	21 (18,4)	0,036
Кортикостероиды, n (%)	9 (23,6)	15 (13,2)	0,137
НПВС, n (%)	11 (28,9)	20 (17,5)	0,142

Примечания (здесь и далее): ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП – кардиомиопатия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ИК – индекс коморбидности; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Анализ медицинских карт и анамнестических данных показал, что ХСН диагностирована у всех пациентов из группы случаев (100%) против 104 (91,2%) в группе контроля ($p=1,000$). Частота встречаемости ХСН II ФК по NYHA была сопоставимой в обеих группах ($p=0,201$); при этом в группе случаев значимо чаще, чем в контрольной группе, наблюдалась ХСН III – IV ФК (NYHA): 39,5% против 25,9%, соответственно ($p=0,038$). Напротив, ХСН I ФК (NYHA) на момент поступления достоверно чаще регистрировалась в контрольной группе ($p=0,011$).

В обеих группах преобладающими причинами развития ХСН явились ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия; при этом, различия между группами по этим заболеваниям были статистически значимы ($p=0,018$ и $p=0,004$, соответственно).

Еще одним этиологическим фактором развития ХСН послужили различные типы некоронарогенных кардиомиопатий, которые отмечались в обеих группах с почти одинаковой частотой: 21,0% и 17,5% ($p=0,633$). Среди других причин необходимо выделить ФП различной формы, по частоте встречаемости которой пациенты в анализируемых группах были сопоставимы: 26,3% и 21,9% ($p=0,296$).

Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что болезни желудочно-кишечного тракта и деменция статистически значимо чаще встречались у пациентов группы случаев, чем контрольной группы: 41,1% ($n=16$) и 18,4% ($n=7$) против 21,0% ($n=24$) и 3,5% ($n=4$). Сахарный диабет, болезни органов дыхания или хроническая болезнь почек среди пациентов группы случаев встречались чаще, чем среди пациентов контрольной группы, не показывая при этом статистически значимых отличий между группами. Не было выявлено существенных различий между обеими группами по наличию в анамнезе инсульта, болезней печени или тромбозов глубоких вен, а также онкологических заболеваний.

Вместе с тем, у пациентов с инфекцией СИЭУ среднее число баллов по шкале Чарльсона исходно составило 5,00 [3,00-6,25], что было достоверно выше, чем у больных контрольной группы ($p<0,001$). В целом, у пациентов с сочетанием ФП, АГ и ИБС чаще диагностировались болезни органов дыхания, заболевания органов системы пищеварения, болезни почек, сахарный диабет, чем у пациентов с изолированными НРС.

Пероральные антикоагулянты значимо чаще принимали пациенты в группе случаев: 63,1% ($n=24$) против 22,8% ($n=26$). В группе случаев также было существенно больше пациентов, постоянно принимавших ацетилсалициловую кислоту в суточной дозировке 75–125 мг ($p=0,036$).

Больные в группе случаев чаще принимали кортикостероиды или НПВС, хотя статистически значимых различий между группами не было зарегистрировано ($p=0,137$ и $p=0,142$, соответственно).

3.2.3. Лабораторные данные

В Таблице 3.3 представлены результаты клинического и биохимического анализов крови и результаты исследования коагуляционного статуса у пациентов с СИЭУ в изучаемых группах. В ходе сравнительного анализа лабораторных показателей выявлен ряд значимых различий.

Таблица 3.3 – Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей у пациентов с НРС на момент постановки СИЭУ в зависимости от исхода

Показатель	Случаи (n=38)	Контроли (n=114)	p
Показатели гемограммы и лейкоцитарной формулы			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$, Ме [Q25;Q75]	4,3 [4,1; 4,6]	4,5 [4,2; 4,9]	0,603
Гематокрит, %, Ме [Q25;Q75]	40,4 [36,2; 44,3]	41,3 [38,3; 45,2]	0,781
Гемоглобин, г/л, Ме [Q25;Q75]	134 [117; 147]	131 [124; 140]	0,482
Лейкоциты, $\times 10^9/л$, Ме [Q25;Q75]	8,0 [6,7; 9,0]	7,9 [6,75; 8,35]	0,322
Нейтрофилы, %, Ме [Q25;Q75]	67 [60; 72]	68 [62; 70]	0,412
Эозинофилы, %, Ме [Q25;Q75]	1,0 [1,1; 2,1]	1,1 [1,0; 2,5]	0,170
Моноциты, %, Ме [Q25;Q75]	6,2 [5,1; 8,0]	6,1 [4,8; 7,9]	0,246
Лимфоциты, %, Ме [Q25;Q75]	33,2 [24,9; 37,6]	34 [32,4; 38,5]	0,342
Показатели углеводного обмена и электролиты			
Натрий, ммоль/л, Ме [Q25;Q75]	141,2 [124,3; 157,6]	145,3 [134,3; 148,9]	0,241
Калий, ммоль/л, Ме [Q25;Q75]	4,0 [3,8; 4,3]	4,2 [3,9; 4,6]	0,778
Глюкоза базальная, ммоль/л, Ме [Q25;Q75]	6,4 [5,2; 7,5]	5,0 [4,3; 5,6]	0,002
Показатели липидного обмена			
Общий холестерин, ммоль/л, М $\pm$ SD	5,58 $\pm$ 1,37	4,37 $\pm$ 0,73	0,012
ХС ЛПНП, ммоль/л, М $\pm$ SD	3,64 $\pm$ 1,37	2,57 $\pm$ 0,74	0,047
ХС ЛПВП, ммоль/л, М $\pm$ SD	1,17 $\pm$ 0,25	1,45 $\pm$ 0,12	0,049
Триглицериды, ммоль/л, М $\pm$ SD	1,74 $\pm$ 0,92	1,58 $\pm$ 0,69	0,437
Показатели азотистого обмена и маркеров цитолиза			
Общий белок, г/л, Ме [Q25;Q75]	75,3 [54,3; 80,6]	75,7 [54,3; 88,6]	0,150
Билирубин общий, мкмоль/л, Ме [Q25;Q75]	15,6 [13,3; 19,6]	14,8 [12,7; 22,6]	0,124
Мочевина, ммоль/л, Ме [Q25;Q75]	4,6 [3,9; 5,6]	4,1 [3,5; 5,0]	0,118
Мочевая кислота, мкмоль/л, Ме [Q25;Q75]	350,0 [287,5; 452,5]	287,0 [210,0; 356,7]	0,035
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q25;Q75]	92,7 [78,0; 115,3]	78,3 [69,0; 98,5]	0,006
СКФ _{СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73м ² , Ме [Q25;Q75]	81,0 [60,5; 89,5]	90,0 [87,0; 97,3]	0,046
АСТ, Ед/л, Ме [Q25;Q75]	25,7 [24,3; 30,6]	23,0 [21,3; 35,6]	0,107
АЛТ, Ед/л, Ме [Q25;Q75]	31,7 [22,3; 45,6]	27,7 [16,3; 47,6]	0,103
Коагуляционные показатели			
АЧТВ, сек., Ме [Q25;Q75]	34,2 [30,1; 45,0]	42,6 [34,7; 55,3]	0,032
Протромбин по Квику, %, Ме [Q25;Q75]	75 [65; 92]	103 [85; 115]	0,002
МНО, Ме [Q25;Q75]	2,0 [1,4; 3,3]	1,5 [1,0; 2,2]	0,091
Тромбоциты, $\times 10^9/л$, Ме [Q25;Q75]	240,0 [210,0; 301,0]	243,0 [215,0; 303,0]	0,171

Примечания (здесь и далее): ХС ЛВНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение (производное от протромбинового времени).

При сравнительном анализе средних значений ОАК статистически значимого изменения клеточного состава периферической крови между группами выявлено не было. Однако среди пациентов с инфекцией СИЭУ установлена более высокая частота встречаемости выхода уровня гемоглобина (стратифицированного по полу) и количества лимфоцитов за нижние пределы референсного интервала. В результате, частота обнаружения анемии и лимфоцитопении в группе случаев составила 26,3% и 23,7% соответственно, что было значимо выше в сравнении с группой контроля (Таблица 3.4).

У пациентов группы случаев средние уровни глюкозы натощак оказались достоверно более высокими по сравнению с контролем (Ме 6,4 [5,2; 7,5] против Ме 5,0 [4,3; 5,6], соответственно, $p=0,002$) (Таблица 3.3). Было замечено, что среднее значение гликемии в группе случаев выходило за верхнюю границу нормального диапазона. При оценке уровня глюкозы венозной крови натощак в диапазоне 5,6-6,9 ммоль/л такие показатели имели 44,7% пациентов группы случаев, достоверно отличаясь от группы контроля (Таблица 3.4).

У пациентов в группе случаев средние количественные показатели ОХС и ХС ЛВНП достоверно превышали значения в контроле ($p=0,012$ и $p=0,047$, соответственно). Напротив, уровень ХС ЛПВП в группе случаев был значимо ниже в сравнении с контрольной группой, хотя в обеих группах средние значения ХС ЛПВП были ниже оптимальных ($> 1,55$ ммоль/л). Уровень триглицеридов не показал статистически значимых различий в группах ($p=0,437$). Частота выявления дислипидемии в группе случаев составила 63,1%, что в 2 раза превышало этот показатель в группе контроля (Таблица 3.4).

Как следует из представленных в Таблице 3.3 данных, средние показатели концентрации общего белка, общего билирубина, электролитов, печеночных ферментов и мочевины в группах сравнения находились в пределах референсных значений без межгрупповых различий. Однако среди пациентов с инфекцией СИЭУ обнаружены более высокие уровни мочевой кислоты (Ме 350,0 [287,5; 452,5] против 287,0 [210,0; 356,7]; $p=0,035$) и креатинина (Ме 92,7 [78,0; 115,3] против 78,3 [69,0; 98,5]; $p=0,006$), отражающие состояние азотистого обмена, которые достигли значимых различий в сравнении с контрольной группой. Средний уровень СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, был значимо ниже в группе случаев по сравнению с контрольной, и опускался ниже нормативных значений, как у мужчин, так и женщин ($p=0,046$).

Средние значения АЧТВ и протомбин по Квику в группе контроля находились в пределах референсных интервалов, что отражает состояние нормокоагуляции. Показатели гемостаза у пациентов с инфекцией СИЭУ характеризовались смещением в сторону гипокоагуляции. Это связано с тем, что определение показателей гемостаза производилось на фоне гепаринотерапии, начатой на этапе «переходной антикоагуляции», подразумевающей отмену варфарина за 5 дней до процедуры. Отметим, что частота получения пероральных

антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов в группе случаев оказалась достаточно высокой - 63,1% и 34,2%, соответственно, достигая значимых различий в сравнении с контрольной группой (Таблица 3.2). Тем не менее, количество тромбоцитов значимо не изменялось в исследуемых группах, не выходя за пределы нормы.

Распределение ряда параметров ОАК, имеющих клиническое значение, и установленных нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена в исследуемых группах суммировано в Таблице 3.4. Обращает на себя внимание более высокая частота встречаемости обнаруженных нарушений в группе случаев в сравнении с контролем, с максимальным значением доли таких пациентов при наличии гипергликемии (44,7%) и дислипидемии (63,1%). Различия по данным параметрам между изучаемыми группами были статистически значимыми ($p=0,017$ и $p=0,002$, соответственно). Анемия также значительно чаще встречалась в группе случаев, чем в группе контроля ($p=0,035$). Несмотря на недостигнутую значимость различий, бессимптомная гиперурикемия и подагра чаще отмечались у пациентов с инфекцией СИЭУ (Таблица 3.4). Отмечена тенденция к преобладанию в группе случаев значения СКФ, составляющего менее 60 мл/мин/1,73 м², которое независимо связанного с частотой развития неблагоприятных исходов [103]. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлялось у 23,7% пациентов с инфекцией СИЭУ по сравнению с 13,1% в группе контролей. Тем не менее, статистическая значимость различий между группами достигнута не была.

Таблица 3.4. – Сопоставление частот клинических симптомов и нарушений обмена веществ в исследуемых группах в зависимости от исхода

Показатель	Случаи (n=38)	Контроли (n=114)	p
Анемия, n (%)	10 (26,3)	11 (9,6)	0,035
Лимфоцитопения, n (%)	9 (23,7)	12 (10,5)	0,042
Гипергликемия натощак, n (%)	17 (44,7)	17 (14,9)	0,017
Дислипидемия, n (%)	24 (63,1)	37 (32,4)	0,002
Нарушения обмена пуринов, n (%)			
Не выявлено	21 (55,3)	81 (71,1)	0,036
Бессимптомная гиперурикемия	8 (21,1)	19 (16,7)	0,071
Подагра	9 (23,7)	14 (12,3)	0,090
СКФ по СКD-EPI < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	9 (23,7)	15 (13,1)	0,103

3.2.4. Результаты инструментальных исследований

В Таблице 3.5 проведено сравнение двух групп больных по основным электрокардиографическим и эхокардиографическим показателям, которые были зарегистрированы у пациентов при поступлении в стационар.

Таблица 3.5 – Результаты сравнительного анализа параметров электрокардиографии и эхокардиографии, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Случаи (n=38) Ме [Q25;Q75]	Контроли (n=114) Ме [Q25;Q75]	p
P, мс	100 [99,7; 100]	101 [98,0; 102]	0,134
PQ, мс	172 [156; 183]	168 [152; 198]	0,804
QRS, мс	106 [92,5; 132]	108 [87; 128]	0,806
QT, мс	452 [378; 490]	460 [345; 452]	0,786
Амплитуда зубца R I, мм	8,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,687
Амплитуда зубца R III, мм	3,0 [2,3; 4,0]	2,7 [1,9; 3,7]	0,933
Двухфазный T, n (%)	4 (10,5)	9 (7,9)	0,607
Инверсия T, n (%)	12 (31,6)	31 (27,2)	0,460
Наличие зубца Q на ЭКГ, n (%)	11 (28,9)	15 (13,2)	0,493
Диаметр ПП, мм	48 [39,7; 60,1]	53,2 [45,3; 60,9]	0,723
Диаметр ЛП, мм	51 [37,7; 64,1]	48,3 [36,3; 67,1]	0,214
Объём ЛП, мл	104,5 [87,0; 132,8]	95,0 [73,0; 129,6]	0,217
Конечно-диастолический размер, мм	63,3 [57,2; 71,9]	64,8 [43,0; 67,0]	0,136
Конечно-систолический размер, мм	40,5 [27,2; 42,9]	36,5 [23,2; 40,0]	0,108
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	137,5 [98,0; 186,2]	140,0 [101,5; 160,0]	0,148
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	62,0 [52,0; 106,0]	56,9 [48,7; 92,3]	0,324
ФВ ЛЖ, %	40 [35,7; 58,7]	55 [40; 60,2]	0,074
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	20 (52,6)	32 (28,0)	<0,001

Примечания: а – данные о фракции выброса получены при эхокардиографии, выполненной в стационаре перед операцией больного, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Сравнительный анализ ЭКГ-параметров показал, что по наличию отрицательного или двухфазного зубца Т, продолжительности интервалов PQ, QRS и QT, амплитуде зубца R, признакам перенесенного инфаркта миокарда статистически значимые межгрупповые различия не зафиксированы.

Из Таблицы 3.5 видно, что по основным линейным размерам и объемным показателям группы не различались, но в группе случаев конечно-систолический размер (КСР) и конечно-систолический объем (КСО) были несколько больше, чем в группе контролей. По остальным морфо-функциональным показателям ЭХОКГ группы между собой были статистически сопоставимы (все $p > 0,05$).

Отмечена тенденция (статистически не достигшая значимости) к более низким показателям ФВ ЛЖ у лиц с инфекций СИЭУ. В связи с этим была рассмотрена фиксированная величина ФВ менее 40%, которая, согласно Клиническим рекомендациям ОССН – РКО - РНМОТ по диагностике, профилактике и лечению ХСН (2018), является критерием сниженной систолической функции. Таким образом, была введена новая категориальная переменная со значением ФВ ЛЖ < 40%. Последующий анализ продемонстрировал, что сниженная ФВ (менее

40%) имела высокую статистическую значимость межгрупповых различий, что учитывалось на дальнейших этапах исследования.

3.3. Характеристика СИЭУ и процедуры

В Таблице 3.6 представлены основные параметры процедуры и устройства, а также дополнительные процедуры, связанные с СИЭУ, зарегистрированные в ту же госпитализацию в медицинских картах, такие как предварительная временная электрокардиостимуляция и раннее повторное вмешательство.

Таблица 3.6. – Сравнительный анализ интраоперационных и послеоперационных характеристик во время референсной госпитализации в зависимости от исхода заболевания

Показатель	Случаи (n=38)	Контроли (n=114)	p
Тип устройства, n (%)			
ЭКС	15 (39,5)	75 (65,8)	
КВД	11 (28,9)	24 (21,0)	0,076
СРТ/СРТ-Д	12 (31,6)	15 (13,2)	0,005
Количество электродов, n (%)			
1	5 (13,1)	26 (22,8)	0,936
2	11 (28,9)	60 (52,6)	0,830
3	8 (21,0)	20 (17,5)	0,403
>3	14 (36,8)	8 (7,0)	0,002
Количество стимулируемых камер, n (%)			
одна	9 (23,7)	28 (24,6)	0,637
две	17 (44,7)	71 (62,3)	0,534
три	12 (31,6)	15 (13,2)	0,041
Тип процедуры, n (%)			
Первичная	13 (34,2)	60 (52,6)	0,105
Замена батареи	10 (26,3)	38 (33,3)	0,680
Ревизия/модернизация	15 (39,5)	16 (14,0)	0,003
Предварительная временная электрокардиостимуляция, n (%)	14 (36,8)	18 (15,8)	0,005
Предыдущая операция, n (%)	25 (65,7)	54 (47,4)	0,058
Количество предыдущих процедур, n (%)			
0	13 (34,2)	60 (52,6)	0,105
1	5 (13,1)	22 (19,3)	0,833
2	11 (28,9)	18 (15,8)	0,036
>2	9 (23,7)	14 (12,3)	0,042
Продолжительность процедуры, мин, M±SD	112±41,63	79,42±27,16	0,001
Послеоперационная гематома, n (%)	15 (39,5)	16 (14,0)	<0,001
Раннее повторное вмешательство, n (%)	9 (23,7)	7 (6,1)	0,005

Согласно полученным данным, в группе случаев было достоверно больше пациентов, имевших СРТ/СРТ-Д, по сравнению с контрольной группой: 31,6% (n=12) против 13,2% (n=15). Напротив, в контрольной группе преобладали пациенты с ЭКС. По количеству имплантированных КВД обе группы были между собой сопоставимы.

При изучении числа электродов выяснилось, что у пациентов с инфекцией СИЭУ достоверно чаще встречалось наличие >3 электродов по сравнению с контрольной группой: 36,8% (n=14) против 7,0% (n=8). Интересно отметить тенденцию к преобладанию меньшего числа электродов (одного или двух) в контрольной группе, несмотря на недостигнутую значимость различий. Учитывая близкую частоту негативных исходов у пациентов с 1-м, 2-м и 3-м электродами, их объединили, и дальнейший анализ проводили для двух групп пациентов со значениями числа электродов > 3 и ≤ 3 .

Анализ количества стимулируемых камер сердца в изучаемых группах показал, что большая часть пациентов имели однокамерную и двухкамерную стимуляцию, различия между группами были статистически не значимы ($p=0,637$ и $p=0,534$, соответственно), в то время как распространенность трехкамерного режима стимуляции в группе случаев оказалась значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,041$).

При сравнении типов процедур в изучаемых группах выявлена достоверная прогностическая значимость ($p=0,003$) проведения ревизии / модернизации системы электрокардиостимуляции на риск возникновения инфекции СИЭУ в последующем, т. к. у пациентов группы случаев такой тип процедуры выполнялся почти в 3 раза чаще (39,5%), чем у пациентов контрольной группы (14,0%). Замена батареи СИЭУ не показала статистическую значимость ($p = 0,680$) в предикции инфекции СИЭУ, поскольку в группе случаев проводилась у 26,3% пациентов, а в контрольной группе – у 33,3% пациентов.

Следует отметить, что временная электрокардиостимуляция до операции почти в 2,5 раза чаще проводилась у пациентов с инфекцией СИЭУ по сравнению с контрольной группой: 36,8% (n=14) против 15,8% (n=18). Различие между изучаемыми группами было статистически значимым ($p=0,005$).

При анализе связанных (предшествующих) операций, установлено, что у пациентов группы случаев чаще имелись указания на наличие оперативного лечения по поводу НРС (имплантация ЭКС, КВД, СРТ) в анамнезе, однако различия были статистически не значимы ($p=0,058$). При этом, чем большее количество вмешательств по поводу СИЭУ имелось в анамнезе, тем чаще выявлялась инфекция СИЭУ (все $p < 0,05$). Так, в группе случаев уровень инфицирования СИЭУ существенно увеличился после второй (до 28,9%) и третьей процедуры (до 23,7%) по сравнению с одной процедурой (13,1%), соответственно, все $p < 0,05$.

При оценке параметров операции обнаружено, что у пациентов с инфекций СИЭУ средние показатели длительности операции были достоверно выше, чем у пациентов без инфекции ($p = 0,001$). В группе случаев средняя длительность операции составила $112 \pm 41,63$ мин (диапазон значений 46 – 263 мин), в группе контролей – $79,42 \pm 27,16$ мин (диапазон значений 30 – 210 мин), сравниваемые совокупности имели нормальное распределение. Для оценки значимости различий мы использовали t-критерий Стьюдента. Наблюдаемые различия были статистически значимы ($p=0,001$).

Частота послеоперационных гематом в группе случаев оказалась в 2,8 раз выше – они были зарегистрированы у 15 больных, что составляет 39,5%.

Ранние дисфункции системы СИЭУ, потребовавшие повторного вмешательства в референсную госпитализацию, наблюдались у 16 (10,5%) пациентов и были тесно связаны с развитием инфекции в последующем: в группе случаев было 23,7% таких осложнений, а в контрольной группе — 6,1% ($p=0,005$). Среди нарушений детекции СИЭУ наиболее часто встречались: частичная или полная неэффективная стимуляция – у 7 пациентов (43,8%), повышение порога стимуляции – у 4 пациентов (25%), изменение импеданса эндокардиального электрода – у 3 пациентов (18,7%), нарушение чувствительности – у 1 пациента (6,25%) и смещение устройства у 1 пациента (6,25%) с деменцией. В последнем случае нарушение произошло из-за преднамеренного движения пациентом подкожного корпуса ЭКС. Все нарушения были устранены оперативным путем. Среди ранних повторных вмешательств выполнены репозиция электрода (10 пациентов), замена электрода на новый аналогичный электрод (4 пациентов), фиксация коннекторной части электрода с корпусом ЭКС (1 пациент), фиксация корпуса и электродов к фасции грудной мышцы (1 пациент).

3.4. Определение «отрезных точек» возраста, индекса коморбидности Чарльсона и длительности операции как маркеров инфекционных осложнений после вмешательств, связанных с СИЭУ

Для поиска отрезных точек, в наилучшей степени характеризующих взаимосвязь инфекции СИЭУ с величиной статистически значимых количественных данных, измеряемых в интервальной шкале (возраст, индекс коморбидности Чарльсона, длительность операции), на всем массиве данных был выполнен ROC-анализ с построением ROC-кривых и расчетом показателей чувствительности и специфичности.

Проведение ROC-анализа для характеристики «возраст» показало возможность использования маркера в качестве диагностического критерия (Рисунок 3.3). Качество диагностической модели «возраст» расценивалось как хорошее, площадь под ROC-кривой

(AUC) составила 0,757 с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,659-0,856, при этом $p=0,000$. Наилучшее сочетание значений чувствительности (65,8%) и специфичности (85,1%) достигалось при определении порога отсечения на уровне более 57 лет. Таким образом, при наличии инфекции СИЭУ, вероятность иметь возраст более 57 лет составляет 76%.

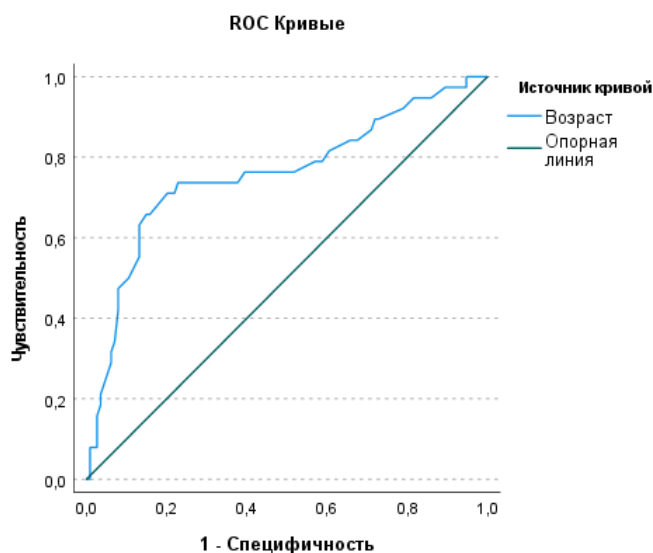


Рисунок 3.3 – ROC-кривая возраста у пациентов с СИЭУ (критическое значение > 57 лет)

На основании полученной в ходе ROC-анализа оптимальной точки отсечения была введена новая категориальная переменная «Возраст более 57 лет». Отдельный анализ показал, что в структуре больных с инфекцией СИЭУ большая часть пациентов имели возраст более 57 лет – 63,2% ($n=24$), в то время как в контрольной группе большинство лиц имели возраст 57 лет и меньше – 75,4% ($n=86$). Различия между группами были статистически значимы ($p<0,001$).

При сравнительном анализе значений ИК Чарльсона было выявлено, что пациенты из группы случаев характеризовались более высоким баллом и статистически значимо отличались от пациентов из группы контроля (5,00 [3,00-6,25] против 2,00 [1,00-3,00], соответственно; $p<0,001$), что потребовало дополнительного анализа с целью верификации диапазона значения ИК Чарльсона, обладающего наибольшим предиктивным потенциалом.

Применение ROC-анализа показало, что количество баллов, определяемых по шкале Чарльсона, может служить маркером высокого риска развития инфекции СИЭУ (Рисунок 3.4).

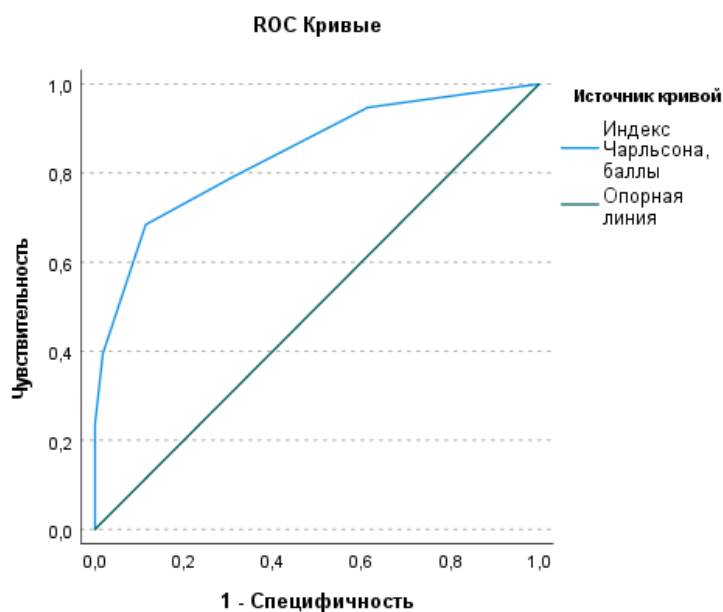


Рисунок 3.4 – Результаты ROC-анализа, демонстрирующие прогностическую ценность индекса коморбидности Чарльсона в отношении инфекции СИЭУ (критическое значение > 4 баллов)

Показатели баллов ИК Чарльсона имели высокую прогностическую ценность для этой цели - при анализе массива полученных данных с помощью ROC-кривой было выявлено, что для шкалы Чарльсона оптимальное сочетание значений чувствительности и специфичности наблюдалось при количестве баллов по указанной шкале более 4. При данном отрезном значении показатель имел чувствительность 68,4% и специфичность 88,6% в отношении выявления инфекции СИЭУ. Качество диагностической модели «ИК Чарльсона» характеризовалось как очень хорошее ($AUC=0,842 \pm 0,040$; 95% ДИ 0,764-0,920, $p=0,000$).

