

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

10'2022

Том 62

ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ ИМ ПО ДАННЫМ
РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО
ИНФАРКТА МИОКАРДА – РЕГИОН – ИМ

ДИНАМИКА РЕГИОНАЛЬНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ
ОТ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЧИН
В РОССИИ В 2019–2020 ГГ.

ВРЕМЯ ОСТАТОЧНЫХ СИМПТОМОВ,
ОТЯГОЩАЮЩИХ ЖИЗНЬ БОЛЬНЫХ,
ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ
ИНФЕКЦИЮ (ИССЛЕДОВАНИЕ «БРОСОК»)

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА
ПО ДАННЫМ МРТ ПРИ НЕИШЕМИЧЕСКИХ
ДИЛАТАЦИОННЫХ КАРДИОМИОПАТИЯХ:
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР
И МЕТА-АНАЛИЗ

THE EFFECT OF FERRIC CARBOXYMALTOSE
TREATMENT ON THE TP-E INTERVAL
AND THE TP-E/QT AND TP-E/QTc RATIOS IN HF
PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY

EFFECTS OF OBESITY
ON ARRHYTHMIC EVENTS AND SURVIVAL
IN PATIENTS WITH AN ICD

АНАТОМИЧЕСКИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ
ПОДХОДЫ В ОЦЕНКЕ ИШЕМИИ ПРИ ИБС

ПОЛНАЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ
БЛОКАДА КАК ПЕРВОЕ
ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕРМАТОМИОЗИТА.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев²
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет³
- ◆ Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴⁻⁸
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью²

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, САС – симпат-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП – натрийуретические пептиды.

1. Messerli F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543–551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344–350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/134>; 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029–41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210–226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2016; 6(2):3–25.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru
502325/GenMed/AII/0822/1

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

10'2022

Том 62

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Лякишев А. А.,
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задионченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Гуревич М. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Деев А. Д. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
		Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Мареев Ю. В. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Попович М. И. (Молдавия)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Савина Н. М. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Терещенко С. Н. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.10.2022. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Особенности парентеральной антикоагулянтной терапии
у больных инфарктом миокарда по данным Российского
РЕГИСТРА Острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ
Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Гулян Р.Г. 3
- Динамика региональных показателей смертности
от кардиологических причин в России в 2019–2020 гг.
Драпкина О.М., Самородская И.В. 16
- Время Остаточных Симптомов, Отягощающих жизнь больных,
перенесших новую Коронавирусную инфекцию (исследование «БРОСОК»)
Орлова Я.А., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю., Плисюк А.Г., Безграмбекова Ю.Л.,
Акопян Ж.А., Сакаева Д.М., Логинова Д.Д., Шурыгина А.С., Камалов А.А. 26
- Прогностическая роль показателей деформации миокарда по данным
магнитно-резонансной томографии при неишемических дилатационных
кардиомиопатиях: систематический обзор и мета-анализ
Голухова Е.З., Александрова С.А., Булаева Н.И.,
Мрикаев Д.В., Громова О.И., Бердибеков Б.Ш. 35
- The effect of ferric carboxymaltose treatment on the Tp-e interval
and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios in heart failure patients with iron deficiency
Emrah Yesil, Hakan Uyar, Ozcan Orselik, Bugra Ozkan,
Mustafa Demir, Cuma Yesildas, Ismail Turkay Ozcan, Ahmet Celik 42
- Low sCD163/TWEAK Ratio at First Day After Acute Myocardial
Infarction Associated with Adverse Cardiac Remodeling in Non-Elderly Patients
Mehmet Sait Altintas, Nilnur Eyerci, Orhan Karayigit,
Bekir Demirtas, Murat Gok, Emrullah Kiziltunc 49
- Effects of obesity on arrhythmic events and survival
in patients with an implantable cardioverter defibrillator
Fuat Polat, Eser Durmaz, Kivanç Yalın,
Barış İkitimur, Bilgehan Karadağ, Zeki Öngen 56

ОБЗОР

- Анатомический и функциональный подходы в оценке ишемии
при ишемической болезни сердца:
анализ крупных мировых исследований
Аншелес А.А. 66

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Полная атриовентрикулярная блокада
как первое проявление дерматомиозита
Воробьева Д.А., Дашеева Ж.О., Рябов В.В., Попов С.В. 74

Бойцов С. А.¹, Шахнович Р. М.¹, Терещенко С. Н.¹, Эрлих А. Д.², Певзнер Д. В.¹, Гулян Р. Г.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова»

Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА – РЕГИОН-ИМ

Цель	Анализ данных об особенностях парентеральной антикоагулянтной терапии больных острым инфарктом миокарда (ИМ) в Российской Федерации, оценка соответствия назначаемой парентеральной антикоагулянтной терапии действующим клиническим рекомендациям.
Материал и методы	РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого Инфаркта миокарда – многоцентровое наблюдательное исследование. В регистр включаются все больные, госпитализированные в стационары с установленным диагнозом острый ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов. Оценка риска кровотечений осуществлялась по шкале Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR), оценка риска крупных кровотечений у больных с ИМбпST дополнительно проводилась по шкале CRUSADE.
Результаты	За период с 01.11.2020 г. по 03.04.2022 г. в регистр РЕГИОН-ИМ были включены 5 025 больных. В первичных сосудистых отделениях 70,5% больных назначали нефракционированный гепарин (НФГ); в региональных сосудистых центрах 37,1% больных получали НФГ, 29,6% – эноксапарин, 20,2% – НФГ в сочетании с эноксапарином, 6,8% – фондапаринукс, 4,2% – НФГ в комбинации с фондапаринуксом, 1,9% – надропарин. В качестве антикоагулянтной поддержки тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе у 84% больных применялся НФГ, у 16% – низкомолекулярные гепарины (НМГ); на госпитальном этапе НФГ назначался 64,4% больных, эноксапарин – 23,9% больных. Среди подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) 40% больных получили НФГ, 25% – эноксапарин, 22% – НФГ в комбинации с эноксапарином, 7% – фондапаринукс, 4% – НФГ в комбинации с фондапаринуксом. При консервативной и инвазивной тактиках лечения ИМбпST также чаще назначался НФГ (43 и 43% соответственно), далее по частоте применения следуют эноксапарин (36 и 34% соответственно), комбинация НФГ с эноксапарином (10 и 16% соответственно), фондапаринукс (7 и 6% соответственно) и комбинация НФГ с фондапаринуксом (3 и 1% соответственно).
Заключение	По данным Российского регистра ОИМ РЕГИОН-ИМ, при всех стратегиях лечения больных ИМ парентеральные антикоагулянты назначаются не в полном соответствии с клиническими рекомендациями. Наиболее часто применяемым парентеральным антикоагулянтом являлся НФГ. Несмотря на высокую эффективность и безопасность фондапаринукса, частота его назначения остается неоправданно низкой не только в РФ, но и в других странах. То же можно сказать про назначение эноксапарина больным, получившим ТЛТ. Следует обратить внимание на осведомленность врачей о последних клинических рекомендациях, свести к минимуму догоспитальное назначение парентеральной антикоагулянтной терапии и ограничить ее сопровождением ТЛТ; обеспечить преемственность между всеми звеньями оказания медицинской помощи.
Ключевые слова	Сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; регистр острого инфаркта миокарда; парентеральная антикоагулянтная терапия
Для цитирования	Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., Erlich A.D., Pevsner D.V., Gulyan R.G. Features of Parenteral Anticoagulant Therapy in Patients With Myocardial Infarction According to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction – REGION-IM. Kardiologiya. 2022;62(10):3–15. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Гулян Р.Г. Особенности парентеральной антикоагулянтной терапии у больных инфарктом миокарда по данным Российского РЕГИСТРА Острого Инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022;62(10):3–15].
Автор для переписки	Гулян Римма Гагиковна. E-mail: rimmagulyan5@mail.ru

В Российской Федерации (РФ) болезни системы кровообращения (БСК) со значительным отрывом занимают первое место среди причин инвалидности и смертности. Среди БСК одно из лидирующих мест по причинам смерти занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным Росстата, в России в 2020 г. от ИБС умерли 508 657 человек, из которых 58 079 – от инфаркта миокарда (ИМ). Несмотря на то что за последнее десятилетие возможности лечения больных с ИМ значительно расширились за счет широкого использования лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, а также применения инвазивных методов лечения [1, 2], краткосрочный и долгосрочный прогноз после ИМ остается неблагоприятным.

Основное патогенетическое звено острого инфаркта миокарда (ОИМ) – внутрикoronарный тромбоз, вызванный разрывом и эрозией нестабильной атеросклеротической бляшки. Одним из основных компонентов патогенетической терапии ИМ с доказанным влиянием на прогноз является применение парентеральных антикоагулянтов, задача которых – подавление образования и активности ключевого фактора свертывания крови – тромбина и снижение риска развития тромботических осложнений.

Российский регистр ОИМ (РЕГИОН–ИМ) – многоцентровое наблюдательное когортное исследование, исключющее любое вмешательство в клиническую практику. Включение больных в регистр началось в 2020 г. и будет продолжаться 24 мес. Регистр был создан с целью получения данных об особенностях диагностики и лечения больных с ОИМ в российских стационарах, результатах лечения, краткосрочных и отдаленных исходах.

Цель

Анализ данных об особенностях парентеральной антикоагулянтной терапии больных ОИМ в РФ в зависимости от тактики лечения, оценка соответствия назначаемой парентеральной антикоагулянтной терапии действующим клиническим рекомендациям и сопоставление полученных результатов с аналогичными данными международных исследований [3].

Материал и методы

РЕГИОН–ИМ – Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда – многоцентровое наблюдательное исследование. В регистр включаются все больные, госпитализированные в стационары с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов (2018).

Включение больных в исследование проводится после подписания больным или его законным представителем

информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных. Характер исследования исключительно наблюдательный. Протокол и информированное согласие одобрены этическим комитетом НМИЦ кардиологии им. Е. И. Чазова.

Исследование ведется на платформе CRM «Quinta». Период наблюдения за больными разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после включения в регистр. Дизайн регистра подробно описан в предыдущих публикациях [3].

Оценка риска кровотечений осуществлялась по шкале Академического исследовательского консорциума (ARC-HBR), оценка риска крупных кровотечений у больных с ИМбпST дополнительно проводилась по шкале CRUSADE.

Применялись следующие статистические методы для обработки данных. Описательная статистика (математическое ожидание, среднеквадратичное отклонение, медиана, квартили, минимум/максимум) для обобщения первичных результатов, полученных из индивидуальных регистрационных карт больных. Доверительная оценка параметров – математическое ожидание, стандартное отклонение (SD), позволяющее оценивать исследуемые параметры с заданной надежностью. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistic ver.24. Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные данные обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего (m), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных данных определяли частоту выявления признака или события.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных

В исследовании принимают участие 56 стационаров – 34 региональных сосудистых центра (РСЦ) и 22 первичных сосудистых отделения (ПСО), входящих в инфарктную сеть, в Центральном, Уральском, Сибирском, Дальневосточном федеральных округах (всего 41 регион РФ). За период с 01.11.2020 г. по 03.04.2022 г. в регистр РЕГИОН–ИМ включены 5 025 больных (табл. 1).

У 30,3% больных с ИМ был высокий риск кровотечений по шкале ARC-HBR (рис. 1). У 32,5% больных с ИМбпST был высокий или очень высокий риск кровотечений по шкале CRUSADE.

Тактика лечения больных с ИМ

У 89% больных с ИМпST была выполнена реперфузионная терапия. Наиболее распространенным вариан-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование (n=5 025)

Показатель	Значение
Мужчины, %	69,1
Возраст, годы, М±m (мин. – макс.)	62,8±12,0 (18–97)
Больные ≥75 лет, %	15,2
Возраст мужчин, годы (М±m)	59,7±11,0
Возраст женщин, годы (М±m)	69,9±11,1
Больные без предшествующего ИМ в анамнезе, %	81,8
Больные с повторным ИМ, %	17,4
Курящие больные, %	38,1
Больные с артериальной гипертензией, %	83,4
Больные со стенокардией, %	32,7
Больные с ХСН, %	24,6
Больные с ФП в анамнезе, %	9,7
Больные с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе, %	7,6
Больные с предшествующим ЧКВ/КШ в анамнезе, %	10,1
Средняя масса тела, кг, М±m (мин. – макс.)	83,0±16,0 (30–200)
Больные с массой тела <60 кг, %	4,2
Больные с уровнем гемоглобина <10 г/дл, %	3,0
Больные с ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²), %	28,1
рСКФ, %	
• ≥ 60 мл/мин/1,73 м²	71,9
• 30–59 мл/мин/1,73 м²	24,4
• 15–29 мл/мин/1,73 м²	2,8
• <15 мл/мин/1,73 м²	0,9
ИМпСТ, %	72,8

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации;
ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;

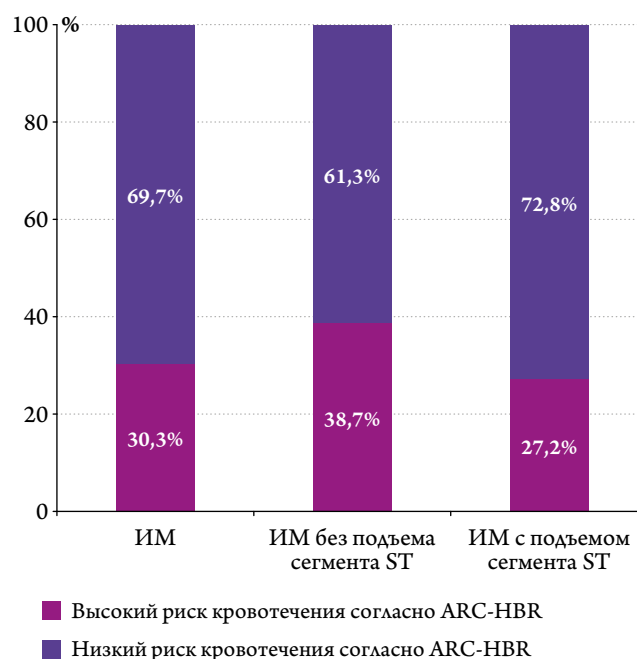
том реперфузионного лечения являлось первичное ЧКВ (72%), у 21% больных реализован фармакоинвазивный подход (тромболитическая терапия (ТЛТ) + ЧКВ), у 7% больных была применена ТЛТ; 11% больных лечили консервативно.

В группе больных с ИМбпСТ ЧКВ выполнено у 63%, у 37% проводилась консервативная терапия.

Парентеральная антикоагулянтная терапия при ИМпСТ

Наиболее часто применяемым антикоагулянтом вне зависимости от избранной тактики лечения был нефракционированный гепарин (НФГ). На рис.2. представлена частота применения всех зарегистрированных антикоагулянтов и их комбинаций при ИМпСТ. Бивалирудин не применялся ни у одного пациента.

При анализе частоты назначения парентеральных антикоагулянтов у больных в группах различной тактики лечения по международным непатентованным наименованиям (МНН) учитывалось назначение препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации

Рисунок 1. Распределение всех больных с ИМ согласно риску кровотечений по шкале ARC-HBR

с другим препаратом: наиболее часто назначаемым препаратом вне зависимости от тактики лечения также являлся НФГ (рис. 3). Лишь 3% больных из группы консервативного лечения ИМпСТ был назначен фондапаринукс.

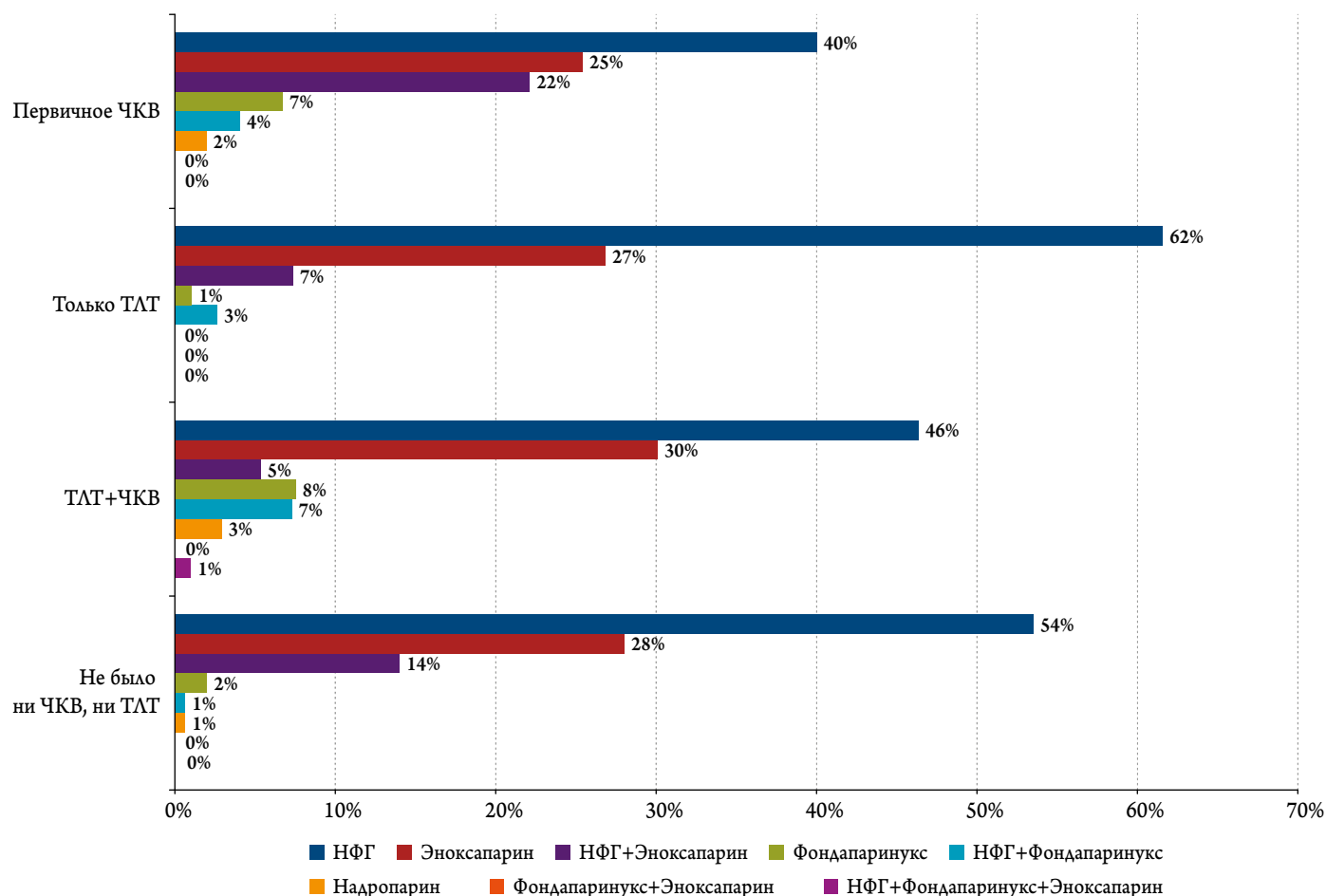
На рис.4 представлена частота назначения парентеральных антикоагулянтов в группах различной стратегии лечения, где 100% – все парентеральные антикоагулянты при данной тактике лечения.

На догоспитальном этапе в качестве антикоагулянтной поддержки ТЛТ чаще применялся НФГ (84%), у 16% применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ). Несмотря на более частое по сравнению с догоспитальным этапом назначение НМГ на госпитальном этапе лечения, НФГ оставался наиболее часто применяемым антикоагулянтом (64,4%), эноксапарин назначался в 23,9% случаев (рис. 5).

Парентеральная антикоагулянтная терапия при ИМбпСТ

Назначение парентеральной антикоагулянтной терапии больным с ИМбпСТ практически не различалось в группах консервативной и инвазивной тактик лечения: наиболее часто применяемым антикоагулянтом был НФГ (43 и 43% соответственно), далее по частоте применения следуют эноксапарин (36 и 34% соответственно), комбинация НФГ с эноксапарином (10 и 16% соответственно), фондапаринукс (7 и 6% соответственно) и комбинация НФГ с фондапаринуксом (3 и 1% соответственно; рис. 6). Бивалирудин не при-

Рисунок 2. Распределение больных с ИМпСТ по назначенным схемам антикоагулянтной терапии в группах различной стратегии лечения

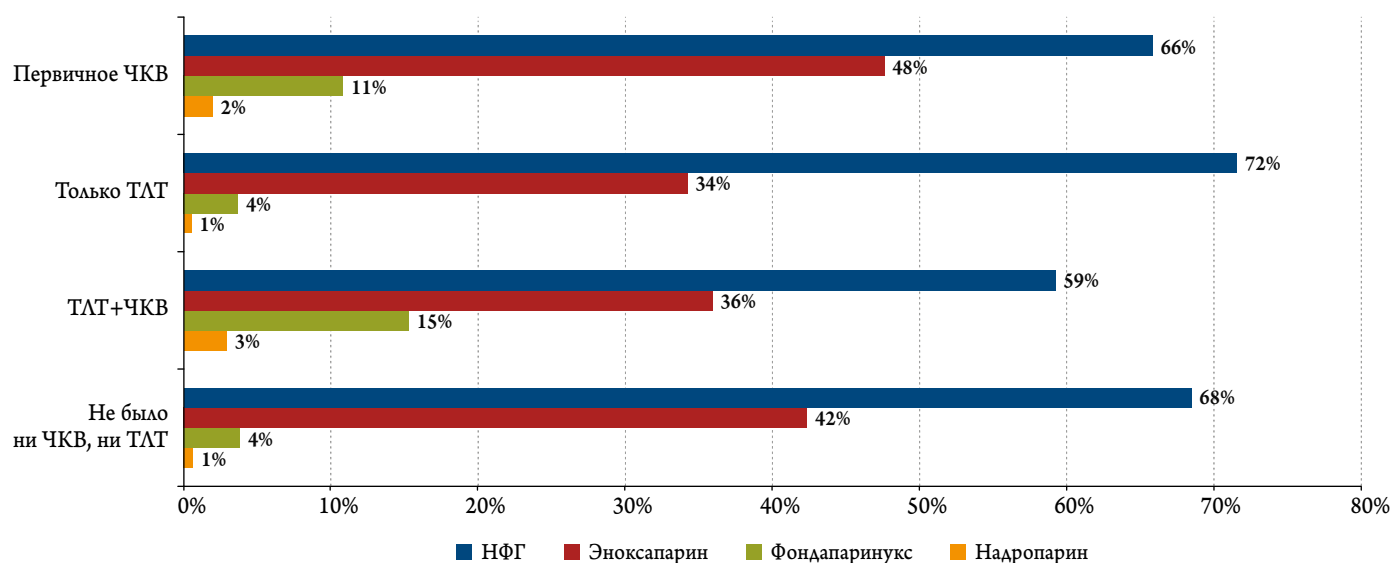


Здесь и далее на диаграммах:

НФГ – нефракционированный гепарин; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;

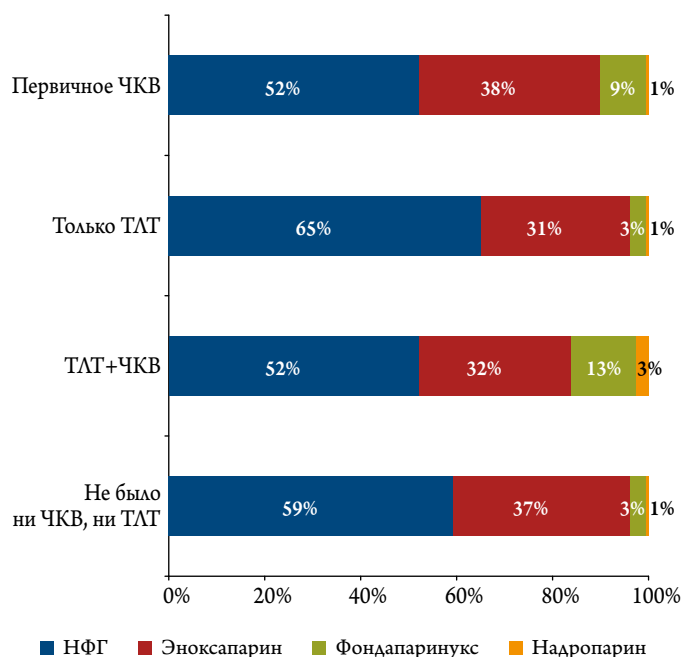
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТЛТ – тромболитическая терапия.

Рисунок 3. Частота назначений антикоагулянтов по МНН у больных с ИМпСТ в группах различной стратегии лечения (первичное ЧКВ, ТЛТ без ЧКВ, ТЛТ с последующим ЧКВ, консервативное лечение)



Одному больному могло быть назначено несколько препаратов одновременно, поэтому сумма назначений по группе может быть более 100%.

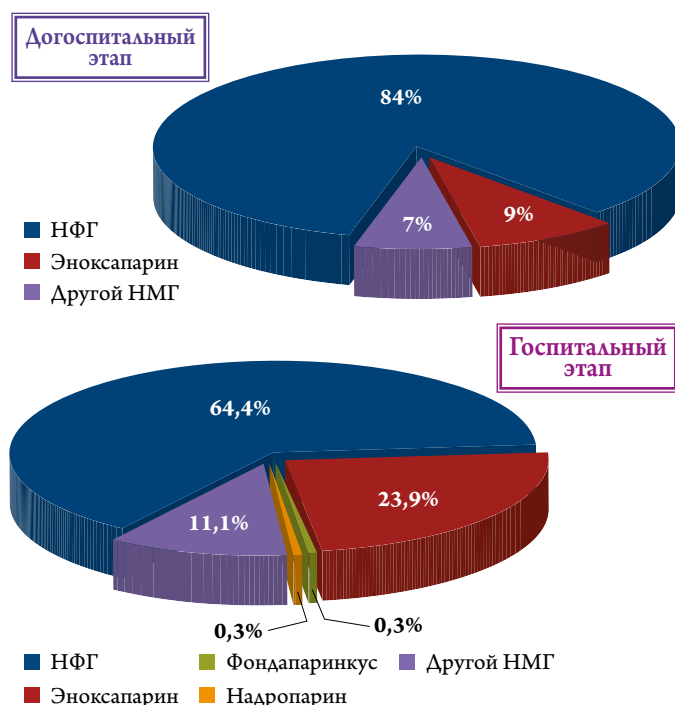
Рисунок 4. Частота назначений антикоагулянтов в каждой отдельной группе больных с ИМпST (сумма по группе 100%)



Здесь и далее в диаграммах:

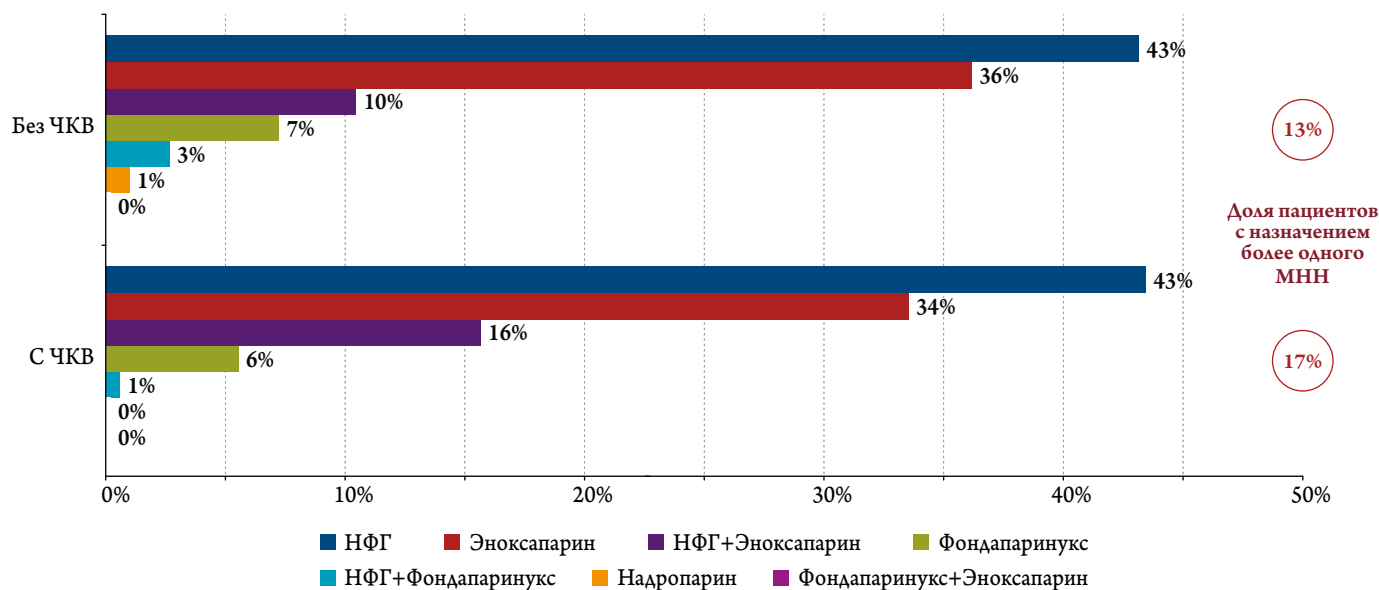
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Рисунок 5. Частота назначения различных антикоагулянтов при ТАТ на догоспитальном и госпитальном этапах



НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Рисунок 6. Распределение больных с ИМбпST по назначенным схемам антикоагулянтной терапии (сумма по группе 100%) в группах консервативной и инвазивной (ЧКВ) тактик лечения



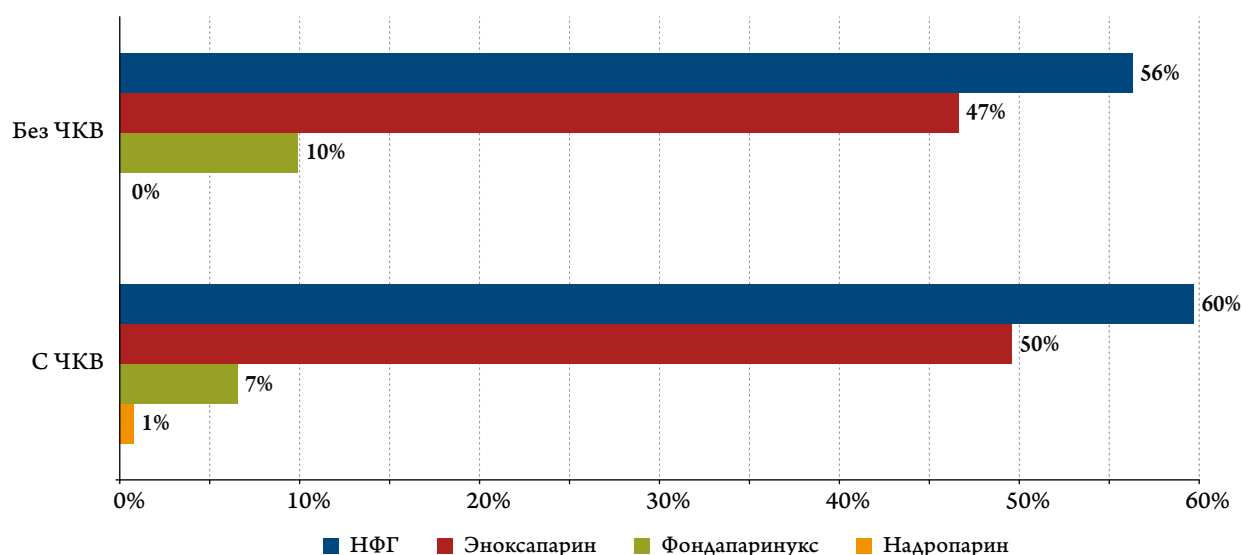
Здесь и далее на диаграммах: ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

менялся ни у одного пациента. На рис. 7 показана частота назначения каждого антикоагулянта, где 100% – все больные в конкретной группе определенной стратегии лечения. На рис. 8 представлена частота применения каждого антикоагулянтного препарата, где 100% – все антикоагулянты, назначенные в группе каждой стратегии лечения.

Парентеральная антикоагулянтная терапия в зависимости от риска кровотечений

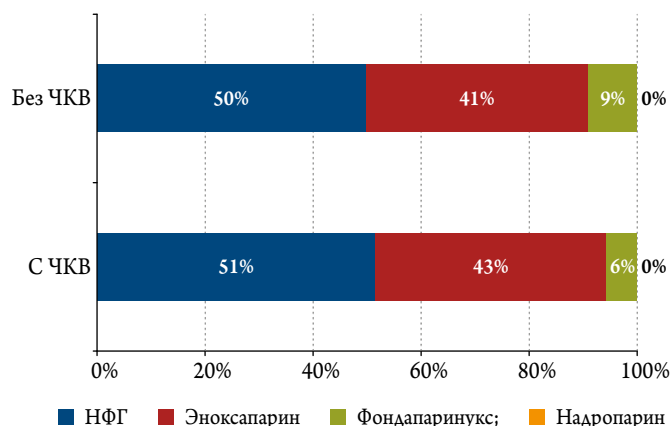
Парентеральная антикоагулянтная терапия при ИМпST (рис. 9) и при ИМбпST (рис. 10, рис. 11) значительно не различалась у больных из групп высокого и низкого риска кровотечений по шкале ARC-HBR.

Рисунок 7. Частота назначений антикоагулянтов по МНН у больных с ИМбпСТ в группах консервативной и инвазивной стратегий лечения



Одному больному могло быть назначено несколько препаратов одновременно, поэтому сумма назначений в группе может быть более 100%.

Рисунок 8. Частота назначений антикоагулянтов в каждой отдельной группе больных с ИМбпСТ (сумма по группе 100%)



Парентеральная антикоагулянтная терапия в зависимости от места оказания медицинской помощи: первичные сосудистые отделения (ПСО) и региональные сосудистые центры (РСЦ)

В ПСО 70,5% больных назначали НФГ, 25,3% – эноксапарин, 2,8% – фондапаринукс. При анализе назначений в РСЦ тенденция к назначению комбинаций антикоагулянтов: 37,1% больных назначался НФГ, 29,6% – эноксапарин, 20,2% – НФГ в сочетании с эноксапарином, 6,8% больных получили фондапаринукс, 4,2% – НФГ в комбинации с фондапаринуксом, 1,9% – надропарин (рис. 12).

Особенности назначения фондапаринукса

Фондапаринукс чаще назначался больным без ХСН (87,2% больных и 12,8% больных с ХСН), без ИМ в анамнезе (82,2% и 17,8% больных с ИМ в анамнезе), моложе 75 лет (84,2%

и 15,8% ≥ 75 лет), низким риском кровотечений по ARC-HBR (75,9% и 24,1% больных из группы высокого риска).

Способ введения НФГ

Подкожно НФГ получили 19,3% больных с ИМ, что противоречит клиническим рекомендациям. Среди больных с ИМбпСТ частота неоптимального применения НФГ составляет 25,2%, среди больных с ИМпСТ – 17,5% (рис. 13).

Обсуждение

Согласно действующим клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Российского кардиологического общества (РКО) по лечению ИМпСТ и ИМбпСТ, всем больным с момента постановки диагноза ИМ в дополнение к антитромбоцитарной терапии должна быть назначена парентеральная антикоагулянтная терапия. Антикоагулянтную терапию следует прекратить после выполнения ЧКВ (в случае успешной процедуры и в отсутствие других показаний), а в отсутствие ЧКВ она должна быть продолжена до окончания госпитализации или до 8-го дня госпитализации, если выписка не произошла ранее [4–7].

Выбор парентеральной антикоагулянтной терапии, прежде всего, определяется тактикой лечения больных ИМ. В частности, при ИМпСТ ключевыми факторами, влияющими на выбор парентерального антикоагулянта, являются факт реперфузионной терапии и метод, с помощью которого она реализуется.