Полученный при ROC-анализе бинарный показатель был использован для введения новой категориальной переменной «ИК Чарльсона более 4 баллов». У пациентов в группе случаев чаще встречались пациенты со значением ИК Чарльсона > 4 баллов по сравнению с контрольной группой - 47,4% ($n=18$) против 8,8% ($n=10$). Частота указанных различий достигала статистической значимости ($p < 0,001$).

Нами также проведен ROC-анализ для времени вмешательства, связанного с СИЭУ. На характерологической кривой (ROC-кривой) отражена чувствительность и специфичность значений времени операций в стратификации риска развития инфекционных осложнений у больных с НРС (Рисунок 3.5). В результате анализа установлено, что длительность операции может служить маркером риска развития инфекции СИЭУ. Площадь под ROC-кривой

составила 0,769 (95% ДИ 0,681-0,858), $p < 0,0001$, что позволило оценить качество диагностической модели как хорошее.

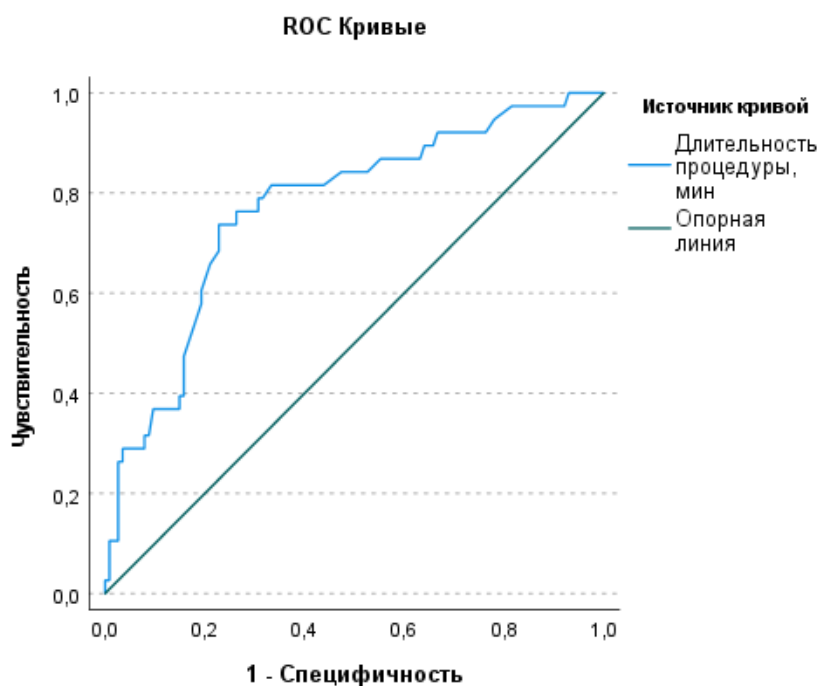


Рисунок 3.5 – ROC кривая для оценки прогностической силы длительности операции в отношении развития инфекции СИЭУ (критическое значение > 94 мин)

Критическим значением, значимо ухудшающим прогноз инфекции СИЭУ у пациентов с НРС, оказалась длительность операции более 94,5 мин (1,5 часа). При точке отсечения более 94,5 мин чувствительность по данной модели составила 73,7%, а специфичность – 77,2%. Превышение данного порогового значения увеличивало частоту конечных точек. При продолжительности операции 94,5 мин и менее инфекционные события имели место у 10 из 96 (10,4%) пациентов, а при длительности операции более 94,5 мин – у 28 из 56 пациентов (50%), что показало статистические отличия ($p=0,008$). Таким образом, значения времени операции более 1,5 часов (более 94,5 мин) оказались прогностически значимыми в отношении развития инфекционных осложнений, ассоциированных с СИЭУ. Полученный при ROC-анализе бинарный показатель был использован для введения новой категориальной переменной «Длительность процедуры >1,5 часа».

Для выявления более информативной характеристики, с учетом полученных значений чувствительности и специфичности возраста > 57 лет, ИК Чарльсона > 4 баллов и длительности операции > 94,5 мин в отношении диагностики инфекции СИЭУ, был рассчитан индекс Юдена.

Этот индекс служит сводным показателем точности диагностического теста. Значения этого индекса, близкие к 1, указывают на высокую точность теста. В таблице 3.7 представлен самый высокий индекс Юдена, определяющий оптимальную точку отсечения, для рассматриваемых моделей.

Таблица 3.7 – Индекс Юдена в диагностических моделях

	Модель 1 (характеристика «Возраст»)	Модель 2 (характеристика «ИК Чарльсона»)	Модель 3 (характеристика «Длительность операции»)
Значение индекса Юдена	0,508	0,572	0,518

Диагностическая точность возраста и длительности операции в отношении выявления инфекции СИЭУ является умеренной, так как она несколько выше 50%. Наиболее ценным для прогнозирования инфекции СИЭУ среди изучаемых показателей оказался ИК Чарльсона, обладающий наиболее оптимальным соотношением чувствительности и специфичности и более высоким значением индекса Юдена.

3.5. Анализ факторов, ассоциированных с развитием исходов

3.5.1. Социально-демографические факторы, клиническо-anamnestические факторы и факторы, установленные при обследовании

С целью изучения степени влияния ряда социально-демографических характеристик в группах с инфекцией СИЭУ или без таковой рассчитывалось ОШ (анализ таблиц сопряженности). Результаты анализа представлены в Таблице 3.8.

Риск развития инфекции СИЭУ не зависел от гендерного признака (ОШ 1,75; $p=0,163$), но становился выше с увеличением возраста пациентов: так, увеличение возраста более 57 лет повышало риск развития инфекционных событий в 5 раз (ОШ 5,26; $p<0,001$). Кроме того, возрастные пациенты, как правило, уже имели группу инвалидности в связи с основным заболеванием и находились на диспансерном учете в лечебно-профилактическом учреждении. Респонденты с группой инвалидности имели шанс на развитие инфекции СИЭУ в 6,33 раза превышающий таковой у работающих лиц (ОШ 6,33; $p=0,002$). Статистически значимого различия в вероятности возникновения инфекции СИЭУ между группами, представленными безработными и пенсионерами, не установлено. В качестве референтной принята группа работающих мужчин и женщин.

Таблица 3.8 – Социально-демографические показатели, связанные с развитием инфекционных осложнений

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Пол		
Женский	Ref	
Мужской	1,75 (0,80-3,81)	0,163
Возраст		
≤ 57 лет	Ref	
> 57 лет	5,26 (2,40-11,55)	<0,001
Образование		
Высшее	Ref	
Средне-специальное	2,04 (0,94-4,46)	0,069
Среднее	4,43 (1,00-19,65)	0,027
Характер занятости		
Работающий	Ref	
Безработный	1,58 (0,49-5,03)	0,433
Пенсионер	2,40 (0,90-6,39)	0,130
Инвалид	6,33 (2,12-18,86)	0,002
Род деятельности		
Нефизический труд	Ref	
Физический труд	4,80 (2,06-11,14)	<0,001
Место проживания		
Город	Ref	
Сельская местность	2,64 (1,23-5,66)	0,012
Курение		
Некурящий	Ref	
В анамнезе	1,20 (0,46-3,17)	0,642
В настоящее время	2,50 (0,93-6,68)	0,061
Потребление алкоголя		
Не употребляют	Ref	
Употребляют умеренно	1,65 (0,73-3,75)	0,120
Употребляют чрезмерно	2,72 (0,74-9,96)	0,057

Примечание (здесь и далее): Ref - референтная категория.

По данным предварительного анализа уровень образования имел линейную взаимосвязь с инфекцией СИЭУ и влиял на вероятность ее развития. Величины ОШ указывают на то, что принадлежность к группе со средним образованием в 4 раза повышает риск развития инфекции СИЭУ (ОШ 4,43, $p=0,027$) по сравнению с референтной группой (группа с высшим образованием).

Распределение категорий труда в основной и контрольной группе в зависимости от степени физической активности на работе показало, что у лиц физического труда вероятность развития инфекции почти в 5 раз больше при сравнении с лицами нефизического труда (ОШ 4,8; $p<0,001$). За референтную группу приняты лица нефизического труда. Данный факт требует дальнейшего изучения, однако, возможно объяснение этой ситуации связано с воздействием

широкого спектра вредных производственных факторов, которому подвергаются работники сельского хозяйства и рабочие в процессе труда. Возможно, что с факторами образования и родом деятельности связан и такой социальный фактор, как проживание в сельской местности, в отношении которого также получено статистически значимое различие. Анализ показал, что принадлежность к группе сельских жителей увеличивает риск наступления инфекционных осложнений в 2,6 раз (ОШ 2,64; $p=0,012$) по сравнению с референтной группой (группа городских жителей).

В общей когорте респондентов, статистически значимого влияния статуса курения на вероятность развития инфекции СИЭУ не установлено. За референтную группу приняты некурящие лица. Значимого влияния избыточного потребления алкоголя в период индексной госпитализации на исходы также не было получено. За референтную группу приняты лица, не употребляющие алкоголь.

Был проведен анализ, направленный на поиск клинико-анамнестических показателей, ассоциированных с развитием инфекции СИЭУ (Таблица 3.9).

Установлено, что по мере увеличения массы тела вероятность развития инфекции СИЭУ повышается: так, у пациентов с ожирением риск развития инфекции СИЭУ почти в 5 раз выше (ОШ 4,81 (95% ДИ 1,87-12,39)) по сравнению с референтной категорией (пациенты, имеющие нормальный ИМТ). В то же время избыточная масса тела не оказала значимого влияния на исходы (ОШ 1,76 (95% ДИ 0,71-4,41)).

Достоверной связи различных видов тахикардий (ФП, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков) и инфекций СИЭУ не получено. За референтную группу были приняты пациенты с брадикардиями.

Инфаркт миокарда в анамнезе и ИБС были связаны с инфекцией СИЭУ (ОШ=3,20; $p=0,004$). Артериальная гипертензия также влияла на исходы (ОШ 3,76; $p=0,007$).

Дифференциация по ФК ХСН показала, что пациенты с III или IV ФК ХСН имеют шанс развития инфекции СИЭУ почти в 3 раза (ОШ 2,71 (95% ДИ 1,04-7,06)) превышающий таковой у пациентов с I ФК ХСН (референтная группа). У пациентов со II ФК ХСН статистически значимая ассоциация с повышением риска инфекции СИЭУ не установлена.

Болезни желудочно-кишечного тракта увеличивали риск инфекции СИЭУ в 2,72 раза ($p=0,011$). Более заметная вероятность развития инфекционного исхода была связана с деменцией, которая влияла на исходы следующим образом: ОШ 5,64 (95% ДИ 1,54-20,56). Сопоставимые, но статически не значимые шансы развития инфекции СИЭУ ассоциировались с онкологическим заболеванием (ОШ 4,80 (95% ДИ 0,77-29,89)).

Таблица 3.9 – Клинико-анамнестические показатели, связанные с развитием инфекционных осложнений

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Индекс массы тела, кг/м ²		
<25	Ref	
25–29	1,76 (0,71-4,41)	0,876
≥30	4,81 (1,87-12,39)	0,023
Нарушения ритма сердца		
Брадиаритмии	Ref	
Тахикардии (ФП, ЖТ, ФЖ)	1,53 (0,72-3,23)	0,261
ИБС, постинфарктный кардиосклероз	3,20 (1,45-7,03)	0,004
Артериальная гипертензия	3,76 (1,69-8,34)	0,007
ФК ХСН (NYHA)		
I	Ref	
II	2,07 (0,80-5,37)	0,129
III – IV	2,71 (1,04-7,06)	0,031
Ишемический инсульт/ТИА/системные эмболии в анамнезе	2,18 (0,72-6,61)	0,177
Хроническая болезнь почек	1,76 (0,79-3,91)	0,239
Болезни печени	1,42 (0,45-4,38)	0,766
Болезни желудочно-кишечного тракта	2,72 (1,24-5,98)	0,011
Болезни органов дыхания	2,17 (0,92-5,15)	0,118
Сахарный диабет 2-го типа	1,93 (0,84-4,41)	0,126
Тромбозы глубоких вен	2,21 (0,87-5,64)	0,083
Деменция	5,64 (1,54-20,56)	0,005
Онкологическое заболевание	4,80 (0,77-29,89)	0,087
ИК Чарльсона >4 баллов	9,36 (3,77-23,23)	< 0,001
Пероральные антикоагулянты	5,80 (2,63-12,79)	< 0,001
Пероральные антитромбоцитарные препараты	2,30 (1,01 – 5,23)	0,041
Кортикостероиды	2,05 (0,81-5,16)	0,124
НПВС	1,91 (0,82-4,49)	0,131

Необходимо отметить, что различные варианты коморбидной патологии, такие как перенесенный инсульт, хроническая болезнь почек, болезни печени, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, подтвержденный сахарный диабет 2-го типа, тромбоз глубоких вен нижних конечностей не продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с инфекцией СИЭУ, что исключало использование этих признаков в прогностических моделях.

По данным ROC-анализа установлено, что ИК Чарльсона может рассматриваться в качестве клинического фактора, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать инфекцию СИЭУ. При анализе влияния количества баллов по шкале Чарльсона более 4 – отрезного значения, полученного в ходе ROC-анализа, как самостоятельного фактора риска выявлено, что исходно высокий уровень баллов по шкале Чарльсона в 9,36 раза повышает вероятность развития инфекции СИЭУ (ОШ 9,36; 95% ДИ 3,77-23,23).

При анализе медикаментозной терапии выявлено, что значимое влияние на развитие инфекционных исходов оказывали прием пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов. При этом более заметная вероятность развития инфекции СИЭУ была связана с приемом антикоагулянтов (ОШ 5,8 (95% ДИ 2,63-12,79)). Прием кортикостероидов и НПВС не влиял на исходы.

Таким образом, анализ 19 клинико-anamнестических характеристик показал, что значимое влияние на развитие инфекционных исходов оказывали 10 из них. При этом наибольшая достоверность различий в группах сравнения имела место у показателей ИК Чарлсона >4 баллов и пероральных антикоагулянтов ($p < 0,001$).

Результаты построения 4-х полных таблиц сопряженности, направленного на демонстрацию силы связи клинических симптомов и состояний с развитием инфекции СИЭУ, представлены в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Клинические симптомы и установленные при обследовании факторы, связанные с развитием инфекционных осложнений

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Анемия		
Нет	Ref	
Да	3,34 (1,29-8,67)	0,032
Лимфоцитопения		
Нет	Ref	
Да	2,63 (1,01-6,87)	0,041
Гиперликемия натошак		
Нет	Ref	
Да	4,61 (2,03-10,50)	<0,001
Дислипидемия		
Нет	Ref	
Да	3,57 (1,66-7,68)	0,027
Нарушения обмена пуринов		
Не выявлено	Ref	
Бессимптомная гиперурикемия	1,62 (0,62-4,22)	0,317
Подагра	2,48 (0,99-6,51)	0,062
СКФ по СКD-EPI		
≥ 60 мл/мин/1,73 м ²	Ref	
< 60 мл/мин/1,73 м ²	2,21 (0,87-5,64)	0,151
ФВ ЛЖ		
$\geq 40\%$	Ref	
< 40%	2,84 (1,33-6,06)	<0,001

Найдена связь инфекции СИЭУ с наличием анемии, лимфоцитопении, гиперликемии натошак и дислипидемии в период референсной госпитализации. Наибольшие значения ОШ

были связаны с гипергликемией натощак (ОШ=4,61). Менее заметная, но статически значимая вероятность инфекции СИЭУ ассоциировалась с лимфоцитопенией (ОШ=2,63; $p=0,041$).

По данным предварительного анализа продолжительность PQ, QRS и QT, наличие зубца Q, отрицательного или двухфазного зубца Т, амплитуда зубца R в I и III стандартных отведениях, ЭХОКГ-признаки систолической дисфункции ЛЖ, размер и объем левого предсердия не имели линейных взаимосвязей с инфекцией СИЭУ и не влияли на вероятность ее развития. Единственным инструментальным показателем, у которого имелась связь с инфекцией СИЭУ, оказалась сниженная ФВ ЛЖ. При значениях ФВ ЛЖ < 40% риск наступления неблагоприятного исхода увеличивался в 2,84 раза (95% ДИ 1,33-6,06), $p<0,001$ (Таблица 3.10).

Резюмируя полученные результаты, интересно отметить, что среди клинических показателей, ассоциированных с развитием инфекции СИЭУ, оказались АГ, дислипидемия, гипергликемия, ожирение. Эти показатели являются общепризнанными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом значимого влияния избыточной массы тела, курения, низкой физической активности, а также наличия СД в период индексной госпитализации на исходы не было получено.

3.5.2. Факторы, связанные с устройством и процедурой

Формирование таблиц сопряженности позволило определить, что инфекционные негативные исходы достоверно нарастают по мере усложнения устройства (Таблица 3.11). Имплантация СРТ/СРТ-Д увеличивала шанс развития инфекции СИЭУ в 4 раза, соответственно ОШ 4,00 (95% ДИ 1,56-10,24). Похожая тенденция наблюдалась и у пациентов с КВД, ОШ составило 2,29, (95% ДИ 0,93-5,66). В качестве референтной принята группа пациентов, у которых выполнялась имплантация ЭКС.

Достоверной взаимосвязи количества задействованных камер сердца с развитием инфекционных исходов обнаружено не было.

В тоже время наличие более 3-х имплантированных в камеры сердца электродов на момент индексного вмешательства показало значительное влияние на вероятность развития инфекции СИЭУ, ОШ составило 7,73 (95% ДИ 2,91-20,49).

Отмечена тенденция к увеличению частоты инфекции СИЭУ по мере нарастания сложности повторных операций, заключающихся, в том числе в потребности повторного сосудистого доступа. Анализ таблиц сопряженности позволил определить, что ревизия/модернизация устройства увеличивает риск инфекции более чем в 4 раза (ОШ 4,32 (95% ДИ 1,71-10,91)) по сравнению с референтной группой (имплантация *de novo*), тогда как

замена генератора слабо ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений (ОШ 1,21 (95% ДИ 0,48-3,04)).

Таблица 3.11 – Параметры СИЭУ и процедуры, связанные с развитием инфекционных осложнений

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Тип устройства		
ЭКС	Ref	
КВД	2,29 (0,93-5,66)	0,115
СРТ/СРТ-Д	4,00 (1,56-10,24)	0,007
Количество электродов		
≤3	Ref	
>3	7,73 (2,91-20,49)	<0,001
Количество стимулируемых камер		
одна	Ref	
две	0,75 (0,30-1,87)	0,698
три	2,48 (0,86-7,24)	0,092
Тип процедуры		
Первичная	Ref	
Замена батареи	1,21 (0,48-3,04)	0,859
Ревизия/модернизация	4,32 (1,71-10,91)	0,002
Временная электрокардиостимуляция		
Не проводилась	Ref	
Проводилась	3,11 (1,35-7,13)	0,006
Предыдущая операция по поводу СИЭУ в анамнезе		
Нет	Ref	
Да	2,14 (0,99-4,59)	0,075
Количество предыдущих процедур		
0	Ref	
1	1,04 (0,34-3,28)	0,935
≥2	2,88 (1,27-6,55)	0,034
Продолжительность процедуры		
≤ 1,5 часа	Ref	
> 1,5 часа	8,60 (3,71-19,89)	<0,001
Послеоперационная гематома		
Нет	Ref	
Да	3,99 (1,72-9,23)	<0,001
Раннее повторное вмешательство		
Нет	Ref	0,002
Да	4,74 (1,63-13,82)	

Не менее заметная и статически значимая вероятность развития инфекции СИЭУ была связана с проведением временной электрокардиостимуляции до настоящего вмешательства (ОШ 3,11; p=0,006). Сам факт наличия в анамнезе предыдущих вмешательств, связанных с СИЭУ слабо влиял на риск инфекции СИЭУ, ОШ составило 2,14 (95% ДИ 0,99-4,59). Однако по

мере увеличения количества предыдущих процедур отмечается равномерное увеличение риска развития инфекции СИЭУ. У пациентов, имеющих 2 и более процедуры в анамнезе, риск развития инфекции СИЭУ почти в 3 раза выше (ОШ 2,88; $p=0,034$) по сравнению с референтной группой (группа без предыдущих процедур). Мы подтвердили обнаружение связи величины продолжительности процедуры $> 1,5$ часа с инфекцией СИЭУ. При значениях продолжительности процедуры $> 1,5$ часа риск развития инфекции СИЭУ увеличивался в 8,6 раз (95% ДИ 3,71-19,89). Неблагоприятным с точки зрения возникновения СИЭУ-инфекции фактором стала послеоперационная гематома. Величина ОШ указывает на то, что при наличии указаний в медицинской карте на развитие гематомы, риск развития инфекции СИЭУ увеличивается (ОШ 3,99 (95% ДИ 1,72-9,23)). При однофакторном анализе возникновение раннего нарушения работы СИЭУ, потребовавшего повторного вмешательства, увеличивало шанс развития инфекции СИЭУ более чем в 4 раза (ОШ 4,74 (95% ДИ 1,63-13,82)).

3.6. Математические модели прогнозирования инфекции СИЭУ в исследуемой когорте

Для статистического моделирования вероятности развития инфекции СИЭУ в зависимости от заданного набора проверяемых факторов-предикторов был проведен логистический регрессионный анализ с использованием метода пошагового исключения (отношение правдоподобия) в статпакете SPSS с использованием порога классификации 0,5.

Из-за вовлечения в анализ большого количества переменных был выбран не метод вложения, который включает в расчёт все переменные, а один из пошаговых методов, который решает, какие из переменных в конечном случае будут отобраны для использования в уравнении вероятности.

Для предикторов с несколькими количественными значениями предварительно методом ROC-анализа была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической.

Использование достаточного количества независимых и контрольных переменных, проверяемых в качестве ковариатов (предикторов) и удовлетворяющих критериям отбора, предполагает построение трех альтернативных, но взаимосвязанных статистических моделей.

Первоначально в качестве независимых переменных (факторов) при разработке первой математической модели прогнозирования вероятности развития инфекции СИЭУ были взяты 26 факторов, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторном анализе: возраст более 57 лет, образование (3 категории, референсная - высшее), характер занятости (4 категории, референсная – работающий), род деятельности, место проживания, ИМТ (3 категории, референсная <25 кг/м²), ИБС, АГ, ФК ХСН (3 категории, референсная – ФК 1), болезни желудочно-кишечного тракта, деменция, ИК Чарлсона >4 баллов, прием пероральных

антикоагулянтов, прием антитромбоцитарных препаратов, анемия, лимфоцитопения, гипергликемия натощак, ФВ ЛЖ, тип СИЭУ (3 категории, референсная – ЭКС), количество электродов более 3, тип процедуры (3 категории, референсная – первичная), временная электрокардиостимуляция, количество предыдущих процедур, продолжительность процедуры > 1,5 часа, послеоперационная гематома, ранее повторное вмешательство.

Учитывая то, что в одну прогностическую модель нельзя включать признаки, между которыми имеется статистическая связь, прежде чем создавать математическую модель, включающую более одного предиктора, провели проверку прогностических признаков на коллинеарность — выявили корреляции и ассоциации между признаками.

Корреляционный анализ характеристик социального статуса показал значимую связь уровня образования, характера занятости и вида трудовой деятельности, поэтому эти переменные нельзя объединить в одной прогностической модели (Таблица 3.12). Необходимо ввести только одну из этих трех независимых переменных в регрессионную модель. В качестве таковой примем переменную «Род деятельности».

Таблица 3.12 – Ранговые корреляции Спирмена (социальный статус)

Переменная	Уровень образования	Характер занятости	Род деятельности
Уровень образования	1,000	0,252**	0,579**
Характер занятости	0,252**	1,000	0,446**
Род деятельности	0,579**	0,446**	1,000

Примечание: ** - корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

При проведении корреляционного анализа характеристик метаболического статуса были выявлены статистически достоверные прямые связи между уровнем глюкозы натощак, дислипидемией и ИМТ, что говорит о необходимости исключения двух из них из дальнейшего анализа (Таблица 3.13). В качестве таких переменных исключены дислипидемия и ИМТ.

Таблица 3.13 – Ранговые корреляции Спирмена (метаболический статус)

Переменная	Уровень глюкозы натощак	Дислипидемия	ИМТ
Уровень глюкозы натощак	1,000	0,415**	0,420**
Дислипидемия	0,415**	1,000	0,363**
ИМТ	0,420**	0,363**	1,000

Примечание: ** - корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Но обнаружение значимой корреляционной связи не означало зависимость одних переменных от других. Иными словами, изучение корреляции может быть полезным, но недостаточным. Вполне возможно иметь данные, в которых ни одна пара переменных не имеет высокой корреляции, но несколько переменных вместе могут быть сильно взаимозависимыми. Гораздо лучшую диагностику дают значения толерантности и VIF.

Чтобы определить, является ли мультиколлинеарность проблемой, мы получили значения VIF для каждой из 25 переменных-предикторов.

Значения VIF для переменных-предикторов типа образование, характер занятости, род деятельности, место проживания, ИМТ, ИБС, АГ, ФК ХСН, болезни желудочно-кишечного тракта, деменция, ИК Чарлсона, прием пероральных антикоагулянтов, прием антитромбоцитарных препаратов, гипергликемия натощак, ФВ ЛЖ, послеоперационная гематома, превышали 2,5. Можно сделать вывод, что данные почти наверняка указывают на серьезную проблему коллинеарности. Одновременное введение всех этих переменных в регрессионную модель отрицательно скажется на точности вычисленных коэффициентов модели. После того как коллинеарность между переменными определена, следующим шагом был поиск решений, позволяющих устранить эту проблему. Есть несколько решений, позволяющих преодолеть это, например, объединение переменных, увеличение размера выборки, исключение сильно коррелирующих переменных, гребневая регрессия и анализ главных компонентов. Поскольку объединение переменных не имеет смысла и увеличение размера выборки невозможно, мы сосредоточились на удалении сильно коррелирующих переменных. При этом, какую переменную оставить, а какую удалить из анализа, решали на основании содержательных соображений. Если с медицинской точки зрения ни одной из переменных нельзя было отдать предпочтение, то оставляли ту из двух переменных, которая имела больший коэффициент корреляции с зависимой переменной.

Сначала из данных удалили уровень образования, характер занятости, дислипидемию, ИМТ и повторили анализ. Однако между род деятельности, место проживания, ИБС, АГ, ФК ХСН, болезни желудочно-кишечного тракта, деменция, ИК Чарлсона, прием пероральных антикоагулянтов, прием антитромбоцитарных препаратов, ФВ ЛЖ, послеоперационная гематома все еще существует коллинеарность. Удалили место проживания и повторили анализ. Затем были исключены ИБС, ФК ХСН, болезни желудочно-кишечного тракта, деменция, ФВ ЛЖ, чтобы уменьшить мультиколлинеарность между ИК Чарльсона и данными факторами. Кроме того результат анализа показывает, что существует коллинеарность между гематомой и приемом антикоагулянтов, а также между гематомой и антитромбоцитарными препаратами. После удаления антитромбоцитарных препаратов между приемом антикоагулянтов и гематомой все еще существует коллинеарность, что потребовало удаления последней.

Для оставшихся предикторов толерантность близка к 1, а все значения VIF меньше 1,5. Не было таких переменных, которые имели бы существенно большую долю дисперсий при одном и том же малом собственном значении. Это указывает на то, что мультиколлинеарность больше не является проблемой для соответствия модели бинарной логистической регрессии.

Несмотря на сокращение числа ковариант до 15, их все еще остается слишком много для числа наблюдений. Принимая во внимание объём выборки и риск полного или квазиполного разделения данных, при построении первой модели решено отказаться от включения переменной «Раннее повторное вмешательство».

Таким образом, после описанной процедуры отбора первая регрессионная модель (Модель 1) включает одну зависимую переменную и 14 независимых переменных: возраст 58 и более, род деятельности, АГ, гипергликемия, лимфоцитопения, анемия, ИЧ больше 4 баллов, длительность процедуры > 1,5 часа, временная электростимуляция перед вмешательством, тип СИЭУ (3 категории), более 3 электродов, тип процедуры (3 категории), применение антикоагулянтов, предыдущие операции (3 категории). С учетом большого количества включенных в анализ предикторов регрессионная модель была построена в 9 шагов. Полученная Модель 1 являлась статистически значимой ($p < 0,001$).