Согласно зарубежным и российским данным, частота проведения реперфузионной терапии при ИМпСТ высока, а наиболее распространенным и предпочтительным методом реперфузии миокарда является первичное ЧКВ. В регистре РЕГИОН-ИМ частота реперфузионной те-

Рисунок 9. Частота назначения различных парентеральных антикоагулянтов при ИМпСТ в группах высокого риска и низкого риска кровотечений по шкале ARC-HBR

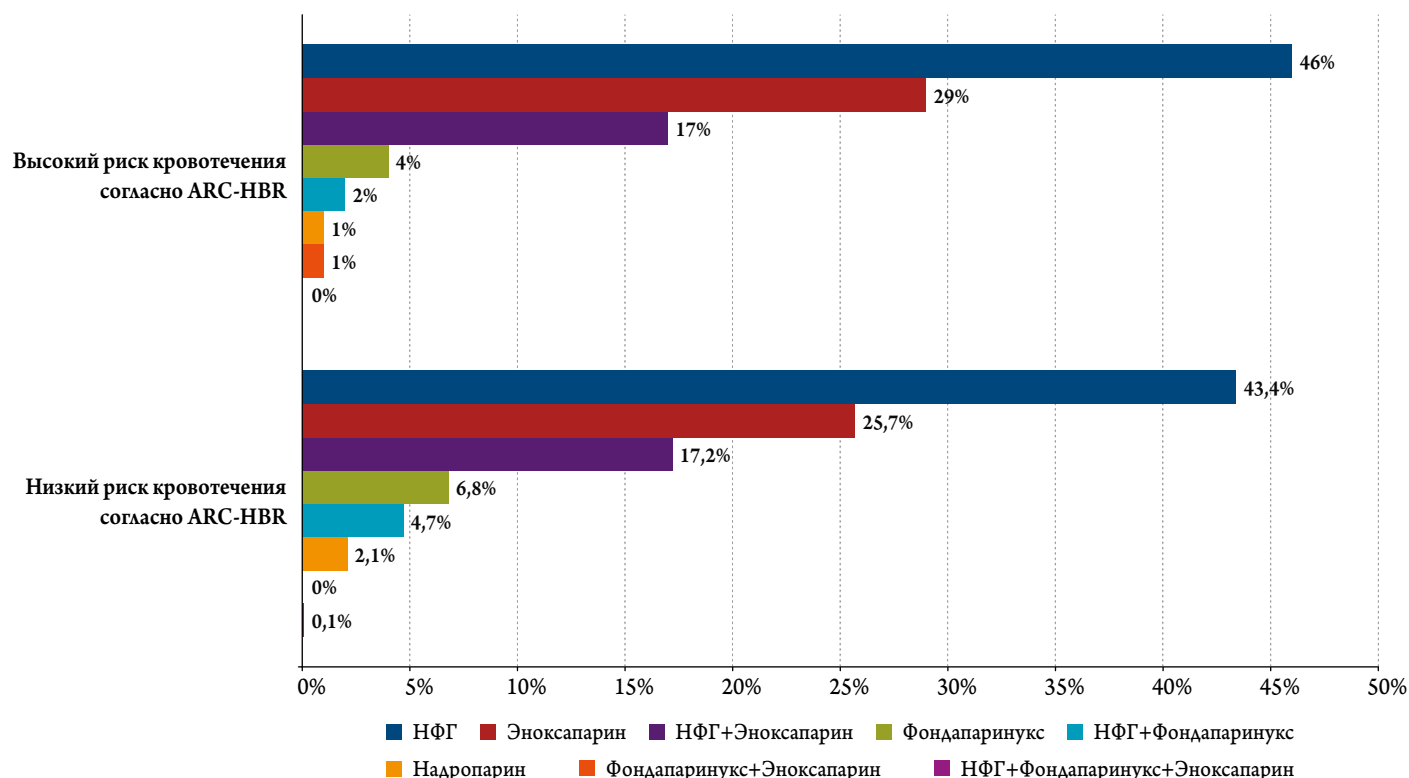
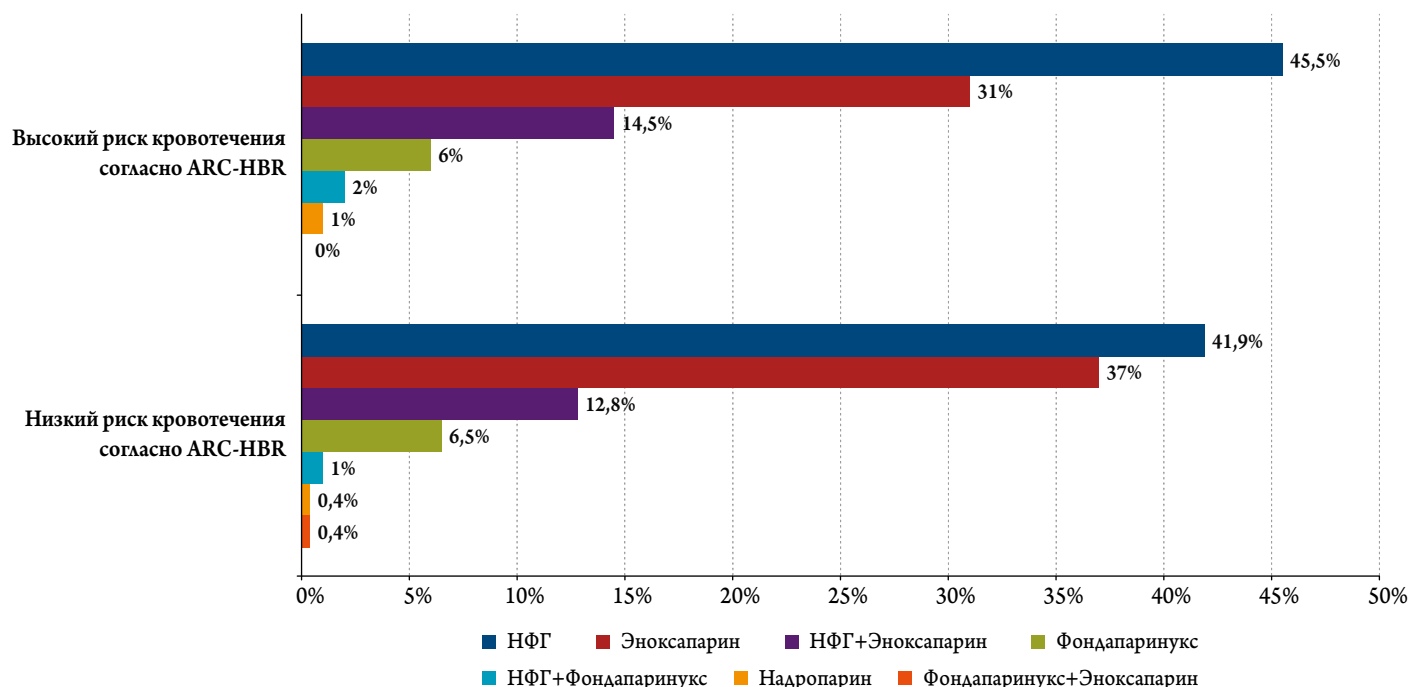


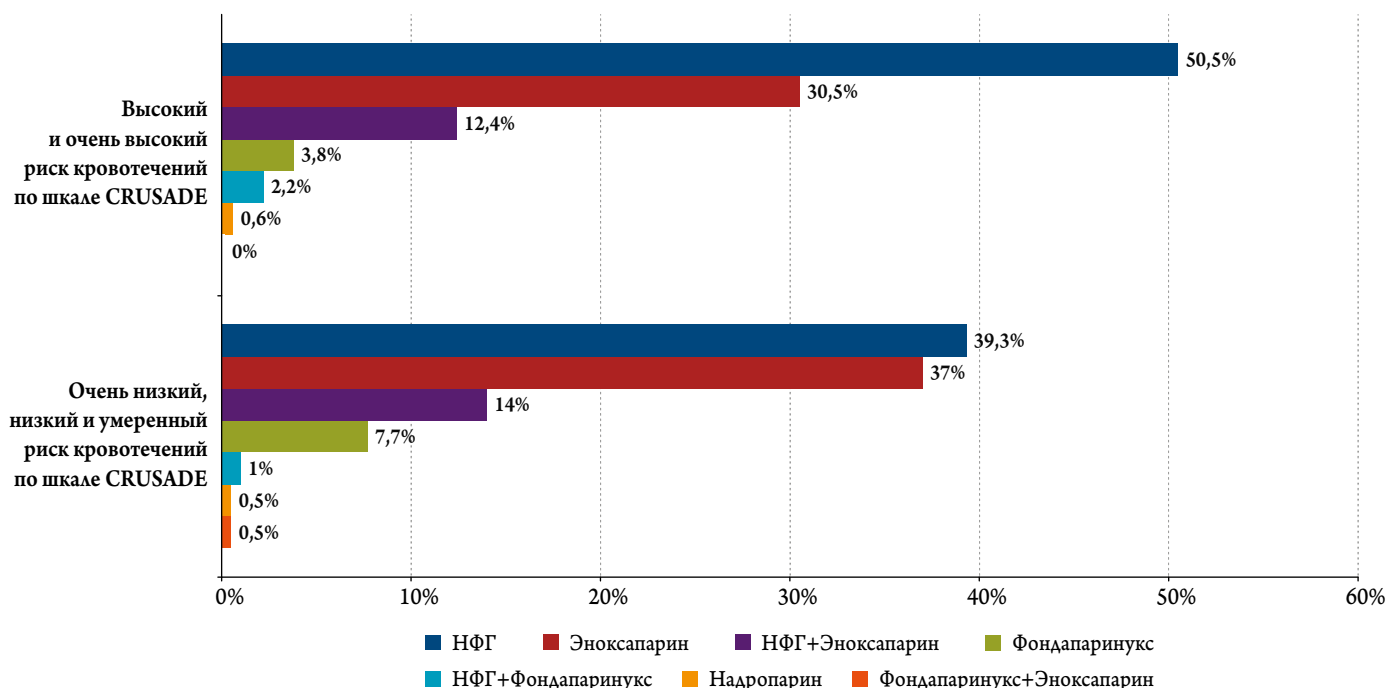
Рисунок 10. Частота назначения различной парентеральной антикоагулянтной терапии при ИМбпСТ в зависимости от риска кровотечений у больного по шкале ARC-HBR



рапии сопоставима с евро пейскими данными – у 89% больных с ИМпСТ была выполнена реперфузия миокарда: 64% больных проведено первичное ЧКВ, 8% – ТАТ с последующим ЧКВ, 7% – ТАТ.

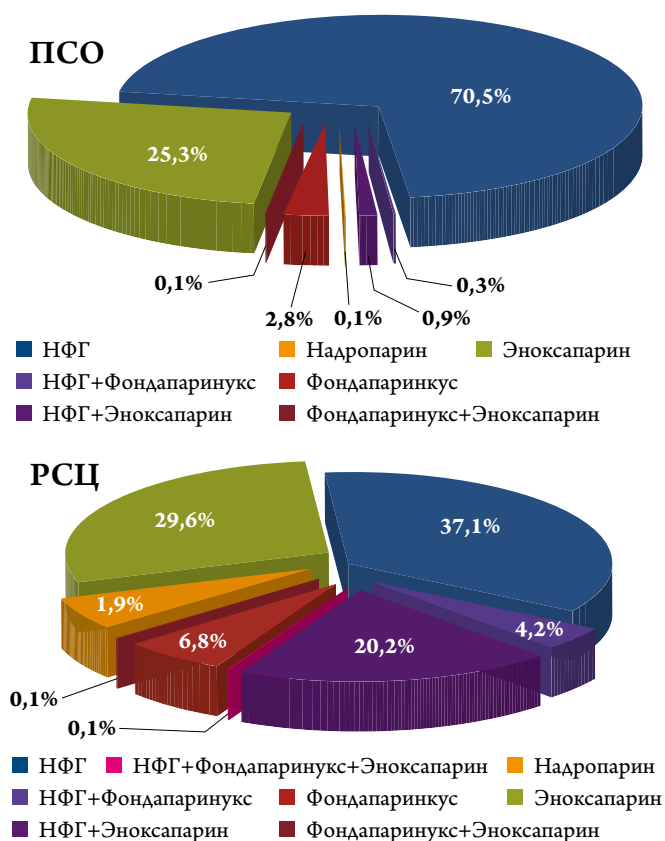
При ИМбпСТ инвазивная тактика лечения также была реализована у большинства больных. В российском регистре РЕГИОН–ИМ ЧКВ было проведено 63% больных с ИМбпСТ.

Рисунок 11. Частота назначения различных парентеральных антикоагулянтных препаратов и их комбинаций у больных с ИМбпСТ из групп высокого и «невысокого» риска кровотечений по шкале CRUSADE



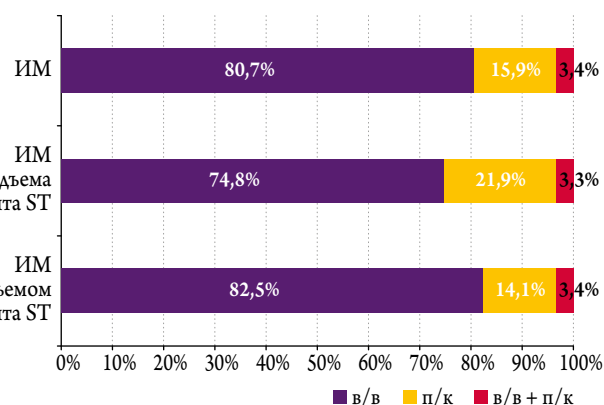
Для наглядности больные разделены на 2 группы: в первой объединены больные с высоким и очень высоким риском кровотечений по шкале CRUSADE, во второй – больные с очень низким, низким и умеренным риском кровотечений по шкале CRUSADE.

Рисунок 12. Частота назначения различных парентеральных антикоагулянтов в ПСО и РСЦ



ПСО – первичные сосудистые отделения;
РСЦ – региональные сосудистые центры.

Рисунок 13. Частота различных способов введения НФГ: внутривенно (в/в), подкожно (п/к), в/в + п/к у больных с ИМ, ИМбпСТ, ИМпСТ



Парентеральная антикоагулянтная терапия при инвазивной стратегии лечения больных с ИМ

Парентеральная антикоагулянтная терапия при проведении ЧКВ рекомендована всем больным с ОКС. В качестве антикоагулянтного сопровождения ЧКВ могут применяться НФГ, эноксапарин и бивалирудин [4–7]. В клинической практике антикоагулянтной поддержкой при ЧКВ в большинстве случаев традиционно является внутривенное болюсное введение НФГ. Тем не менее НМГ эноксапарин обладает рядом преимуществ перед НФГ: предсказуемый и безопасный антикоагулянтный эффект без необходимости мониторинга, более низкий риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопе-

нии (ГИТ), а также более низкая смертность и низкий риск кровотечений при первичном ЧКВ по сравнению с НФГ [8]. По результатам рандомизированного контролируемого исследования ATOLL, включавшего 910 больных с ИМпСТ, подвергшихся первичному ЧКВ, в котором сравнивался эффект внутривенного болюсного введения эноксапарина 0,5 мг/кг с НФГ, продемонстрировано преимущество эноксапарина при оценке общей клинической пользы (ишемические осложнения + кровотечения) [9]. Таким образом, эноксапарин является хорошей альтернативой НФГ у больных с ИМпСТ при первичном ЧКВ [4, 6].

Применение бивалирудина при первичном ЧКВ у больных ИМпСТ по сравнению с НФГ ассоциировано с сопоставимой смертностью и более частым развитием повторного ИМ (в связи с более высокой частотой острого тромбоза стента) в раннюю фазу после реперфузии. Следует отметить, что более низкий риск кровотечений, о котором сообщалось в ранних исследованиях, на данный момент подвергается сомнению, так как сравнение бивалирудина в них проводилось с комбинацией НФГ и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa [10, 11]. По данным крупного наблюдательного исследования VALIDATE-SWEDEHEART-trial (6006 больных с ИМпСТ и ИМбпСТ), основанного на базе одноименного шведского регистра, бивалирудин не продемонстрировал преимущества по сравнению с НФГ в предотвращении больших кровотечений [12]. В действующих клинических руководствах по лечению больных с ОКС, как российских, так и ЕОК, класс рекомендации применения бивалирудина при проведении первичного ЧКВ при ИМпСТ снизился с I до IIa, а при ЧКВ у больных ИМбпСТ – до IIb. Как показали результаты недавно опубликованного анализа в подгруппах исследования VALIDATE-SWEDEHEART-trial, в группе пожилых больных (≥ 75 лет) монотерапия бивалирудином по сравнению с монотерапией НФГ также не показала преимуществ [13]. Таким образом, наиболее оправданным применение бивалирудина может быть только у больных с ГИТ в анамнезе. В регистре РЕГИОН-ИМ бивалирудин не был назначен ни одному больному, что, очевидно, свидетельствует о его малой доступности и невысокой заинтересованности в его наличии.

Применение селективного ингибитора фактора Ха фондапаринукса по сравнению с эноксапарином при проведении ЧКВ у больных с ИМбпСТ по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) OASIS-5 и у больных с ИМпСТ по данным OASIS-6 ассоциировано с более частым тромбозом ангиографических катетеров (1,2 и 0,3% соответственно) [14, 15], в связи с чем препарат в настоящее время не рекомендован в качестве единственного антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у больных

с ИМ [4–7]. Однако нужно отметить, что частоту тромбоза катетера можно значительно снизить без увеличения частоты больших кровотечений путем дополнительного болюсного введения НФГ в стандартной для ЧКВ дозе [16].

В клинической практике безусловным лидером среди парентеральных антикоагулянтов по частоте применения при ЧКВ у больных ИМ является НФГ. Согласно результатам португальского национального регистра Portuguese Registry on Interventional Cardiology (PRIC), включающего данные 2697 больных с ИМпСТ за 2016 г., для сопровождения первичного ЧКВ НФГ использовали у 78% больных, и всего 2% получали НМГ (у остальных 20% отсутствовали данные по использованию антикоагулянтов) [17]. В регистре РЕГИОН-ИМ 40% больных, которым провели первичное ЧКВ, получили НФГ, 25% больных – эноксапарин, 22% больных – комбинацию НФГ и эноксапарина, 7% – фондапаринукс, 4% – НФГ в сочетании с фондапаринуксом. В группе больных с ИМбпСТ, которым было проведено ЧКВ, за период пребывания в стационаре НФГ был назначен 43% больных, эноксапарин – 34%, комбинация НФГ с эноксапарином – 16%, фондапаринукс – 6%, комбинация НФГ с фондапаринуксом – 1%. Примечательно, что в регистре PRIC, как и в российском регистре РЕГИОН-ИМ, ни один больной не получил бивалирудин. Среди больных, которым проводилось ЧКВ, были те, которым была назначена монотерапия фондапаринуксом (7% – с ИМпСТ, 6% – с ИМбпСТ). Вероятно, данный факт можно объяснить неточным заполнением документации (очевидно, что большинство этих больных получили дополнительный болюс НФГ во время ЧКВ).

Отдельного внимания заслуживает переход с одного антикоагулянта на другой. Переход с НФГ на эноксапарин и с эноксапарина на НФГ не рекомендуется в связи со значительным повышением риска кровотечений. Если больной с ОКСбпСТ до ЧКВ получал эноксапарин, его применение следует продолжить и во время процедуры, чтобы исключить смену антикоагулянта во время вмешательства. В регистре РЕГИОН-ИМ 10% больных из группы консервативной тактики лечения ИМбпСТ и 16% больных из группы инвазивной тактики лечения ИМбпСТ получили комбинацию НФГ и эноксапарина, что не соответствует современным рекомендациям. Вероятнее всего, наличие таких комбинаций можно объяснить частым догоспитальным назначением НФГ с дальнейшим назначением НМГ в стационаре.

Парентеральная антикоагулянтная терапия при тромболитической терапии у больных с ИМпСТ

В качестве антикоагулянта первого выбора для лечения больных с ИМпСТ, подвергшихся ТЛТ, рекомендован эноксапарин (класс IA) [4]. Эти рекомендации основаны на результатах исследования ExTRACT-TIMI 25, вклю-

чавшего 20479 больных ИМпСТ. Было продемонстрировано преимущество применения эноксапарина в дозе, подобранной по массе тела и скорректированной в соответствии с возрастом и клиренсом креатинина, по сравнению со стандартной 48-часовой инфузией НФГ в снижении риска смерти и нефатального ИМ на 17% в ближайшие 30 дней (9,9 и 12% соответственно; $p < 0,0001$) вне зависимости от выбранного тромболитика [18].

Преимущество фондапаринукса по сравнению с НФГ у больных, которым был проведен тромболизис (в 73% случаев использовалась стрептокиназа), было показано в РКИ OASIS-6: частота смерти и повторного ИМ 10,9 и 13,6% соответственно (ОШ 0,79; при 95% ДИ 0,68–0,92; $p = 0,003$) [15]. Оказалось, что преимущество фондапаринукса реализуется в основном у больных, получивших стрептокиназу. Результаты данного исследования нашли отражение в клинических рекомендациях ЕОК, согласно которым, применение фондапаринукса внутривенно болюсно с последующим подкожным введением каждые 24 ч может быть рассмотрено при ТАТ именно стрептокиназой (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [4]. В клинических рекомендациях Американской ассоциации сердца по лечению больных с ОКСпСТ позиция в отношении применения фондапаринукса при ТАТ универсальная: допускается его применение с любым (в том числе с фибринспецифичным) тромболитиком [19]. В рекомендациях РКО по лечению больных с ИМпСТ, утвержденных в 2020 г., также независимо от используемого тромболитика фондапаринукс рекомендуется больным, получившим ТАТ, для снижения суммарного риска смерти или рецидива ИМ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Специально подчеркивается, что «... у больных, получивших другие, в том числе фибринспецифичные, тромболитики, он был как минимум не хуже НФГ. Не следует забывать, что фондапаринукс натрия – средство выбора при легкой и умеренной тромбоцитопении или при угрозе развития гепарининдуцированной тромбоцитопении».

Согласно данным многоцентрового проспективного исследования, основанного на испанском регистре RESPIRE, в которое в 2012–2013 гг. были включены 417 больных, подвергшихся «спасительному» ЧКВ (после неуспешной ТАТ), 22,3% не получали дополнительную терапию, 36,6% получили НФГ, 15,5% – абиксимаб, 10,5% – абиксимаб с НФГ, 5,7% – бивалирудин, 4,3% эноксапарин [20].

По данным регистра РЕГИОН–ИМ, на догоспитальном этапе в качестве адъювантной антикоагулянтной терапии с ТАТ чаще всего назначался НФГ (84%), эноксапарин был назначен 9% больных, 7% больных ввели другой НМГ. На госпитальном этапе частота назначения НМГ оказалась больше (35,3%), чем на догоспитальном, но уступала частоте назначения НФГ (64,4%). Примечательно, что назна-

чали фондапаринукс больным, получившим ТАТ, довольно редко (4%), что, по-видимому, связано с недостаточной осведомленностью о возможности назначения фондапаринукса у больных этой категории и его отсутствием в перечне препаратов скорой медицинской помощи.

Парентеральная антикоагулянтная терапия при консервативной тактике лечения больных с ИМпСТ

Препаратом выбора в антикоагулянтной терапии при консервативной тактике лечения больных ИМпСТ и ИМбпСТ ввиду наилучшего профиля безопасности и эффективности является фондапаринукс [5–7].

Преимущество фондапаринукса у больных с ИМпСТ без реперфузионной терапии по сравнению с НФГ и плацебо доказано в РКИ OASIS-6: частота смерти и повторного ИМ в группе фондапаринукса к 30-м суткам составила 12,2%, в группе контроля – 15,1% (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,65–0,98; $p = 0,003$) [15]. Несмотря на доказательную базу и высокий класс рекомендаций ЕОК и РКО для применения фондапаринукса в рамках консервативного лечения больных с ИМпСТ, по данным регистра РЕГИОН–ИМ только 3% больных без реперфузии миокарда получили в качестве антикоагулянтной терапии фондапаринукс. Наиболее часто назначались НФГ (54%), эноксапарин (28%) и комбинация НФГ с эноксапарином (14%).

Парентеральная антикоагулянтная терапия при лечении больных с ИМбпСТ

Ключевым РКИ, напрямую сравнившим терапию фондапаринуксом и эноксапарином у больных с ИМбпСТ, продемонстрировавшим более низкую 30-дневную смертность в группе фондапаринукса при равной с эноксапарином клинической эффективности, стало исследование OASIS-5. В отдаленной перспективе через 30 дней наблюдения снижение смертности в группе фондапаринукса достигалось за счет снижения смертности от кровотечений [14].

Результаты нескольких наблюдательных исследований также указывают на то, что использование фондапаринукса при ОКСбпСТ оказалось предпочтительнее НМГ, в первую очередь в связи с меньшим риском развития геморрагических осложнений. Данные ретроспективного многоцентрового обсервационного исследования, основанного на базе бразильского регистра ОКС, в который были включены 2282 больных, также подтверждают преимущество фондапаринукса перед эноксапарином в виде значимого снижения комбинированной конечной точки, включающей кардиогенный шок, повторный ИМ, смерть, инсульт и кровотечение (13,8% и 22% соответственно; ОШ 2,93; $p = 0,007$) и кровотечений (2,3% и 5,2% соответственно; ОШ 4,55; $p = 0,037$) [21]. По дан-

ным одного из самых крупных многоцентровых обсервационных исследований на базе шведского национального регистра SWEDHEART, в которое в 2006–2010 гг. были включены 40 616 больных с ИМбпСТ (медиана возраста 73 года, 37% женщины), в период пребывания в стационаре фондапаринукс по сравнению с НМГ ассоциировался с более низким риском развития больших кровотечений (1,1 и 1,8% соответственно; ОШ 0,54; 95% ДИ 0,42–0,70) и смерти (2,7 и 4,0% соответственно; ОШ 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89), причем преимущество сохранялось в течение последующих 180 дней [22]. Тем не менее, несмотря на явные преимущества, фондапаринукс назначали реже, чем НМГ (36,4 и 63,6% соответственно) [22]. Результаты анализа другого проспективного многоцентрового регистра ARIAM-Andalucia, в который в 2015–2017 гг. были включены 2 094 больных с ИМбпСТ (медиана возраста 64 года, 27,7% женщины), госпитализированных в отделения кардиореанимации, также демонстрируют, что фондапаринукс используют реже, чем эноксапарин (18 и 82% соответственно), при этом наблюдалось увеличение частоты использования фондапаринукса на протяжении всего периода исследования (p для тренда $<0,0001$) [23]. Частота назначения фондапаринукса в РФ при ИМбпСТ несколько меньше, чем в Европе и США. В серии независимых российских регистров РЕКОРД (2007–2008 гг.), РЕКОРД-2 (2009–2011 гг.) и РЕКОРД-3 (2015 г.) среди больных с ОКСбпСТ частота применения фондапаринукса составляла 0,5, 8,1 и 11,6% соответственно [24]. Согласно регистру РЕГИОН–ИМ, ситуация с неоправданно редким применением фондапаринукса, эффективность и наибольшая безопасность которого доказаны у больных с ИМбпСТ, в российской клинической практике за последние 15 лет осталась почти неизменной: фондапаринукс был назначен лишь 7% больных с ИМбпСТ при консервативной тактике лечения. Таковую ситуацию можно объяснить определенным консерватизмом и недостаточной осведомленностью врачей о наличии альтернативы эноксапарину и НФГ. Следует отметить, что в ряде исследований показано преимущество фондапаринукса по сравнению с эноксапарином и с точки зрения экономической эффективности [25–28]. В 2015 г. Американская ассоциация сердца выпустила документ, регламентирующий медикаментозную терапию ОКС у больных с хронической болезнью почек (ХБП), согласно которому фондапаринукс является препаратом выбора у больных с III стадией ХБП (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) [29]. При этом в регистре РЕГИОН–ИМ фондапаринукс (монотерапия) в основном назначался больным без ХБП: на долю больных с ХБП ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) приходилось 18,2% от всех случаев назначения фондапаринукса.

В целом в российском регистре РЕГИОН–ИМ отмечается парадоксальная особенность назначения фондапаринукса именно больным без отягощенного анамнеза, с низким риском кровотечений: фондапаринукс чаще назначался больным без ХСН, без ИМ в анамнезе, в возрасте моложе 75 лет, с низким риском кровотечений по ARC-HBR. Подобная тенденция также отмечалась в шведском регистре SWEDHEART: больные, получившие фондапаринукс, по сравнению с больными, получавшими эноксапарин, были в среднем на 2 года моложе, реже имели ХСН (14,5 и 18,7% соответственно) и ИМ в анамнезе (28,2 и 32,2% соответственно) [22]. В целом, согласно нашим данным, больные с высоким риском кровотечений по шкалам ARC-HBR и CRUSADE не получали более безопасную антикоагулянтную терапию.

Еще одним немаловажным отступлением от рекомендаций в российских реалиях, выявленным в ходе анализа регистра РЕГИОН–ИМ, явился не соответствующий клиническим требованиям способ введения НФГ: 19,3% больных с ИМ получали НФГ в виде подкожных инъекций, среди больных с ИМбпСТ частота подкожного введения НФГ составляла 25,2%, среди больных с ИМпСТ – 17,5%. Учитывая доказанную клиническую эффективность НФГ у больных с ОКС только в форме постоянной инфузии под контролем активированного частичного тромбoplastинового времени [30, 31], примерно четверть больных получали неэффективное лечение (подкожное введение), не соответствующее клиническим рекомендациям. Проблема не новая, результаты аналогичны опубликованным ранее данным отечественных регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД-3: НФГ в виде подкожных инъекций получили 31,5% больных с ОКСбпСТ [24].

Заключение

По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ, при всех стратегиях лечения больных инфарктом миокарда парентеральные антикоагулянты назначаются не в полном соответствии с клиническими рекомендациями. Несмотря на позицию в действующих клинических рекомендациях, вне зависимости от типа инфаркта миокарда, тактики лечения и клинических характеристик больного, наиболее часто применяемым парентеральным антикоагулянтом являлся нефракционированный гепарин, что особенно справедливо в отношении первичных сосудистых отделений. Несмотря на высокую эффективность и безопасность фондапаринукса, доказанную в многочисленных исследованиях, частота его назначения остается неоправданно низкой не только в Российской Федерации, но и в других странах. То же самое можно сказать про назначение эноксапарина больным, получившим тромболитическую терапию. Следует обратить внима-

ние на осведомленность врачей о последних клинических рекомендациях, в том числе о преимуществах фондапаринукса и эноксапарина при соответствующих стратегиях лечения. Во избежание потенциально увеличивающих риск кровотечений переходов между антикоагулянтными препаратами, назначаемыми бригадой скорой медицинской помощи и врачами на госпитальном этапе, представляется целесообразным свести к минимуму догоспитальное назначение парентеральной антикоагулянтной терапии и ограничить ее сопровождением тромболитической терапии. Важным элементом в контексте назначения парентеральной антикоагулянтной терапии при инфаркте миокарда является преемственность между всеми звеньями оказания медицинской помощи для достижения оптимальной эффективности и безопасности проводимой терапии.

Ограничения исследования

В регистре принимают участие только стационары, входящие в инфарктную сеть, что исключает анализ случаев острого инфаркта миокарда в непрофиль-

ных стационарах; в настоящее время не все регионы Российской Федерации принимают участие в программе регистра. Как и в большинстве подобных регистров, не удастся включить всех больных инфарктом миокарда, госпитализированных в стационар, существует определенный отбор.

Благодарности

Благодарим компанию «Астон Консалтинг» за техническую организацию и ведение регистра «РЕГИОН-ИМ» и отдельно Наталию Юрьевну Дмитриеву за статистическую и аналитическую подготовку данных.

Авторы выражают благодарность компаниям «Амджен», «АстраЗенека», «Берингер Ингельхайм», «Новартис», «Аспен», «Санофи», «Эббот», «Акрихин», «Евросервис», «Р-ФАРМ» за поддержку регистра РЕГИОН-ИМ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2285–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl196
- Puymirat E, Battler A, Birkhead J, Bueno H, Clemmensen P, Cottin Y et al. Euro Heart Survey 2009 Snapshot: regional variations in presentation and management of patients with AMI in 47 countries. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2013;2(4):359–70. DOI: 10.1177/2048872613497341
- Boytssov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Tereschenko S.N., Kukava N.G., Rytova Yu.K. et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41–51. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого иНфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41–51]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1595
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251–310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
- Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):149–202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
- Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553. DOI: 10.1136/bmj.e553
- Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B, Cohen M, Goldstein P et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *The Lancet*. 2011;378(9792):693–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60876-3
- Cassese S, Byrne RA, Laugwitz K-L, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2015;11(2):196–203. DOI: 10.4244/EI-JY14M08_01
- Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(3):253–62. DOI: 10.1177/2048872615572599
- Erlinge D, Koul S, Eriksson P, Scherstén F, Omerovic E, Linder R et al. Bivalirudin versus heparin in non-ST and ST-segment elevation myocardial infarction – a registry-based randomized clinical trial in the SWEDEHEART registry (the VALIDATE-SWEDEHEART trial). *American Heart Journal*. 2016;175:36–46. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.02.007

13. Wester A, Attar R, Mohammad MA, Isma N, James S, Omerovic E et al. Bivalirudin Versus Heparin Monotherapy in Elderly Patients With Myocardial Infarction: A Prespecified Subgroup Analysis of the VALIDATE-SWEDEHEART Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(4):e008671. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008671
14. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB et al. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(14):1464–76. DOI: 10.1056/NEJMoa055443
15. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB et al. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006;295(13):1519–30. DOI: 10.1001/jama.295.13.joc60038
16. The FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D et al. Low-Dose vs Standard-Dose Unfractionated Heparin for Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes Treated With Fondaparinux: The FUTURA/OASIS-8 Randomized Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2010;304(12):1339–49. DOI: 10.1001/jama.2010.1320
17. Caldeira D, Pereira H, Marques A, Alegria S, Calisto J, Silva PC da et al. Adjuvant antithrombotic therapy in ST-elevation myocardial infarction: Contemporaneous Portuguese cross-sectional data. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(11):809–14. DOI: 10.1016/j.repc.2019.02.015
18. Gabriel RS, White HD. ExTRACT-TIMI 25 trial: clarifying the role of enoxaparin in patients with ST-elevation myocardial infarction receiving fibrinolysis. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007;5(5):851–7. DOI: 10.1586/14779072.5.5.851
19. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):e78–140. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.019
20. De la Torre Hernández JM, Sadaba Sagredo M, Telleria Arrieta M, Gimeno de Carlos F, Sanchez Lacuesta E, Bullones Ramírez JA et al. Antithrombotic treatment during coronary angioplasty after failed thrombolysis: strategies and prognostic implications. Results of the RESPIRE registry. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):212. DOI: 10.1186/s12872-017-0636-9
21. Soeiro A de M, Silva PGM de B e, Roque EA de C, Bossa AS, César MC, Simões SA et al. Fondaparinux versus Enoxaparin - Which is the Best Anticoagulant for Acute Coronary Syndrome? - Brazilian Registry Data. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107(3):239–44. DOI: 10.5935/abc.20160127
22. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J et al. Association Between the Use of Fondaparinux vs Low-Molecular-Weight Heparin and Clinical Outcomes in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2015;313(7):707–16. DOI: 10.1001/jama.2015.517
23. Almendro-Delia M, Izquierdo-Bajo Á, Madrona-Jiménez L, Blanco-Ponce E, Seoane-García T, García-del Río M et al. Fondaparinux versus enoxaparin in the contemporary management of non-ST-elevation acute coronary syndromes. Insights from a multicenter registry. *International Journal of Cardiology*. 2021;332:29–34. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.02.081
24. Erlikh A.D. Fondaparinux in acute coronary syndrome without ST segment elevation – justification for using and real clinical practice. *Atherothrombosis*. 2018;1:26–32. [Russian: Эрлих А.Д. Фондапаринукс при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST – обоснование для использования и реальная клиническая практика. *Атеротромбоз*. 2018;1:26-32]. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-26-32
25. Pepe C, Machado M, Olimpio A, Ramos R. Cost-effectiveness of fondaparinux in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99(1):613–22. DOI: 10.1590/S0066-782X2012005000060
26. Kossovsky M, Keller P, Mach F, Gaspoz J. Fondaparinux versus enoxaparin in the management of acute coronary syndromes in Switzerland: A cost comparison analysis. *Swiss Medical Weekly*. 2012;142:w13536. DOI: 10.4414/smw.2012.13536
27. Permsuwan U, Chaikunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A. Cost-Effectiveness Analysis of Fondaparinux vs Enoxaparin in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Thailand. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(9):860–8. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.02.018
28. Alfonso Ross Terres J, Lozano-Ortega G, Kendall R, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of fondaparinux versus enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndrome in Canada (OASIS-5). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):180. DOI: 10.1186/s12872-015-0175-1
29. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, Cohen MG, Henry TD, Kapur NK et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(12):1123–49. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000183
30. Telford AnneM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *The Lancet*. 1981;317(8232):1225–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92399-0
31. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *The Lancet*. 1990;336(8719):827–30. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92336-G

Драпкина О. М., Самородская И. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

ДИНАМИКА РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЧИН В РОССИИ В 2019–2020 ГГ.

Цель	Анализ динамики стандартизованных коэффициентов смертности – СКС (2019–2020 гг.) от кардиологических причин, указанных в качестве основной (первоначальной) причины смерти, в регионах Российской Федерации на основании Краткой номенклатуры причин смерти Росстата (КНПСР). Данные исследований свидетельствуют о существенных изменениях в показателях и структуре смертности с начала пандемии COVID-19 во многих странах мира.
Материал и методы	Анализировали данные Росстата о числе умерших в соответствии с КНПСР и среднегодовой численности населения в однолетних возрастных группах в 2019 и 2020 г. Определены СКС от 23 кардиологических причин, указанных отдельной строкой в КНПСР, среднерегionalное значение СКС и стандартное отклонение, проведено сравнение СКС как по 4 группам (по описанной ранее методике), так и 23 причинам КНПСР с помощью критерия Вилкоксона.
Результаты	В 2020 г. по сравнению с 2019 г. среднерегionalный СКС от кардиологических причин увеличился на $12,07 \pm 9,86\%$ (с $301,02 \pm 77,67$ до $336,15 \pm 84,5\%$; $p < 0,0001$). В 9 из 82 регионов отмечено снижение СКС, но только в 2 из них (Республика Ингушетия и Сахалинская область) отмечено снижение СКС по всем 4 группам причин. Наибольшая доля смертей и в 2019, и 2020 гг. ($60,9 \pm 13,8$ и $62,5 \pm 12,8\%$ соответственно) связана с 1-й группой причин (хронические формы ишемической болезни сердца – ИБС), прирост СКС составил $18,66 \pm 33,28\%$ ($p < 0,0001$). В 75 регионах отмечен прирост СКС, в остальных – снижение СКС. Среднерегionalный СКС от 2-й группы причин (инфаркт миокарда, другие острые формы ИБС, внезапная сердечная смерть) в 2020 г. увеличился на $3,2 \pm 18,1\%$ ($p = 0,3$). Прирост СКС отмечен в 54 регионах. Доля причин 2-й группы в смертности от кардиологических причин составила в 2019 г. $17,3 \pm 9,7\%$, в 2020 г. – $16,1 \pm 9,6\%$. Среднерегionalный СКС 3-й группы причин (пороки, заболевания миокарда и др.) в 2020 г. увеличился на $11,6 \pm 23,1\%$ ($p = 0,006$). Среднерегionalная доля причин данной группы существенно не изменилась по сравнению с 2019 г. ($17,5 \pm 8,2$ и $17,1 \pm 7,3\%$ соответственно), но ее вклад стал больше, чем вклад 2-й группы. Прирост СКС отмечен в 65 регионах. СКС и вклад причин, обусловленных артериальной гипертензией, существенно не изменились. Отмечаются значительные среднерегionalные различия в СКС, динамике СКС от отдельных причин и рост коэффициента вариации почти всех причин смерти. Статистически значимые различия между 2019 и 2020 г. выявлены по 3 причинам из 23: прочие формы хронической ИБС (в 15 регионах уменьшение, в остальных увеличение СКС), атеросклеротическая болезнь сердца (в 38 регионах уменьшение) и алкогольная кардиомиопатия (в 28 регионах уменьшение).
Заключение	На фоне пандемии COVID-19 выявлено увеличение СКС от кардиологических причин. Значительные региональные различия по величине и динамике СКС от отдельных причин требуют привлечения внимания к вопросу унификации критериев постановки клинического диагноза.
Ключевые слова	Смертность; болезни сердца; кардиологические причины смерти
Для цитирования	Drapkina O.M., Samorodskaya I.V. Dynamics of Regional Mortality Rates From Cardiac Causes in Russia 2019–2020. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(10):16–25. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В. Динамика региональных показателей смертности от кардиологических причин в России в 2019–2020 гг. <i>Кардиология</i> . 2022;62(10):16–25].
Автор для переписки	Самородская Ирина Владимировна. E-mail: samor2000@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по статистике являются ведущей причиной смертности населения и имеют существенные различия между регионами Российской Федерации [1, 2]. В предыдущих статьях мы и другие авторы обращали внимание на то, что на стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) от отдельных причин влияет множество факторов, включая

разные подходы к определению и кодированию первоначальной причины смерти (ППС) [3–5]. Как «Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра» (МКБ-10), так и Краткая номенклатура причин смерти Росстата (КНПСР) не являются оптимальными для понимания вклада кардиологических причин в структуру

смертности. Но других данных о статистике смертности населения (не в отобранной когорте или регистре) ни в России, ни в других странах нет.