На шаге 1 введены вышеуказанные переменные, идентифицированные в ходе однофакторного анализа и проверенные на мультиколлинеарность. Ковариаты со значениями $p > 0,1$ в многомерной модели удалялись индивидуально поэтапно, начиная с ковариаты с наибольшим значением p . На втором шаге из модели 1 был исключен показатель числа предыдущих операций (категории 0, 1, ≥ 2) как переменная с наименьшим влиянием на риск возникновения неблагоприятного исхода и наибольшим уровнем значимости, превышающим 0,05 ($\text{Exp}(B) = 0,037$; $p = 0,848$). На третьем шаге из модели был исключен возраст 58 лет и более ($\text{Exp}(B) = 0,081$; $p = 0,776$). На четвертом – лимфоцитопения ($\text{Exp}(B) = 0,045$; $p = 0,833$). На пятом был исключен тип процедуры, представленный 3 категориями: имплантация *de novo* (индексная), смена генератора ($\text{Exp}(B) = 0,632$; $p = 0,426$) и ревизия/модернизация устройства ($\text{Exp}(B) = 0,298$; $p = 0,585$). На шестом шаге была исключена АГ ($\text{Exp}(B) = 0,297$; $p = 0,586$). На седьмом шаге удалена гипергликемия натощак ($\text{Exp}(B) = 0,546$; $p = 0,460$). На восьмом шаге удалена анемия ($\text{Exp}(B) = 2,664$; $p = 0,103$). На девятом шаге – применение антикоагулянтов ($\text{Exp}(B) = 2,676$; $p = 0,102$).

В результате значимыми предиктором развития инфекции СИЭУ в модели регрессионного анализа остались профессиональная деятельность, связанная с физическим трудом, ИЧ больше 4 баллов, длительность процедуры 1,5 часа и больше, временная электростимуляция перед вмешательством, тип СИЭУ, наличие более 3 электродов на момент повторного вмешательства. Качество приближения регрессионной модели оценивалось при

помощи функции подобия. Мерой правдоподобия служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции (-2LL). В качестве начального значения для -2LL применяется значение, которое получается для регрессионной модели, содержащей только константы. Начальное -2 логарифмическое правдоподобие: 170,950. После добавления переменных значение -2LL равно 80,972 (Таблица 3.14); это значение на 89,977 меньше, чем начальное.

Таблица 3.14 – Сводка для модели 1

Шаг	-2 логарифмическое правдоподобие (-2 Log likelihood)	R-квадрат Кокса и Снелла (Cox & Snell R Square)	R-квадрат Нэйджелкерка (R Square Nadelkerkes)
1	80,972 ^a	0,487	0,762
2	81,009 ^a	0,487	0,761
3	81,091 ^a	0,486	0,761
4	81,135 ^a	0,486	0,761
5	81,824 ^a	0,484	0,757
6	82,127 ^a	0,483	0,755
7	82,663 ^a	0,481	0,752
8	85,320 ^a	0,476	0,738
9	87,914 ^b	0,475	0,723

Примечание: а - оценка прекращена на итерации номер 7, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001; b - оценка прекращена на итерации номер 6, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001.

Подобное снижение величины означает улучшение; разность обозначается как величина хи-квадрат (Таблица 3.15) и является очень значимой. Это означает, что начальная модель после добавления переменных претерпела значительное улучшение. Получающиеся изменения отображены в разделах "Блок" и "Шаг" (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Универсальные критерии коэффициентов модели 1

Шаг	Блок-модели	Хи-квадрат	ст.св.	знач. p
Шаг 1	Шаг	89,977	16	0,000
	Блок	89,977	16	0,000
	Модель	89,977	16	0,000
Шаг 2 ^a	Шаг	-,037	1	0,848
	Блок	89,941	15	0,000
	Модель	89,941	15	0,000
Шаг 3 ^a	Шаг	-,081	1	0,775
	Блок	89,859	14	0,000
	Модель	89,859	14	0,000
Шаг 4 ^a	Шаг	-,045	1	0,833
	Блок	89,815	13	0,000
	Модель	89,815	13	0,000

Продолжение Таблицы 3.15

Шаг 5 ^а	Шаг	-,689	2	0,709
	Блок	89,126	11	0,000
	Модель	89,126	12	0,000
Шаг 6 ^а	Шаг	-,303	1	0,582
	Блок	88,823	10	0,000
	Модель	88,823	10	0,000
Шаг 7 ^а	Шаг	-,536	1	0,464
	Блок	88,287	9	0,000
	Модель	88,287	9	0,000
Шаг 8 ^а	Шаг	-2,658	1	0,103
	Блок	85,630	8	0,000
	Модель	85,630	8	0,000
Шаг 9 ^а	Шаг	-2,593	1	0,107
	Блок	83,036	7	0,000
	Модель	83,036	7	0,000

Примечание (здесь и далее): ст.св. – степень свободы; а - отрицательное значение хи-квадрат указывает на то, что значение хи-квадрат уменьшилось относительно значения предыдущего шага.

Два других показателя, указанные в Таблице 3,14, R-квадрат Кокса и Снелла (R^2_{CS}) и R-квадрат Нэйджелкерка (R^2_N), являются мерами определённости. Они указывают на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии. Мера определённости R^2_{CS} имеет тот недостаток, что значение равное 1 является теоретически не достижимым; этот недостаток устранен благодаря модификации данной меры по методу Нэйджелкерка. Часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии в модели 1 на 9 шаге составила 72,3% (Таблица 3.14).

С помощью критерия согласия Хосмера–Лемешоу исследовали расстояние между наблюдаемыми и ожидаемыми распределениями частот «инфицированных» и «неинфицированных» пациентов. В Таблице 3.16 показаны детали теста с наблюдаемым и ожидаемым количеством случаев на каждом шаге.

Таблица 3.16 – Проверка согласия Хосмера-Лемешева для модели 1

Шаг	Хи-квадрат	ст.св.	знач. р
1	7,017	8	0,535
2	3,772	8	0,877
3	3,644	8	0,888
4	3,231	7	0,863
5	2,023	8	0,980
6	3,744	8	0,879
7	3,038	7	0,881
8	7,114	8	0,524
9	5,572	7	0,591

Меньшие значения Хи-квадрат на 9-ом Шаге по сравнению с 1-ым Шагом при оптимальном значении p не меньше 0,5 указывают на хорошее соответствие модели логистической регрессии. Если уровень значимости является большим, то модель хорошо откалибрована и достаточно точно описывает реальные данные.

Результаты рассчитанных коэффициентов и проверка их значимости на 9 шаге представлены в Таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Переменные в уравнении для модели 1

Шаг	Имя переменной	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
								Нижняя	Верхняя
9 ^a	Род деятельности (X_1)	2,455	0,674	13,288	1	0,000	11,650	3,112	43,619
	ИК Чарльсона >4 баллов (X_2)	2,130	0,692	9,484	1	0,002	8,417	2,169	32,655
	Тип СИЭУ (X_3) (референс: ЭКС)			7,976	2	0,019			
	Тип СИЭУ (КВД)	-0,458	0,900	0,260	1	0,610	0,632	0,108	3,687
	Тип СИЭУ (СРТ/СРТ-Д)	2,024	0,867	5,454	1	0,020	7,566	1,385	41,350
	Более 3 электродов (X_4)	1,791	0,840	6,198	1	0,013	8,094	1,560	21,985
	Временная ЭКС перед вмешательством (X_5)	3,141	0,868	13,085	1	0,000	23,134	4,217	96,898
	Длительность процедуры > 1,5 часа (X_6)	2,291	0,829	7,638	1	0,006	9,883	1,947	50,171
	Константа	-4,425	0,832	32,259	1	0,000	0,009		

Примечания: а - Переменные, введенные на шаге 1: Возраст более 57 лет; Род деятельности; Артериальная гипертензия; Индекс Чарльсона более 4 баллов; Анемия; Гипергликемия; Лимфоцитопения; Длительность процедуры >1,5 часа; Временная электростимуляция перед вмешательством; Тип СИЭУ (категории); Более 3 электродов; Тип процедуры (3 категории); Применение антикоагулянтов; Предыдущие операции (категории).

Так как все VIF значения меньше 10, то можно сделать вывод, что построенная модель не содержит коллинеарных факторов и может быть использована для анализа и прогнозирования. Тем самым, поставленная задача выбора факторов в модель регрессии решена.

В соответствии с полученными данными, стандартное уравнение дискриминантной функции выглядит следующим образом:

$$z = -4,425 + 2,455 X_1 \text{ (0-нет, 1-да)} + 2,130 X_2 \text{ (0-нет, 1-да)} + 2,024 X_3 \text{ (0-нет, 1-да)} + 1,791 X_4 \text{ (0-нет, 1-да)} + 3,141 X_5 \text{ (0-нет, 1-да)} + 2,291 X_6 \text{ (0-нет, 1-да)}.$$

Подставим вычисленное значение в регрессионное уравнение (логит-преобразование):

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где P — вероятность того, что произойдет интересующее событие (инфекция СИЭУ);

e — основание натуральных логарифмов 2,71...;

z — стандартное уравнение регрессии;

X_{1-n} — предикторы, представленные в виде бинарных переменных из Таблицы 3.17 (0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака).

Таким образом, для пациента со всеми указанными переменными на момент операции, связанной с СИЭУ, вероятность P неблагоприятного исхода составляет 0,998, т.е. инфекция СИЭУ разовьется. Следует отметить, что в данном уравнении наибольшее независимое влияние имеют два параметра: род деятельности и временная стимуляция перед вмешательством, вместе с тем сохраняется положительная ассоциация зависимой переменной с длительностью процедуры >1,5 часа и вмешательства, связанного с СРТ. Также самостоятельное значение выявлено для наличия более 3 электродов с наименьшим положительным коэффициентом.

Далее мы приводим классификационную таблицу (Таблица 3.18), где наблюдаемые показатели принадлежности к группе (0 = нет инфекции СИЭУ; 1 = есть инфекция СИЭУ) противопоставляются предсказанным на основе рассчитанной модели. Таблица классификации – это метод оценки прогностической точности модели логистической регрессии. В этой таблице перекрестно классифицируются наблюдаемые значения зависимого исхода и прогнозируемые значения (при заданном значении отсечения, $p=0,500$).

Таблица 3.18 – Таблица классификации для модели 1

Наблюдаемые			Предсказанные		
			Исход		Процентный показатель верных показателей
			нет инфекции СИЭУ	инфекция СИЭУ	
Шаг 9 ^a	Исход	нет инфекции СИЭУ	110	4	96,5
		инфекция СИЭУ	10	28	73,7
	Суммарный процентный показатель				90,8

Примечание: а - значение отсечения равно 0,500.

Из Таблицы 3.18 можно сделать вывод о том, что из общего числа пациентов с инфекцией СИЭУ, равного 38, тестом были признаны таковыми только 28. Остальные 10

называются "ложно отрицательными"; они были признаны тестом здоровыми, хотя и являются больными. Из общего числа пациентов без инфекции СИЭУ, равного 114, тестом были признаны таковыми только 110 ("строго отрицательные"), 4 признаны больными, хотя они и являются здоровыми ("ложно положительные"). Правильно были распознаны 138 случаев из 152. Таким образом, доля правильно спрогнозированных диагнозов составила 90,78%.

При оценке зависимости вероятности наличия инфекции СИЭУ от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 3.6). Площадь под ROC-кривой составила $0,932 \pm 0,019$ с 95% ДИ: 0,895–0,969, что характеризует качество диагностической модели как отличное. Чувствительность и специфичность первой модели 100% и 72,8%, соответственно. Пороговое значение логистической функции P в точке отсечения, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена (Youden Index = 0.73), составило 0,754. Наличие прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей.

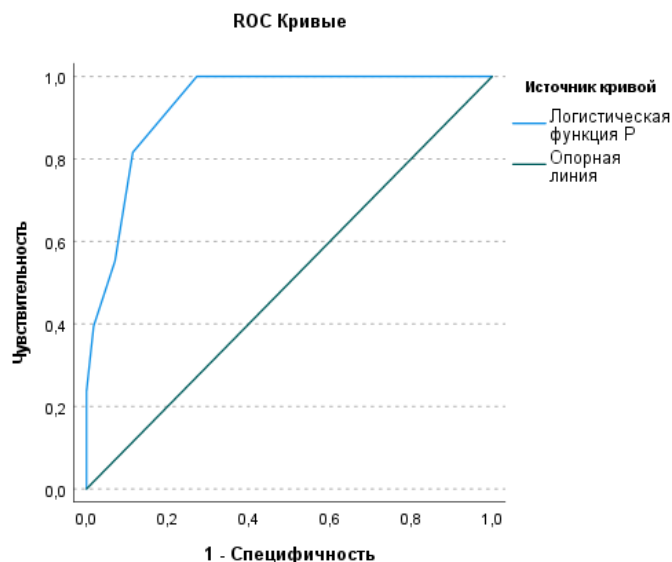


Рисунок 3.6 – ROC-кривая модели 1, характеризующая зависимость вероятности наличия инфекции СИЭУ от значения логистической функции P

Во вторую модель логистической регрессии включены аналогичные первой модели 14 независимых переменных, но вместо переменной «Тип процедуры» включена переменная «Раннее повторное вмешательство», не рассматриваемая при первом постороении. После введения указанных факторов в модель на 7-м шаге построения значение χ^2 составило 89,340 (df=9) с уровнем значимости $p < 0,0001$. Значение – 2 Log likelihood для модели составило 81,610 (Таблица 3.19). Коэффициент детерминации Найджелкерка (R^2) составил 0,658, что указывает

на статистически значимое объяснение доли вариации инфекции СИЭУ, обусловленное влиянием на нее факторов, включенных в модель, в исследуемой группе пациентов на 65,8% (Таблица 3.19). Проверка согласия Хосмера-Лемешева показала значимость 0,889, что говорит о высокой степени согласия модели и реальных данных (Таблица 3.20). Общее количество корректных предсказаний составило 86,2% – правильно распознан 131 случай (Таблица 3.21).

Таблица 3.19 – Сводка для модели 2

Шаг	-2 логарифмическое правдоподобие (-2 Log likelihood)	R-квадрат Кокса и Снела (Cox & Snell R Square)	R-квадрат Нэйджелкерка (R Square Nadelkerkes)
1	78,308 ^a	0,456	0,676
2	78,308 ^a	0,456	0,676
3	78,315 ^a	0,456	0,676
4	78,594 ^a	0,455	0,674
5	78,891 ^a	0,454	0,673
6	79,360 ^a	0,453	0,670
7	81,610 ^a	0,444	0,658

Примечание: а - оценка прекращена на итерации номер 7, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001.

Таблица 3.20 – Проверка согласия Хосмера-Лемешева для модели 2

Шаг	Хи-квадрат	ст.св.	знач. р
1	1,413	8	0,994
2	2,867	8	0,942
3	2,887	8	0,941
4	2,932	7	0,891
5	1,189	7	0,991
6	2,742	7	0,908
7	2,954	7	0,889

Таблица 3.21 – Таблица классификации для модели 2

Наблюденные			Предсказанные		
			Исход		Процентный показатель верных показателей
			нет инфекции СИЭУ	инфекция СИЭУ	
Шаг 7 ^a	Исход	нет инфекции СИЭУ	104	10	91,2
		инфекция СИЭУ	11	27	71,1
	Суммарный процентный показатель				86,2

Примечание: а - значение отсечения равно 0,500.

По результатам полученной модели 2 трудовая деятельность, ИК Чарльсона >4 баллов, длительность процедуры >1,5 часа, временная ЭКС перед вмешательством, применение СРТ/СРТ-Д и использование более 3 электродов являются статистически значимыми предикторами, указывающими на развитие инфекционных осложнений после вмешательств, связанных с СИЭУ (Таблица 3.22). В данной модели предиктор «Раннее повторное вмешательство» не проявился как фактор с независимым эффектом на формирование риска инфекции СИЭУ ни среди мужчин, ни среди женщин.

Таблица 3.22 – Переменные в уравнении для модели 2

Шаг	Имя переменной	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
								Нижняя	Верхняя
7 ^а	Род деятельности (X_1)	2,195	0,682	10,350	1	0,001	8,984	2,358	34,224
	ИК Чарльсона >4 баллов (X_2)	1,711	0,708	5,835	1	0,016	5,536	1,381	22,189
	Анемия (X_3)	1,457	0,767	3,612	1	0,057	4,295	0,955	19,307
	Тип СИЭУ (X_4) (референс: ЭКС)			5,585	2	0,061			
	Тип СИЭУ (КВД)	0,202	0,988	0,042	1	0,838	1,224	0,177	8,483
	Тип СИЭУ (СРТ/СРТ-Д)	1,977	0,894	4,891	1	0,027	7,217	1,252	41,600
	Более 3 электродов (X_5)	2,215	0,868	6,512	1	0,011	9,165	1,672	2,215
	Временная ЭКС перед вмешательством (X_6)	3,255	0,945	11,857	1	0,001	25,924	4,065	165,348
	Длительность процедуры > 1,5 часа (X_7)	2,155	0,839	6,595	1	0,010	8,625	1,666	44,657
	Раннее повторное вмешательство (X_8)	1,796	0,967	3,450	1	0,063	6,028	0,906	40,132
	Константа	-5,728	1,002	32,682	1	0,000	0,003		

Примечания: а - Переменные, введенные на шаге 1: Возраст более 57 лет; Род деятельности; Артериальная гипертензия; Индекс Чарльсона более 4 баллов; Анемия; Гипергликемия; Лимфоцитопения; Длительность процедуры >1,5 часа; Временная электростимуляция перед вмешательством; Тип СИЭУ (категории); Более 3 электродов; Применение антикоагулянтов; Предыдущие операции (категории); Раннее повторное вмешательство.

Полученную модель можно представить следующим образом:

$P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где величина Z принимает вид уравнения:

$$Z = -5,728 + 2,195 X_1 \text{ (0-нет, 1-да)} + 1,711 X_2 \text{ (0-нет, 1-да)} + 1,457 X_3 \text{ (0-нет, 1-да)} + 1,977 X_4 \text{ (0-нет, 1-да)} + 2,215 X_5 \text{ (0-нет, 1-да)} + 3,255 X_6 \text{ (0-нет, 1-да)} + 2,155 X_7 \text{ (0-нет, 1-да)} + 1,796 X_8 \text{ (0-нет, 1-да)}.$$

В третью модель также включено раннее повторное вмешательство, в то время как такой значимый предиктор, полученный в первой модели, как тип СИЭУ (3 категории), характеризующий технические особенности, из 14 первоначальных предикторов исключен. Полученная с использованием метода пошагового исключения предикторов третья модель логистической регрессии была статистически значимой ($p < 0,001$). Итерации сошлись за 8 шагов. При 7 степенях свободы χ^2 модели был равен 86,006.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка модель объясняет 64% наблюдаемой дисперсии показателя "Инфекция СИЭУ" (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Сводка для модели 3

Шаг	-2 логарифмическое правдоподобие (-2 Log likelihood)	R-квадрат Кокса и Снела (Cox & Snell R Square)	R-квадрат Найджелкерка (R Square Nadelkerkes)
1	81,476 ^a	0,445	0,659
2	81,476 ^a	0,445	0,659
3	81,476 ^a	0,445	0,659
4	81,478 ^a	0,445	0,659
5	81,562 ^a	0,445	0,658
6	81,761 ^a	0,444	0,657
7	83,241 ^a	0,438	0,649
8	84,944 ^b	0,432	0,640

Примечание: а - оценка прекращена на итерации номер 7, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001; b - оценка прекращена на итерации номер 6, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001.

Проверка согласия Хосмера-Лемешева показала значимость 0,450; это означает, что данная модель является согласованной (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Проверка согласия Хосмера-Лемешева для модели 3

Шаг	Хи-квадрат	ст.св.	знач. p
1	5,336	7	0,619
2	5,337	7	0,619
3	10,185	7	0,178
4	10,171	7	0,179
5	10,426	7	0,166
6	10,752	7	0,150
7	5,784	6	0,448
8	5,765	6	0,450

Общий процент корректных предсказаний в целом для многофакторной модели составил 78,3% – правильно распознано 119 случаев (Таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Таблица классификации для модели 3

Наблюдаемые			Предсказанные		
			Исход		Процентный показатель верных показателей
			нет инфекции СИЭУ	инфекция СИЭУ	
Шаг 8 ^а	Исход	нет инфекции СИЭУ	94	20	82,5
		инфекция СИЭУ	13	25	65,8
	Суммарный процентный показатель				78,3

Примечание: а - значение отсечения равно 0,500.

Результаты рассчитанных коэффициентов и проверка их значимости на 8 шаге представлены в Таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Переменные в уравнении для модели 3

Шаг	Имя переменной	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
								Нижняя	Верхняя
8 ^а	Род деятельности (X_1)	1,854	0,696	7,105	1	0,008	6,387	1,634	24,972
	Анемия (X_2)	1,811	0,739	6,008	1	0,014	6,117	1,437	26,028
	ИК Чарльсона >4 баллов (X_3)	1,537	0,636	5,835	1	0,016	4,651	1,336	16,190
	Более 3 электродов (X_4)	1,599	0,753	4,514	1	0,034	4,948	1,132	21,629
	Временная ЭКС перед вмешательством (X_5)	2,395	0,834	8,242	1	0,004	10,970	2,138	56,286
	Длительность процедуры > 1,5 часа (X_6)	2,402	0,820	8,589	1	0,003	11,045	2,216	55,055
	Раннее повторное вмешательство (X_7)	2,078	0,808	6,617	1	0,010	7,986	1,640	38,890
	Константа	-4,852	0,852	32,437	1	0,000	0,008		

Примечания: а - Переменные, введенные на шаге 1: Возраст более 57 лет; Род деятельности; Артериальная гипертензия; Индекс Чарльсона более 4 баллов; Анемия; Гипергликемия; Лимфоцитопения; Длительность процедуры >1,5 часа; Временная электростимуляция перед вмешательством; Более 3 электродов; Тип процедуры (3 категории); Применение антикоагулянтов; Предыдущие операции (категории); Раннее повторное вмешательство.

Все 5 предикторов, значимые в модели 1 (род деятельности, ИК Чарльсона >4 баллов, длительность процедуры > 1,5 часа, временная ЭКС перед вмешательством, наличие более 3 электродов), были статистически значимы и в модели 3, их увеличение повышало риски неблагоприятного исхода. Используя третью модель, мы обнаружили, что значимость анемии и раннего повторного вмешательства как предикторов инфекции СИЭУ сохраняется при многофакторном регрессионном анализе. Наиболее весомыми предикторами, вносящими вклад в риск инфекции после вмешательств, связанных с СИЭУ, были длительность процедуры > 1,5 часа, временная ЭКС перед вмешательством и раннее повторное вмешательство (Таблица 3.26).

Полученную модель можно представить следующим образом:

$P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где величина Z принимает вид уравнения:

$$Z = -4,852 + 1,854 X_1 \text{ (0-нет, 1-да)} + 1,811 X_2 \text{ (0-нет, 1-да)} + 1,537 X_3 \text{ (0-нет, 1-да)} + 1,599 X_4 \text{ (0-нет, 1-да)} + 2,395 X_5 \text{ (0-нет, 1-да)} + 2,402 X_6 \text{ (0-нет, 1-да)} + 2,078 X_7 \text{ (0-нет, 1-да)}.$$

Диагностическую эффективность второй и третьей моделей оценивали методом ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой для модели 2 показатель AUC составил 0,744 (95% ДИ 0,650-0,838, $p=0,007$), что свидетельствует о средней диагностической точности изучаемой модели (Рисунок 3.7). Чувствительность и специфичность модели 75,6% и 68,2%, соответственно. Площадь под ROC-кривой для модели 3 составила 0,740 (95% ДИ 0,634–0,846; $p=0,007$), что говорит о среднем прогностическом качестве модели 3 (Рисунок 3.7). Третья модель обладает более высокой чувствительностью 86,3% по сравнению со второй моделью в отношении предсказания наступления инфекционного исхода и 55,2% специфичностью.

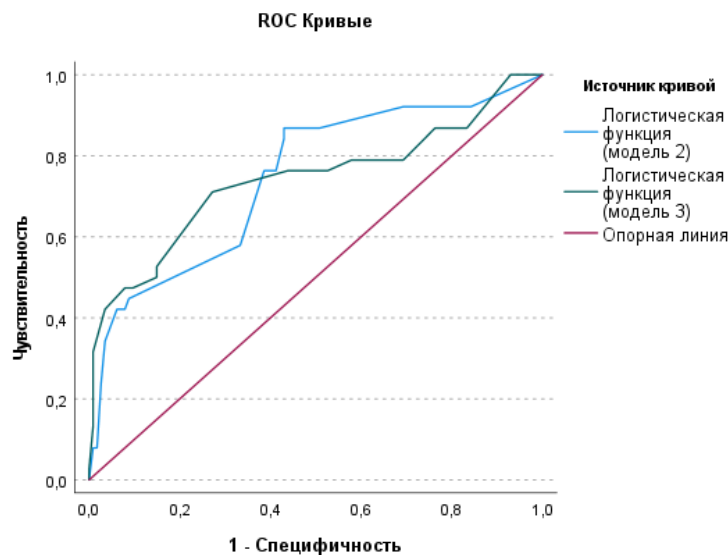


Рисунок 3.7 – Сравнение ROC-кривых прогностических Моделей 2 и Модели 3

Следует констатировать, что все три полученные модели довольно качественны в своей прогностической способности, хотя сопоставление результатов операционных характеристик, представленных в Таблицах 3.14 – 3.18, 3.19 – 3.21 и 3.23 – 3.25 соответственно, свидетельствует о более высокой эффективности первой модели по сравнению с двумя другими. В частности, исходя из значения коэффициента детерминации (R^2), Модель 1 объясняла наибольший процент (72,3%) наблюдаемой дисперсии показателя «наличие инфекции СИЭУ», что говорит о том, что Модель 1 больше соответствует реальным данным, чем Модель 2 и Модель 3, которые показывают более низкие значения R-квадрата. Также Модель 3 показывает более низкий результат в тесте согласия Хосмера-Лемешева по сравнению с Моделью 1. Во всех трех моделях процент общей точности прогноза, представленный в таблицах классификации, является достаточно высоким, варьируясь от 78,3% в третьей модели до 90,8% в первой модели. Наконец, применение метода ROC-анализа и сравнение результатов построения ROC-кривых, представленных на Рисунках 3.6 и 3.7, показало, что AUC для Модели 1 был наибольшим (0,932), что делает ее наиболее ценной для прогнозирования инфекции после вмешательств, связанных с СИЭУ.

В связи с вышесказанным в качестве модели риска выбрана Модель 1.

В качестве примеров применения полученной прогностической модели в практической деятельности рассмотрим клинические случаи.

Клинический пример 1. Пациент С., 81 год, имеет высшее образование, проживает в городе, работает (деятель культуры), профессия никогда не была связана с физическим трудом ($X_1 = 0$), ведет здоровый образ жизни, не курит последние 15 лет. Находился на лечении с диагнозом «Прогрессирующая АВ-блокада II степени. Синкопальные состояния. Пароксизмальная предсердная тахикардия. Атеросклеротическая болезнь сердца. Сочетанный аортальный порок сердца – стеноз и недостаточность I степени. ХСН с сохранной фракцией выброса, ХСН I стадии, II ФК по NYHA. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Гипертоническая болезнь III стадии, очень высокого риска. Дислипидемия.».

При оценке коморбидности, согласно требованиям к соматическим заболеваниям, указанным в Приложение В, пациент получает баллы только за возраст, что составило 4 балла ($X_2 = 0$).

Из анамнеза: В течение 5 лет при ХМ ЭКГ отмечается преходящая АВ-блокада 2-й степени II типа (Мобитц II). В последние 3 месяца отметил жалобы на головокружение, слабость, быструю утомляемость, чувство «замирания» или остановки работы сердца, потемнение в глазах. В поликлинике по месту жительства выполнено ЭКГ, регистрируется синусовый ритм с ЧСС 55 уд/мин. Интервал PQ=200 мс, QRS=100 мс, QT=470 мс. Выполнено ХМ ЭКГ – в течение суток регистрировался синусовый ритм, ЧСС днем находилась в пределах

от 32 до 78 уд/мин (средняя – 51 уд/мин), во время ночного сна от 27 до 53 уд/мин (средняя – 46 уд/мин). Значения минимальной ЧСС как днем, так и ночью были связаны с эпизодами выпадения трех подряд желудочковых комплексов QRS при сохранении на месте выпадения предсердного зубца Р (преходящая АВ блокада 3:1).

В НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в 2019 г. выполнена первичная имплантация двухкамерного ЭКС ($X_3 = 0$), в полости сердца на момент окончания вмешательства находится 2 эндокардиальных электрода ($X_4 = 0$).

До операции проводилась временная ЭКС в связи с развитием синкопального состояния на момент поступления в стационар ($X_5 = 1$).

Общая продолжительность процедуры составила 78 минут ($X_6 = 0$).

Послеоперационный период протекал гладко.

Подставляем представленные исходные данные в разработанную модель:

$$z = -4,425 + 2,455 \cdot 0 + 2,130 \cdot 0 + 2,024 \cdot 0 + 1,791 \cdot 0 + 3,141 \cdot 1 + 2,291 \cdot 0 = -1,284.$$

$$P = 1 / (1 + e^{1,284}) = 0,2169.$$

Согласно расчетам, несмотря на бремя коморбидной патологии, пациент Ш. имеет низкую вероятность (21,7%) развития инфекции СИЭУ, что совпало с реальными данными, так как у этого пациента инфекции СИЭУ за 5 лет наблюдения диагностировано не было.

Клинический пример 2. Пациентка К., 56 лет, имеет средне-специальное образование, проживает в городе, домохозяйка в настоящий момент, ранее работала в сфере услуг (строительство), связанных с физическим трудом ($X_1 = 1$). Находилась на лечении с диагнозом: «Синдром слабости синусового узла (СССУ). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Синдром тахикардии-брадикардии. Состояние п/о имплантации 2-х камерного ЭКС (2000), смены и реимплантации ЭКС (2002, 2008, 2011). Недостаточность трикуспидального клапана 3 степени, недостаточность клапана легочной артерии 2 ст. ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСН 2А стадия, II ФК по NYHA. Хроническая обструктивная болезнь легких. Хронический гепатит. Умеренная портальная гипертензия. Гепатоспеленомегалия. Асцит. ХБП С2 А1 умеренного риска. Гипопролиферативная анемия почечного генеза. Аутоимунный тиреоидит. Лейомиома матки. Тревожно-астеническое расстройство. Инсулиннезависимый СД 2 типа без осложнений. Ожирение 1 ст.».

Согласно данным медицинской документации пациентка имеет ряд хронических заболеваний. Был рассчитан ИК Чарльсона (см. Приложение В), который в сумме за соматические заболевания и возраст составил 7 баллов ($X_2 = 1$).

Из анамнеза: В 2000 г. выполнена имплантация двухкамерного ЭКС по поводу СССУ в режиме DDD. Через 2 года отметила жалоба на головокружение, пресинкопальные состояния, резкую слабость, перебои в работе сердца. При проверке ЭКС диагностирована дисфункция

системы ЭКС, нарушение функции восприятия сигнала и стимуляции предсердного электрода. При ревизии ЭКС выявлен неполноценный контакт предсердного электрода с аппаратом ЭКС, после фиксации – эффективная навязка отсутствует. Согласно выписке, предпринималась попытка удалить электрод методом простой тракции, но она была не эффективна, в связи с этим, электрод заглушен, дополнительно имплантирован новый предсердный электрод, который фиксирован к корпусу ЭКС. В 2008 г. – замена двухкамерного ЭКС на двухкамерный ЭКС. В 2011 г. – замена двухкамерного ЭКС на двухкамерный ЭКС. Через 4 года вновь отметила головокружения, одышку, перебои в работе сердца. При проверке ЭКС – преждевременное истощение батареи, неэффективная желудочковая стимуляция (на ЭКГ отсутствуют артефакты навязанного импульса с желудочкового электрода).

В НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в 2015 г. выполнена замена двухкамерного ЭКС на двухкамерный ЭКС ($X_3 = 0$) и имплантирован дополнительный желудочковый электрод в связи с отказом функции ранее установленного желудочкового электрода. Попытка удаления трансвенозным доступом безуспешна из-за плотной фиброзной капсулы в местах контакта желудочкового электрода с сосудистой стенкой.

Таким образом, в полости сердца на момент окончания вмешательства находится 4 эндокардиальных электрода ($X_4 = 1$). Временная ЭКС до операции не требовалась ($X_5 = 0$). Продолжительность процедуры составила 103 минуты ($X_6 = 1$).

Послеоперационный период протекал гладко.

Подставляем представленные исходные данные в разработанную модель:

$$z = -4,425 + 2,455 \cdot 1 + 2,130 \cdot 1 + 2,024 \cdot 0 + 1,791 \cdot 1 + 3,141 \cdot 0 + 2,291 \cdot 1 = 4,242.$$

$$P = 1 / (1 + e^{-4,242}) = 0,9858.$$

Согласно расчетам, вероятность развития инфекции СИЭУ у пациентки К. составила 98,6% (высокая). Фактически у данной пациентки развился активный электродный эндокардит со значительным объемом вегетаций на электроде (Рисунок 3.8) через 9 месяцев после последнего вмешательства, связанного с СИЭУ.

Пациентке была выполнена операция – шовная пластика трикуспидального клапана по de Vega в связи недостаточность трикуспидального клапана 3 степени, удаление эндокардиальной системы для постоянной электрокардиостимуляции, имплантация эпикардиальной системы электродов и электрокардиостимулятора в условиях ИК, на работающем сердце из срединной стернотомии. Прогноз совпал с фактическим наблюдаемым исходом.

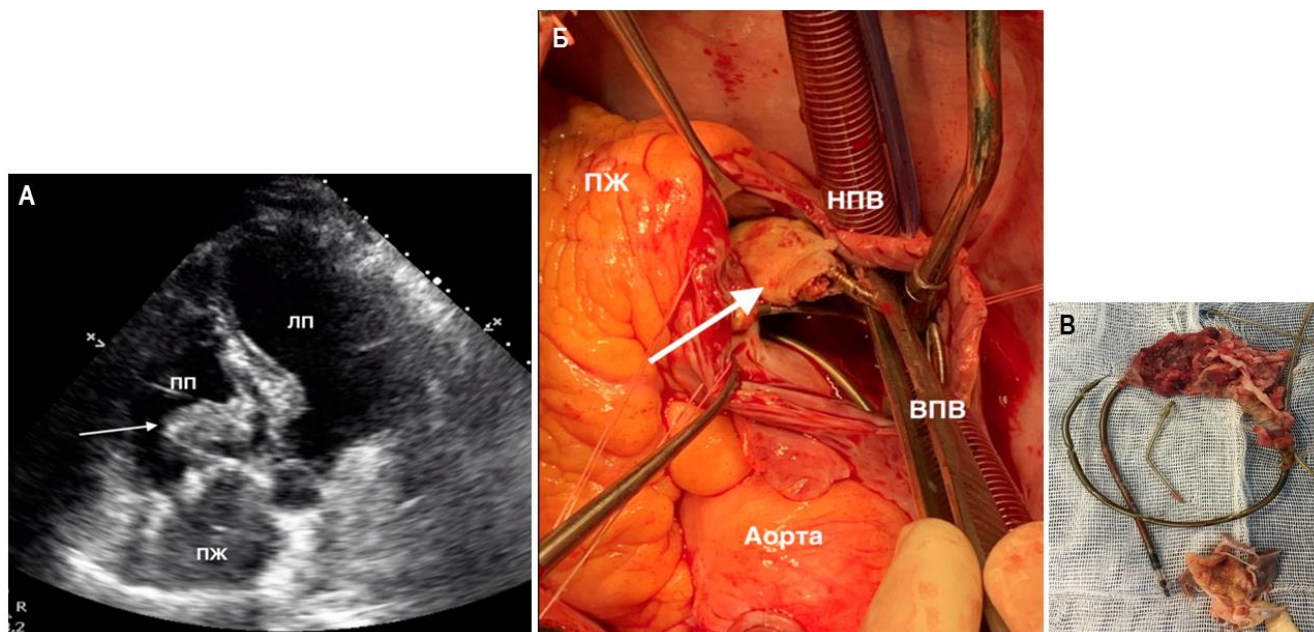


Рисунок 3.8 – Пациентка К., 56 лет, с острым инфекционным эндокардитом, ассоциированным с имплантируемым устройством. Состояние после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) и неоднократных замен ЭКС и реимплантаций электрода в течение 15 лет:

А) Чрезпищеводное эхокардиографическое исследование. Стрелка указывает на вегетацию, размерами 29*31 мм, пролабирующую в полость правого желудочка через трикуспидальный клапан; Б) Интраоперационно: вскрыто правое предсердие, определяются эндокардиальные электроды, с фиксированной на них вегетацией, которая выведена в полость раны; В) Удаленная система эндокардиальных электродов с вегетацией.

Сокращения: ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, НПВ – нижняя полая вена, ВПВ – верхняя полая вена.

Таким образом, приведенные примеры наглядно подтверждают адекватность разработанной модели.

Можно резюмировать, что в диссертационной работе проанализирована ценность большого числа прогностических показателей: социально-демографических, клинико-анамнестических, функциональных, процедурных особенностей и технических характеристик устройства, в отношении их влияния на развитие инфекционных исходов после операции с участием СИЭУ. Интерпретация результатов анализа показывает, что некоторые биологические факторы имеют большую корреляцию (по показателю отношения шансов) с инфекцией СИЭУ: ожирение, инфаркт миокарда в анамнезе, АГ, деменция, ИК Чарлсона >4 баллов, прием антикоагулянтов, снижение функции левого желудочка, гиперликемия натошак и дислипидемия. В работе также исследовались социально-демографические факторы, которые, по данным мировой литературы, ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с более высокими показателями заболеваемости и смертности вследствие прогрессирования

хронических заболеваний, включая церебро-васкулярные заболевания, ХОБЛ, астму и СД. Впервые в мире выявлены различные степени корреляций этих факторов с инфекционными исходами после операций, связанных с СИЭУ. Некоторые характеристики социально-демографического статуса имели более значимые корреляции с инфекцией СИЭУ (ориентируясь на отношение шансов): возраст > 57 лет, среднее образование, наличие инвалидности, принадлежность к работникам физического труда и проживание в сельской местности. При изучении факторов, связанных с процедурой и устройством, установлено, что факторами, оказывающими наиболее сильное влияние на прогноз, являются использование более сложных устройств, наличие более трех электродов, операции ревизии /модернизации, временная ЭКС до процедуры, две и более повторные процедуры в анамнезе, время операции > 1,5 часа, послеоперационная гематома и раннее послеоперационное вмешательство (3-5 дней после процедуры, связанной с СИЭУ). Выявленные новые – социально-демографические, клинические или подтвержденные уже известные факторы, связанные с устройством и процедурой, могут подсказать исход для конкретного пациента. Однако при однофакторном анализе, при помощи которого все вышеперечисленные факторы были вычислены, невозможно учесть «вес» каждого фактора и взаимосвязь с другими факторами. Некоторые показатели могут дублировать друг друга из-за наличия технических или иных взаимосвязей между собой.

В связи с перечисленными обстоятельствами было построено три регрессионных модели для прогнозирования вероятности наступления или отсутствия инфекционного исхода. Для статистического моделирования в рамках каждой из трех моделей проведена логистическая регрессия (логит-модель) методом Backward (Пошаговое исключение) в статпакете SPSS с использованием порога классификации 0,5, зависимой переменной в виде инфекции СИЭУ и разнообразного набора из 14 независимых и контрольных переменных, проверяемых в качестве ковариатов (предикторов). Прежде всего следует констатировать, что все три полученные модели довольно качественны в своей прогностической способности, хотя операционные характеристики первой модели превосходят две другие. В связи с этим, в качестве формулы расчета вероятности инфекционного исхода, предложена прогностическая Модель 1.

3.7. Ограничения исследования

Хотя наше исследование включало большую популяционную когорту с длительным периодом наблюдения, оно имело несколько ограничений. Во-первых, как и в любом наблюдательном исследовании, мы не могли исключить влияние остаточных искажающих факторов из-за неизмеренных переменных. Во-вторых, анализируя наличие связи определенного типа процедуры и инфицирования, можно обнаружить смешивание других

типов процедур у одного больного, если после первоначальной имплантации были последующие вмешательства. В-третьих, наша исследуемая когорта в основном включала одно сообщество, состоящее в основном из жителей Средней полосы России, и пациенты проходили лечение только в одном стационаре с небольшим количеством случаев инфицирования, что может не отражать ситуацию в других центрах и группах пациентов. Наконец, существовала возможность недооценки заболеваемости СИЭУ с помощью кодов МКБ-10. Некоторые инфекции устройств могли быть пролечены в других стационарах, и у нас нет данных по этим пациентам. Наконец, еще одним ограничением является отсутствие проверки в независимом наборе данных.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наш ретроспективный анализ «случай-контроль» внутри когорты изучал факторы риска и клиническую картину, которые могут возникнуть при послеоперационном инфицировании СИЭУ среди тех пациентов, которые перенесли вмешательство, связанное устройством.

В работе были проанализированы социально-демографические данные, «рутинные» показатели, относящиеся к клиничко-anamnestическим факторам, стандартному лабораторному и инструментальному обследованию больных, госпитализированных для вмешательства, связанного с СИЭУ. Также были зарегистрированы характеристики до и после процедуры (временная стимуляция до имплантации, длительность операции, гематома ложа СИЭУ), а также детали имплантированного устройства (тип устройства [ЭКС, КВД, СРТ], количество электродов и камер, тип процедуры [первичная, замена, ревизия/модернизация], предшествующие операции). Все пациенты на момент операции получали антибиотикопрофилактику согласно федеральному стандарту помощи, а также национальным, рекомендациям [8; 19]. Инфекцию СИЭУ определяли в соответствии с модифицированными критериями Дюка, описанными в рекомендациях ЕОК [46].

Частота инфекций, ассоциированных с СИЭУ, по разным данным составляет 0,6–5,5%, исходя из различных периодов наблюдения в диапазоне от 6 недель до 11 лет [91; 137; 146].

В нашем исследовании общий уровень инфицирования среди всей когорты ($n=2304$) составил 1,64% и был аналогичен тому, который регистрируют последние европейские и отечественные исследования [79; 99; 105; 122; 139; 142; 151; 166]. Например, в исследовании Нерсэ В. и соавт. за период исследования с октября 1996 года по июль 2007 года имплантацию СИЭУ перенесли 2496 пациентов и было диагностировано 35 инфекций (1,2%) [143]. В другой большой группе пациентов ($n=2792$), перенесших процедуры с использованием СИЭУ, в которой сравнивали антисептическое средство, используемое для подготовки кожи (хлоргексидин-спирт в сравнении с повидон-йодом), частота инфицирования составила 1,09% (31 пациент), при этом существенных различий в частоте и проявлениях инфекции между обеими группами не было [157]. Мета-анализ, проведенный в 2021 году на 14 исследованиях с общей популяцией 28 319 пациентов, из которых 14 898 пациентов были проанализированы, показал, что частота инфицирования СИЭУ варьировалась от 0,68% до 4,56% [123]. В нашем исследовании частота инфицирования была низкой, что может быть связано с широким применением мер по предотвращению инфекции.

В структуре инфекционных осложнений самыми частыми явились очаговые инфекции ложа устройства (60,5%). Случаев электродного эндокардита (26,3%) и смешанных инфекций (10,5%) было зарегистрировано меньше. Полученные данные соответствуют результатам двух

исследований, опубликованных в 2024 году, которые описывают большее число местных инфекций, чем эндокардитов [145; 147]. Кроме того, нами был выявлен один случай латентной бактериемии и вероятным ИЭ СИЭУ. Тем не менее, мы не можем окончательно исключить возможность того, что некоторые пациенты с легким локализованным очаговым воспалением или с латентной бактериемией не были включены в исследование, что изменило бы частоту некоторых типов инфекций СИЭУ.

Клиническими признаками наших инфицированных пациентов были эритема, болезненность в месте имплантации, жар, расхождение швов, раневая эрозия, дисфункция почек, боль, лихорадка, сепсис, одышка и кашель. Наиболее часто описываемыми симптомами были эритема (65,8%), болезненность (55,3%) и гипертемия (44,7%). Chua и соавт. сообщили, что наиболее распространенными клиническими признаками и симптомами были эритема ложа устройства ($n = 67$, 55%) и локальная боль ($n = 68$, 55%) у 123 пациентов с инфекциями КВД [71].

Далее в диссертационной работе проводился поиск факторов риска инфекции СИЭУ. В рамках первичного анализа был изучен большой перечень социально-демографических и клинических факторов, которые могли быть ассоциированы с инфекцией СИЭУ, с отдельным анализом операционных характеристик и типов СИЭУ.

Существенной разницы в заболеваемости инфекцией СИЭУ между половыми группами выявлено не было. Тем не менее, наше основное демографическое наблюдение в гендерном соотношении заключается в том, что мужчин с СИЭУ в исследовании было больше, чем женщин: 58,6% пациентов-мужчин и 41,4% - женщин. Что касается инфицированных пациентов, как и ожидалось, было 26 (68,4%) мужчин и 12 (31,6%) женщин. Учитывая факторы риска сердечных заболеваний, преобладание мужчин можно считать нормой. Однако и в группе контроля отмечено преобладание мужчин; в результате сравнения дискретных величин методом χ^2 существенного преобладания мужчин в группе с инфекцией отмечено не было. Кроме того, при сравнении выделенных возрастных подгрупп (до 49 лет, от 50 до 59 лет, 60 лет и старше) демографический статус пациентов также был сопоставим ($p > 0,05$). В ретроспективном исследовании дизайна случай-контроль, проведенном Sohail и соавт., большинство пациентов (77%) были мужчинами и преобладали в обеих группах, как в группе случаев, так и в группе контроля [93]. Сводные статистические данные по среднему возрасту нашей популяции были аналогичны данным другого ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного Gill JS и соавт. [82]. На момент референсного вмешательства, связанного с СИЭУ, средний возраст больных в основной группе составил 60,5 [46,0; 67,5] лет против 45,0 [35,0; 53,0] лет в контрольной группы ($p < 0,001$). В исследовании Gill JS и соавт. средний возраст инфицированных пациентов составил $60,5 \pm 9,3$ года.

Проведение ROC-анализа для возраста выявило его хорошую пригодность для использования в качестве диагностического критерия. Результаты анализа позволили выделить возрастной порог (>57 лет), принадлежность к которому повышала вероятность инфекции СИЭУ (ОШ=5,26, $p<0,001$) вне зависимости от гендерной принадлежности обследуемых. Полученное значение оказалось очень близко к результатам одноцентрового исследования, включившем 890 пациентов, в котором пожилой возраст (> 60 лет) был признан независимым предиктором инфекций ЭКС/КВД (ОШ 2,5 (95% ДИ 1,2-4,0); $p=0,021$) [121]. Хотя некоторые предыдущие исследования идентифицировали молодой возраст как один из факторов риска, связанный с инфекцией СИЭУ [66; 92; 95], наши данные не выявили какого-либо существенного увеличения заболеваемости инфекцией в более молодом возрасте [9]. Поскольку мы включили только инфекции СИЭУ с экстракцией системы или ревизией ложа устройства, пациенты с нераспознанной инфекцией СИЭУ, которые умерли до удаления или получали консервативное лечение, не были включены. Часть молодых пациентов, возможно, перенесла процедуры удаления СИЭУ, но была потеряна для наблюдения. Кроме того, число случаев не позволяло разделить пациентов на возрастные группы, как это было сделано в двух датских исследованиях [92; 95]. Наконец, в исследовании Dai M и соавт. возрастная группа до 70 лет стала чаще получать КВД и СРТ в 2009–2015 гг. и с большей вероятностью подвергалась последующей замене батареи (известный фактор риска), чем старшая возрастная группа (после 70 лет). Это могло бы объяснить менее высокую заболеваемость инфекциями у самых пожилых пациентов по сравнению с более молодыми пациентами в опубликованных зарубежных данных за последнее десятилетие [166]. Тем не менее, исходя из наших данных, весьма вероятно, что риск инфекции СИЭУ значительно выше после 57 лет. В руководстве Общества сердечного ритма (Heart Rhythm Society, HRS) 2017 года по периоперационному ведению СИЭУ и его извлечению, указано, что пожилой возраст, наряду с увеличением сопутствующих заболеваний, создает основу для более высоких показателей инфицирования СИЭУ [47].

При изучении вклада социальных и поведенческих факторов на риск развития инфекции СИЭУ установлено, что наиболее высокому риску подвержены инвалиды (ОШ=6,33, $p=0,002$), лица с высокой физической активностью на работе (ОШ=4,80, $p<0,001$), а также лица, имеющие среднее образование (ОШ=4,43, $p=0,027$). Корреляционный анализ взаимосвязи социальных факторов показал, что по мере увеличения уровня образования вероятность принадлежности к нефизическому труду увеличивается. Принято считать, что малоподвижный образ жизни (недостаток физических нагрузок) является 4-м по значимости фактором риска смертности, на его долю приходится 6% смертей во всем мире [2; 4; 5]. Сегодня низкая физическая активность стала глобальной проблемой здравоохранения [3; 39]. Сидячий или малоподвижный образ жизни, как фактор риска хронических заболеваний, находится на четвертом месте после

курения, гипертонии и ожирения [7; 22; 23; 39]. Однако в нашем исследовании в группе лиц, относящихся к профессиональному классу с физическим трудом, шанс развития инфекции СИЭУ был выше, чем в группе лиц нефизического труда [9].

Статус образования оказал значимое влияние на вероятность развития инфекции СИЭУ. По данным медико-социологических опросов лица с высшим образованием больше интересуются состоянием своего здоровья, имеют личностное представление о значимости регулярного медицинского обследования, обладают достаточным уровнем знаний о методах и средствах первичной профилактики, основных мероприятиях по поддержанию здорового образа жизни [32; 39; 43]. Напротив, контингент со средним и начальным уровнем образования обладает меньшим объемом медицинских знаний, умений и навыков и не стремится проходить регулярное медицинское обследование. Дефицит знаний о факторах, влияющих на здоровье, а также низкий уровень знаний о методах и средствах первичной профилактики потенциально могут способствовать возникновению и прогрессированию хронических заболеваний [35; 43].

Менее заметный, но статически значимый вклад вносит проживание в сельской местности (ОШ=2,64, $p=0,012$). Ранее мы установили, что частота инфекции СИЭУ в группе пациентов, проживающих в сельской местности, выше, чем в группе городских жителей ($p=0,043$) [9]. По результатам нашего исследования среди сельских жителей определен более высокий удельный вес обследуемых с низким уровнем медицинских знаний и мотивации к здоровьесберегающему поведению по сравнению с городскими [9]. С помощью стратифицированного анализа влияния места проживания на риск развития инфекции СИЭУ мы показали, что у пациентов, проживающих в сельской местности, снижение медицинской активности повышает вероятность развития инфекции СИЭУ от 5,12 до 6,68 раза (ОШ = 6,68 (95% ДИ 1,44–30,98)) [9]. В свою очередь, низкий уровень здоровьесберегающего поведения связан с наличием ($r=-0,233$ при $p=0,004$) и длительностью выявленного хронического заболевания ($r=0,150$ при $p<0,001$) [15; 43]. Большая распространенность низкого уровня здоровьесберегающего поведения среди сельских жителей обуславливает большую долю обследуемых, имеющих хронические заболевания. Отмеченная закономерность могла оказать влияние на более высокую заболеваемость инфекцией СИЭУ среди сельских жителей по сравнению с горожанами.

Значимого влияния поведенческих факторов (курения, злоупотребления алкоголем), а также низкой физической активности в период индексной госпитализации на вероятность развития инфекции СИЭУ не установлено.

Среди биологических факторов наиболее сильное влияние на риск инфекции СИЭУ (в порядке убывания значения ОШ) оказывают ИК Чарлсона >4 баллов, антикоагулянтная

терапия, деменция, ИМТ ≥ 30 кг/м² и АГ. Полученные данные коррелируют с результатами нескольких исследований [50; 61; 126; 136].

Первоначально мы изучили предсказательную значимость шкалы Чарльсона, рекомендуемую для характеристики коморбидности и оценки риска смерти у больных с сопутствующей патологией. Оказалось, что прогностическая ценность шкалы Чарльсона оказалась очень хорошей. Порог отсечения, значимый в отношении риска развития инфекции СИЭУ для шкалы Чарльсона составил более 4 баллов. Наши данные согласуются с данными испанского исследования, опубликованного в 2019 г. [126]. Похожие результаты были получены в недавнем исследовании М. W. Harper и соавт., которые изучили большую популяцию пациентов с СИЭУ из 11 центров и установили ассоциацию более высокого балла сопутствующей патологии по Чарлсону с инфекцией после первичной имплантации СИЭУ (медиана 3 (IQR 2-6) против 2 (IQR 1-4), $p < 0,001$) [60].

Пациентам с СИЭУ назначают антикоагулянты и антиагреганты из-за высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и фибрилляции предсердий. В нашей работе риск развития инфекции СИЭУ у больных, получающих антитромбоцитарные препараты и пероральные антикоагулянты, различался. Риск при приеме пероральных антикоагулянтов оказался выше (ОШ 5,80 (95% ДИ 2,63-12,79); $p < 0,001$), чем при приеме антитромбоцитарных препаратов (ОШ 2,30 (1,01 – 5,23); $p = 0,041$). В ретроспективном исследовании "случай-контроль", проведенном в 2022 году, продемонстрированы результаты, аналогичные нашим [136]. В тоже время, в исследовании J. C. Lekkerkerker и соавт., опубликованном в 2009 году, риск развития инфекции СИЭУ при периоперационном лечении пероральными антикоагулянтами был ниже, чем в нашем исследовании и составил 2,83 (95% ДИ 1,20 – 6,68) [137]. Как показали выводы из другого крупного исследования профилактики инфекций WRAP-IT, опубликованные в 2022 году, использование антикоагулянтов и / или антитромбоцитарных препаратов в периоперационном периоде связано с повышенным риском инфицирования СИЭУ (ОР 1,08 и 1,15, соответственно) [142]. Выводы из исследований BRUISE CONTROL 1 и 2, опубликованные в 2019 г., показали, что сопутствующее лечение пероральными антикоагулянтами и антиагрегантной терапией увеличивают риск гематомы ложа устройства, что, в свою очередь, увеличивает риск последующего инфицирования СИЭУ [75]. Связь с последующим инфицированием устройства, по-видимому, есть в случае клинически значимых больших гематом [62], хотя они и встречаются гораздо реже, чем при использовании гепаринового мостика [118].

В настоящем исследовании не установлена связь ОНМК с повышенным риском инфекции СИЭУ, хотя деменция являлась одним из самых сильных факторов риска при однофакторном анализе. Интересно, что в одном крупном китайском исследовании

когнитивные нарушения были связаны с увеличением перипроцедурных осложнений (гематом и тромбозов) при имплантации СИЭУ, что объяснялось ошибками при приеме дозы антикоагулянтов [120]. Кроме того, пациенты с когнитивными нарушениями могут не соглашаться на имплантацию СИЭУ под местной анестезией и последующую медицинскую помощь или даже постельный режим после операции. Это может привести к повышенному риску гематомы или локальной инфекции.

Сообщалось, что ожирение часто приводит к хирургическим осложнениям [113]. В нашем исследовании ИМТ ≥ 30 кг/м² был связан с повышенным риском инфекции СИЭУ при однофакторном анализе, но не включался в многофакторный анализ из-за коллинеарности. Однако в датском исследовании, проведенном в 1982–2018 гг., в отличие от нашего, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) было включено в многофакторный анализ, но не смогло подтвердить свою статистическую значимость [92].

Артериальная гипертензия коррелировала с более высоким риском инфекции СИЭУ (ОШ 3,76 (95% ДИ 1,69-8,34); $p=0,007$) по нашим данным. Вывод о том, что АГ повышает риск инфицирования после имплантации СИЭУ, является относительно новым. Так в работе Е. Г. Ирек и соавт. гипертензия впервые была названа фактором, предрасполагающим к инфекции [98]. В ретроспективном исследовании "случай-контроль", проведенное в Кардиологическом центре взрослой кардиологии в Эр-Рияде, Саудовская Аравия, в период с января 2012 года по декабрь 2018 года, у инфицированных пациентов чаще наблюдалась АГ по сравнению с неинфицированными пациентами (69,6% против 38,4%, $p=0,004$). Среди других факторов риска инфекции, связанных с пациентами, наиболее распространенными были применение антикоагулянтов, дислипидемия и возраст [136]. Кроме того, АГ (ОШ 3,2; 1,3-8,8) была связана с более высокой смертностью у пациентов с инфекцией СИЭУ в исследовании М. А. Kalot, опубликованном в 2023 г. [139].