Исследования, начатые во время пандемии COVID-19, показали, что, с одной стороны, ССЗ служат факторами риска смерти при COVID-19, а с другой стороны, при COVID-19 отмечаются такие сердечно-сосудистые осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ) 1-го и 2-го типов, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии и инсульт [6–8]. Все исследователи отмечают, что во время пандемии COVID-19 были значительно сокращены объемы плановой медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, в том числе с ССЗ, доступность медицинской помощи, изменения в системе ее организации повлияли на смертность населения от всех причин и отдельных групп заболеваний. Так, в США, по данным D. Zhu и соавт. [8], смертность от болезней системы кровообращения увеличивалась одновременно со смертностью от COVID-19. В Великобритании избыточная смертность (по сравнению с предшествующим пандемии периодом) среди взрослых от острых ССЗ и состояний составила 8%, из которых 5,1% связаны с COVID-19 [6]. Следует отметить, что исследование основано на полном электронном доступе к информации из медицинских свидетельств о смерти (МСС); в России пока такая возможность отсутствует.

Цель

С учетом имеющихся возможностей цель исследования сформулирована следующим образом: анализ динамики СКС (2019–2020 гг.) от кардиологических причин, указанных в качестве основной (первоначальной) причины смерти, в регионах Российской Федерации на основании КНПСР.

Материал и методы

На основании данных, полученных по запросу ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России из Росстата за 2019 и 2020 гг. о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах в соответствии с КНПСР, были отобраны кардиологические причины смерти. Обоснование подходов к формированию групп подробно описано в предыдущей статье [9].

- В 1-ю группу, помимо кодов хронических форм ишемической болезни сердца – ИБС (I25), включен код, соответствующий атеросклерозу, так как, вероятно, данный код соответствует причинам смерти, связанным с мультифокальным атеросклерозом (табл. 1).
- Во 2-ю группу объединены ИМ, другие острые формы ИБС (название согласно КНПСР) и внезапная сердечная смерть.

- 3-я группа объединяет причины смерти, которые на основании КНПСР четко не разделены (часть их в КНПСР выделены в отдельную строку, например, алкогольная кардиомиопатия, другие объединены с сердечной недостаточностью – СН и прочими болезнями сердца), с пороками сердца (ревматические и атеросклеротические пороки не разделены, но, вероятно, атеросклероз не играл ведущую роль в причине смерти). Кроме того, в данную группу включены врожденные пороки сердца, которые фактически являются кардиологическими заболеваниями, но по МКБ-10 имеют код Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99).
- 4-я группа – причины, ассоциированные с артериальной гипертензией (АГ).

Расчеты выполняли с использованием разработанной в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России программы для ЭВМ «Расчет и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 № 201666114). Для расчетов СКС использован Европейский стандарт (European Standard Population). Для каждой «причины» и каждой из 4 групп причин определены среднерегиональное значение, стандартное отклонение и коэффициент вариации (КВ). Сравнение средних значений проведено с помощью пакета программ SPSS, применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Для описания полученных результатов использованы абсолютные числа (n) и относительные значения (%), среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

СКС от всех причин в регионах РФ в 2019 г. составляла $985,64 \pm 143,16$ на 100 тыс. населения, от кардиологических причин – $301,02 \pm 77,67$. Доля кардиологических причин – $30,5 \pm 5,8\%$. КВ региональных СКС от всех причин составил 14,5%, от кардиологических причин – 25,8%. В 2020 г. СКС от всех причин в регионах РФ составил $1150,66 \pm 150,88$ на 100 тыс. населения от кардиологических причин – $336,15 \pm 84,5$. Доля кардиологических причин составила $29,1 \pm 5,7\%$. КВ региональных СКС от всех причин составил 13,1%, от кардиологических причин – 25,1%. Среднерегиональный прирост СКС от кардиологических причин составил $35,13 \pm 27,01$ на 100 тыс. населения ($p = 0,0001$) или на $12,07 \pm 9,86\%$ по сравнению с 2019 г. (максимальный в Липецкой области – на 43%). Однако прирост СКС зарегистрирован не во всех регионах, в 9 регионах отмечено снижение СКС от кардиологических заболеваний (Ре-

Таблица 1. Основные кардиологические причины смерти согласно КНПСР

№ группы	Пояснение	Наименование причины, которая учитывается отдельной строкой по КНПСР	Код МКБ-10
1-я	Причины, связанные с хроническими заболеваниями, преимущественно ассоциированными с атеросклерозом	Атеросклеротическая болезнь сердца	I25.1
		Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	I25.0
		Хроническая ишемическая болезнь сердца, неуточненная	I25.9
		Прочие формы хронической ишемической болезни сердца	I25.2–I25.6, I25.8
		Атеросклероз	I70
2-я	Причины смерти, связанные с острыми заболеваниями/состояниями	Острый инфаркт миокарда, включая определенные осложнения, развивающиеся после острого инфаркта миокарда	I21
		Повторный инфаркт миокарда	I22
		Другие формы острой ишемической болезни сердца	I20, I241 – I249
		Внезапная сердечная смерть, так описанная	I461
3-я	Причины, не связанные с атеросклерозом (кардиомиопатии, пороки сердца и сердечная недостаточность)	Острая ревматическая лихорадка	I00 – I02
		Хронические ревматические болезни сердца	I05 – I09
		Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения	I26 – I28
		Алкогольная кардиомиопатия	I426
		Кардиомиопатия неуточненная	I429
		Дегенерация миокарда	I515
		Сердечная недостаточность неуточненная	I509
		Прочие болезни сердца	I30–I41, I420–I425, I427, I428, I43–I45, I460, I469, I47–I49, I500, I501, I510–I504, I516–I519
		Врожденные аномалии развития сердца	Q20–Q24
		Другие врожденные аномалии развития системы кровообращения	Q25–Q28
4-я	Артериальная гипертензия	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	I11
		Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек	I12
		Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	I13
		Другие и неуточненные формы гипертензии	I10

КНПСР – Краткая номенклатура причин смерти Росстата;

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней десятого пересмотра.

спублики Бурятия, Ингушетия, Сахалинская, Иркутская, Кировская, Калужская области, Севастополь, Ставропольский край и Чукотский автономный округ) на фоне роста СКС от всех причин. И только в 2 из указанных 9 регионов (Республика Ингушетия и Сахалинская область) отмечено снижение СКС по всем 4 рассматриваемым группам причин. Так, в Калужской области отмечено увеличение СКС от причин 1, 2 и 4-й группы, а снижение СКС, соответственно, в 3-й группе. В результате СКС от всех кардиологических причин уменьшился на 1% (328,27 на 100 тыс. в 2019 г. и 325,04 на 100 тыс. в 2020 г.).

В табл. 2 представлены средние значения и КВ СКС от кардиологических причин смерти в 2019 и 2020 гг. Наибольшая доля смертей (от кардиологических причин 60,9±13,8% в 2019 г. и 62,5±12,8% в 2020 г.) приходится на 1-ю группу – хронические заболевания, преимущественно связанные с атеросклерозом. Среднерегиональное значение СКС увеличилось в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 27,67±26,5 на 100 тыс. населения, или на 18,66±33,28% (максимум в Чеченской Республике – на 278%). В 7 регионах отмечено снижение СКС (Сахалинская, Амур-

ская, Иркутская области; Республики Бурятия, Тыва, Карелия, Ставропольский край). В Москве прирост СКС составил 12,2 на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге – 28,4 (или 11,03 и 13,95% соответственно).

Доля причин 2-й группы (причины, связанные с острыми состояниями, вероятно, связанными с ИБС) в структуре кардиологических причин в 2019 г. составляла 17,3±9,7%, а в 2020 г. – 16,1±9,6%. Среднерегиональное значение СКС увеличилось в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 1,5±14,2 на 100 тыс. населения, или на 3,2±18,1%. Таким образом, среднерегиональный СКС от причин 2-й группы увеличился в меньшей степени, чем от причин других групп, поэтому доля причин данной группы в структуре кардиологических смертей в 2020 г. несколько ниже, чем в 2019 г. Прирост отмечен в 54 регионах, убыль – в 25 регионах. Максимальный рост отмечен в Республике Тыва, а снижение СКС – в Чукотском АО. В Москве прирост СКС составил 2,46 на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге – 1,65 (или 11,0 и 4,77% соответственно).

Доля причин 3-й группы (пороки, кардиомиопатии, миокардиты и другие причины) в структуре кардиологи-

Таблица 2. Динамика среднерегиональных показателей смертности от кардиологических причин

Группа	Среднее значение $\pm \sigma$ для группы		p	Коэффициент вариации		Наименование причины (в соответствии с КНПСП)	Среднее значение $\pm \sigma$		p	Коэффициент вариации	
	2019 г.	2020 г.		2019 г.	2020 г.		2019 г.	2020 г.		2019	2020
1-я	184,69 $\pm$ 64	212,29 $\pm$ 73,82	<0,0001	34,66	34,8	Атеросклеротическая болезнь сердца	109,89 $\pm$ 64,27	122,43 $\pm$ 78,61	<0,0001	58,49	70,62
						Прочие формы хронической ишемической болезни сердца	57,21 $\pm$ 27,5	71,22 $\pm$ 38,09		48,06	58,83
						Атеросклероз	7,86 $\pm$ 6,94	8,02 $\pm$ 7,47		88,24	102,59
						Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная	6,01 $\pm$ 13,44	6,61 $\pm$ 15,98		223,75	265,71
						Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	3,71 $\pm$ 5,98	3,98 $\pm$ 6,65		161,08	183,62
2-я	52,3 $\pm$ 33,72	53,84 $\pm$ 36,17	0,3	64,47	67,2	Острый инфаркт миокарда	23,59 $\pm$ 11,01	24,85 $\pm$ 10,92	0,1	46,69	48,36
						Другие формы острой ишемической болезни сердца	19,47 $\pm$ 26,17	19,78 $\pm$ 27,45		134,37	152,61
						Повторный инфаркт миокарда	7,19 $\pm$ 5,38	6,97 $\pm$ 5,97		74,89	94,18
						Внезапная смерть, так описанная	2,05 $\pm$ 3,02	2,23 $\pm$ 3,53		147,73	174,25
3-я	51,69 $\pm$ 26,36	56,39 $\pm$ 29,34	0,006	50,99	52	Прочие болезни сердца	27,06 $\pm$ 17,81	29,29 $\pm$ 15,85	0,9	65,79	59,55
						Алкогольная кардиомиопатия	12,38 $\pm$ 10,52	13,8 $\pm$ 15,54		84,94	107,94
						Кардиомиопатия неуточненная	5,38 $\pm$ 6,38	6,23 $\pm$ 7,61		118,45	134,23
						Дегенерация миокарда	2,93 $\pm$ 7,33	3,52 $\pm$ 9,65		250,48	301,57
						Сердечная недостаточность неуточненная	1,53 $\pm$ 3,52	1,2 $\pm$ 2,3		229,81	211,20
						Хронические ревматические болезни сердца	1,24 $\pm$ 0,67	1,2 $\pm$ 0,68		53,54	62,76
						Врожденные аномалии развития сердца	0,85 $\pm$ 0,39	0,84 $\pm$ 0,39		45,69	51,27
						Другие врожденные аномалии развития системы кровообращения	0,29 $\pm$ 0,23	0,26 $\pm$ 0,21		78,15	87,46
						Острая ревматическая лихорадка	0,02 $\pm$ 0,04	0,02 $\pm$ 0,02		203,99	217,25
4-я	12,34 $\pm$ 15,14	13,64 $\pm$ 17,04	0,2	122,7	124,9	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	8,79 $\pm$ 11,94	10,11 $\pm$ 15,18	0,7	135,81	165,05
						Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	1,87 $\pm$ 5,16	1,71 $\pm$ 2,79		276,4	180,05
						Гипертензивная энцефалопатия	1,11 $\pm$ 1,84	1,17 $\pm$ 1,73		165,86	162,16
						Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек	0,33 $\pm$ 0,51	0,41 $\pm$ 0,69		154,25	187,42
						Другие формы гипертензии	0,24 $\pm$ 0,42	0,23 $\pm$ 0,45		173	212,19
Итого	301,02 $\pm$ 77,67	336,15 $\pm$ 84,5	<0,0001	25,8	25,1	–	–	–	–	–	–

КНПСП – Краткая номенклатура причин смерти Росстата.

ческих причин в 2019 г. составляла 17,5 $\pm$ 8,2%, а в 2020 г. – 17,1 $\pm$ 7,3%. Среднерегиональное значение СКС увеличилось в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 4,69 $\pm$ 15,18 на 100 тыс. населения (11,6 $\pm$ 23,1%). Прирост отмечен в 65 регионах (максимум – в Иркутской области), снижение в 18 (наибольшее – в Чеченской Республике).

В Москве убыль СКС составила 2,1 на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге отмечено увеличение СКС на 6,57 на 100 тыс. населения (-7,04% и +13,79%).

Доля причин 4-й группы (АГ) в СКС в структуре кардиологических причин достигла 4,2 $\pm$ 5,2% в 2019 г. и 4,3 $\pm$ 5,4% в 2020 г. Среднерегиональное значение СКС увеличилось

Таблица 3. Динамика смертности в регионах (начало)

Регионы	1-я группа «Атеро- склероз»	2-я группа «Острая сердечная смерть»	3-я группа «Другие болезни сердца»	4-я группа «АГ»	1-я группа «Атеро- склероз»	2-я группа «Острая сердечная смерть»	3-я группа «Другие болезни сердца»	4-я группа «АГ»
	2019 г.				2020 г.			
Алтайский край	156,292	138,246	18,085	7,012	214,798	144,549	20,915	4,774
Амурская область	192,862	42,830	63,302	3,173	190,857	51,184	73,765	7,332
Архангельская область	252,351	66,092	56,217	5,545	261,263	65,964	52,895	4,594
Астраханская область	218,431	29,685	48,012	0,544	263,826	28,115	53,398	0,257
Белгородская область	280,247	27,199	47,231	3,206	298,038	31,228	27,429	2,984
Брянская область	144,984	53,891	64,067	17,860	160,025	51,990	61,337	14,518
Владимирская область	241,619	48,849	31,095	6,245	300,540	43,139	41,872	7,968
Волгоградская область	173,918	72,501	55,371	1,176	231,362	86,014	67,506	1,693
Вологодская область	220,875	69,940	48,433	8,951	238,813	72,764	50,479	9,690
Воронежская область	112,404	92,972	37,888	2,501	140,660	84,827	46,377	1,925
Еврейская автономная область	337,502	71,697	75,954	14,132	369,271	67,405	109,156	21,706
Забайкальский край	192,255	100,665	52,032	8,666	204,538	98,494	69,928	12,775
Ивановская область	121,262	21,671	74,849	1,682	126,901	22,754	78,688	1,519
Иркутская область	185,870	76,071	176,809	7,252	132,115	71,935	226,111	5,954
Кабардино-Балкарская Республика	102,419	25,175	28,753	24,525	115,488	19,586	52,165	42,596
Калининградская область	196,922	22,671	55,691	3,847	225,175	19,946	60,176	7,514
Калужская область	219,697	52,304	51,643	4,627	220,611	54,486	45,030	4,913
Камчатская область	231,805	73,618	75,515	41,839	246,740	78,087	56,630	51,328
Карачаево-Черкесская Республика	90,639	34,851	35,183	71,959	92,423	56,923	36,573	51,787
Кемеровская область	170,628	75,945	55,477	12,243	208,514	107,924	56,865	20,379
Кировская область	198,871	31,799	48,362	1,092	219,116	33,961	21,501	1,994
Костромская область	225,620	84,967	29,229	15,371	271,339	86,640	35,872	12,460
Краснодарский край	151,333	28,824	51,790	3,855	172,537	32,294	58,254	4,772
Красноярский край	109,640	222,165	18,544	10,300	135,179	226,134	22,183	12,691
Курганская область	122,934	29,292	49,830	32,220	132,941	25,840	60,247	38,222
Курская область	208,626	41,185	31,310	8,230	231,969	55,258	46,003	12,262
Ленинградская область	162,400	24,170	21,979	12,990	193,122	18,623	33,062	13,179
Липецкая область	199,846	27,083	22,474	4,041	293,596	31,116	36,247	3,436
Магаданская область	141,716	117,807	71,143	14,596	167,569	101,979	92,069	23,789
Москва	110,613	22,277	29,182	8,872	122,812	24,735	27,128	9,648
Московская область	168,163	50,316	23,865	5,940	181,674	54,964	27,435	7,308
Мурманская область	252,275	39,182	57,112	4,756	261,178	42,474	62,811	6,963
Нижегородская область	238,001	28,113	56,519	18,806	252,429	30,788	61,094	22,023
Новгородская область	233,263	51,411	88,702	9,385	280,347	48,054	108,049	6,363
Новосибирская область	278,503	36,606	31,178	3,608	355,185	36,274	40,499	3,808
Омская область	156,493	45,071	40,996	8,301	202,112	44,655	38,779	7,242
Оренбургская область	199,930	47,258	61,005	13,729	253,336	49,754	83,341	15,454
Орловская область	265,931	51,426	82,244	31,537	345,666	47,441	86,825	24,124
Пензенская область	281,294	25,288	18,919	0,137	341,364	30,272	29,586	0,123
Пермский край	225,041	35,714	50,687	3,008	279,118	34,826	49,543	3,657
Приморский край	184,784	101,580	63,628	16,897	207,247	115,301	73,680	15,971

в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на $1,29 \pm 9,57$ на 100 тыс. населения ($17,5 \pm 47,1\%$). Прирост отмечен в 49 регионах (максимум – в Чеченской Республике), снижение – в 33 (наибольшее снижение в Карачаево-Черкесской Республике). В Москве прирост СКС составил 0,78 на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге – 0,69 (8,76 и 22,28% соответственно).

Рост СКС по причинам всех четырех групп отмечен в следующих субъектах: Республики Дагестан, Калмы-

кия, Адыгея, Башкортостан, Ростовская, Вологодская, Смоленская, Челябинская, Оренбургская, Нижегородская, Свердловская, Тверская, Московская, Ярославская, Томская, Волгоградская, Мурманская, Курская, Кемеровская, Рязанская, Амурская, Тульская области, Санкт-Петербург, Красноярский и Краснодарский края (табл. 3, см. в Приложении на сайте журнала «Кардиология»). Однако даже в этих субъектах наблюдались снижение

Таблица 3. Динамика смертности в регионах (окончание)

Регионы	1-я группа «Атеро- склероз»	2-я группа «Острая сердечная смерть»	3-я группа «Другие болезни сердца»	4-я группа «АГ»	1-я группа «Атеро- склероз»	2-я группа «Острая сердечная смерть»	3-я группа «Другие болезни сердца»	4-я группа «АГ»
	2019 г.				2020 г.			
Псковская область	414,377	51,941	27,636	4,759	491,755	58,736	25,901	4,584
Республика Адыгея (Адыгея)	142,792	39,335	62,061	28,024	150,766	44,373	74,079	35,243
Республика Алтай	180,551	47,866	76,195	16,517	202,912	52,537	62,366	18,597
Республика Башкортостан	105,694	60,074	38,798	6,136	128,576	60,801	48,027	12,265
Республика Бурятия	184,417	43,836	31,278	0,872	176,454	44,169	33,783	1,508
Республика Дагестан	141,729	14,197	27,710	6,255	162,873	14,342	39,896	6,420
Республика Ингушетия	12,133	38,885	51,316	22,825	25,183	28,354	38,453	18,775
Республика Калмыкия	163,002	24,373	43,803	1,730	179,240	24,946	50,683	2,195
Республика Карелия	143,856	106,422	49,256	24,676	135,067	123,485	64,391	15,885
Республика Коми	189,492	38,627	36,581	15,370	206,604	44,493	39,605	12,197
Республика Крым	321,772	23,019	64,343	1,674	351,457	25,001	64,543	1,448
Республика Марий Эл	153,178	20,882	47,616	3,454	176,255	20,047	61,306	3,235
Республика Мордовия	122,119	16,097	46,534	7,058	132,180	14,030	54,399	9,109
Республика Саха (Якутия)	188,670	43,092	93,487	24,118	204,141	41,269	111,488	22,982
Республика Северная Осетия–Алания	152,056	41,314	41,863	62,381	167,613	51,312	33,829	48,490
Республика Татарстан (Татарстан)	138,982	33,282	39,770	22,154	181,449	26,354	55,806	23,086
Республика Тыва	215,277	103,944	58,230	3,481	213,450	150,519	62,889	2,536
Республика Хакасия	182,644	128,956	36,115	18,259	202,897	133,641	41,315	10,923
Ростовская область	224,731	39,628	42,192	18,384	256,966	40,305	45,546	19,692
Рязанская область	83,229	83,637	39,748	1,088	116,063	112,557	46,197	1,831
Самарская область	151,951	22,757	20,437	1,095	215,060	26,055	18,502	1,919
Санкт-Петербург	203,848	34,654	47,652	2,665	232,292	36,308	54,223	3,259
Саратовская область	231,478	45,334	17,428	1,062	301,141	44,333	13,449	1,687
Сахалинская область	66,271	55,479	33,107	4,458	64,470	48,622	32,136	2,806
Свердловская область	208,718	46,984	60,973	1,394	249,004	50,512	70,239	1,660
Севастополь	176,913	31,026	50,179	30,888	179,984	29,547	36,073	34,560
Смоленская область	273,025	36,727	55,940	2,218	286,813	38,010	61,708	2,415
Ставропольский край	198,398	43,625	49,574	3,371	179,900	48,105	60,921	3,189
Тамбовская область	177,833	24,539	52,726	3,558	216,609	23,814	64,051	3,996
Тверская область	160,685	50,121	74,022	10,782	173,666	58,877	82,000	12,867
Томская область	172,954	75,129	30,256	3,953	207,648	81,515	30,978	5,358
Тульская область	177,069	22,949	59,635	0,539	184,721	23,676	66,180	1,310
Тюменская область	238,427	28,530	43,583	7,767	258,152	31,408	49,702	7,189
Удмуртская Республика	195,505	29,183	50,542	4,117	233,903	21,311	65,211	5,944
Ульяновская область	155,902	67,313	37,614	4,322	182,255	71,336	38,145	2,809
Хабаровский край	252,629	63,529	68,132	8,224	257,650	60,470	73,719	7,071
Челябинская область	188,286	55,582	54,490	24,567	222,226	62,023	54,624	27,610
Чеченская Республика	42,012	26,462	158,056	29,048	159,200	17,287	67,775	103,986
Чувашская Республика	107,684	29,806	53,202	4,529	140,658	32,066	56,511	3,953
Чукотский автономный округ	210,929	121,611	124,615	85,129	303,200	24,084	141,589	72,405
Ярославская область	134,835	39,363	41,926	14,531	155,365	45,822	49,839	19,496

СКС по одним причинам и увеличение – по другим. Так, в Санкт-Петербурге зарегистрировано снижение СКС от таких причин, как атеросклероз, прочие формы хронической ИБС, гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек, кардиомиопатия неуточненная, СН неуточненная. В Московской области зарегистрировано снижение СКС от таких причин, как атеросклероз, повторный ИМ, гипертензивная энце-

фалопатия, гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек, другие формы гипертензии, врожденные аномалии развития сердца, кардиомиопатия неуточненная, дегенерация миокарда, хронические ревматические болезни сердца и СН неуточненная.

Даже от острого ИМ динамика смертности в регионах различается (табл. 3, см. в Приложении на сайте журнала «Кардиология»). Так, в 24 субъектах отмечено сни-

жение СКС (Чукотский автономный округ, Магаданская, Камчатская, Ленинградская, Владимирская, Орловская, Белгородская, Курганская, Новосибирская, Еврейская автономная, Вологодская, Саратовская, Тамбовская, Воронежская области, Ставропольский край, Республики Карелия, Татарстан, Мордовия, Калмыкия, Якутия, Марий Эл, Дагестан, Удмуртская и Кабардино-Балкарская).

Статистически значимые различия в среднерегionalных величинах СКС между 2019 и 2020 г. выявлены по трем причинам: прочие формы хронической ИБС (в 15 регионах уменьшение, в остальных – увеличение СКС), атеросклеротическая болезнь сердца (в 38 регионах уменьшение, в остальных – увеличение СКС) и алкогольная кардиомиопатия (в 28 регионах уменьшение, в остальных – увеличение СКС).

КВ в целом для всех кардиологических причин и по причинам 4 групп изменился незначительно (табл. 2), но имеются значительные изменения КВ от причин, учитываемых отдельной строкой в КНПСР. Рост КВ отмечается по всем причинам, за исключением трех строк КНПСР (гипертензивная энцефалопатия, СН неуточненная и прочие болезни сердца). Наиболее высокие значения КВ (более 100) отмечаются для следующих причин: острая ревматическая лихорадка, дегенерация миокарда, СН неуточненной этиологии, хроническая ИБС неуточненная, атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, другие формы острой ИБС, кардиомиопатия неуточненная, а также для всех причины из 4-й группы (связанных с АГ).

Обсуждение

В ряде публикаций, отражающих последствия пандемии COVID-19 для общества в целом, системы здравоохранения и показателей смертности, отмечалось увеличение смертности не только от всех причин, но и от причин, связанных с ССЗ. По мнению исследователей, увеличение смертности от ССЗ, указанных в качестве ППС, свидетельствует о задержках пациентов с обращением за медицинской помощью в неотложных ситуациях из-за страха заразиться COVID-19 в больнице, из-за сокращения плановой медицинской помощи в связи с нехваткой ресурсов и перепрофилированием коечного фонда, ограничительной политики посещения больниц и ухода членов семьи за пациентом в больнице, и, вероятно, в части случаев из-за недиагностированного COVID-19 [6]. М. Н. Chin и Dongshan Zhu и соавт. [7, 8], анализируя изменения уровня смертности, отмечают, что у исследователей из разных стран до сих пор нет четкого понимания того, отражает ли увеличение смертности от сердечно-сосудистых (и других) заболеваний истинное увеличение смертности от этих причин, или такие изменения связаны с недостаточным кодированием смертей, связанных

с COVID-19. Выявленная в нашем исследовании разнонаправленная региональная динамика показателей смертности от отдельных кардиологических причин и в целом от всех кардиологических причин (в 9 регионах выявлено не увеличение, а снижение), с нашей точки зрения, указывает именно на проблемы с определением логической последовательности развития заболеваний и состояний, приведших к смерти пациента, проблем выделения и кодирования одного заболевания в качестве единственной причины смерти при наличии нескольких жизнеугрожающих заболеваний и состояний. Так, в исследовании J. Wu и соавт. [6], основанном на МСС, указано, что наиболее частой причиной внезапной сердечно-сосудистой смерти в год пандемии были инсульт (35,6%), острый коронарный синдром – ОКС (24,5%), СН (23,4%), тромбоэмболия легочной артерии (9,3%) и остановка сердца (4,6%). В то же время СН, как и ОКС, не могут быть первоначальной причиной смерти, так как СН – это осложнение кардиологического заболевания или механизм смерти, а ОКС – временный (не окончательный) диагноз [4, 5]. Мнения экспертов расходятся в отношении тромбоэмболии – является ли это заболевание первоначальной причиной смерти или осложнением основного диагноза. В недавно опубликованном исследовании S. Timonin и соавт. [10] сравнили смертность от ИМ в России и Норвегии. В России ИМ зарегистрирован только в 12% МСС, в которых коды ИБС были указаны в качестве основной (первоначальной) причины, в то время как в Норвегии – в 63% МСС. Смерть от ИБС, произошедшая вне больницы без вскрытия, была классифицирована как ИМ в России (2%) гораздо реже, чем в Норвегии (59%). Авторы, как и мы в предыдущих работах, отмечают, что несмотря на международные критерии ИМ (третье и четвертое универсальное определение) специалисты, заполняющие МСС в разных странах, могут интерпретировать эти критерии по-разному [1–3]. Кроме того, установленные на международном уровне критерии диагностики ИМ затрудняют их применение в случае смерти вне больницы (в то же время в исследовании J. Wu и соавт. большинство сердечно-сосудистых смертей, которые согласно данному исследованию отнесены к внезапным и избыточным по отношению к предыдущим периодам, произошли дома, в хосписе или домах престарелых) [6]. Так, по мнению S. Timonin и соавт. [10], в России, вероятно, имеется низкий процент ложноположительных случаев (кодирования случая смерти как от ИМ в его отсутствие), но более высокий процент ложноотрицательных случаев (диагноз ИМ не указывается в случае смерти вне больницы и в отсутствие подтверждения при патологоанатомическом исследовании). В Норвегии ситуация с точностью до наоборот. Авторы ставят вопрос: достаточны ли усилия групп экспертов по разработке формальных критери-

Влияет ли кратность приема ПОАК на приверженность терапии?



Результаты исследования реальной практики Pham P.N., Brown J.D. 2019^{1*}:
приверженность терапии **Эликвис® (2 р/д)**
выше, чем у ривароксабана (1 р/д)



Различия статистически значимы $p < 0,0001$

Прием ПОАК **2 раза в сутки** эффективнее и безопаснее, чем 1 раз в сутки²



Всегда 2 раза
в день³



Независимо
от приема пищи³



Большинству пациентов
с НФП подходит полная доза
5 мг 2 раза в сутки^{3**}

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней лечения^{***} по показаниям НФП и ВТЭ^{****}

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска, таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоизлияние

в носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5%-ном водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 часа после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. **Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис® 5 мг; Эликвис® 2,5 мг.**

* По результатам ретроспективного независимого когортного изучения реальной клинической практики на основе базы MarketScan 2009–2015 гг. Пациенты с НФП получали дабигатран (n=14 864), ривароксабан (n=16 005) и апиксабан (n=8 078). Определялась пропорция дней приема (ПДП). Исследование имеет ограничения, свойственные изучением реальной практики. Результаты сравнения ПОАК приведены в качестве гипотезы, их необходимо интерпретировать с осторожностью. Прямых сравнительных РКИ между ПОАК не проводилось. ** Снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более факторов: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), а также у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин). *** Дни лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2021 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS⁴⁻⁶. **** Показатели учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10⁶.

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, **НФП** – неклапанная фибрилляция предсердий, **ОАК** – оральные антикоагулянты, **ВТЭ** – венозная тромбоэмболия, **РКИ** – рандомизированные клинические исследования, **АВК** – антагонист витамина К.

1. Pham P.N., Brown J.D. Real-world adherence for direct oral anticoagulants in a newly diagnosed atrial fibrillation cohort: does the dosing interval matter? // BMC Cardiovasc Disord. 2019 Mar 19;19(1):64. 2. Clemens A. et al. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria // PLoS One. 2014 Jun 9;9(6):e99276. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®. Рег. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475. 4. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'21 Sell-In/Sell-Out data. 5. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'21. 6. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1751 22.05.2022

Фото: shutterstock.com

ев причины смерти для того, чтобы сопоставлять показатели смертности от отдельных причин на основании данных МСС по странам. Такой вопрос особенно актуален в период пандемии. Учитывая значительную вариабельность среднерегionalных СКС от ИМ (не только по величине, но и по направленности изменений показателей в сторону увеличения или снижения), можно предположить, что специалисты, заполняющие МСС, не всегда уверены в том, что являлось первоначальной (основной) причиной смерти – COVID-19 или острый ИМ.

То же самое можно сказать и по отношению смерти на фоне хронических кардиологических заболеваний. Вероятно, именно неопределенность критериев играет даже большую роль в определении в качестве ППС хронических форм ИБС. Наше исследование, так же как исследование, проведенное в Новой Зеландии [11], показало, что значительная вариабельность доли смертей от ИБС, вероятно, связана именно с критериями диагностики хронических форм ИБС и подходами к определению ППС [12]. В настоящее время нет критериев (в России и других странах, на уровне ВОЗ) установления в качестве ППС атеросклероза или атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни (с разными вариациями в терминологии). В нашем исследовании статистически значимое увеличение среднерегionalных СКС по таким неопределенным причинам, как «прочие формы хронической ИБС» и «атеросклеротическая болезнь сердца», в отсутствие статистически значимого увеличения СКС от ИМ согласуются с результатами исследования D. Zhu и соавт. [8]. Авторы отмечают, что на фоне пандемии в большинстве случаев смерти на дому или в доме престарелых, в том числе перегруженности стационаров, недостатке медицинского персонала, страхе обращения за медицинской помощью, отсрочке плановой помощи, очень трудно было определить ППС, и часть случаев смерти от COVID-19 (по мнению авторов) осталась нераспознанной.

Особого внимания (с позиции организации медицинской помощи и профилактики преждевременной смерти) требуют заболевания и состояния, составляющие 3-ю группу причин, – среднерегionalное значение СКС и их вклад в кардиальную смертность превысили вклад и величину СКС от острых форм ИБС (увеличение СКС от алкогольной кардиомиопатии, в отличие от других острых форм ИБС и других причин, было статистически значимым). Так, в 2020 г. смертность от алкогольной кардиомиопатии превысила смертность от острого ИМ (код I21) в таких регионах, как Чукотский автономный округ (в 14 раз), Удмуртская Республика (в 2,8 раза), Республики Карелия, Бурятия и Якутия (в 1,3 раза), Воронежская, Калининградская, Новгородская области (в 1,3 раза). В 2020 г. СКС от причин 3-й группы превысили СКС от причин 2-й группы более чем в половине реги-

онов (в 46 раз). В настоящее время причинам, входящим в 3-ю группу (табл. 1), не уделяется достаточно внимания, поскольку практически все меры направлены на профилактику и лечение атеросклеротических ССЗ.

В последние несколько лет неоднократно обсуждались проблемы корректного статистического учета причин смерти от отдельных причин и групп заболеваний [1–5, 9]. Однако до настоящего времени это не оказало значимого влияния на ситуацию с определением ППС и кодированием причин смерти. Результаты нашего и других исследований свидетельствуют, что пандемия COVID-19 только усугубила существующие проблемы. Так, в настоящее время нет возможности провести анализ вклада COVID-19 в смертность от кардиологических причин (Росстат предоставляет возможность получения информации только по ППС). Но даже в тех странах, где существует возможность учета и анализа данных по множественным причинам смерти (т. е. осложнениям, причинам, способствующим смерти), исследователи говорят о проблемах такого анализа, связанных с отсутствием четких критериев определения ППС, и указывают, что лучшим оценочным показателем учета последствий COVID-19 до сих пор является оценка избыточной смертности от всех причин [13, 14].

Заключение

Выявлены значительные региональные различия стандартизованных коэффициентов смертности от отдельных кардиологических причин и их динамики. Несмотря на увеличение среднерегionalной величины стандартизованных коэффициентов смертности от всех кардиологических причин, в ряде регионов отмечается разнонаправленная динамика стандартизованных коэффициентов смертности от отдельных кардиологических причин. Полученные результаты свидетельствуют, что более половины смертей и в 2019, и в 2020 гг. связаны с хроническими заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом. Однако более выраженный рост, чем от острых форм ишемической болезни сердца, отмечается в группе причин, связанных с кардиомиопатиями, миокардитами, пороками сердца. Недостаточность унифицированных критериев и подходов к определению основной причины смерти, учета нескольких заболеваний при смерти на фоне мультиморбидной патологии как до COVID-19, так и во время пандемии, требует привлечения внимания к решению данного вопроса.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.11.2021

1. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu., Zairatyants O.V. Comparative analysis of variability of mortality rates from various causes in the subjects of Russian Federation. *Archive of Pathology*. 2020;82(3):31–7. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В., Семёнов В.Ю., Зайратьянц О.В. Сравнительный анализ вариабельности показателей смертности от различных причин в субъектах Российской Федерации. *Архив патологии*. 2020;82(3):31–7]. DOI: 10.17116/patol20208203131
2. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006–2016. *Preventive Medicine*. 2018;21(4):4–12. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):4–12]. DOI: 10.17116/profmed20182144
3. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P. Variability in regional mortality rates. *Preventive Medicine*. 2019;22(6):28–33. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. Вариабельность региональных показателей смертности. *Профилактическая медицина*. 2019;22(6):28–33]. DOI: 10.17116/profmed20192206228
4. Boytsov S.A., Barbarash O.L., Vaisman D.Sh., Galyavich A.S., Drapkina O.M., Zairatyants O.V. et al. Clinical, morphological and statistical classification of coronary heart disease. Consensus of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society of Pathologists and Specialists in Medical Statistics. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf. [Russian: Бойцов С.А., Барбараш О.Л., Вайсман Д.Ш., Галявич А.С., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В. и др. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца. Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf]
5. Samorodskaya I.V. Cause-of-death coding as a factor influencing mortality rates from individual causes. *Doctor*. 2021;32(5):21–7. [Russian: Самородская И.В. Кодирование причин смерти как фактор, влияющий на показатели смертности населения от отдельных причин. *Врач*. 2021;32(5):21–7]. DOI: 10.29296/25877305-2021-05-04
6. Wu J, Mamas MA, Mohamed MO, Kwok CS, Roebuck C, Humberstone B et al. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart*. 2021;107(2):113–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317912
7. Chin MH. Uncomfortable Truths – What Covid-19 Has Revealed about Chronic-Disease Care in America. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(18):1633–6. DOI: 10.1056/NEJMp2112063
8. Zhu D, Ozaki A, Virani SS. Disease-Specific Excess Mortality During the COVID-19 Pandemic: An Analysis of Weekly US Death Data for 2020. *American Journal of Public Health*. 2021;111(8):1518–22. DOI: 10.2105/AJPH.2021.306315
9. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Yavelov I.S., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Regional differences in cardiac mortality rates in Russia: the role of statistical features. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):163–71. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В., Явелов И.С., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):163–71]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2928
10. Timonin S, Shkolnikov VM, Andreev E, Magnus P, Leon DA. Evidence of large systematic differences between countries in assigning ischaemic heart disease deaths to myocardial infarction: the contrasting examples of Russia and Norway. *International Journal of Epidemiology*. 2022;50(6):2082–90. DOI: 10.1093/ije/dyab188
11. Grey C, Jackson R, Schmidt M, Ezzati M, Asaria P, Exeter DJ et al. One in four major ischaemic heart disease events are fatal and 60% are pre-hospital deaths: a national data-linkage study (ANZACS-QI 8). *European Heart Journal*. 2017;38(3):172–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv524
12. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes in Primary Health Care – the Issue of Acceptability for the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2020;60(4):130–6. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации. *Кардиология*. 2020;60(4):130–36]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1000
13. Kung S, Doppen M, Black M, Braithwaite I, Kearns C, Weatherall M et al. Underestimation of COVID-19 mortality during the pandemic. *ERJ Open Research*. 2021;7(1):00766–2020. DOI: 10.1183/23120541.00766-2020
14. Kontis V, Bennett JE, Parks RM, Rashid T, Pearson-Stuttard J, Asaria P et al. Lessons learned and lessons missed: Impact of the Covid-19 pandemic on all-cause mortality in 40 industrialised countries prior to mass vaccination. Av. at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.12.21260387v1>. 2021.