Интересно, что подтвержденная коронарная болезнь сердца (ИБС, перенесенные инфаркты миокарда), как известный фактор выраженности атеросклеротического процесса, также проявил себя как предиктор инфекции СИЭУ (ОШ 3,20; $p=0,004$). Хроническая сердечная недостаточность выше II ФК значимо повлияла на вероятность инфекционного события: ОШ 2,71 (95% ДИ 1,04–7,06). Основной показатель, характеризующий наличие систолической сердечной недостаточности – низкая ФВ менее 40%, увеличивал пятилетний суммарный инфекционный риск (ОШ 2,84; $p<0,001$). Среди остальных изученных электрокардиографических и эхокардиографических показателей связи с развитием инфекции СИЭУ обнаружить не удалось. Менее заметная, но статически значимая вероятность инфекции СИЭУ ассоциировалась с болезнями желудочно-кишечного тракта (ОШ=2,72; $p=0,011$).

Необходимо отметить, что заболевания сердца обычно сочетаются с хроническими заболеваниями. Существует корреляция между хроническими заболеваниями и хроническими инфекциями. Недавний метаанализ показал, что СД, заболевания почек, ХОБЛ, злокачественные новообразования и ХСН были факторами риска развития инфекции СИЭУ [134]. В более ранних исследованиях переменные, регистрирующие наличие заболеваний сердца, как правило, не оценивались, хотя Sohail MR и соавт. показали, что предшествующие операции на сердце или сердечная недостаточность не являются значимыми предикторами инфекционного риска у пациентов с СИЭУ [138]. В последующие годы было установлено, что у пациентов с врожденными клапанными заболеваниями и протезированными сердечными клапанами наблюдается повышенный риск инфекции СИЭУ, независимо от причин клапанных заболеваний или типа клапана [129; 135].

Эксперты американской коллегии кардиологов по лечению пациентов с клапанными заболеваниями сердца указали на увеличение риска инфекционного эндокардита (ИЭ) в 50 раз при наличии механического клапана по сравнению с нативными клапанами сердца [168]. Современные зарубежные и российские исследования показывают, что в структуре факторов риска ИЭ преобладают, помимо инъекционной наркомании, кардиохирургические операции и приобретенные пороки сердца [11; 14; 29; 46]. В связи с этим любой вид клапанного порока сердца и другие крупные операции на сердце, такие как АКШ и операции на аорте, исключались из нашего исследования, как уже известные факторы риска развития ИЭ.

По данным крупномасштабного ретроспективного анализа 2163 пациентов с СИЭУ на протяжении 15-ти летнего периода после имплантации наличие СД и пороков клапанов сердца было связано с двукратным увеличением риска инфицирования [166]. В исследовании Hercé B. и соавт. наличие диабета (ОШ=3,5 95% ДИ [1,03-12,97]) и заболевания сердца (ОШ=3,12 95% ДИ [1,13-8,69]), такие как гипертрофическая кардиомиопатия (толщина>13 мм), пороки клапанов сердца (значительная регургитация или стеноз) и гипокинезия (ФВ ЛЖ <50%) были независимыми факторами риска инфицирования после имплантации СИЭУ [143]. Qintar M. и соавт. проанализировали 2792 пациентов с СИЭУ и показали, что факторами риска инфицирования СИЭУ в течение 1 года после операции были СД и сердечная недостаточность, а также молодой возраст [157]. Структурные заболевания сердца могут быть ответственны за изменения гемодинамики и ремоделирование сердца, что затрудняет имплантацию электродов с последующей более длительной процедурой. Наш анализ позволил получить данные, подтверждающие эти наблюдения.

Принимая во внимание вышесказанное, удивительно, что такой известный фактор риска СИЭУ, как СД [56; 122; 135; 143], не был значимым в нашем исследовании. Вероятно, свою роль играет осведомленность пациентов о заболевании, своевременный прием

противодиабетических препаратов и контроль гликемии в целом. Считается, что СД характеризуется ослабленным иммунитетом, что предрасполагает пациентов к инфицированию, как при инвазивных процедурах, так и без них [6; 20; 143]. Однако в литературе имеются противоречивые сообщения: в одном ретроспективном исследовании СД был определен как фактор риска инфекции СИЭУ [143], а в крупном многоцентровом проспективном исследовании PEOPLE – нет [146].

Несмотря на нарушение иммунитета у пациентов с ХПН, ХОБЛ, злокачественными новообразованиями и применением кортикостероидов [144], ни один из этих факторов не повышал риск развития инфекции СИЭУ. В нашем исследовании только у 5 из 152 пациентов было онкологическое заболевание. Хроническая болезнь почек и гемодиализ были подтверждены как факторы риска инфекции СИЭУ в нескольких опубликованных исследованиях [45; 56]. В одном крупном ($n = 4\ 856$) одноцентровом исследовании "случай-контроль" применение антикоагулянтов и нарушение функции почек были наиболее значимыми факторами риска, связанными с инфицированием устройств [135]. Нами не было получено статистически значимых различий в распределении частоты почечной дисфункции, которая присутствовала только у 13 (34,2%) наших инфицированных пациентов и у 26 (22,8%) наших неинфицированных пациентов после имплантации. Длительное применение кортикостероидов (более одного месяца) также было продемонстрировано Sohail MR и соавт. как значительное увеличение риска инфекции [138]. Однако все эти исследования были масштабнее нашего опыта, что могло объяснить расхождения в результатах.

У пациентов, перенесших удаление нефункционирующих, в том числе инфицированных электродов, не редкой находкой является тромбоз вен не только верхних, но и нижних конечностей [51; 119]. Также была обнаружена связь венозной тромбоэмболии с последующим повышением риска инфицирования (ОШ 2,37; $p < 0,001$) [56]. Однако мы не смогли подтвердить роль тромбозов глубоких вен/венозных тромбоэмболий при однофакторном анализе. Следует отметить, что достоверная зависимость между хронической болезнью печени, а также приемом НПВС и повышенным риском инфекции СИЭУ не установлена.

Среди всех изученных общеклинических, биохимических и коагуляционных и показателей удалось обнаружить связь анемии, лимфоцитопении, гипергликемии натощак и дислипидемии с развитием инфекции СИЭУ.

Особенно важным в практическом отношении является наличие взаимосвязи между анемией и инфекцией СИЭУ. Частота анемии оказалась совершенно разной у больных с наличием и отсутствием инфекции СИЭУ. Последующий анализ показал влияние анемии на риск инфицирования СИЭУ: ОШ 3,34 (95% ДИ 1,29-8,67), $p=0,032$. В исследовании, проведенном Ipek и соавт., анемия была распространенным сопутствующим заболеванием,

связанным с СИЭУ-инфекций [98]. В 2023 г. К. Abuga и соавт. показали, что нарушения регуляции и дефицит железа при анемии ухудшают иммунные реакции на бактериальные агенты, что может способствовать повышению риска развития инвазивных бактериальных инфекций [150].

Несмотря на то, что в нашем анализе не удалось доказать повышенный риск инфицирования СИЭУ из-за вторичных иммунодефицитов, связанных с раком, ХОБЛ, ХПН и использованием глюкокортикоидов, интересным представляется обнаружение влияния лимфоцитопении на исход. В нашем исследовании риск инфекции СИЭУ увеличивался более чем в 2 раза (ОШ 2,63 (95% ДИ 1,01-6,87); $p=0,041$) у больных с лимфоцитопенией по данным лабораторного анализа. Сообщалось, что инфекции СИЭУ после повторной операции возникают позже, имеют более вялые проявления с первичной локализацией в кармане и обусловлены ослабленным иммунитетом, при этом анализы крови показывают низкий уровень лимфоцитов [61]. Кроме того, изменения в уровнях нейтрофилов и лимфоцитов связывают с тяжестью заболевания при различных состояниях, включая рак и основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события [73].

Учитывая, что мы не обнаружили влияния СД на развитие инфекционных исходов, тем более интересно, что мы обнаружили связь между наличием гипергликемии натощак и риском инфицирования СИЭУ (ОШ 4,61; $p<0,001$). Исследования показывают, что гипергликемия в различных клинических условиях связана с неблагоприятными исходами у пациентов, включая различные инфекции, нарушения мозгового кровообращения и сердечно-сосудистые события, длительное пребывание в больнице и смерть [83; 84; 154]. Кроме того, было обнаружено, что гликемия 5,6-7,0 ммоль/л вызывает эндотелиальную дисфункцию и усиливает окислительный стресс [112]. Было показано, что некоторые из этих процессов улучшаются при снижении уровня глюкозы до нормального уровня [23; 82]. Возможно, что гипергликемия натощак может способствовать повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и выступать в качестве маркера повышенной сопутствующей патологии и, таким образом, предсказывает более высокий риск нежелательных явлений, в том числе инфекции. Потенциальные механизмы, с помощью которых гипергликемия может приводить к этим нежелательным явлениям, включают нарушение функции нейтрофилов и макрофагов, снижение количества лимфоцитов, усиление активации тромбоцитов, снижение тканевого активатора плазминогена и фибринолитической активности плазмы, а также нарушение утилизации глюкозы миокардом [6; 84]. Однако контролем гликемии в стационаре часто пренебрегают, поскольку лечение сосредоточено на основной форме заболевания [37; 39; 44; 84]. Тем не менее, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что во время госпитализации следует избегать гипергликемии. Метаанализ, проведенный Murad МН и соавт, продемонстрировал, что

интенсивный контроль гликемии был связан со снижением риска инфицирования (ОР 0,41; 95% ДИ 0,21-0,77), преимущественно у хирургических пациентов [83].

Интересной находкой представляется обнаружение связи дислипидемии с инфекцией СИЭУ (ОШ 3,57 (0,95% ДИ 1,66-7,68); $p=0,027$), что согласуется с данными исследования Modi AA и соавт. [136]. В данной работе было показано, что частота дислипидемии была в 2 раза выше у больных с наличием инфекции СИЭУ по сравнению с неинфицированными больными, соответственно 60,9% против 33,2%, $p=0,009$. Тем не менее, роль дислипидемии в развитии инфекции СИЭУ не ясна. Мы обнаружили эту связь только с помощью однофакторного анализа. Есть мнение, что инфекция СИЭУ тесно связана с венозной окклюзией (ОШ 16 (95% ДИ 9,54–26,81)) [51], а такие факторы риска развития атеросклероза, как АГ, ожирение, дислипидемия, СД и употребление никотина, способствуют венозной окклюзии после имплантации СИЭУ, таким образом, обеспечивая благоприятный фон для развития инфекции СИЭУ [148]. Мы смогли подтвердить связь нескольких факторов риска из вышеперечисленных (АГ, ожирение и дислипидемия) с инфекцией СИЭУ. Однако эти факторы риска, в том числе дислипидемия, все еще остаются спорными.

Мы обнаружили связь между инфекцией СИЭУ и типом СИЭУ. По результатам нашей работы частота использования ЭКС у неинфицированных пациентов оказалась достаточно высокой - 65,8%, что составило 75 пациентов. Однако и у большинства неинфицированных пациентов также чаще использовался ЭКС ($n = 15$ (39,5%)), за которым следовали бивентрикулярные кардиостимуляторы/дефибрилляторы ($n = 12$, 31,4%) и КВД ($n = 11$, 28,9%). Хотя другое крупное исследование не выявило различий в частоте инфицирования СИЭУ между группами КВД и ЭКС [137], наш анализ выявил увеличение уровня инфицирования у пациентов – 2-кратное у пациентов с КВД (ОШ 2,29 (0,93-5,66)) и 4-кратное у пациентов с СРТ (ОШ 4,00 (1,56-10,24)) по сравнению с пациентами с ЭКС. Ретроспективное мета-аналитическое исследование с участием 78,267 французских участников показало, что частота инфицирования ЭКС, КВД, СРТ-Д и СРТ-Р составила 0,5, 1,6, 1,6 и 1% соответственно. Среди тех, кому была произведена замена устройства, частота инфицирования составила 1,4, 2,9, 1,3 и 3,9% для ЭКС, КВД, СРТ-Р и СРТ-Д, соответственно [96]. В другом крупном ретроспективном исследовании, включившем 97 750 датских пациентов, частота СИЭУ-инфекций в течение срока службы устройства составила 1,19% (1,12–1,26) для ЭКС, 1,91% (1,71–2,13) для КВД, 2,18% (1,78–2,64) для СРТ-П и 3,35% (2,92–3,83) для СРТ-Д [92]. Таким образом, наши данные согласуются с результатами целого ряда исследований, демонстрирующих значительно более высокий общий риск инфицирования при имплантации более сложных устройств (КВД и системы СРТ), чем при имплантации ЭКС.

Одной из немаловажных проблем при лечении антиаритмическими устройствами является нахождение нескольких эндокардиальных электродов в полостях сердца. Наличие в просвете сосудов и полостях сердца инородного тела - уже фактор риска и может служить причиной развития различных осложнений, в том числе инфекционных. Накоплено достаточно доказательств тому, что большее количество электродов может привести к более высокой частоте инфекций, особенно в более сложных системах, таких как КВД и СРТ-Д [136; 143; 166; 168; 169], но мало что известно о том, как число старых и нефункционирующих электродов может влиять на риск инфицирования СИЭУ. В нашем анализе удалось доказать, что наличие более 3 электродов связано с повышением риска инфекции СИЭУ более чем в семь раз (ОШ 7,73 (95% ДИ 2,91-20,49); $p < 0,001$). В систематическом обзоре и метаанализе, выполненном в 2015 г., показателем, определяющим развитие инфекции СИЭУ у пациентов, получающих устройства, оказалось число электродов, близкое к нашим результатам (≥ 2), но риск был ниже (ОШ = 2,02 [95% ДИ 1,11-3,69]) [122]. Наконец, эта переменная была обнаружена связанной с инфекцией с помощью однофакторного анализа в датском реестре [95].

Наиболее часто повторяющимися процедурами были замена батареи (31,6%) и ревизия /модернизация устройства (20%). В нашем исследовании ревизия/модернизация была связана со значительным повышением риска, поскольку более трети (39,5%) инфекций, о которых мы сообщаем, произошла после того, как проводилась процедура с использованием сосудистого доступа и/или внедрением большего количества электродов. Риск развития инфекции СИЭУ увеличивался в 4,32 раза (95% ДИ 1,71-10,91; $p = 0,002$) в случае выполнения данного типа процедуры, что сравнимо с результатами недавно опубликованного реестра PADIT [144]. Эти процедуры могут нарушить равновесие между организмами, которые могут колонизировать ложе СИЭУ после первоначальной имплантации без клинических проявлений, и иммунным ответом хозяина [129]. Вполне возможно, что вскрытие относительно большей карманной капсулы устройства или длительное время нахождения в ложе для добавления нового электрода может предрасполагать пациентов к инфекции СИЭУ. Этот вывод свидетельствует о том, что важно учитывать риски и/или преимущества модернизации или необходимости замены батареи у пациентов, получивших КВД и/или СРТ, особенно при проведении третьей процедуры. Расширенные профилактические меры, такие как использование антибактериальной оболочки [97; 161], могут быть полезны, если этим пациентам требуется повторное вмешательство.

Исследования показали, что последующие процедуры связаны с повышенным риском инфицирования [92; 93; 143]. Так в работе Sohail MR и соавт., совокупная частота инфекций при замене СИЭУ через 1 год после имплантации была в два раза выше, чем после первой имплантации (2,4% против 1,2%) [93]. Мы не смогли подтвердить факт наличия предшествующих операций как фактор риска. Однако, анализируя весь массив данных, мы

обнаружили, что частота инфицирования при наличии одной процедуры в анамнезе была такой же, как и после первичной имплантации (0,80% и 0,91%, соответственно), но существенно увеличивалась (до 2,77%) после второй процедуры (все $p < 0,05$).

Таким образом, мы не смогли подтвердить связь наличия одной предыдущей процедуры с инфекцией СИЭУ. Тем не менее, результаты нашего исследования позволяют считать, что в отличие от одной, две и более процедур в анамнезе является значимым фактором риска инфицирования с ОШ 2,88 (95% ДИ 1,27–6,55); $p = 0,034$). Разница между нашими результатами и предыдущими отчетами может быть обусловлена более длительной продолжительностью наблюдения. Стоит отметить, что недавнее исследование популяции участников исследования WRAP-IT с использованием анализа машинного обучения, учитывающего 81 переменную, выявило дополнительные немодифицируемые факторы риска, один из которых включал большее количество предыдущих процедур СИЭУ [142]. Крупное исследование PADIT, проведенное в 2019 году, показало сходные результаты: риск инфекции СИЭУ увеличивался в 3,43 раза (95% 2,14–5,48) у больных с количеством предыдущих процедур ≥ 2 [144].

Таким образом, результаты нашего исследования коррелируют с предыдущими исследованиями, которые показали, что уровень инфицирования связан с количеством электродов и замен, а также типами устройства и процедуры. Еще раз подчеркнем, что мы обнаружили существенную разницу между модернизациями/ревизиями и операциями по замене, независимо от типа устройства, при этом риск увеличивалась с каждой операцией, составив 2,88 при двух или более операциях по сравнению с имплантациями *de novo*.

С помощью однофакторного анализа было установлено, что наличие временной ЭКС перед имплантацией оказывает влияние на инфекционные исходы у пациентов с СИЭУ (ОШ 3,11 (95% ДИ 1,35–7,13); $p = 0,006$). Это соответствует ранее опубликованным данным реестра PEOPLE, в котором сообщается об идентификации использования временной электрокардиостимуляции перед процедурой имплантации в качестве предвестника развития инфекционных событий [146].

Операционным фактором, связанным с наибольшим увеличением инфекционного риска в нашем исследовании, была продолжительность операции, что согласуется с результатами датского исследования, опубликованного в 2019 г [92]. В этом исследовании более длительное время операции было связано с более высоким риском инфекции СИЭУ при однофакторном анализе [92]. Данные литературы о пороговых значениях продолжительности процедуры, связанных с инфекцией СИЭУ, неоднозначны. По результатам нашей работы риск инфекции СИЭУ увеличивался при значениях времени процедуры $> 1,5$ часа в 8,6 раз (95% ДИ 3,71–19,89; $p < 0,001$), при этом значения чувствительности и специфичности соответственно составили 73,7% и 77,2% (по результатам ROC анализа). Наши данные согласуются с выводами из

регистра WRAP-IT, в котором среди прочих процедурных факторов, связанных с повышенным риском инфицирования, было идентифицировано увеличение времени процедуры [142].

Наше исследование показало, что послеоперационная гематома ложа устройства увеличивает риск инфицирования почти в 4 раза (ОШ 3,99 (95% ДИ 1,72-9,23)). Полученный результат согласуется с исследованием J. Kewcharoen и соавт., проведенном в 2021 г., в котором выявлена достоверная связь между гематомой постимплантационного кармана и повышенным риском инфекции СИЭУ (ОШ 6,30 (95% ДИ 3,87-10,24); $p < 0,001$) [123]. Исследования, основанные на данных из регистров или на объединении нескольких исследований, демонстрируют еще большую значимость этого осложнения. Например, по результатам крупного мета-анализа, у больных с послеоперационной гематомой риск инфекции СИЭУ увеличивается более чем в 8 раз (ОШ 8,46 [95% ДИ 4,0-17,8]) [122]. Кроме того, дополнительный анализ известного исследования BRUISE-CONTROL [118] продемонстрировал, что клинически значимая карманная гематома связана с повышением риска инфицирования СИЭУ более чем в 7 раз (ОР 7,7 (95% ДИ 2,9-20,5); $p < 0,0001$) [62].

Анализ дополнительных вмешательств, потребовавшихся в течение референсной госпитализации по поводу имплантации, замены или модернизации СИЭУ, выявил в качестве значимого фактора риска развития инфекции в этой группе не только проведение временной ЭКС пациентам, но и раннее повторное вмешательство, которые увеличивало риск развития инфекции СИЭУ более чем в 4 раза (ОШ 4,74 (95% ДИ 1,63-13,82)). Наши результаты согласуются с выводами Негсэ В. и соавт., показавшими возникновение раннего неинфекционного осложнения (гематома, дисфункция устройства, смещение эндокардиальных электродов), потребовавшее повторного вмешательства, как фактор, связанный с наибольшим увеличением риска инфицирования [143]. D. Klug и др. сообщили о схожих результатах в исследовании PEOPLE [146], а в датском реестре [95] и в недавнем исследовании факторов риска инфицирования устройств [145] также было показано, что ранние повторные процедуры повышают риск инфицирования. Здесь надо отметить, что мы выявили разный риск типов процедур, связанных с устройством, и обнаружили, что ревизия /модернизация явилась значимым фактором риска для инфекции СИЭУ. Процедуры моденизации, включая манипуляции с электродом, связаны с повышенным риском инфекций СИЭУ [52; 104; 121; 122; 128; 129; 131; 133; 137; 144; 146]. Интересно, что другие исследователи предположили, что риск, связанный с заменой батареи СИЭУ, обусловлен в первую очередь инфекцией ложа, а не системной инфекцией [128; 140; 143; 144]. Это может объяснить, почему замена СИЭУ сопряжена с меньшим риском, чем процедуры, требующие замены электрода или временной электрокардиостимуляции, которые являются хорошо известными факторами риска инфицирования [52; 111; 140; 143; 146].

Еще одним потенциальным фактором, влияющим на риск, является то, что замена СИЭУ и раннее повторное вмешательство, в том числе ревизия электрода или замена электрода, скорее всего, представляют собой две разные клинические ситуации. Как отметили в своем исследовании С. Özcan и соавт. [99], замена СИЭУ, скорее всего, является ожидаемой и плановой процедурой, в то время как замена электрода, скорее всего, является неожиданной и срочной процедурой, на подготовку к которой у пациента и врача не так много времени. Наши результаты подчеркивают необходимость дальнейших усилий по снижению риска инфицирования при замене электродов.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что инфекции, связанные с СИЭУ, преимущественно это локальная инфекция ложа и системная инфекция, имеют мультифакториальное происхождение с разным вкладом каждого показателя у разных индивидуумов.

Для учета влияния многих изучаемых факторов на отдаленные пятилетние инфекционные исходы были построены логистические регрессионные модели для прогнозирования вероятности развития инфекции СИЭУ после перенесенного вмешательства, связанного с СИЭУ.

Резюмируя анализ по корреляции клинико-функциональных параметров и процедурных характеристик с инфекционными исходами у больных, перенесших вмешательства по поводу СИЭУ, надо отметить важность правильного выбора направления совершенствования моделей риска. Избыточное добавление ковариант может привести к невероятно большим оценкам стандартной ошибки и снизить точность прогностических моделей. Принимая во внимание ограничение количества предикторов, в данном исследовании мы разработали несколько прогностических моделей, что позволило получить модель с наилучшим значением AUC и снизить ошибку прогноза. В итоге для прогнозирования пятилетнего риска инфекции СИЭУ была выбрана Модель 1.

Модель 1 была построена путем применения метода обратной пошаговой регрессии, который определил влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного прогноза и последовательно исключил наименее значимые факторы. В результате в модели 1 на 9 шаге были отобраны 6 следующих переменных: профессия физического труда, ИК Чарльсона более 4 баллов, продолжительность процедуры более 1,5 часов, временная электрокардиостимуляция до операции, использование систем СРТ и более 3 электродов. Мы рассматриваем эту модель с 6 предикторами как модель полного прогнозирования.

Включение в клиническую модель рода деятельности (принадлежность к лицам, работа которых связана с физическим трудом) подтвердило его значимость в отношении риска

развития инфекционных исходов, обнаруженную в однофакторном анализе. Возможно, это обусловлено тем, что на состояние здоровья работников физического труда оказывает негативно воздействие множество факторов, которые можно условно разделить на несколько групп: физические факторы (запыленность воздуха, шум, вибрация, электромагнитные воздействия, повышенная или пониженная температура); факторы, связанные с особенностями организации производственного процесса (тяжесть трудового процесса, сменный график работы, ненормированный рабочий день, переработки); поведенческие факторы (соблюдение работниками принципов рационального питания, рекомендаций по физической активности, наличие или отсутствие вредных привычек); химические факторы (вредные для организма человека вещества в различных состояниях) и биологические факторы (взаимодействие с растениями, животными, микроорганизмами) [10; 27]. Так, под воздействием интенсивного производственного шума развивается нейроциркуляторный синдром и оксидантный стресс, протекающий с гипертензивными реакциями и тенденцией к переходу в АГ, а также нейросенсорная тугоухость вследствие нарушения церебральной гемодинамики [1; 28; 41]. Именно оксидативный стресс может приводить к эндотелиальной дисфункции, являющейся одной из основных причин сердечно-сосудистых заболеваний [78; 81], которые, как было сказано выше, существенно увеличивают риск инфекции СИЭУ [134]. Необходимо заметить, что на организм работников физического труда может действовать совокупность вышеперечисленных физических, производственных и химических факторов риска, что может приводить к потенцированию их сочетанного эффекта. Ряд наблюдений свидетельствует, что сочетанное воздействие производственных и непроизводственных факторов риска может привести к более быстрому прогрессированию как профессионально-ассоциированных, так и хронических неинфекционных заболеваний, чем у лиц, которые имеют только поведенческие факторы риска, но не имеют производственных факторов риска [10; 16; 23]. Кроме того, одним из негативных последствий воздействия вредных и опасных условий труда может быть увеличение инвалидизации [4; 5; 35; 72]. Таким образом, тяжесть труда в комплексе с другими профессиональными факторами риска способствуют развитию и формированию сочетанной патологии как ответной реакции организма на данные воздействия, что могло повлиять на риск развития инфекции СИЭУ у этой группы пациентов. Возможно, что индивидуальные характеристики лиц, занятых физическим трудом, могут влиять на развитие инфекции СИЭУ, по-разному воздействуя на один и тот же фактор риска, в каждом конкретном случае.

Новым выявленным фактором риска стал ИК Чарльсона более 4 баллов, отражающий тяжесть сопутствующей патологии, который в структуре многофакторной модели увеличивал риск инфекции СИЭУ в 2,1 раза. Наша работа согласуется с результатами двух исследований, показавших общность наличия сочетанной патологии и инфекции СИЭУ [79; 126]. Тем не

менее, коморбидность у лиц с СИЭУ является мало исследованной проблемой и требует дальнейшего изучения. Одновременно накоплено достаточно доказательств тому, что отдельные сопутствующие заболевания, такие как ИБС, ХСН, ХПН, СД, ХОБЛ, воспалительные заболевания и рак могут привести к более высокой частоте инфекций СИЭУ, но мало что известно о том, как объединенное бремя сопутствующей патологии может влиять на риск инфицирования СИЭУ. Ранее М. R. Sohail и соавт. показали, что пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями (высокий индекс Чарльсона), как правило, дольше оставались в больнице при поступлении на имплантацию ($p = 0,009$) [138]. Здесь надо отметить исследование Севостьяновой Е. В., в котором установлена сопряженность коморбидности с хроническим низкоинтенсивным воспалением, ассоциированным с изменениями гемостаза, липидного, углеводного и пуринового обменов [37].

В двух исследованиях были изучены различные подходы к оценке коморбидности у пациентов с СИЭУ и сопутствующими заболеваниями и доказано увеличение риска инфекции СИЭУ с увеличением индекса сопутствующей патологии [49; 126]. Хотя оба исследования, как и наше, были одноцентровыми, и полученные результаты нельзя распространить на всю популяцию, можно предположить, что увеличение числа сопутствующих заболеваний, посредством изменения системы иммунитета и гомеостаза, предрасполагает эту группу пациентов с более частой инфекцией СИЭУ. Таким образом, представляется разумным выявлять таких пациентов.