Орлова Я. А.¹, Мареев Ю. В.^{1,2}, Мареев В. Ю.¹, Плисюк А. Г.¹, Беграмбекова Ю. Л.¹, Акопьян Ж. А.¹, Сакаева Д. М.¹, Логинова Д. Д.¹, Шурыгина А. С.¹, Камалов А. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Время Остаточных Симптомов, Отягощающих жизнь больных, перенесших новую Коронавирусную инфекцию (исследование «БРОСОК»)

Цель	Оценка распространенности остаточных симптомов у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, через 8 мес после выписки, а также выраженности таких симптомов в зависимости от демографических показателей, наличия сопутствующих заболеваний и особенностей течения острого периода COVID-19.
Материал и методы	В исследование включали пациентов, проходивших лечение от новой коронавирусной инфекции в COVID-госпитале и давших согласие на участие в исследовании (98 пациентов). Через 8 мес после выписки из стационара проведен структурированный телефонный опрос.
Результаты	Только 40% пациентов, проходивших лечение от COVID-19, не предъявляли жалоб через 8 мес после выписки из стационара. Наиболее частыми жалобами в отдаленном периоде были утомляемость (30,5%), слабость (28,4%), одышка (23,2%), артралгия (22,1%), миалгия (17,9%), аносмия (15,8%). Наличие исходно хронических заболеваний и ожирения, процент поражения легких по данным компьютерной томографии и потребность в кислородной поддержке в острый период не были связаны в нашей выборке с наличием симптомов в отдаленный период. Наличие и выраженность симптомов в отдаленном периоде не определялись клиническим состоянием, объемом поражения легких и потребностью в кислородной поддержке, а были связаны с полом и выраженностью воспаления при поступлении в стационар.
Заключение	Независимыми предикторами сохранения симптомов в отдаленный период в выборке пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции были боли в грудной клетке и суставах в период пребывания в стационаре, женский пол и более высокие уровни С-реактивного белка при поступлении в стационар.
Ключевые слова	COVID-19; постковидный синдром; С-реактивный белок
Для цитирования	Orlova Ya.A., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu., Plisyuk A.G., Begrambekova Yu.L., Akopyan Z.A. et al. The Burden of Residual SymptOms That Complicate the Life of Patients Who Have Suffered a new Coronavirus Infection (THROW study). Kardiologiya. 2022;62(10):26–34. [Russian: Орлова Я.А., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю., Плисюк А.Г., Беграмбекова Ю.Л., Акопьян Ж.А. и др. ВРемЯ Остаточных Симптомов, Отягощающих жизнь больных, перенесших новую Коронавирусную инфекцию (исследование «БРОСОК»). Кардиология. 2022;62(10):26–34].
Автор для переписки	Орлова Яна Артуровна. E-mail: 5163002@bk.ru

Введение

С момента своего появления в Ухане (Китай) COVID-19 распространился и оказал огромное влияние на жизнь и здоровье людей по всему миру. Последние данные показали, что ряд симптомов может сохраняться еще долгое время после острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. И это состояние – признаки и симптомы, возникающие во время или после COVID-19 и продолжающиеся более 4 нед, получило название long covid (лонг ковид), или постковидный синдром [1]. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) 6 октября 2021 г. [2] опубликовала заявление, в котором сформулированы и обозначены окончательные критерии постковидного синдрома: «постковидное состояние возни-

кает у лиц с подозрением на коронавирус или подтвержденным заражением в анамнезе, обычно через 3 мес после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 мес и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом». Проявления постковидного синдрома могут включать усталость, одышку, проблемы с сердечно-сосудистой системой, когнитивные нарушения, нарушения сна, симптомы посттравматического стрессового расстройства, мышечную боль, проблемы с концентрацией внимания и головную боль.

Несмотря на большое количество публикаций [3–5], посвященных постковидному синдрому, очень мало работ, в которых рассматривалась бы выраженность отдаленных симптомов в зависимости не только от демогра-

фических характеристик, но и от базовой полиморбидности, особенностей течения острого периода новой коронавирусной инфекции. В настоящее время не существует эффективных фармакологических или немедикаментозных вмешательств для пациентов с постковидным синдромом. Для определения потенциальных терапевтических мишеней необходимо всестороннее описание этой популяции с акцентом на выяснение основных механизмов развития длительных последствий. Понимание предикторов развития постковидного синдрома и долгосрочной траектории восстановления могло бы позволить прицельно планировать медицинскую помощь пациентам, переболевшим COVID-19, которых в РФ в настоящее время уже более 17 млн. (<https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--plai/information/>).

Цель

Изучить распространенность остаточных симптомов у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, через 8 мес после выписки, а также выраженность таких симптомов в зависимости от демографических показателей, наличия сопутствующих заболеваний и особенностей течения острого периода COVID-19.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Его протокол одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ до начала проведения исследования. Все пациенты дали информированное согласие на включение в исследование.

В него включали пациентов, проходивших лечение по поводу новой коронавирусной инфекции во временном COVID-госпитале, организованном на базе МНОЦ МГУ в период с апреля по июнь 2020 г. Из 184 последовательно выписанных из госпиталя пациентов на участие в исследовании согласились 98, отказался от участия в опросе 61 пациент, с 23-мя не удалось связаться, 2 пациента скончались в течение 8 мес после выписки из стационара.

Критериями включения пациентов в исследование были следующие: госпитализация во временный COVID-госпиталь, организованный на базе МНОЦ МГУ, для лечения от COVID-19; выздоровление от COVID-19 на основании критериев ВОЗ: отсутствие лихорадки в течение 3 дней подряд, улучшение общего состояния пациента и отрицательные результаты двух тестов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 с интервалом в 24 ч; получение от пациента информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Анкетирование участников исследования с целью выявления у них симптомов, предположительно связанных

с постковидным синдромом, производили с помощью телефонного опроса в период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г., т.е. через 8–9 мес после выписки пациентов из стационара. Использовали структурированный опросник, созданный на основе опубликованных опросников, применявшихся в других клинических исследованиях, изучавших постковидный синдром [3]. Созданный прототип в дальнейшем был дополнен вопросами, уточняющими клинические проявления постковидного синдрома. Полная версия опросника представлена в Приложении (онлайн-приложении 1 на сайте журнала).

Для оценки тяжести состояния пациентов во время госпитализации по поводу острого периода коронавирусной инфекции использовали шкалы NEWS-2 и ШОКС-КОВИД [6], учитывали процент поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ). Кроме того, были проанализированы показатели клинического и биохимического анализов крови пациентов при госпитализации в стационар.

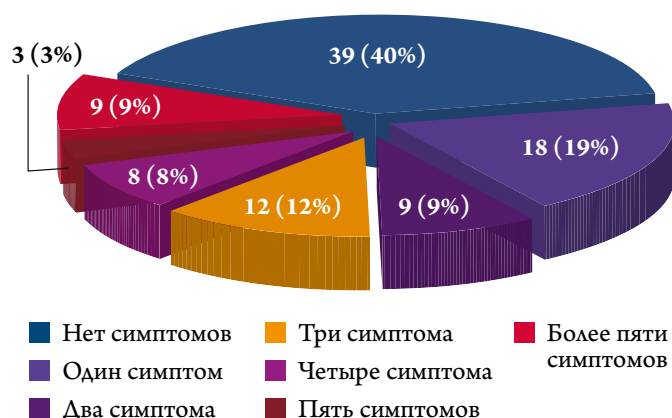
Статистическая обработка полученных данных проведена в программе R-Studio с использованием языка программирования R. Оценку распределения переменных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Параметрические количественные показатели описаны как среднее и его стандартное отклонение, непараметрические – как медиана и интерквартильный размах [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Количественные признаки сравнивали между собой при помощи критерия t Стьюдента при нормальном распределении показателей, в случае распределения, отличного от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия хи-квадрат и двустороннего точного критерия Фишера. Для оценки корреляции между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки факторов, ассоциированных с вероятностью наличия остаточных симптомов после COVID-19, применяли логистическую регрессию. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В финальном анализе приняли участие 98 пациентов. Для демонстрации отсутствия предвзятости в отборе участников телефонного опроса в анализ исходных данных были включены последовательно выписанные пациенты, как принявшие участие в опросе (n=98), так и отказавшиеся от него (n=61). Сравнительная характеристика пациентов группы анкетирования (n=159) представлена в таблице 2а (онлайн-приложение 2 на сайте журнала «Кардиология»). Статистически значимых различий ни по одному параметру в этих подгруппах не выявлено.

Рисунок 1. Доля пациентов, сообщивших о симптомах через 8 мес



При анализе результатов опроса установлено, что через 8 мес после выписки из стационара у 39 респондентов отсутствовали жалобы, у 18 (19%) сохранялся всего 1 симптом, 9 (9%) человек предъявляли жалобы на 2 симптома, 12 (12%) – на 3 симптома, у 8 (8%) сохранялось 4 симптома, у 3 (3%) – 5 симптомов, у 2 – 6 симптомов, у 3 – 7 симптомов, еще у 3 – 8 симптомов и всего 1 пациент предъявлял жалобы на 10 симптомов через 8 мес (6 отсроченных жалоб и более имели 9%; рис. 1).

На рис. 2 представлена частота выявления различных симптомов при госпитализации и через 8 мес после выписки из стационара. Наиболее частыми жалобами в отдаленном периоде были утомляемость (30,5%), слабость

(28,4%), одышка (23,2%), артралгия (22,1%), миалгия (17,9%), аносмия (15,8%).

Далее пациенты были разделены на 2 группы – без симптомов и с симптомами через 8 мес после выписки. Пациентов относили к группе «Есть симптомы через 8 мес», если у них сохранялось ≥ 1 симптома. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика пациентов.

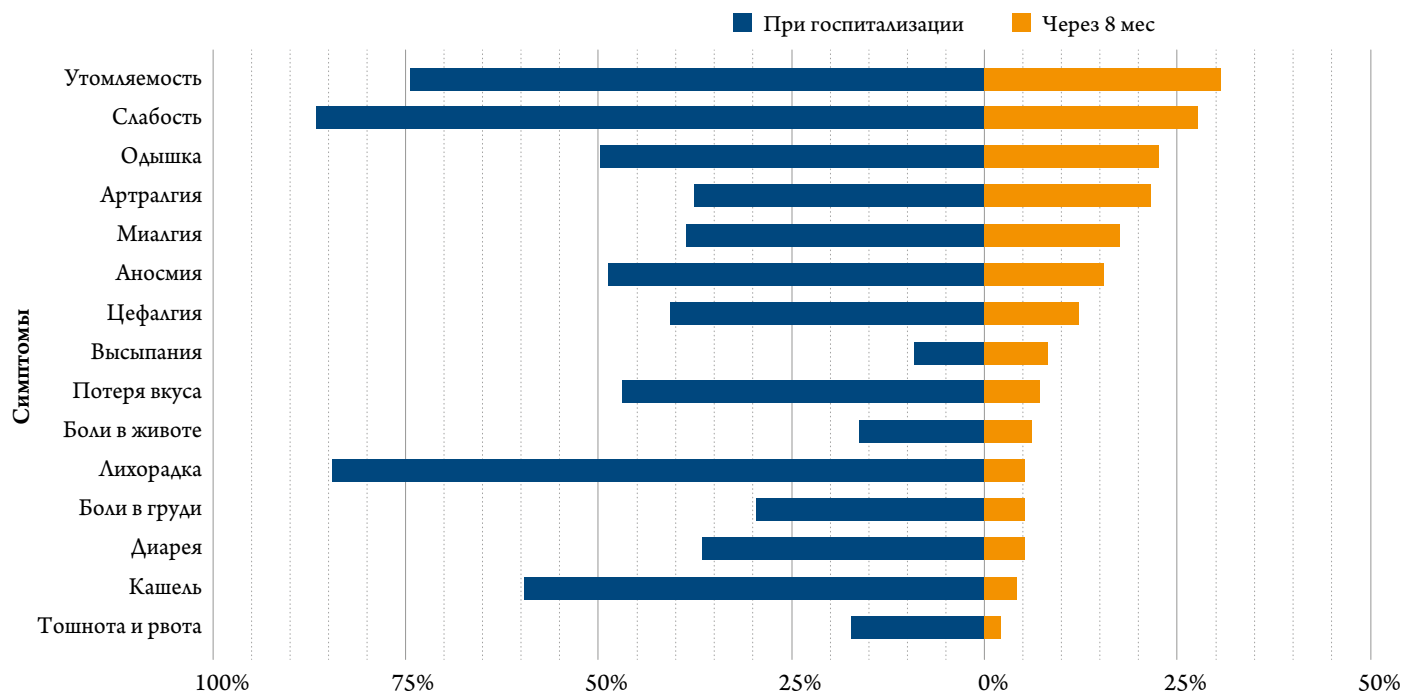
Женщины чаще сообщали о наличии симптомов через 8 мес после COVID-19 ($p=0,010$). При этом наблюдалась тенденция к увеличению количества симптомов у пациентов более старшего возраста и с более высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) при поступлении. Группы не различались по клиническому состоянию (шкалы ШОКС-КОВИД и NEWS-2), объему поражения легких и потребности в кислородной поддержке.

В дальнейшем проводилась оценка числа и характера жалоб во время пребывания в стационаре у пациентов с наличием симптомов и без таковых через 8 мес после выписки из стационара (табл. 2).

Полученные результаты показали, что пациенты без отдаленных симптомов через 8 мес после выписки из стационара вспоминали о меньшем количестве жалоб при госпитализации ($5,38 \pm 2,61$ против $7,69 \pm 2,74$ соответственно).

В дальнейшем проводился анализ остаточных симптомов в зависимости от пола. Мужчины и женщины в нашей выборке отличались статистически значимо только по возрасту. Женщины были старше мужчин ($60,7 \pm 12,6$ и $51,6 \pm 14,1$ года соответственно; $p=0,001$). Отличий по тяжести острого периода заболевания не выявлено.

Рисунок 2. Частота выявления симптомов при госпитализации и через 8 мес после выписки из стационара



СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФV #1-3

↓ 26%

Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН^{*,3}
ОР 0,74, ДИ 95% (0,65–0,85), $p = 0,000001$, NNT = 21

↓ 18%

Снижает риск СС смерти^{3*}**
ОР 0,82, ДИ 95% (0,69–0,98)

↓ 30%

Снижает риск госпитализаций^{3*}**
ОР 0,70, ДИ 95% (0,59–0,85)



* Имеется в виду сочетание характеристик: снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF и отсутствия необходимости титровать дозу дапаглифлозина для пациентов с ХСНнФV вне зависимости от СД 2 типа.



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**



**включен в ЖНВЛП⁴ и ОНЛС⁵,
в рекомендации по ХСН²**

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинационной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов глюкокортикоидного полиморфизма-1 (ГПП-1) экстендери пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинационной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность HFrEF функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность с сохранением фракции выброса у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСН, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания: 1. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину или/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. 2. Сахарный диабет 1-го типа. 3. Диабетический кетоацидоз. 4. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (СКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии) (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). 5. Беременность и период грудного вскармливания. 6. Временная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). 7. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. 8. Беременность и период грудного вскармливания. 9. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). 10. С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателей гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностированной беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, и разжевывая. СД2. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ГПП-1 – экстендери пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с метформин) одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинационная терапия с метформин; рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочные

действие. Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период пострегистрационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распространялись по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$), $< 1/100$, нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неочевидной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции**, инфекция мочевыводящих путей** нечасто** – вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (ангина Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином), нечасто** – снижение ОЦР*, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто* – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – дисурия, полиурия; нечасто** – иктерия. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – дислипидемия, повышение значений гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто** – увеличение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. *Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. **См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции: включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальный трихомоназ, вагинальную инфекцию, баланит, грибовидную инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию половых органов, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. *Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, трихомоназ, уретрит, инфекция почек и простаты. *Снижение ОЦР включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гипотензия, артериальная гипотензия. Таблица включает предпочтительные термины: полиурия, полиурия и увеличение диуреза. Средние изменения значений гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. *Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группы плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин-ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе. НР отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, нечетко локализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, макулоэритезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь, 8 плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группа, получавшая дапаглифлозин: n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». *Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо. **Отмечены у $\geq 0,2\%$ пациентов и на $\geq 0,1\%$ чаще у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.

ХСНнФV – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. СС – сердечно-сосудистый. СН – сердечная недостаточность.

¹ События первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, госпитализация и неотложное обращение по поводу СН. ** Включая неотложные обращения по причине СН. ** Компонент конечной первичной точки эффективности в исследовании DAPA-HF. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г. ³ Клиническая рекомендация Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://cardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_..._HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020). ⁴ 3. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381 (21):1995-2008. ⁵ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 5. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, со специальной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс» 123112 г. Москва,
1-й Красноармейский проезд, д.21, стр.1, Басня «Ю», 30 этаж.
Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru, az@astrazeneca.ru
FOR_RU-13070. Дата одобрения: 28.03.2022. Дата истечения: 27.03.2024.

AstraZeneca

АЗ — абсолютная токсичность; СМ — средняя недостаточность; НН — приемлемая почечная недостаточность; АЖВН — язвенно-вазальные и неовариевые лекарственные препараты; ОЖН — обеспечение необходимого лекарственного средствами.

1 Исследования на животных (СД2) выявили «Толк» в исследованиях с участием пациентов с диабетом 2 типа, включая улучшение функции почек, ХГПН и также повышение уровня сахара в крови. Под данными показателями широкой популярности вне зависимости от наличия СД2 типа и ХГН.

2 Пациенты по медицинским показаниям принимают препарат Форсис (таблетки, покрытие пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛР-002596 от 21.08.2014.

3 ДАР-СОO Hesperid НН, et al. End J Med. 2020;383:1436-1446.

4 Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. <https://minzdrav.gov.ru> по состоянию на 16.11.2021.

5 Перечень лекарств для обеспечения одетых граждан. <https://minzdrav.gov.ru> по состоянию на 16.11.2021.