Ряд клинических состояний и заболеваний (ИБС, ХСН, язвенная болезнь желудка, деменция) были связаны со значительным повышением риска инфекции СИЭУ в однофакторной модели. Однако мы не включили их в нашу многомерную модель из-за того, что ИК Чарльсона смог объединить эти состояния, за исключением АГ. Как и в нашей работе, ИБС и ХСН были связаны с повышенным риском инфекций СИЭУ в однофакторном анализе в ряде других исследований [56; 135; 144]. По результатам исследования Olsen Т и соавт, опубликованном в 2022 году, почти 90% реципиентов СРТ-П и СРТ-Д в датской когорте страдали ХСН, но ХСН была зарегистрирована также у реципиентов КВД и ЭКС в 54% и 18% случаев, соответственно [141]. Однако ни ИБС, ни ХСН не были статистически значимыми в многофакторной модели при стратификации по типу СИЭУ, в связи с чем представляется вероятным, что именно тип СИЭУ (КВД и СРТ-П / СРТ-Д) несет большую часть повышенного риска инфицирования у этих пациентов [141]. Вполне вероятно, что пациенты с СРТ-П / СРТ-Д, так же как и пациенты с КВД страдают ХСН с умеренным или тяжелым снижением фракции выброса, подтвержденным показаниями к имплантации СИЭУ. Тем не менее, мы не можем игнорировать результаты, полученные нами в ходе однофакторного анализа, что согласуется с результатами других исследований [56; 135; 144], а также то, что может существовать связь

между тяжелой ХСН и повышенным риском инфицирования СИЭУ, хотя мы не включили эту переменную в модель из-за неизбежного смещения показаний.

Считается, что возраст заметно связан с повышенным риском инфекций СИЭУ. В нашем исследовании обнаружена тесная ассоциация возраста >57 лет и инфекции СИЭУ. Тем не менее, эти результаты не сохранились в многофакторной модели, предполагая, что существует больше факторов риска, связанных с пациентами, которые еще предстоит выявить. Как показала окончательная модель прогнозирования, АГ не была независимым фактором риска, и наличие АГ было значимым только с помощью однофакторного анализа. Гипергликемия коррелирует с более высоким риском инфекции СИЭУ в наших данных, но не является статистически значимой в многофакторной модели. Ожидалось, что $\text{ИМТ} \geq 30$ кг/м² также связан с повышенным риском инфекции СИЭУ, но это не могло быть подтверждено из-за коллинеарности с уровнем глюкозы натощак. Роль лимфоцитопении и анемии менее ясна. Мы обнаружили эту связь только с помощью однофакторного анализа.

Ранее хорошо описанные процедурные факторы риска, такие как тип СИЭУ, время операции, большее число электродов и временный ЭКС, подтвердили свою значимость в ходе многофакторного анализа [92; 122; 141].

В нашем исследовании независимым предиктором развития инфекционных исходов оказался тип СИЭУ. В ходе многофакторного анализа в качестве эталона была выбрана имплантация ЭКС. После проведения многомерного анализа стало ясно, что СРТ, но не КВД, формирует независимый фактор риска инфицирования. Интересно, что в более раннем ретроспективном исследовании с участием 4,856 пациентов, КВД (60%) был наиболее часто регистрируемым устройством, связанным с инфекцией [135]. В тоже время в исследовании Т. Olsen и соавт., опубликованном в 2022 году, многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что системы СРТ являются независимыми факторами риска инфекции СИЭУ. Причем в этом исследовании размер когорты из 84 429 пациентов позволил подразделить СИЭУ-инфекции на 2 типа – карманную (местную) и системную. При использовании СРТ-П риск карманных инфекций увеличивался в 1,55 раза (95% ДИ 1,16-2,05; $p=0,003$), а системных – в 1,63 раза (95% ДИ 1,11-2,40; $p=0,013$). При использовании СРТ-Д риск и карманных и системных инфекций еще больше возрастал (ОШ 2,12 (95% ДИ 1,67-2,67); $p<0,001$ и ОШ 2,11 (95% ДИ 1,54-2,91); $p<0,001$, соответственно). Использование КВД показало свою значимость только при системных инфекциях (ОШ 1,48 (95% ДИ 1,16-1,89); $p=0,002$) [141]. В нашем исследовании размер когорты был значительно меньше, в отличие от исследования Т. Olsen и соавт., что не позволяло классифицировать инфекцию СИЭУ, однако нам удалось продемонстрировать сопоставимые результаты по типу устройства. Наконец, отдельный анализ из исследования WRAP-IT, включивший 2 803 контрольных пациентов, которые подверглись

вторичной процедуре СИЭУ и получили стандартные предоперационные антибиотики, определил тип устройства (СРТ-Д и СРТ-П по сравнению с ЭКС/КВД) как предиктор инфекции СИЭУ с различной степенью риска в зависимости от устройства, что составляет 2 фактора риска в модели [142].

Эти данные свидетельствуют о том, что более длительные и сложные процедуры во время имплантации СРТ могут увеличить риск заражения ложа устройства. При планировании исследования предполагалось, что более продолжительные операции ассоциированы с большей травматизацией и повышением контаминации, и, соответственно, инфекций [61]. В нашей многофакторной модели длительность процедуры $> 1,5$ часа оставалась связанной с повышенным риском инфекции СИЭУ, в отличие от результатов датского реестра, опубликованного в 2019 г, где более длительное время операции было связано с более высоким риском инфекции СИЭУ только при однофакторном анализе [92]. Продолжительность процедуры можно рассматривать как заменитель сложности, и в другом датском реестре было показано, что она является независимым фактором, связанным с повышенным риском инфицирования (ОШ 2,56 (95% ДИ 1,98–3,32)) [95]. В этом исследовании суррогатный индекс продолжительности и сложности процедуры был рассчитан путем подсчета количества аппаратных средств, имплантированных и удаленных в ходе одной и той же процедуры.

Другим важным независимым фактором риска в регрессионной модели явилось использование более трех электродов, что согласуется с результатами исследования Hercé В и соавт, показавшими, что наличие двух или более электродов независимо ассоциировалось с инфекцией СИЭУ (ОШ 4,07 (95% ДИ 1,23–13,47) [143]. Тем не менее, в отношении количества имплантированных электродов следует проявлять осторожность. Этот момент давно обсуждается в литературе, поскольку повышенный риск инфицирования впервые был отмечен с появлением двухкамерных ЭКС. Противники двухкамерной электрокардиостимуляции утверждают, что она более дорогая, более сложная и несет вторичный риск инфицирования [68; 76]. Ретроспективное исследование R. K. Aggarwal и соавт. не подтвердило это мнение, но уровень инфицирования, наблюдаемый в исследовании, был низким, а период наблюдения довольно коротким [74]. В нашем исследовании было показано, что число электродов является фактором риска, поскольку у большинства наших инфицированных пациентов было более одного электрода: у 11 (28,9%) было два электрода, у 22 (57,9%) - три электрода и более, и только у 5 (13,1%) – один электрод. Хотя есть предположение, что риск инфекции СИЭУ может быть связан с более высокой сложностью конструкции электродов при имплантации СРТ-П/СРТ-Д, а также систем КВД, в дополнение к увеличению числа электродов [90]. Эта гипотеза недавно была подтверждена результатами датского реестра [92].

Можно резюмировать, что увеличение доли имплантаций КВД и СРТ, связанных с более крупными устройствами, большим количеством трансвенозных электродов и более длительным временем процедуры, возможно, способствует увеличению частоты инфекций, что подтверждают современные данные [163]. Так, в работе А. А. Modi и соавт. применение множественного логистического регрессионного анализа показало, что более длительная процедура (ОШ 1,018 (95% ДИ 1,00-1,03); $p=0,0436$) и большее количество электродов (ОШ 6,595 (95% ДИ 1,05-41,35); $p=0,0440$) были независимо связаны с инфекцией [136].

Результаты проведенного множественного логистического регрессионного анализа выявили, что наибольшей предсказательной ценностью в определении прогноза больных с НРС, получающих СИЭУ, обладает такой дооперационный фактор, как использование временного трансвенозного ЭКС перед постоянной имплантацией СИЭУ. Наличие временной электрокардиостимуляции до имплантации СИЭУ ранее было определено как фактор риска инфицирования СИЭУ [90; 92; 138; 146]. По результатам крупного мета-анализа риск развития инфекции СИЭУ увеличивался в 2,31 раза (95% ДИ 1,36-3,92) у больных после применения временной электрокардиостимуляции перед имплантацией [122]. И, хотя объединенная оценка риска является значительной [122], следует учесть, что в большинстве исследований количество случаев инфицирования СИЭУ ограничено. Так, в исследовании Hercé В и соавт. связь между наличием временного электрокардиостимулятора и инфекцией не достигла статистической значимости ($p = 0,06$), потому что они были ограничены небольшим числом случаев [143]. Напротив, датский регистр, охвативший когорту в 97 750 пациентов, обнаружил связь системной инфекции СИЭУ у пациентов, получающих устройства, с временной стимуляцией (ОШ 1,74 (95% ДИ 1,27-2,38); $p=0,001$) по результатам многофакторного анализа [92]. В более позднем европейском исследовании, выполненном М. Frausing и соавт., были получены противоположные результаты – при проведении временной электрокардиостимуляции скорректированное соотношение рисков для инфицирования СИЭУ через 1 год составило 0,85 (95% ДИ 0,51–1,42) [127]. В данной работе у пациентов с временной стимуляцией наблюдалось больше системных СИЭУ-инфекций и госпитализаций по поводу ИЭ, однако эти различия не сохранились после корректировки на конфаундер. Таким образом, данных, подтверждающих связь временной электрокардиостимуляции с повышенным риском инфицирования в современных популяциях, мало. Но мы смогли подтвердить это предположение не только при однофакторном анализе, но и при многофакторном анализе. В действительности, использование временного ЭКС часто является маркером экстренной имплантации, который также может быть источником инфекции.

Примечательно, что мы не обнаружили связи типа процедуры, числа предыдущих процедур (категории 0, 1, ≥ 2) и применения антикоагулянтов с повышенным риском инфекции

СИЭУ при многофакторном анализе, в отличие от большей части существующей литературы [92; 141; 144]. Так, по результатам последнего датского исследования модернизация устройства (ОШ 4,66 (95% ДИ 3,77-5,75)) и ревизия электрода (ОШ 4,73 (95% ДИ 2,23–10,04)) были связаны с самым высоким риском местной инфекции СИЭУ в окончательной многомерной модели [141].

Данные литературы показывают, что большее количество предшествующих операций увеличивает риск инфицирования СИЭУ [92; 95; 141; 144]. В датской популяции повторные операции СИЭУ были связаны с самым высоким риском инфекции ложа СИЭУ [141]. Еще в одном, более раннем, исследовании датской популяции любой тип повторной операции коррелировал со значительным, но схожим увеличением риска инфицирования с ОР 5,95 и 6,91 для каждой замены и операций модернизации. Эти результаты подтвердились при многофакторном анализе с ОР 4,93 (ДИ 4,17–85,84) и 4,39 (ДИ 3,65–5,29), соответственно [92]. В нашем исследовании повторные операции СИЭУ были, безусловно, высоким фактором риска, и хотя риск постепенно увеличивался после каждой повторной операции (значения ОШ от 1,04 до 2,88), мы не смогли обнаружить каких-либо различий среди других факторов риска в многомерной модели. Однако это может частично объясняться относительно небольшим числом пациентов ($n=23$), перенесших более двух повторных операций. Тем не менее, считаем, что эту переменную следует учитывать при рассмотрении вопроса о пересмотре системы ЭКС.

Одним из наиболее распространенных осложнений СИЭУ является наличие гематомы. Исследование A. Daubaraitė и соавт. показало, что при двойном антитромбоцитарном лечении частота гематом увеличилась до пяти раз [69]. Послеоперационная гематома связана с заметно повышенным риском инфекции СИЭУ в нескольких предыдущих исследованиях и крупных мета-анализах [56; 57; 122; 138], поэтому можно было бы ожидать, что антикоагулянты и ингибиторы тромбоцитов увеличат риск инфекции ложа СИЭУ. В нашем исследовании и антикоагулянты, и антиагреганты были связаны с повышенным риском инфицирования СИЭУ только при однофакторном анализе. Это соответствует исследованиям BRUISE-CONTROL [67; 118], в которых непрерывное лечение кумадином (варфарином) или прямым пероральным антикоагулянтом не увеличивало риск гематом кармана. Однако, в отличие от наших результатов, дополнительный анализ исследований BRUISE CONTROL и BRUISE-CONTROL-2 выявил повышенный риск гематом кармана при использовании антиагрегантных препаратов по сравнению с неиспользованием ($p<0,001$) [75]. Применение антиагрегантных препаратов оставалось сильным независимым предиктором после многофакторной корректировки, достоверно увеличивая риск гематомы в 2 раза (ОШ 1,965 (95% ДИ 1,202-3,213); $p=0,0071$) [75].

Послеоперационная гематома как маркер перорального применения антикоагулянтов и сопутствующей антитромбоцитарной терапии, также, по-видимому, играла определенную роль,

но не могла быть включена в многофакторный анализ из-за коллинеарности. Однако формирование послеоперационной гематомы на фоне приема антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов у наших пациентов, косвенно указывает на то, что периоперационное использование антикоагулянтов и / или антитромбоцитарных препаратов влияет на риск инфекции СИЭУ, в соответствии с анализом из исследования WRAP-IT, опубликованным в 2022 г. [142]. В связи с этим представляется разумным идентифицировать пациентов, у которых невозможно приостановить прием антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов перед имплантацией СИЭУ, поскольку использование дополнительной антибактериальной терапии может снизить риск инфицирования у этих пациентов [50; 153].

В целом, при проведении логистического регрессионного анализа статистически значимые результаты были получены по всем трем моделям, но из них только Модель 2 и Модель 3 включали в качестве ковариат раннее повторное вмешательство. В многофакторной Модели 2 – без учета коварианты «Тип процедуры» ($df = 9$, $\chi^2 = 89,340$, $p < 0,0001$), независимо связаны с инфекционным исходом были трудовая деятельность, ИК Чарльсона >4 баллов, длительность процедуры $>1,5$ часа, временная ЭКС перед вмешательством, применение СРТ/СРТ-Д и использование более 3 электродов. В данной модели предиктор «Раннее повторное вмешательство» не был достоверно связан с инфекционными исходами.

В многофакторной Модели 3 – без учета коварианты «Тип СИЭУ» ($df = 7$, $\chi^2 = 86,006$, $p < 0,001$), анемия и раннее повторное вмешательство достоверно увеличивали риск инфекционного исхода, наряду с предикторами, выделенными в Модели 1 и Модели 2.

Тем не менее, первая модель прогнозирования (рассмотренная выше) отличалась наилучшими операционными характеристиками, в связи с чем интерпретацию результатов проводили только по первой модели. Несмотря на то, что многофакторный анализ учитывал раннее повторное вмешательство, эта переменная не вошла в перечень независимых предикторов, поскольку ее значение для создания прогностических моделей невелико.

Таким образом, в данной диссертационной работе предложен способ прогноза инфекции СИЭУ, который характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Зарубежные исследователи указывают, что важен именно многофакторный подход в прогнозировании исходов, а не простой учет неблагоприятных факторов у больного после проведения процедур, связанных с СИЭУ. Например, Hercé В и соавт. [143] показали, что риск инфекции СИЭУ повышался, когда одновременно с имплантацией выполнялась другая инвазивная процедура, а в исследовании Johansen JB и соавт. замена ЭКС по сравнению с первой имплантацией ЭКС была связана с повышенным риском удаления ЭКС из-за инфекции [95]. В то же время коррекция данных показателей с учетом других факторов, полностью аннулировала указанные

различия. Следовательно, при планировании лечебно-профилактических мероприятий в отношении пациентов, наблюдавшихся после процедуры, связанной с СИЭУ и выписанных для амбулаторного наблюдения, более точным было бы использование группы риска, а не формулировки соответствующего диагноза.

Предложенная нами многофакторная модель является достаточно информативной для прогнозирования развития инфекции СИЭУ у пациента с НРС после вмешательства, связанного с СИЭУ, в течение пяти лет. Высокая информативность и чувствительность модели связана с тем, что она учитывает не только факторы, связанные с устройством и процедурой, но еще профессиональную деятельность и ИК Чарльсона, прогнозирующий 10-летнюю выживаемость пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями, а также учитывает пятилетний период, так как риск системных инфекций у больных после СИЭУ возрастает в отдаленном послеоперационном периоде.

Использование авторского метода для моделирования риска развития инфекции СИЭУ приведет к более рациональному использованию ресурсов лечения и вторичной профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на согласованные усилия по снижению риска инфекций СИЭУ, заболеваемость удвоилась за последние два десятилетия [166]. Инфекции СИЭУ продолжают оставаться серьезной причиной заболеваемости и смертности среди пациентов, использующих устройства, со значительными сопутствующими расходами на здравоохранение, связанными с пребыванием в отделении интенсивной терапии, сложной диагностикой, длительной терапией антибиотиками и дополнительными инвазивными процедурами.

Установление факторов риска имеет центральное значение для профилактики, и было выявлено множество факторов риска. Доказательства, подтверждающие эти факторы, различаются, и их совокупный эффект нелегко поддается количественной оценке. Таким образом, изучение показателей и причин инфекции СИЭУ, которые приводят к тяжелому заболеванию и смерти, может помочь нам решить проблему эскалаций инфекций СИЭУ.

Используя дизайн исследования «случай-контроль», мы стремились исследовать независимые предикторы инфицирования СИЭУ и разработать новую оценку риска инфицирования, определяющую безопасность применения СИЭУ у больных НРС после плановых операций. Насколько нам известно, это первое исследование по выявлению факторов риска инфицирования СИЭУ в нашей стране. Хотя общий уровень инфицирования был низким, мы смогли разработать логистическую регрессионную модель, которая позволяет прогнозировать наличие инфекции СИЭУ у пациентов после вмешательства, связанного с СИЭУ, на основании комплексной оценки социально-демографических, клинических, технических и процедурных факторов с оценкой их независимого вклада в ее реализацию. Окончательная модель прогнозирования выявила 6 независимых предикторов инфицирования устройств. Такими факторами оказались: несколько сопутствующих заболеваний (коморбидность), принадлежность к работникам физического труда, длительность операции более 1,5 часов, временная электрокардиостимуляция до операции, операция с использованием СРТ и наличие более чем трех электродов в полостях сердца. Эти 6 независимых предикторов подвергаются измерению и могут быть легко внедрены в клиническую практику.

Часть выявленных факторов риска уже была известна по предыдущим исследованиям [92; 94; 95; 121; 144; 164] и наше исследование подтвердило их значимость. В частности, актуальной проблемой, связанной с инфицированием устройств, является количество имплантированных электродов; на самом деле, большее количество находящихся в полости сердца эндокардиальных электродов, в том числе нефункционирующих, может привести к более высокой частоте инфекций, особенно в более сложных системах СИЭУ, таких как СРТ-Д [92; 143]. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают этот вывод. Ранее

описанный фактор риска, такой как длительность операции, также был связан с инфекцией в нашем исследовании. Кроме того, в нашей популяции имплантация систем СРТ была связана со значительно более высоким риском инфекции СИЭУ, тогда как имплантация КВД - нет. Это указывает на то, что тип устройства является независимым фактором риска, вероятно, потому, что имплантация СРТ более сложна с технической точки зрения и отнимает больше времени [95; 143; 168].

В нашем исследовании частота инфекции СИЭУ была самой низкой при имплантации *de novo* и значительно выше при повторных операциях. Несмотря на то, что число перенесенных операций не вошло в окончательную модель прогнозирования, результаты показали, что риск инфицирования СИЭУ значительно возрастает после каждой повторной операции, независимо от типа устройства и типа повторной операции. Это необходимо учитывать при планировании имплантаций СИЭУ, особенно пациентам с большой ожидаемой продолжительностью жизни и потенциальными множественными повторными операциями СИЭУ. Как показывает наше исследование, повышенный риск инфекций СИЭУ, в основном, обусловлен увеличением числа местных инфекций ложа СИЭУ, и следует принимать меры предосторожности, направленные на их минимизацию. Сюда входят стратегии предотвращения постпроцедурной гематомы, достаточные хирургические навыки и рассмотрение вопроса о пролонгации антибиотикотерапии [92]. В настоящее время у нас нет доказательств наилучшего способа снижения риска СИЭУ у этих пациентов, но недавно опубликованное рандомизированное исследование продемонстрировало, что оболочка с антибиотиком может уменьшить количество карманных инфекций у пациентов высокого риска [50].

С учетом всего вышеизложенного становится очевидным, что более длительные по времени и сложные процедуры могут увеличить риск инфицирования ложа СИЭУ. Наши результаты подчеркивают важность тщательного рассмотрения выбора типа устройства при планировании терапии СИЭУ, чтобы свести к минимуму риск ранней модернизации и повторной операции из-за неправильно определенных показаний.

В ходе анализа установлено, что временная электростимуляция перед вмешательством обладает наибольшей диагностической точностью для прогнозирования инфекции СИЭУ у пациентов. В качестве подтверждения нашего наблюдения следует привести результаты крупного мета-анализа, показавшего, что риск развития инфекции СИЭУ увеличивался в 2,31 раза у больных в случае использования временной электрокардиостимуляции [122].

Выявленные при построении одной из моделей ранние повторные процедуры повышают риск инфицирования. Эти результаты должны побудить врачей проявлять осторожность при принятии решения о необходимости повторного вмешательства в случае гематомы или

повышенного порога чувствительности предсердного электрода, а также систематически оценивать соотношение риска и пользы.

С другой стороны, в нашем исследовании не были обнаружены некоторые общепризнанные факторы риска инфекции, такие как пожилой возраст, мужской пол, СД, ХПН, злокачественные новообразования или использование кортикостероидов [121; 135]. Но мы не повторили эти результаты, вероятно, из-за небольшого количества случаев и потенциальных различий между исследуемыми популяциями. Другие факторы риска, такие как лихорадка в течение 24 часов до имплантации устройства или история предшествующей инфекции, связанной с СИЭУ, не удалось проанализировать из-за ограничений дизайна исследования.

В настоящей работе ряд клинико-функциональных показателей, а также относящихся к сопутствующей/фоновой патологии значимо влияли на исход. Однако включение в многомерную модель индивидуальных исходных характеристик, таких как возраст, АГ, гипергликемия, лимфоцитопения и анемия, нивелировало их значимость в отношении риска негативных исходов, обнаруженную в однофакторном анализе. Мы также обнаружили взаимосвязь хронического когнитивного дефицита с инфекцией СИЭУ, что согласуется с результатами других исследований, одним из примеров может служить крупное китайское исследование, опубликованное в 2021 г. [120]. Деменция не могла быть включена нами в многофакторный анализ, поскольку относилась к заболеваниям, входящим в шкалу коморбидности Чарльсона. Тем не менее, мы полагаем, что грамотным в отношении пожилого пациента будет применение клинического подхода, учитывающего не только все имеющиеся патологии, но также функциональную и когнитивную сохранность пожилого человека. Данный подход будет не только учитывать предпочтения самого пациента и его близких, но и отвечать современным требованиям безопасности и эффективности применяемой антиаритмической аппаратной терапии.

Мы определили бремя коморбидности и род деятельности, связанный с физическим трудом, как независимые факторы риска инфекции СИЭУ, в дополнение к ранее выявленным факторам риска, связанным с хирургическим вмешательством, устройством и пациентом. Эти данные обуславливают необходимость проведения новых медико-социальных исследований с целью поиска наиболее эффективных методов оптимизации состояния больных с коморбидной патологией, включающих профилактическое консультирование на всех этапах лечения с последующей долгосрочной медицинской профилактической деятельностью, направленной на снижение риска развития и прогрессирования сопутствующих заболеваний.

Учитывая полученные нами результаты, при сочетании высокого бремени коморбидности и использовании более сложных устройств, на наш взгляд, целесообразно информировать пациентов о важности лечения сопутствующих заболеваний и формировать у

пациента приверженность к повышению контроля над собственным здоровьем в течении наблюдения после имплантации. Сочетание нозологий необходимо учитывать для проведения целенаправленной профилактики, адекватного лечения и прогнозирования осложнений.

Модель прогнозирования риска инфекции СИЭУ, вероятно, будет полезна врачам и пациентам при совместном принятии решений относительно лечения бради- и тахикардий с использованием устройств. Одним из примеров являются пациенты, достигшие срока плановой замены КВД и СРТ. Многие пациенты и их семьи не осведомлены о рисках и преимуществах замены батареи КВД и СРТ [133]. Кроме того, было показано, что пациенты часто переоценивают преимущества для спасения жизни и недооценивают риски замены батареи КВД и СРТ, отчасти из-за, по-видимому, рутинного характера самой операции [119; 131]. В частности, многие пациенты не знают о существенном риске и клиническом значении инфекции. Можно подсчитать, что у 85-летнего мужчины-фермера с ИК Чарльсона более 4 баллов (имеющего нарушение функции почек), которому проведена плановая замена второго СРТ-Д для лечения ХСН, вероятность инфицирования устройства составляет 75% при использовании обычных антибиотиков. Получается, что данный пациент относится к подгруппе с неблагоприятным прогнозом. Следовательно, некоторые врачи могут рассмотреть возможность дополнительного назначения антибиотиков этим пациентам высокого риска. Это соответствует рекомендациям экспертов, в которых говорится, что ванкомицин следует рассматривать для пациентов с повышенным риском инфекции в месте хирургического вмешательства [153]. Совсем недавно Международное рандомизированное исследование профилактики инфекций с использованием конверта антибиотиков (WRAP-IT) показало снижение относительного риска на 40% при использовании конверта с антибиотиком, и это также может быть вариантом для пациентов с более высоким риском [50].

Таким образом, в нашей когорте мы представляем многомерный анализ факторов риска инфицирования СИЭУ. Анализ включает факторы риска, связанные с СИЭУ, хирургическим вмешательством и пациентами.

Мы определили 6 независимых предикторов инфицирования устройств и разработали удобную для пользователя оценку риска инфицирования. Наши наблюдения в значительной степени согласуются с результатами других исследований. Мы считаем, что применение разработанной модели с выделением двух групп прогноза: благоприятного и неблагоприятного, будет полезным в практическом здравоохранении, так как позволит персонализированно подходить к принятию решения в отношении терапии СИЭУ и реабилитации этих пациентов, также более рационально использовать ресурсы здравоохранения. Наконец, полученные данные могут служить основой для дальнейшей разработки мероприятий по ранней профилактике инфекции СИЭУ.

В заключение, многие исследования включали факторы риска, связанные с инфекциями антиаритмических устройств. Однако, к сожалению, имеются очень ограниченные данные о предикторах инфекций, связанных с СИЭУ, в российской популяции больных. Наше исследование является первым, направленным на лучшее понимание факторов риска и клинических проявлений, связанных с пациентами, поступающими в больницу, для улучшения оперативной диагностики и качества лечения наших пациентов. Добавление наших данных будет полезно для лучшей оценки и лечения пациентов с инфекциями СИЭУ с целью улучшения результатов и уменьшения экономического воздействия на системы здравоохранения за счет минимизации инфекционных осложнений. Мы рекомендуем безотлагательное оптимальное лечение сопутствующих заболеваний, применение строгих мер предоперационной антисептической профилактики и последующее наблюдение за пациентами после имплантации, а также информирование пациентов о ранних признаках инфекций. Считаем не менее важным информировать пациента по вопросам сохранения здоровья, условиях и методах предупреждения обострения хронических заболеваний и профилактики болезней.

ВЫВОДЫ

1) У больных НРС (n=2304) после планового вмешательства, связанного с СИЭУ, частота инфекции СИЭУ составила 1,64%, при этом доля инфицированных больных была значительно выше в группах КВД и СРТ, чем в группе ЭКС (2,50% и 5,47%, соответственно, против 0,91% на пациента, все $p < 0,05$). Большинство случаев были классифицированы как местные (60,5%), остальные (39,5%) относились к системным инфекциям. Треть случаев (34,2%) инфицирования СИЭУ произошла после имплантации *de novo*. Уровень инфицирования СИЭУ существенно увеличился после второй (до 28,9%) и третьей процедуры (до 23,7%) по сравнению с первой (13,1%), соответственно (все $p < 0,05$).

2) Среди изученных характеристик социально-демографического статуса связь с инфекцией СИЭУ установлена для возраста > 57 лет (ОШ 5,26; $p < 0,001$), среднего образования (ОШ 4,43; $p = 0,027$), наличия инвалидности (ОШ 6,33; $p = 0,002$), профессий физического труда (ОШ 4,80; $p < 0,001$), проживания в сельской местности (ОШ 2,64; $p = 0,012$). У больных с НРС после вмешательств, связанных с СИЭУ, возраст > 57 лет стратифицирует риск развития инфекционных осложнений (чувствительность – 65,8%, специфичность – 85,1%; AUC = 0,757; $p = 0,000$).

3) Некоторые биологические маркеры, такие как наличие коморбидности и ее степень, антикоагулянтная терапия, деменция, ИМТ ≥ 30 кг/м² и АГ, имеют большую

корреляцию с развитием инфекции СИЭУ (ориентируясь на ОШ). Показатель ИК Чарльсона более 4 баллов можно рассматривать в качестве маркера развития инфекционных осложнений у больных НРС после выполнения вмешательства, связанного с СИЭУ (чувствительность – 81,6%, специфичность – 88,6%; AUC=0,876; $p=0,000$). Исходно высокий показатель по шкале Чарльсона в 9,36 раза повышал вероятность развития инфекции СИЭУ (95% 3,77-23,23; $p<0,001$) по данным однофакторного анализа.

4) Основными процедурными, постпроцедурными и техническими признаками, повышающими вероятность риска развития инфекции СИЭУ в 2,88-8,6 раза (по показателю ОШ) были: использование более сложных устройств, наличие более 3-х электродов, выполнение ревизии / модернизации, временная ЭКС, две и более процедуры в анамнезе, время операции $>1,5$ часа, послеоперационная гематома и раннее повторное вмешательство. Продолжительность операции $>1,5$ часов является предиктором высокого риска с чувствительностью данного критерия 73,7% при специфичности 77,2% (AUC – 0,769; 95% ДИ 0,681-0,858; $p<0,0001$).

5) Разработана прогностическая модель вероятности риска развития инфекции СИЭУ, если было проведено какое-либо вмешательство, связанное с СИЭУ. В многофакторной модели определены 6 независимых предикторов: принадлежность к работникам физического труда, ИК Чарльсона более 4 баллов, продолжительность процедуры более 1,5 часов, временная электрокардиостимуляция перед операцией, использование систем СРТ и более 3 электродов на момент референсного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования вероятности развития инфекции СИЭУ в течение 5 лет после перенесенного оперативного вмешательства, связанного с СИЭУ, у больных НРС рекомендуется использовать математическую модель оценки суммарного риска инфекционных осложнений, включающую 6 признаков, для обеспечения персонифицированного подхода к ведению пациентов и оптимизации лечения.

2. Рекомендуется тщательно рассмотреть, подтвердить необходимость конкретного типа СИЭУ в процессе совместного с пациентом принятия решения относительно вмешательства, связанного с СИЭУ. У пациентов высокого риска можно рассмотреть вмешательства, связанные с более низким риском инфицирования СИЭУ, такие как применение оболочек с антибиотиками, электрокардиостимуляция без электродов и подкожные КВД.

3. Рекомендуется оценка различных факторов риска инфицирования СИЭУ с целью их минимизации: оптимальное лечение и профилактика осложнений хронических заболеваний,

улучшенный гликемический контроль, прекращение приема антитромбоцитарных препаратов за 10 дней до имплантации, прерывание антикоагулянтной терапии на время процедуры, избегание временной электрокардиостимуляции до процедуры, применение интраоперационных способов снижения риска образования гематомы. Рекомендуется отложить операцию при наличии инфекции или недостаточном гликемическом контроле.

4. У пациентов высокого риска рекомендуется безотлагательное применение строгих мер предоперационной антисептической профилактики и последующее наблюдение за пациентами после имплантации наряду с информированием пациентов о ранних признаках инфекций, что приведет к улучшению как диагностики, так и качества лечения наших пациентов в дополнение к снижению экономического воздействия на систему здравоохранения за счет минимизации инфекционных осложнений.

5. Специфическим пациентам настоятельно рекомендуется оценка когнитивных функций и тщательное наблюдение. Рекомендуется взвесить преимущества и риски имплантации СИЭУ и индивидуализировать ведение этой особой группы населения для проведения безопасной и эффективной имплантации и обязательно соблюдать режим раннего послеоперационного периода (избегать пациентом активных резких движений).

6. Пациенты, подвергающиеся повторным операциям, относятся к группе высокого риска, и всякий раз, когда проводится операция, важно предпринимать соответствующие действия для предотвращения инфекций, в том числе хирургу необходимо внимательно отнестись к выбору типа устройства при планировании имплантируемой антиаритмической терапии, чтобы свести к минимуму риск ранней повторной операции.

7. Предотвращать возможные причины смещения электродов с целью минимизации количества репозиций электрода: тщательно фиксировать электрод в шовной муфте корпуса СИЭУ к фасции грудной мышцы, избегать чрезмерного натяжения электродов при расположении их в ложе СИЭУ, а также создания подвижной избыточной петли электродов в камерах сердца; не создавать «ложе», превышающего диаметр имплантируемого устройства.

8. Стремиться к максимальной продолжительности работы устройства с целью минимизации числа последующих процедур: проводить оценку адекватности навязанного ритма и восприятия спонтанных биоэлектрических сигналов в течение послеоперационного периода, а также при каждом повторном плановом визите; поддерживать низкую амплитуду импульса вплоть до минимально возможного уровня, превышающего двукратно уровень порога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Сообщества и организации

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

РКО – Российское кардиологическое общество

ACC – American College of Cardiology (Американская Коллегия Кардиологов)

ACCF – American College of Cardiology Foundation (Американский колледж Фундаментальной кардиологии)

АНА – American Heart Association (Американская ассоциация сердца)

APHRS – Asia Pacific Heart Rhythm Society (Азиатско-Тихоокеанское Общество Сердечного Ритма)

ECAS – European Cardiac Arrhythmia Society (Европейское Общество Аритмии Сердца)

EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская Ассоциация Сердечного ритма)

ESC – European Society of Cardiology (Европейское Общество Кардиологов, ЕОК)

HRS – Heart Rhythm Society (Общество Сердечного Ритма)

Клинические исследования

BLUISE CONTROL – Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial (Прекращение или продолжение приема кумадина при хирургическом вмешательстве с использованием устройств, рандомизированное контролируемое исследование)

DECODE – Detect long-term complications after ICD replacement (Выявить долгосрочные осложнения после замены КВД)

MADIT – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (Многоцентровое исследование по имплантации автоматических дефибрилляторов)

MADIT II – Multi-center Autonomic Defibrillator Implantation Trial II (Многоцентровое исследование по имплантации автоматических дефибрилляторов II)

MAKE IT CLEAN – Impact of Pocket Revision on the Rate of Infection and Other Complications in Patients Requiring Pocket Manipulation for Generator Replacement and/or Lead Replacement or Revision (Влияние ревизии кармана на частоту инфицирования и других осложнений у пациентов, нуждающихся в манипуляциях с карманом для замены генератора и / или замены свинца или ревизии)

MUSTT – Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (Многоцентровое исследование неустойчивой тахикардии)

PADIT – Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial (Испытание устройств для профилактики аритмии)

REPLACE – Pacemaker or Implantable Cardioverter-Defibrillator Generator Replacements and Upgrade Procedures (Замена и модернизация кардиостимулятора или имплантируемого генератора кардиовертера-дефибриллятора)

WRAP-IT – World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial (Всемирное рандомизированное исследование по профилактике инфекций в оболочках с антибиотиками)

Сокращения

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖА – желудочковые аритмии

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КВД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИЭ – инфекционный эндокардит

КДД ЛЖ – конечное диастолическое давление левого желудочка

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

КСД ЛЖ – конечное систолическое давление левого желудочка

КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

МНО – международное нормализованное отношение

мс – миллисекунда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПЖ — правый желудочек/ правожелудочковый

ПТВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

РЧА — радиочастотная абляция

САД – систолическое артериальное давление

СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа

СИЭУ – сердечно-имплантированное электронное устройство

СРТ-Д – кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии

СРТ-П – электрокардиостимулятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма / электрокардиографический

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография/эхокардиограмма

ЭЭ – эндокардиальный/ые электрод/ы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акынжанова, С. А. Оценка влияния производственных факторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у горнорабочих угольных шахт : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.50 Медицина труда (медицинские науки) / Акынжанова Сауле Акынжановна. – Караганда, 2008. – 20 с.
2. Алхасова, Х. А. Феномен инвалидности и социальная реабилитация инвалидов / Х. А. Алхасова // Взаимодействие науки и общества: проблемы и перспективы : сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2017. – Ч. 4. – С. 14-143.
3. Анализ результатов мониторинга ситуации с оказанием стационарной и амбулаторной медицинской помощи инвалидам Российской Федерации. – Текст : электронный // Всероссийское общество инвалидов : [сайт]. – URL: http://www.voi.ru/monitoring/monitoring/2012_god.html (дата обращения: 23.07.2024).
4. Барина, Г. В. Инвалидность как социальное явление современной России / Г. В. Барина. – Саратов : Наука, 2015. – 189 с.
5. Барина, Г. В. Инвалидность как социальный феномен современного российского общества (социально-философский анализ) : дис. ... д-ра филос. наук / Барина Галина Викторовна. – Москва, 2015. – 488 с.
6. Белокриницкий, Д. В. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов у больных сахарным диабетом до и после лечения на аппарате "Биостатор" / Д. В. Белокриницкий, Г. Г. Мамаева, Н. Н. Гуковская // Пробл. эндокринологии. – 1984. – № 6. – С. 18-22.
7. Бокерия, Л. А. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова // Аналит. вестн. Совета Федерации Федер. Собр. РФ. – 2015. – № 44. – С. 9-18.
8. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020 / А. Ш. Ревшвили, Е. А. Артюхина, М. Г. Глезер [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4448. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4448. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4448> (дата обращения 05.06.2024).
9. Влияние медико-социальных факторов и особенностей медицинской информированности на риск инфекции, ассоциированной с сердечными имплантируемыми электронными устройствами в условиях коморбидности / С. Г. Филиппова, Б. И. Кваша, С. Ю. Сергуладзе [и др.] // Анналы аритмологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 232-249. – DOI: 10.15275/annaritmology.2023.4.4.

10. Гутор, Е. М. Факторы риска развития заболеваний у работников локомотивных брига / Е. М. Гутор, Е. А. Жидкова, К. Г. Гуревич // Мед. труда и пром. экол. – 2022. – Т. 61, № 1. – С. 43-52.
11. Данилов, А. И. Современные особенности инфекционного эндокардита в Российской Федерации / А. И. Данилов, Т. А. Осипенкова, Р. С. Козлов // Лечащий врач. – 2018. – № 11. – С. 54-57.
12. Дифференцированный подход к удалению инфицированных электродов у пациентов с сердечно-имплантированными электронными устройствами. / А. Б. Гамзаев, А. Н. Шаматовский, М. В. Рязанов [и др.]. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-48-56>. – Текст : электронный // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 48-56. – URL: https://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/680.html?SSr=540134b36911ffffff27c__07e70a110b3625-f1a. – Дата публикации: 01.08.2023.
13. Инфекционный эндокардит, вызванный *Cutibacterium avidum*, у пациентки с эндокардиальным электрокардиостимулятором и множественными реакциями лекарственной гиперчувствительности: описание клинического случая / Д. А. Попов, Р. А. Осокина, С. Г. Филиппова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 208-214. – DOI: 10.36488/cmac.2024.2.208-214.
14. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021 / А. А. Демин, Ж. Д. Кобалава, И. И. Скопин [и др.]. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 10. – С. 5233. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5233>. – ISSN 2618-7620 (online).
15. Использование показателей качества жизни населения как интегрального критерия оценки эффективности медико-профилактических программ / В. С. Лучкевич, Г. Н. Мариничева, И. Л. Самодова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 319-324. – DOI: [org/10.47470/0016-9900-2017-96-4-319-324](https://doi.org/10.47470/0016-9900-2017-96-4-319-324).
16. Казмирова, О. В. Перспективы изучения коморбидных состояний в клинической медицине / О. В. Казмирова, М. А. Газалиева // Медицина и экология. – 2017. – Т. 84, № 3. – С. 8-16.
17. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 7-122. – DOI: [org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122).
18. Клинические рекомендации – Артериальная гипертензия у взрослых – 2020-2021-2022 (20.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ. – 105 с. – URL:

- https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2?ysclid=m3r0671eri213225958 (дата обращения: 17.10.2023). – Текст : электронный.
19. Клинические рекомендации – Брадиаритмии и нарушения проводимости – 2020-2021-2022 (03.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. – 80 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/160_1?ysclid=m3r08ci5a744701405 (дата обращения: 14.10.2024). – Текст : электронный.
 20. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. –2015. – Т. 17. № 2. – С. 84-126.
 21. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / ВНОА. – Год утверждения: 2017. – 701 с. – URL: https://vnoa.ru/literature/guidelines/detail.php?ELEMENT_ID=13060 (дата обращения: 04.11.2023). – Текст : электронный.
 22. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, М. В. Архипов [и др.]. – DOI: [org/10.26442/2075082X.2019.1.190179](https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179). – Текст : электронный // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31. – URL: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/576> (дата обращения 17.05.2023). – ISSN 2542-2189 (Online).
 23. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ, Национальная медицинская Ассоциация по изучению сочетанных заболеваний, Профессиональный фонд содействия развитию медицины “Профмедфорум”. / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5-66. – DOI: [org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66).
 24. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022 / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, О. А. Кисляк [и др.] // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 5-22.
 25. Косоногов, К. А. Эндоваскулярная экстракция эндокардиальных электродов механическим способом в лечении пациентов со скомпрометированными эндокардиальными электродами : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия / Косоногов Константин Алексеевич. – Нижний Новгород, 2017. – 22 с.

26. Максимова, Ж. В. Влияние профилактической программы в первичном звене здравоохранения на уровень употребления алкоголя / Ж. В. Максимова, Д. М. Максимов // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 10. – С. 43-48.
27. Методические подходы к оценке персонального профессионального риска здоровью, обусловленного болезнями, связанными с работой, на протяжении всего периода трудовой деятельности / П. З. Шур, Н. В. Зайцева, В. А. Фокин [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 1. – С. 82-89.
28. Мовергоз, С. В. Физиолого-гигиеническая характеристика факторов риска развития артериальной гипертензии у машинистов нефтехимического предприятия / С. В. Мовергоз, Е. В. Булычева, Н. П. Сетко // Оренбургский медицинский вестник. – 2018. – Т. 6, № 4 (24). – С. 31-34.
29. Моисеев, В. С. Эпидемиология и клиническое течение современного инфекционного эндокардита (по данным муниципальной больницы) / В. С. Моисеев, Е. О. Котова, Ю. Л. Караулова // Клин. фармакол. тер. – 2014. – Т. 23, № 3. – С. 62-66.
30. Новиков, А. В. Показания и клинические результаты различных методик удаления эндокардиальной системы электродов / А. В. Новиков, С. Ю. Сергуладзе. – DOI: 10.24022/1810-0694-2019-20-11-12-895-903. – Текст : электронный // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2019. – Т. 20, № 11-12. – С. 895-903. – URL: https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=21725&ID=245408#myModal. – Дата публикации: 08.10.2019.
31. Подоляк, Д. Г. Современные подходы к трансвенозной экстракции электродов / Д. Г. Подоляк, А. Ю. Кипренский, С. А. Миронович // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 4012. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4012.
32. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ / Ю. А. Баланова, А. В. Концевая, С. А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 5. – С. 42-52.
33. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа / И. Е. Чазова, М. В. Шестакова, Ю. В. Жернакова [и др.]. – DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051. – Текст : электронный // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 7-45. – URL: <https://www.gipertonik.ru/recommendations-russian-medical-society> (дата обращения 05.11.2023).
34. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Доклад комитета по номенклатуре и стандартам и рабочей группы по количественной оценке

- камер сердца Американского эхокардиографического общества при сотрудничестве с комитетом по эхокардиографии Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциацией сердца и Европейской эхокардиографической ассоциацией, частью Европейского кардиологического общества. Перевод с англ. языка и публикация произведены с согласия Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества. Под ред. д.м.н, проф. Ю. А. Васюка. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 3, № 95. – С. 1-27. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?edn=ptvihj> (дата обращения 05.11.2023). – ISSN: 2618-7620 (online).
35. Сбережение здоровья работающих и предиктивно-превентивно-персонифицированная медицина / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко, Л. П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 6 – С. 7-12.
 36. Сваровская, А. В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19 / А. В. Сваровская, А. О. Шабельский, А. В. Левшин // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 26-31.
 37. Севостьянова, Е. В. Системные механизмы формирования коморбидности у пациентов с соматической патологией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук 3.3.3. / Севостьянова Евгения Викторовна [Место защиты: ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Диссовет 24.1.242.01 (Д 001.048.01)]. – Новосибирск, 2023. – 48 с.
 38. Сердечно-сосудистая хирургия - 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Е. Б. Милюевская, В. В. Прянишников, И. А. Юрлов. – М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России. – 2021. – 294 с.
 39. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы / Е. В. Шляхто, Н. Э. Звартау, С. В. Виллевальде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11. – С. 69-82.
 40. Современная стратегия комплексного лечения электрод-индуцированного инфекционного эндокардита / М. В. Рязанов, А. П. Медведев, Д. Д. Жильцов [и др.] // Анналы аритмологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 64-70. – DOI: <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2019.2.1>.
 41. Технологии персонального мониторинга и оптимизации условий труда работников «шумовых профессий» / В. Н. Зинкин, С. П. Драган, В. И. Солнцев [и др.]. – Текст : электронный // Безопасность жизнедеятельности: вызовы и угрозы современности, наука, образование, практика: материалы V Межрегион. научн.-практ. конф. с

- международным участием. – 2015. – С. 344-348. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25377886> (дата обращения 05.06.2024.).
42. Филиппова, С. Г. Профилактика инфекций, связанных с сердечными имплантируемыми электронными устройствами: акцент на факторы риска и последние технологические достижения / С. Г. Филиппова, С. Ю. Сергуладзе // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 1, № 66. – С. 1-19. – DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-1-10-19
 43. Формирование групп риска населения по уровню гигиенической информированности и мотивированности к здоровьесберегающему поведению / А. В. Зелионко, В. С. Лучкевич, В. Н. Филатов, И.А. Мишкич // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 313-319.
 44. Худайнетова, Л. А. Взаимосвязь индекса коморбидности Charlson и количества повторных госпитализаций у коморбидных пациентов кардиологического профиля / Л. А. Худайнетова, Л. П. Ефимова, М. Н. Мирзалиева. – DOI: 10.34822/2304-9448-2022-2-14-21. – Текст : электронный // Вестник СурГУ. Медицина. – 2022. – № 2 (52). – С. 14-21. – URL: <https://www.surgumed.ru/jour/article/download/531/413> (дата обращения 09.09.2023).
 45. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008 / A. J. Greenspon, J. D. Patel, E. Lau [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58, № 10. – P. 1001-6.
 46. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) / G. Habib, P. Lancellotti, M. J. Antunes [et al.] // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36, № 44. – P. 3075-3128. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
 47. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction / F. M. Kusumoto, M. H. Schoenfeld, B. L. Wilkoff [et al.] // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, № 12. – P. e503-e551. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.09.001
 48. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // J Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-83. – DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 49. Ajibawo, T. Impact of comorbidity burden on cardiac implantable electronic devices outcomes / T. Ajibawo, O. Okunowo, A. Okunade. – DOI: 10.1177/11795468221108212. – Text : electronic // Clin Med Insights Cardiol. – 2022. – Vol. 16. – P. 1-9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35783108/> (access date: 06.07.2024).

50. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection / K. G. Tarakji, S. Mittal, C. Kennergren [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380, № 20. – P. 1895-1905. – DOI: 10.1056/NEJMoa1901111.
51. Assessment of association between venous occlusion and infection of cardiac implantable electronic devices / A. Keyser, C. Jungbauer, J. Rennert [et al.]. – DOI: 10.1177/00033197211038376. – Text : electronic // *Angiology.* – 2022. – Vol. 73, № 3. – P. 252-259. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8873966>. – Date of publication: 06.08.2021.
52. Bundled preparation of skin antisepsis decreases the risk of cardiac implantable electronic device-related infection / H. C. Chen, M. C. Chen, Y. L. Chen [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 858-67. – DOI: 10.1093/europace/euv139.
53. Burekovic, A. Poorly regulated blood glucose in diabetic patients-predictor of acute infections / A. Burekovic, A. Dizdarevic-Bostandzic, A. Godinjak // *Med Arch.* – 2014. – Vol. 68, № 3. – P. 163-6. – DOI: 10.5455/medarh.2014.68.163-166.
54. Cardiac implantable electronic device (CIED) infections are expensive and associated with prolonged hospitalisation: UK Retrospective Observational Study / F. Ahmed, C. Fullwood, M. Zaman [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P.e0206611. – DOI: 10.1371/journal.pone.0206611.
55. Cardiac implantable electronic device infections: incidence, risk factors, and the effect of the AigisRx antibacterial envelope / S. Mittal, R. E. Shaw, K. Michel [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 595-601. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.12.013.
56. Cardiac implantable electronic device infections: Who is at greatest risk? / P. S. Joy, G. Kumar, J. E. Poole [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 839-845. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.019.
57. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry / D. Z. Uslan, M. J. Gleva, D. K. Warren [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 81-7. – DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03257.x.
58. Charlson Comorbidity Index: a critical review of clinimetric properties / M. E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi, C. Patierno // *Psychother Psychosom.* – 2022. – Vol. 91, № 1. – P. 8-35. – DOI: 10.1159/000521288.
59. CKD-EPI Creatinine Equation (2021) / National Kidney Foundation : [website]. – URL: <https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2021> (access date: 07.05.2024). – Text : electronic.

60. Clinical presentation and outcomes of cardiovascular implantable electronic device infections in hemodialysis patients / L. Hickson, J. Gooden, K. Le [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 104-10. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.018.
61. Clinical presentation of CIED infection following initial implant versus reoperation for generator change or lead addition / M. W. Harper, D. Z. Uslan, A. J. Greenspon [et al.] // *Open Heart.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. e000681. – DOI: 10.1136/openhrt-2017-000681.
62. Clinically significant pocket hematoma increases long-term risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study / V. Essebag, A. Verma, J. S. Healey [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.009. – Text: electronic // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67, № 11. – P. 1300-8. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971600231X?via%3Dihub>. – Date of publication: 22.03.2016.
63. Comparison of mortality in women versus men with infections involving cardiovascular implantable electronic device / M. R. Sohail, C. A. Henrikson, M. J. Braid-Forbes [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 112, № 9. – P. 1403-9. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.06.031.
64. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark / R. E. Kirkfeldt, J. B. Johansen, E. A. Nohr [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 18. – P. 1186-94. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehf511/.
65. Complications of cardiac implantable electronic device placement in public and private hospitals / A. N. Ganesan, K. Moore, D. Horton [et al.] // *Intern Med J.* – 2020. – Vol. 50, № 10. – P. 1207-1216. – DOI: 10.1111/imj.14704.
66. Contemporary management of and outcomes from cardiac device related infections / R. Margey, H. McCann, G. Blake [et al.] // *Europace.* – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 64-70. – DOI: 10.1093/europace/eup362.
67. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2) / D. H. Birnie, J. S. Healey, G. A. Wells [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 44. – P. 3973-3979. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy413.
68. Cost-effectiveness of dual-chamber pacemaker therapy: does single lead VDD pacing reduce treatment costs of atrioventricular block? / U. K. Wiegand, J. Potratz, F. Bode [et al.] // *Eur Heart J.* – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 174-80. – DOI: 10.1053/euhj.2000.2126.
69. Daubaraitė, A. Anticoagulant therapy during cardiovascular implantable electronic device procedures / A. Daubaraitė, G. Marinskis, G. Račkauskas // *Postepy Kardiol Interwencyjne.* – 2023. – Vol. 19, № 2. – P. 99-112. – DOI: 10.5114/aic.2023.129207.

70. Device infection in patients undergoing pacemaker or defibrillator surgery: risk stratification using the PADIT score / J. de Heide, M. van der Graaf, M. J. Holl [et al.]. – DOI: 10.1007/s10840-024-01759-1. – Text: electronic // J Interv Card Electrophysiol. –2024. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10840-024-01759-1>. – Epub 30.01.2024. Epub ahead of print (access date: 01.02.2024).
71. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices / J. D. Chua, B. L. Wilkoff, I. Lee [et al.] // Ann Intern Med. – 2000. – Vol.133, № 8. – P. 604-8. – DOI: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00011.
72. Disability and health / World Health Organization : [website]. – URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health> (access date: 07.05.2024). – Text : electronic.
73. Dong, C. H. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis / C. H. Dong, Z. M. Wang, S. Y. Chen // Clin Biochem. – 2018. – № 52. – P. 131-136. – DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.008.
74. Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems / R. K. Aggarwal, D. T. Connelly, S. G. Ray [et al.]. – Text visual // Br Heart J. – 1995. – Vol. 73, № 6. – P: 571-5.
75. Effect of direct oral anticoagulants, warfarin, and antiplatelet agents on risk of device pocket hematoma: combined analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2 / V. Essebag, J. S. Healey, J. Joza [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007545. – Text: electronic // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2019. – Vol. 12, № 10. – P. e007545. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.119.007545>. – Date of publication: 15.10.2019.
76. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes / S. J. Connolly, C R. Kerr, M. Gent [et al.] // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 342, № 19. – P. 1385-91. – DOI: 10.1056/NEJM200005113421902.
77. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial / J. C. de Oliveira, M. Martinelli, S. A. Nishioka [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCEP.108.795906. – Text: electronic // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 29-34. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808441/>. – Date of publication: 01.02.2009.
78. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral

- Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis / Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss [et al.] // *Cardiovasc Res.* –2021. – Vol. 117, № 1. – P. 29-42. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa085.
79. Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections in the United States: A population-based cohort study / E. Rennert-May, D. Chew, S. Lu [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 1125-1131. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.02.012.
 80. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / C. Blomström-Lundqvist, V. Traykov, P. A. Erba [et al.]. – DOI: 10.1093/europace/euz246. – Text : electronic // *Europace.* – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 515-549. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702000/> (access date: 15.09.2024).
 81. Gallo, G. Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications / G. Gallo, M. Volpe, C. Savoia. – DOI: 10.3389/fmed.2021.798958. – Text: electronic // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – № 8. – P. 798958. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.798958/full>. – Date of publication: 20.01.2022.
 82. Gill, J. S. Risk of cardiac pacemaker pocket infection in a tertiary care hospital / J. S. Gill, N. Singh, S. P. Khanna // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 185-188. – DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_190_16.
 83. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis / M. H. Murad, J. A. Coburn, F. Coto-Yglesias [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 49-58. – DOI: 10.1210/jc.2011-2100.
 84. Impact of glucose management team on outcomes of hospitalizaron in patients with type 2 diabetes admitted to the medical service / Y. J. Wang, S. Seggelke, R. M. Hawkins [et al.] // *Endocr Pract.* – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 1401-1405. – DOI: 10.4158/EP161414.OR.
 85. Impact of haematoma after pacemaker and CRT device implantation on hospitalization costs, length of stay, and mortality: a population-based study / A. R. Sridhar, V. Yarlagaadda, M. R. Yeruva [et al.] // *Europace.* – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 1548-54. – DOI: 10.1093/europace/euv075.
 86. IMpact of pocKet rEvision on the rate of InfecTion and other CompLications in patients rEquiring pocket mAnipulation for generator replacement and/or lead replacement or revisioN

- (MAKE IT CLEAN): A prospective randomized study / D. Lakkireddy, J. Pillarisetti [et al.] // Heart Rhythm. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 950-6. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.035.
87. Impact of timing of transvenous lead removal on outcomes in infected cardiac implantable electronic devices / J. Z. Lee, M. Majmundar, A. Kumar [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.12.023. – Text : electronic // Heart Rhythm. – 2022. – Vol. 19, № 5. – P. 768-775. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34968739/>. – Date of publication: 27.12.2021.
 88. Implant rates of cardiac implantable electrical devices in Europe: A systematic literature review / C. Valzania, A. Torbica, R. Tarricone [et al.] // Health Policy. – 2016. – Vol. 120, № 1. – P. 1-15. – DOI: 10.1016/j.healthpol.2015.11.001.
 89. Implantable electrophysiologic cardiac device infections: a risk factor analysis / D. Raad, J. Irani, E. G. Akl [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2012. – Vol. 31, № 11. – P. 3015-21. – DOI: 10.1007/s10096-012-1655-1.
 90. Implantation success and infection in cardiovascular implantable electronic device procedures utilizing an antibacterial envelope / H. Bloom, L. Constantin, D. Dan [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 133-42. – DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02931.x.
 91. Incidence and costs of cardiac device infections: retrospective analysis using German health claims data / S. Ludwig, C. Theis, B. Brown [et al.] // J Comp Eff Res. – 2018. – Vol. 7, № 5. – P. 483-492. – DOI: 10.2217/ce-2017-0080.
 92. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982-2018) / T. Olsen, O. D. Jørgensen, J. C. Nielsen [et al.] // Eur Heart J. – 2019. – Vol. 40, № 23. – P. 1862-1869. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz316.
 93. Incidence, treatment intensity, and incremental annual expenditures for patients experiencing a cardiac implantable electronic device infection: evidence from a large us payer database 1-year post implantation / M. R. Sohail, E. L. Eby, M. P. Ryan [et al.] // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2016. – Vol. 9, № 8. – P. e003929. – DOI: 10.1161/CIRCEP.116.003929.
 94. Increased long-term mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections / M. R. Sohail, C. A. Henrikson, M. Jo Braid-Forbes [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2015. – Vol. 38, № 2. – P. 231-9. – DOI: 10.1111/pace.12518.
 95. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients / J. B. Johansen, O. D. Jørgensen, M. Møller [et al.] // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 991-8. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehq497.

96. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study / N. Clémenty, P. L. Carion, L. Léotoing [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, № 12. – P. 1974-1980. – DOI: 10.1093/europace/eux387.
97. Infections associated with cardiac electronic implantable devices: economic perspectives and impact of the TYRX™ antibacterial envelope / G. Boriani, M. Vitolo, D. J. Wright [et al.]. – DOI: 10.1093/europace/euab126. – Text : electronic // *Europace*. – 2021. – Vol. 23 (23 Suppl 4). – iv33-iv44. – URL: https://academic.oup.com/europace/article/23/Supplement_4/iv33/6308158?login=true (access date: 05.10.2024).
98. Infections of implantable cardiac rhythm devices: predisposing factors and outcome / E. G. Ipek, U. Guray, B. Demirkan [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2012. – Vol. 67, № 3. – P. 303-310.
99. Infective endocarditis and risk of death after cardiac implantable electronic device implantation: a nationwide cohort study / C. Özcan, J. Raunsø, M. Lamberts [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 1007-1014. – DOI: 10.1093/europace/euw40.
100. Infective endocarditis in patients with cardiac implantable electronic devices: impact of comorbidities on outcome / I. Diemberger, S. Lorenzetti, M. Vitolo [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2019. – Vol. 66. – P. e9-e10. – DOI: 10.1016/j.ejim.2019.06.015.
101. Investigating regional variation of cardiac implantable electrical device implant rates in european healthcare systems: what drives differences? / A. Torbica, H. Banks, C. Valzania [et al.] // *Health Econ*. – 2017. – Vol. 26, Suppl 1. – P. 30-45. – DOI: 10.1002/hec.3470. PMID: 28139088.
102. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / Arif Khwaja // *Nephron Clin Pract*. – 2012. – Vol. 120, № 4. – P.179-84. – DOI: 10.1159/000339789.
103. Levey, A. S. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions / A. S. Levey, L. A. Stevens // *Am J Kidney Dis*. – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 622-7. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
104. Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database / M. Landolina, M. Gasparini, M. Lunati [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, № 22. – P. 2526-35. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015024.
105. Low occurrence of infections and death in a real-world cohort of patients with cardiac implantable electronic devices / J. F. Imberti, D. A. Mei, R. Fontanesi [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm12072599. – Text: electronic // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12, № 7. – P. 2599. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/7/2599>. – Date of publication: 30.03.2023.

106. Meta-analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation / M. L. Bernard, M. Shotwell, P. J. Nietert, M. R. Gold // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 468-74.
107. Mortality after cardioverter-defibrillator replacement: Results of the DECODE survival score index / M. Zoni-Berisso, C. Martignani, E. Ammendola [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.11.024. – Text : electronic // *Heart Rhythm.* – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 411-418. URL: [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(20\)31128-0/](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(20)31128-0/). – Date of publication: 27.11.2020.
108. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections / M. R. Sohail, C. A. Henrikson, M. J. Braid-Forbes [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2011. – Vol. 171, № 20. – P. 1821-8. – DOI: 10.1001/archinternmed.2011.441.
109. Mortality and costs of cardiac implantable electronic device (CIED) infections according to the therapeutic approach: a single-center cohort study / E. Gutiérrez-Carretero, E. Arana-Rueda, A. Ortiz-Carrellán [et al.]. – Text: electronic // *Microorganisms.* – 2024. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/3/537>. – Epub 07.03.2024. Epub ahead of print (access date: 16.03.2024).
110. Mortality of heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: identification of predictors / R. Bai, L. Di Biase, C. Elayi [et al.]. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19, № 12. – P. 1259-65.
111. New insights into predictors of cardiac implantable electronic device infection / H. Sadeghi, A. Alizadehdiz, A. Fazelifar [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 128-135. – DOI: 10.14503/THIJ-17-6300.
112. Nrf2 pathway and oxidative stress as a common target for treatment of diabetes and its comorbidities / M. Yi, L. Cisneros Cruz, E. J. Cho [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms25020821. – Text : electronic // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. 821. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/2/821>. – Date of publication: 09.01.2024.
113. Obesity – a risk factor for postoperative complications in general surgery? / E. K. Tjeertes, S. E. Hoeks, S. B. Beks [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2015. – № 15. – P. 112. – DOI: 10.1186/s12871-015-0096-7.
114. Oh, T. K. History of anemia and long-term mortality due to infection: a cohort study with 12 years follow-up in South Korea / T. K. Oh, K. H. Song, I. A. Song // *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 674. – DOI: 10.1186/s12879-021-06377-0.
115. Outcome and microbiological findings of patients with cardiac implantable electronic device infection / L. C. Schipmann, V. Moeller, J. Krimnitz [et al.]. – DOI: 10.1007/s00380-024-02380-y. – Text : electronic // *Heart Vessels.* – 2024. – URL:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00380-024-02380-y>. – Date of publication: 21.03.2024.

116. Outcomes 1 year after implantable cardioverter-defibrillator lead abandonment versus explantation for unused or malfunctioning leads: a report from the National Cardiovascular Data Registry / E. P. Zeitler, Y. Wang, K. Dharmarajan [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016. – Vol. 9, № 7. – P. e003953. – DOI: 10.1161/CIRCEP.116.003953.
117. Outcomes associated with extraction versus capping and abandoning pacing and defibrillator leads / S. D. Pokorney, X. Mi, R. K. Lewis [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 15. – P. 1387-1395. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027636.
118. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation / D. H. Birnie, J. S. Healey, G. A. Wells [et al.] // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 368, № 22. – P. 2084-93.
119. Patients' perspectives regarding generator exchanges of implantable cardioverter defibrillators / S. C. Montembeau, F. M. Merchant, C. Speight [et al.]. – Text : electronic // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2023. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009827>. – Epub 26.07.2023. Epub ahead of print (access date: 13.08.2023).
120. Periprocedural complications of cardiac implantable electronic device implantation in very elderly patients with cognitive impairment: A prospective study / F. Guan, J. Peng, S. Hou [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.00000000000027837. – Text: electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, № 46. – P. e27837. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/11190/periprocedural_complications_of_cardiac.44.aspx. – Date of publication: 19.11.2021.
121. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infections: seven years of diagnostic and therapeutic experience of a single center / M. Cengiz, S. Okutucu, S. Ascioğlu [et al.] // *Clin Cardiol*. – 2010. – Vol. 33, № 7. – P. 406-11. – DOI: 10.1002/clc.20765.
122. Polyzos, K. A. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis / K. A. Polyzos, A. A. Konstantelias, M. E. Falagas // *Europace*. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 767-77. – DOI: 10.1093/europace/euv053.
123. Postimplantation pocket hematoma increases risk of cardiac implantable electronic device infection: A meta-analysis / J. Kewcharoen, C. Kanitsoraphan, S. Thangjui [et al.]. – DOI: 10.1002/joa3.12516. – Text : electronic // *J Arrhythm*. – 2021. – Vol. 37, № 3. – P. 635-644. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/joa3.12516>. – Date of publication: 13.03.2021.

124. Postoperative antibiotic prophylaxis in the prevention of cardiac implantable electronic device infection / S. Madadi, M. Kafi, J. Kheirkhah [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. 161-165. – DOI: 10.1111/pace.13592.
125. Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial: The PADIT Trial / A. D. Krahn, Y. Longtin, F. Philippon [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, № 24. – P. 3098-3109. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.068.
126. Proposal for a novel score to determine the risk of cardiac implantable electronic device infection / J. Calderón-Parra, E. Sánchez-Chica, Á. Asensio-Vegas [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2019. – Vol. 72, № 10. – P. 806-812. – DOI: 10.1016/j.rec.2018.09.003.
127. Rate of permanent cardiac implantable electronic device infections after active fixation temporary transvenous pacing: A nationwide Danish cohort study / M. Frausing, J. Nielsen, J. Johansen // *Heart Rhythm O2.* – 2021. – Nov 18. – Vol. 3, № 1. – P. 50-56. – DOI: 10.1016/j.hroo.2021.11.008.
128. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy / P. Palmisano, M. Accogli, M. Zaccaria [et al.] // *Europace.* – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 531-40. – DOI: 10.1093/europace/eus337.
129. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry / J. M. Prutkin, M. R. Reynolds, H. Bao [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130, № 13. – P. 1037-43. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009081.
130. Real-world costs of transvenous lead extraction: the challenge for reimbursement / C. Brough, A. Rao, A. R. Haycox [et al.] // *Europace.* – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 290-297. – DOI: 10.1093/europace/euy291.
131. Real-world effectiveness of infection prevention interventions for reducing procedure-related cardiac device infections: Insights from the veterans affairs clinical assessment reporting and tracking program / A. Asundi, M. Stanislawski, P. Mehta [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 855-862. – DOI: 10.1017/ice.2019.127.
132. Real-world evidence on the association between cardiac implantable electronic device infection and all-cause mortality / M. Shawon, O. Sotade, M. Hill [et al.] // *Europace.* – 2023. – Vol. 25, № 9. – P. euad274. – DOI: 10.1093/europace/euad274.
133. Reimplantation and repeat infection after cardiac-implantable electronic device infections: experience from the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort) Database / T. A. Boyle, D. Z. Uslan, J. M. Prutkin [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. e004822. – DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004822.

134. Remote monitoring in patients with heart failure with cardiac implantable electronic devices: a systematic review and meta-analysis / M. J. McGee, M. Ray, S. C. Brienesse [et al.]. – DOI: 10.1136/openhrt-2022-002096. – Text : electronic // Open Heart. 2022. – Vol. 9, № 2. – P. e002096. – URL: <https://openheart.bmj.com/content/9/2/e002096>. – Date of publication: 28.11.2022.
135. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery / H. Bloom, B. Heeke, A. Leon [et al.] // J. Pacing Clin Electrophysiol. – 2006 – Vol. 29, № 2. – P. 142-5. – DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00307.x.
136. Retrospective study of post-operative infections in implantable cardiac devices in a cardiac tertiary care center / A. Atig Modi, Y. I. Alhamad, F. S. Alanizi [et al.]. – DOI: 10.5144/0256-4947.2022.58. – Text : electronic // Ann Saudi Med. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. 58-63. – URL: <https://www.annsaudimed.net/doi/10.5144/0256-4947.2022.58>. – Date of publication: 03.02.2022.
137. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry / J. C. Lekkerkerker, C. van Nieuwkoop, S. A. Trines [et al.] // Heart. – 2009. – Vol. 95, № 9. – P. 715-20. – DOI: 10.1136/hrt.2008.151985.
138. Risk factors associated with early- versus late-onset implantable cardioverter-defibrillator infections / M. R. Sohail, S. Hussain, K. Y. Le [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 171-83.
139. Risk factors associated with higher mortality in patients with cardiac implantable electronic device infection / M. Kalot, R. Bahuva, R. Pandey [et al.]. – DOI: 10.1111/jce.15817. – Text: electronic // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2023. – Vol. 34, № 3. – P. 738-747. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jce.15817>. – Date of publication: 19.01.2023.
140. Risk factors for 1-year mortality among patients with cardiac implantable electronic device infection undergoing transvenous lead extraction: the impact of the infection type and the presence of vegetation on survival / K. G. Tarakji, O. M. Wazni, S. Harb [et al.] // Europace. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 1490-5. – DOI: 10.1093/europace/euu147.
141. Risk factors for cardiac implantable electronic device infections: a nationwide Danish study / T. Olsen, O. D. Jørgensen, J. C. Nielsen [et al.] // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43, № 47. – P. 4946-4956. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac576.
142. Risk factors for CIED infection after secondary procedures: insights from the WRAP-IT Trial / K. G. Tarakji, A. D. Krahn, J. E. Poole [et al.] // JACC Clin Electrophysiol. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 101-111. – DOI: 10.1016/j.jacep.2021.08.009.

143. Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients / B. Hercé, P. Nazeyrollas, F. Lesaffre [et al.] // *Europace*. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 66-70.
144. Risk factors for infections involving cardiac implanted electronic devices / D. H. Birnie, J. Wang, M. Alings [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.060. – Text : electronic // *J Am Coll Cardiol*. – 2019. – Vol. 74, № 23. – P. 2845-2854. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719379331?via%3Dihub> (access date: 15.08.2024).
145. Risk factors for mortality in cardiac implantable electronic device (CIED) infections: a systematic review and meta-analysis / J. N. Ngiam, T. S. Liong, M. Y. Sim [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm11113063. – Text : electronic // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 3063. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/11/3063>. – Date of publication: 29.05.2022.
146. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study / D. Klug, M. Balde, D. Pavin [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, № 12. – P. 1349-55.
147. Risk of cardiac implantable electronic device infection after early versus delayed lead repositioning / N. Schwartz, A. Haidary, R. Wakili [et al.]. – DOI: 10.3390/jcdd11040117. – Text : electronic // *J Cardiovasc Dev Dis*. – 2024 – URL: <https://www.mdpi.com/2308-3425/11/4/117>. – Date of publication: 09.04.2024.
148. Riva, N. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation / N. Riva, M. P. Donadini, W. Ageno // *Thromb Haemost*. – 2015. – Vol. 113, № 6. – P. 1176-83. – DOI: 10.1160/TH14-06-0563.
149. Seventeen-year trend (2001-2017) in pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator utilization based on hospital discharge database data: An analysis by age groups / M. Zecchin, M. Torre, E. Carrani [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2021. – Vol. 84. – P. 38-45. – DOI: 10.1016/j.ejim.2020.09.003.
150. Severe anaemia, iron deficiency, and susceptibility to invasive bacterial infections / K. Abuga, M. Nairz, C. A. MacLennan, S. H. Atkinson. – DOI: 10.12688/wellcomeopenres.18829.1. – Text : electronic // *Wellcome Open Res*. – 2023. – Vol. 8. – P. 48. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10439361/> (access date: 15.05.2024).
151. Spanish Pacemaker Registry. 14th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Pacing (2016) / Ó. Cano Pérez, M. Pombo Jiménez, M. L. Fidalgo Andrés [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2017. – Vol. 70, № 12. – P. 1083-1097. – DOI: 10.1016/j.rec.2017.08.017.

152. Strategies to prevent cardiac implantable electronic device infection / T. Barbar, R. Patel, G. Thomas, J. W. Cheung // *J Innov Card Rhythm Manag.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 3949-3956. – DOI: 10.19102/icrm.2020.110102.
153. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update / M. S. Calderwood, D. J. Anderson, D. W. Bratzler [et al.]. – DOI: 10.1017/ice.2023.67. – Text : electronic // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2023. – Vol. 44, № 5. – P. 695-720. – URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/strategies-to-prevent-surgical-site-infections-in-acutecare-hospitals-2022-update/2F824B9ADD6066B29F89C8A2A127A9DC>. – Date of publication: 04.05.2023.
154. The association between glycaemic control during hospitalization and risk of adverse events: a retrospective cohort study / L. Deng, W. Aibibula, Z. Talat [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2021. – Vol. 4, № 3. – P. e00268. – DOI: 10.1002/edm2.268.
155. The burden and risk factors for infection of transvenous cardiovascular implantable electronic device: a Nationwide Cohort Study / P. S. Yang, J. Jeong, S. J. You [et al.] // *Korean Circ J.* – 2019. – Vol. 49, № 8. – P. 742-752. – DOI: 10.4070/kcj.2018.0361.
156. The Charlson Comorbidity Index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs / M. E. Charlson, M. T. Wells, R. Ullman [et al.] // *PloS One.* – 2014. – Vol. 9, Is. 12. – P. e112479.
157. The impact of changing antiseptic skin preparation agent used for cardiac implantable electronic device (CIED) procedures on the risk of infection / M. Qintar, O. Zardkoohi, M. Hammadah [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 38, № 2. – P. 240-6. – DOI: 10.1111/pace.12514.
158. The optimization of guideline-directed medical therapy during hospitalization among patients with heart failure with reduced ejection fraction in daily clinical practice / F. Bánfi-Bacsárdi, B. Muk, D. Pilecky [et al.]. – DOI: 10.1159/000528505. – Text : electronic // *Cardiology.* – 2023. – Vol. 148, № 1. – P. 27-37. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36470212/> (access date: 07.09.2024).
159. The predictors and economic burden of early-, mid- and late-onset cardiac implantable electronic device infections: a retrospective cohort study in Ontario, Canada / N. Daneman, E. Homenauth, R. Saskin [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 255.e1-255.e6. – DOI: 10.1016/j.cmi.2019.02.009.
160. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries / S. M. Al-Khatib, F. L. Lucas, J. G. Jollis, D. J. Malenka, D. E. Wennberg // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, № 8. – P. 1536-40.

161. The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention (WRAP-IT) trial: Long-term follow-up / S. Mittal, B. L. Wilkoff, C. Kennergren [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 1115-1122. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.02.011.
162. Timing of the most recent device procedure influences the clinical outcome of lead-associated endocarditis results of the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort) / A. J. Greenspon, J. M. Prutkin, M. R. Sohail [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 59, № 7. – P. 681-7. – DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.011.
163. Treatment and prevention of cardiovascular implantable electronic device (CIED) infections / P. Phillips, A. D. Krahn, J. G. Andrade [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cjco.2022.07.010. – Text : electronic // *CJC Open*. – 2022. – Vol. 4, № 11. – P. 946-958. – URL: [https://www.cjopen.ca/article/S2589-790X\(22\)00138-X/fulltext](https://www.cjopen.ca/article/S2589-790X(22)00138-X/fulltext). – Date of publication: 10.08.2022.
164. Treatment patterns, costs, and mortality among Medicare beneficiaries with CIED infection / A. J. Greenspon, E. L. Eby, A. A. Petrilla, M. R. Sohail // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2018. – Vol. 41, № 5. – P. 495-503. – DOI: 10.1111/pace.13300.
165. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States / D. M. Charytan, A. R. Patrick, J. Liu [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2011. – Vol. 58 (3). – P. 409-17. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.03.026.
166. Trends of cardiovascular implantable electronic device infection in 3 decades: a population-based study / M. Dai, C. Cai, V. Vaibhav [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol*. – 2019. – Vol. 5, № 9. – P. 1071-1080. – DOI: 10.1016/j.jacep.2019.06.016.
167. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2024). World Population Prospects 2024: Ten Key Messages : [website]. – URL: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2024_Key-Messages.pdf (access date: 22.07.2024). – Text : electronic.
168. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association / L. M. Baddour, A. E. Epstein, C. C. Erickson [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 3. – P. 458-77. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665.
169. Vacuum-Implemented removal of lead vegetations in cardiac device-related infective endocarditis / V. Tarzia, M. Ponzoni, G. Evangelista [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm11154600. – Text : electronic // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 15. – P. 4600. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/15/4600>. – Date of publication: 07.08.2022.

170. Voigt, A. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003 / A. Voigt, A. Shalaby, S. Saba // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 590-1. – DOI:10.1016/j.jacc.2006.05.016.
171. WHO: Body mass index among adults : [website]. – URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/bmi-among-adults> (access date: 21.04.2023). – Text : electronic.

Приложение А. КОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ

Коды заболеваний согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)

I44 Предсердно-желудочковая [атриовентрикулярная] блокада и блокада левой ножки пучка [Гиса]

- I44.0 — Предсердно-желудочковая блокада первой степени
- I44.1 — Предсердно-желудочковая блокада второй степени
- I44.2 — Предсердно-желудочковая блокада полная
- I44.3 — Другая и не уточненная предсердно-желудочковая блокада
- I44.4 — Блокада передней ветви левой ножки пучка
- I44.5 — Блокада задней ветви левой ножки пучка
- I44.6 — Другие и не уточненные блокады пучка
- I44.7 — Блокада левой ножки пучка не уточненная

I45 Другие нарушения проводимости

- I45.0 — Блокада правой ножки пучка
- I45.1 — Другая и не уточненная блокада правой ножки пучка
- I45.2 — Двухпучковая блокада
- I45.3 — Трехпучковая блокада
- I45.4 — Неспецифическая внутрижелудочковая блокада
- I45.5 — Другая уточненная блокада сердца
- I45.8 — Другие уточненные нарушения проводимости
- I45.9 — Нарушение проводимости не уточненное

I46 Остановка сердца

- I46.0 — Остановка сердца с успешным восстановлением сердечной деятельности
- I46.1 — Внезапная сердечная смерть, так описанная
- I46.9 — Остановка сердца не уточненная
- I49.5 — Синдром слабости синусового узла

I47 Пароксизмальная тахикардия

- I47.0 — Возвратная желудочковая аритмия
- I47.2 — Желудочковая тахикардия
- I47.9 — Пароксизмальная тахикардия не уточненная

I49 Другие нарушения сердечного ритма

- I49.0 — Фибрилляция и трепетание желудочков

- I49.3 — Преждевременная деполяризация желудочков
- I49.4 — Другая и неуточненная деполяризация
- I49.8 — Другие уточненные нарушения сердечного ритма
- I49.9 — Нарушение сердечного ритма неуточненное

Коды медицинских услуг

A16 Тип - оперативное лечение

A16.10 Тип - оперативное лечение. Раздел - Сердце и перикард

A16.10.014 Имплантация кардиостимулятора (Выбранный код из номенклатуры мед. услуг)

Подразделы:

A16.10.014.001 Имплантация однокамерного кардиовертера дефибриллятора

A16.10.014.002 Имплантация однокамерного электрокардиостимулятора

A16.10.014.003 Имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора

A16.10.014.004 Имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора (ресинхронизирующая терапия)

A16.10.014.005 Имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора с функцией дефибриллятора

A16.10.014.006 Имплантация эпикардальной системы для электрокардиостимуляции

A16.10.014.007 Имплантация двухкамерного кардиовертера дефибриллятора

A16.10.014.008 Установка временного однокамерного не частотно-адаптивного электрокардиостимулятора

A16.10.014.009 Установка временного двухкамерного не частотно-адаптивного электрокардиостимулятора

Приложение Б. МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КРИТЕРИИ ДЮКА 2015 ЕОК

Большие критерии
1. Положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность или иммунохимическое исследование сыворотки на выявление антител: а) типичные микроорганизмы, входящие в число этиологических факторов ИЭ, из двух отдельных проб: - <i>Streptococci viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), <i>HAEC</i>-группа, <i>S. aureus</i>; или - внебольничные энтерококки, при отсутствии первичного источника; или б) микроорганизмы, входящие в число этиологических возбудителей ИЭ, из продолжающих быть положительными результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность: - 2 и более положительные пробы из образцов крови, забранных с интервалом более 12 часов; или - 3 из трех или большинство из четырех и более отдельных проб крови (с первым и последним образцами, взятых с интервалом не менее часа); или в) одно положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови на <i>Coxiella burnetii</i> или титр антител фазы 1 IgG более 1:800
2. Критерии визуализации: а) по данным эхокардиографии: - вегетация; - абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула; - перфорация клапана; - новая частичная несостоятельность протеза*** клапана; б) аномальная активность вокруг места имплантации протеза*** клапана, обнаруженная 18F-ФДГ ПЭТ/КТ (только если протез*** был установлен более 3 месяцев назад) или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами; в) паравальвулярные осложнения по данным компьютерной томографии
Малые критерии
1. Предрасположенность: предшествующие особенности сердца или использование внутривенных препаратов/наркотиков. 2. Лихорадка (максимальная температура тела > 38 °C); 3. Сосудистые феномены (включая те, которые выявляются только визуализацией): артериальные эмболии, септические отсеки в легкие с развитием пневмонии, инфекционные (микотические) аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, пятна Лукина и пятна Джейнуэя. 4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор. 5. Микробиологические данные: выявленный возбудитель не удовлетворяет большим критериям, либо исследованные образцы крови на антитела подтверждают активную инфекцию для микроорганизмов, которые входят в число возможных возбудителей ИЭ <i>Сокращения:</i> ИЭ - инфекционный эндокардит, HAEC - <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, <i>H. aphrophilus</i>, <i>H. paraphrophilus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>, <i>Cardiobacterium hominis</i>, <i>Eikenella corrodens</i>, <i>Kingella kingae</i>, <i>K. denitrificans</i>, Ig - иммуноглобулин, 18F-ФДГ - фтордезоксиглюкоза, ПЭТ/КТ - позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ/КТ - однофотонная эмиссионная когерентная компьютерная томография, ЕОК - европейское общество кардиологов.

Приложение В. ИНДЕКС КОМОРБИДНОСТИ ЧАРЛСОНА

Баллы	Возраст
0	<50 лет
1	50–59 лет
2	60–69 лет
3	70–79 лет
4	≥80 лет
Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда <i>Анамнез определенного или вероятного ИМ (изменения ЭКГ и/или изменения ферментов)</i>
	Хроническая сердечная недостаточность <i>Ночная одышка при физической нагрузке или пароксизмальная одышка в ответ на дигиталис, диуретики или средства, снижающие постнагрузку</i>
	Заболевания периферических сосудов <i>Перемежающаяся хромота или перенесенное шунтирование по поводу хронической артериальной недостаточности, гангрена в анамнезе или острая артериальная недостаточность, нелеченная грудная или брюшная аневризма (≥6 см)</i>
	Инсульт или транзиторная ишемическая атака <i>Анамнез нарушения мозгового кровообращения с незначительными или отсутствующими резидуальными и транзиторными ишемическими атаками</i>
	Деменция <i>Хронический когнитивный дефицит</i>
	Хроническая обструктивная болезнь легких
	Заболевание соединительной ткани
	Язвенная болезнь <i>Любое лечение язвенной болезни или язвенное кровотечение в анамнезе</i>
Нет - 0	Болезнь печени <i>Тяжелая = цирроз и портальная гипертензия с варикозным кровотечением в анамнезе, средняя = цирроз и портальная гипертензия, но без варикозного кровотечения в анамнезе, легкая = хронический гепатит (или цирроз</i>
Незначительная - 1	

От умеренной до тяжелой - 3	<i>печени без портальной гипертензии)</i>
Нет или контролируется диетой - 0	Сахарный диабет
Нетяжёлый - 1	
Повреждение органов-мишеней - 2	
2	Гемиплегия
	Хроническая болезнь почек от умеренной до тяжелой степени <i>Тяжелая = на диализе, состояние после трансплантации почки, уремия, средняя = креатинин >3 мг/дл (0,27 ммоль/л)</i>
	Лейкемия
	Лимфомы
Нет - 0	Солидная опухоль
Локализованная - 2	
Метастатическая - 6	
6	СПИД

Примечание: Индекс коморбидности (ИК) Чарлсона (CHARLSON COMORBIDITY INDEX) прогнозирует 10-летнюю выживаемость пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями. При вычислении ИК Чарлсона производится суммирование выбранных баллов за соматические заболевания. Плюс 1 балл за каждое десятилетие в возрасте 50 лет и старше, максимум 4 балла. Нулевой балл означает, что сопутствующих заболеваний обнаружено не было; чем выше балл, тем выше прогнозируемый уровень смертности. Для врача этот балл полезен при принятии решения о том, насколько агрессивно следует лечить заболевание.