Материал предоставлен для специалистов здравоохранения. Имеется противопоказание. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ООО АстраЗенека Фармасьютикалс, 123113, г. Москва, 14 Космодропский проезд, д.21, стр.1, Басина «ЮНО», 30 этаж. Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.com, www.astrazn.ru
FOR_RU-167373. Дата обновления: 19.10.22 | Срок действия: 19.10.24

AstraZeneca

Таблица 1. Характеристика основных параметров при госпитализации в зависимости от наличия или отсутствия симптомов через 8 мес

Показатель	Всего участников (n=98)	Нет симптомов через 8 мес (n=39)	Есть симптомы через 8 мес (n=59)	P
Возраст, годы	55,5±14,2	52,4±13,8	57,5±14,1	0,077
Мужчины	56 (57,1)	29 (74,4)	27 (45,8)	0,010
ИМТ, кг/м ²	29,0 [25,5; 32,3]	28,5 [25,5; 32,6]	29,8 [25,5; 32,0]	0,610
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	42 (43,8)	14 (36,8)	28 (48,3)	0,371
Артериальная гипертензия	44 (45,4)	16 (41,0)	28 (48,3)	0,620
ИБС	11 (11,3)	4 (10,3)	7 (12,1)	1,000
Сахарный диабет	13 (13,4)	3 (7,69)	10 (17,2)	0,271
Онкологические заболевания	2 (2,08)	0	2 (3,51)	0,495
Любые сопутствующие хронические заболевания	46 (47,9)	17 (43,6)	29 (50,9)	0,621
ЧДД, в 1 мин	19,0 [18,0; 20,0]	20,0 [18,0; 21,5]	19,0 [18,0; 20,0]	0,265
ЧСС, уд/мин	87,8±15,0	89,1±16,7	87,0±13,9	0,512
САД, мм рт. ст.	120 [115; 132]	120 [115; 130]	123 [117; 133]	0,377
SO ₂ , %	95,0 [94,0; 98,0]	95,5 [93,2; 97,8]	95,0 [94,0; 98,0]	0,926
Любая кислородная поддержка	24 (24,5)	9 (23,1)	15 (25,4)	0,980
СРБ, мг/дл	51,2 [13,2; 99,0]	25,8 [8,87; 90,8]	67,5 [17,0; 99,7]	0,103
D-димер, мкг/мл	0,50 [0,30; 0,96]	0,41 [0,28; 0,86]	0,53 [0,37; 0,98]	0,133
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	74,0 [61,0; 87,0]	78,0 [64,5; 87,0]	72,5 [61,0; 86,8]	0,680
Глюкоза, ммоль/л	5,88 [5,30; 6,54]	5,72 [5,30; 6,47]	6,04 [5,28; 6,67]	0,425
Фибриноген, г/л	5,51±1,59	5,34±1,47	5,61±1,66	0,402
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	210 [172; 257]	207 [172; 278]	211 [173; 250]	0,922
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,17 [0,84; 1,56]	1,17 [0,90; 1,65]	1,19 [0,83; 1,47]	0,571
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,07 [2,59; 5,07]	4,14 [2,58; 5,23]	3,85 [2,59; 4,92]	0,584
Нейтрофилы/Лимфоциты	3,01 [1,91; 4,68]	2,90 [1,98; 5,21]	3,13 [1,90; 4,67]	0,922
Лимфоциты/СРБ	23,7 [8,35; 130]	43,5 [10,8; 149]	17,6 [8,24; 67,0]	0,130
Стадия по КТ				
1	64 (70,3)	29 (76,3)	35 (66,0)	0,196
2	20 (22,0)	5 (13,2)	15 (28,3)	
3	7 (7,69)	4 (10,5)	3 (5,66)	
ШОКС-КОВИД, баллы	5,00 [3,25; 7,00]	5,00 [3,00; 8,00]	5,00 [4,00; 7,00]	0,701
Шкала NEWS-2, баллы	3,00 [1,00; 5,00]	4,00 [2,00; 5,00]	3,00 [1,00; 4,00]	0,195

Параметрические количественные показатели приведены как среднее и его стандартное отклонение – $M \pm SD$, непараметрические как медианы и межквартильный размах – Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], качественные показатели как абсолютные числа и доли – n (%). ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧДД – число дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SO_2 – насыщение (сатурация) крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ШОКС-КОВИД – шкала оценки клинического состояния больных COVID-19; NEWS-2 – шкала оценки тяжести COVID-19.

Сравнительная характеристика пациентов двух подгрупп (56 – мужчины и 42 – женщины), госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, по остаточным симптомам и частоте их выявления в стационаре и через 8 мес, представлена в табл. 3а (онлайн-приложение 3 на сайте журнала). В период пребывания в стационаре женщины предъявляли в среднем на одну жалобу больше, чем мужчины: у женщин в среднем наблюдалось по 3 симптома, в то время как у мужчин – 2 ($p=0,005$), статистически значимая разница сохранилась и в отдаленном периоде. Через 8 мес имелись жалобы у 76,2% женщин и 48,2% мужчин ($p=0,01$).

Для анализа симптомов через 8 мес в зависимости от возраста пациенты, включенные в исследование

($n=98$), были разделены на 2 подгруппы: возраст больше медианы ($n=47$); возраст равен или меньше медианы ($n=51$). Медиана возраста составила 57 лет. Пациенты в подгруппах статистически значимо не различались между собой по количеству и характеру симптомов в период пребывания в стационаре, а через 8 мес различались только по одному симптому. Пациенты старше 57 лет жаловались на сохраняющуюся после выписки слабость в 2 раза чаще, чем более молодые пациенты (38,3% против 17,6% соответственно; $p=0,039$). Для оценки ассоциации изучаемых параметров с сохранением симптомов через 8 мес после выписки из стационара проводили многофакторный логистический регрессионный анализ. Финальные модели представлены в табл. 3.

Таблица 2. Частота выявления симптомов при госпитализации в группах с наличием и при отсутствии отдаленной симптоматики

Показатель	Нет симптомов через 8 мес (n=39)	Есть симптомы через 8 мес (n=59)	p
Кашель	19 (48,7)	39 (66,1)	0,133
Лихорадка	35 (89,7)	48 (81,4)	0,400
Одышка	13 (33,3)	36 (61,0)	0,013
Боль в груди	5 (12,8)	24 (40,7)	0,006
Потеря вкуса	16 (41,0)	30 (50,8)	0,455
Аносмия	18 (46,2)	30 (50,8)	0,804
Слабость	31 (79,5)	54 (91,5)	0,157
Тошнота и рвота	3 (7,69)	14 (23,7)	0,075
Миалгия	10 (25,6)	28 (47,5)	0,050
Артралгия	7 (17,9)	30 (50,8)	0,002
Цефалгия	12 (30,8)	28 (47,5)	0,151
Кожные высыпания	1 (2,56)	8 (13,6)	0,090
Диарея	9 (23,1)	27 (45,8)	0,039
Боль в животе	6 (15,4)	10 (16,9)	1,000
Утомляемость	25 (64,1)	48 (81,4)	0,093
Общее количество жалоб	5,38±2,61	7,69±2,74	<0,001

Параметрические количественные показатели приведены как среднее и его стандартное отклонение – $M \pm SD$, непараметрические как медианы и межквартильный размах – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль], качественные показатели как абсолютные числа и доли – n (%).

Боли в грудной клетке и суставах в остром периоде COVID-19, независимо от пола и уровня СРБ при поступлении, были предикторами сохранения симптомов в отдаленном периоде в выборке пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Независимыми предикторами сохранения симптомов в отдаленный период в выборке пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции были боли в грудной клетке и суставах в период пребывания в стационаре, женский пол и более высокие уровни СРБ при поступлении в стационар.

Обсуждение

С 2020 г. опубликованы десятки исследований, показавшие, что многие пациенты имеют стойкие симптомы после COVID-19 в течение года [3, 7–9]. Появились данные, что не только ухудшение качества жизни, но и признаки субклинического полиорганного поражения, связанного с нарушением функций легких, сердца и почек, обнаруживаются даже у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой или средней степени тяжести [10]. В своей работе мы попытались оценить распространенность остаточных симптомов через 8 мес у пациентов, госпитализированных по поводу новой ко-

Таблица 3. Предикторы наличия симптомов через 8 мес после выписки из стационара. Данные многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Артралгия при госпитализации	4,81	1,63–15,93	0,006
Боли в груди при госпитализации	4,26	1,25–17,01	0,027
Одышка при госпитализации	2,36	0,80–7,20	0,132
Диарея при госпитализации	1,69	0,57–5,17	0,344
Женский пол	3,14	1,11–9,54	0,034
СРБ при поступлении в стационар (<51/>51 мг/дл)	3,62	1,31–10,81	0,016

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СРБ – С-реактивный белок. Точность модели составила 0,765, чувствительность – 0,847, специфичность – 0,641.

ронавирусной инфекции, а также провести анализ ранних предикторов постковидного синдрома.

Из числа наших пациентов 60% предъявляли хотя бы 1 жалобу через 8 мес после выписки. Утомляемость (30,5%), слабость (28,4%), одышка (23,2%) были наиболее распространенными симптомами. В итальянском исследовании, в наибольшей степени сопоставимом с нашим по дизайну и включенной популяции, о наличии усталости через 2 мес после выписки из стационара сообщали 53,1% пациентов, об одышке – 43,4%, о болях в суставах и в грудной клетке – 27,3 и 21,7% соответственно [3]. В перекрестном исследовании бельгийских и нидерландских ученых было показано, что у 92,9 и 93,5% госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 соответственно усталость сохраняется через 79 дней после начала заболевания [11].

В нашем исследовании не найдено связи между тяжестью клинического течения острого периода COVID-19 и наличием жалоб в отдаленном периоде. Безусловно, включение в исследование только госпитализированных пациентов в заведомо тяжелом состоянии ограничивает возможность оценки влияния тяжести течения заболевания на появление остаточных симптомов. В ряде публикаций сообщалось о выявлении отдаленных симптомов даже при амбулаторном течении заболевания, но, как правило, доля пациентов, предъявляющих жалобы, меньше. В исследовании с участием 410 швейцарских амбулаторных пациентов с легкой формой заболевания 39% из них сообщили о сохранении стойких симптомов через 7–9 мес после первоначального заражения. При этом спектр симптомов был сопоставим с полученным в нашей работе: наиболее частыми симптомами были утомляемость (21%), потеря вкуса или запаха (17%), одышка (12%) и головная боль (10%) [12]. В другом исследовании у 19% амбулаторных пациентов с симптоматической инфекцией имелись от одного до двух стойких симптомов через 6 мес, у 14% было ≥ 3 стойких симптомов, а 29% сообщили о снижении качества жизни [7].

В 2022 г. были опубликованы данные проспективного продольного когортного исследования PHOSP-COVID, в котором участвовали пациенты с COVID-19, выписанные из стационара [13]. Восстановление оценивалось через 5 мес и через 1 год после выписки. Через 5 мес 501 (25,5%) из 1965 пациентов чувствовал себя полностью выздоровевшим, 385 (19,6%) чувствовали себя неуверенно, а 1079 (54,9%) не выздоровели. Через 1 год 232 (28,9%) из 804 пациентов чувствовали себя полностью выздоровевшими, а 392 (48,8%) не выздоровели. Доля пациентов, сообщивших о полном выздоровлении, не изменилась между 5 мес (25,5%) и 1 годом (28,9%). Факторами, связанными с меньшей вероятностью полного выздоровления через 1 год, были женский пол (отношение шансов – ОШ 0,68; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,99), ожирение (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,34–0,74) и инвазивная искусственная вентиляция легких – ИВЛ (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,23–0,76).

В нашей работе женский пол также был связан с большей вероятностью наличия симптомов в отдаленном периоде. При этом ожирение, выраженность поражения легких по данным КТ и потребность в кислородной поддержке не были ассоциированы с развитием постковидного синдрома. Отдельно влияние ИВЛ мы не оценивали из-за малого числа в выборке пациентов, подвергшихся этой процедуре.

Механизмы, лежащие в основе длительного сохранения симптомов, в настоящее время доподлинно неизвестны. Основная гипотеза состоит в том, что гипервоспаление не разрешается в остром периоде COVID-19 и приводит к стойкому воспалительному состоянию, связанному с нарушением регуляции иммунитета и полиорганной дисфункцией. В упоминавшемся исследовании PHOSP-COVID обнаружено увеличение концентрации СРБ и интерлейкина-6, которые были выше через 5 мес и 1 год у пациентов с большей выраженностью постковидных проявлений, чем при минимальных нарушениях здоровья. В нашей работе СРБ оценивался только при поступлении в стационар. Было показано, что пациенты, имеющие более высокие уровни СРБ, с большей вероятностью не будут чувствовать себя полностью выздоровевшими через 8 мес после выписки. Эти данные также могут служить для поддержки предположения о воспалительной природе постковидного синдрома. Более высокий уровень СРБ при поступлении в стационар может свидетельствовать не только о вкладе воспаления в развитие постковидного синдрома, но и о необходимости активной упреждающей противовоспалительной терапии в острый период инфекционного процесса у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Мы не обнаружили публикаций, которые бы анализировали связь наличия симптомов в отдаленном периоде с симптомами во время госпитализации. В нашей работе показано, что боли в суставах и в грудной клетке в период пребывания больных в стационаре являются независимыми предикторами наличия отдаленных жалоб, независимо от уровня СРБ, пола и возраста пациентов. Возможно, появление этих симптомов в остром периоде послужат основанием для отнесения пациента к группе более высокого риска развития постковидного синдрома. Разумеется, это предположение требует дополнительной проверки, но на полезность скринингового опросника по симптомам для планирования реабилитации указывают и другие исследователи [9].

Ограничения исследования

Прежде всего это небольшой размер выборки, один центр проведения исследования, потенциальная систематическая ошибка из-за того, что о симптомах сообщают сами пациенты. Кроме того, формат исследования не позволял отделить новые жалобы, появившиеся после COVID-19, от жалоб, которые могли быть до COVID-19. Однако наше и другие исследования показывают, что последствия COVID-19 для здоровья выходят далеко за рамки острой инфекции, даже среди тех, кто перенес заболевание в легкой форме. Безусловно, что для оценки системного влияния этого вирусного патогена потребуются долгосрочные и масштабные исследования.

Заключение

Только 40% пациентов, включенных в наше исследование, не предъявляли жалоб через 8 мес после выписки из стационара. У госпитализированных больных наличие и выраженность симптомов в отдаленном периоде не определялись клиническим состоянием (ШОКС-КОВИД и NEWS-2), объемом поражения легких и потребностью в кислородной поддержке. Независимыми предикторами сохранения симптомов через 8 мес в выборке пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции были боли в грудной клетке и суставах в период пребывания в стационаре, женский пол и более высокие уровни С-реактивного белка при поступлении в стационар.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 07.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
2. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y и др. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(1):89–95. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
4. Bowles KH, McDonald M, Barrón Y, Kennedy E, O'Connor M, Mikkelsen M. Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(3):316–25. DOI: 10.7326/M20-5206
5. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L и др. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(2):1013–22. DOI: 10.1002/jmv.26368
6. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
7. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR и др. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e210830. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
8. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S и др. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021;325(19):2015–6. DOI: 10.1001/jama.2021.5612
9. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS и др. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–8. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
10. Petersen EL, Goßling A, Adam G, Aepfelbacher M, Behrendt C-A, Cavus E и др. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. *European Heart Journal*. 2022;43(11):1124–37. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab914
11. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC и др. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*. 2020;6(4):00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
12. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F и др. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(5):723–5. DOI: 10.7326/M20-5926
13. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJC, Shikotra A и др. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(8):761–75. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8

Голухова Е.З., Александрова С.А., Булаева Н.И., Мрикаев Д.В., Громова О.И., Бердибеков Б.Ш.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ НЕИШЕМИЧЕСКИХ ДИЛАТАЦИОННЫХ КАРДИОМИОПАТИЯХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

Цель	Настоящее исследование направлено на проведение систематического обзора и мета-анализа с целью изучения прогностической роли показателей деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным магнитно-резонансной томографии при неишемических дилатационных кардиомиопатиях.
Материал и методы	Был проведен поиск в базах данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и EMBASE исследований, в которых изучалась прогностическая роль оценки деформации миокарда ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии (MR feature-tracking) при неишемических дилатационных кардиомиопатиях. Значения нескорректированного отношения рисков (ОР) в исследованиях, где были доступны аналогичные оценочные критерии деформации миокарда, в зависимости от конечной точки были объединены для мета-анализа.
Результаты	Для данного систематического обзора и мета-анализа было отобрано девять исследований из 351 публикации. Всего в анализ были включены 2139 пациентов (средний возраст 52,3 года; средний срок наблюдения 42,5 месяца). Мета-анализ показал, что ухудшение показателей глобальной продольной (GLS – global longitudinal strain), циркулярной (GCS – global circumferential strain) и радиальной деформации (GRS – global radial strain) ЛЖ было ассоциировано с повышенным риском развития больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (MACE – Major adverse cardiovascular events): ОР 1,13/на каждый % GLS; 95% ДИ: 1,050–1,225; $p=0,001$; ОР 1,16 на каждый % GCS; 95% ДИ: 1,107–1,213; $p<0,0001$; ОР 0,95 на каждый % GRS; 95% ДИ: 0,92–0,97; $p<0,0001$.
Заключение	Показатели продольной, циркулярной и радиальной деформации миокарда ЛЖ, полученные по данным MR feature-tracking, являются мощными предикторами развития больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий. Оценка деформации миокарда может использоваться как эффективный инструмент для стратификации риска пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией.
Ключевые слова	Неишемическая дилатационная кардиомиопатия; магнитно-резонансная томография сердца; деформация миокарда; прогностическая ценность; прогноз
Для цитирования	Golukhova E.Z., Alexandrova S.A., Bulaeva N.I., Mrikaev D.V., Gromova O.I., Berdibekov B.Sh. Prognostic value of myocardial strain by magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(10):35–41. [Russian: Голухова Е.З., Александрова С.А., Булаева Н.И., Мрикаев Д.В., Громова О.И., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль показателей деформации миокарда по данным магнитно-резонансной томографии при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и мета-анализ. <i>Кардиология</i> . 2022;62(10):35–41].
Автор для переписки	Бектур Шукурбекович Бердибеков. E-mail: b.berdibekov@yahoo.com

Введение

Неишемическая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является одной из ведущих причин систолической сердечной недостаточности и ассоциирована с неблагоприятными исходами [1]. Глобальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), которую чаще всего оценивают при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании путем оценки фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), остается основным показателем для выявления па-

циентов, которые имеют высокий риск неблагоприятных событий, в том числе риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [2]. Ультразвуковые технологии, основанные на методе спекл-трекинг ЭхоКГ (STE – speckle tracking echocardiography), позволяют выявить прогностически значимые изменения функции сердца на самых ранних этапах, когда методы стандартной ЭхоКГ неинформативны. Благодаря полученным данным становится возможной количественная оценка как систолической, так

и диастолической функции различных камер сердца [3]. Несмотря на то, что наиболее широко используемым методом оценки деформации миокарда является STE, данная методика имеет некоторые ограничения, в основном к ним относятся сильная зависимость от качества изображения и более низкое отношение сигнал/шум по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) [4]. Благодаря превосходному пространственному разрешению и высокой воспроизводимости МРТ считается неинвазивным «золотым стандартом» для оценки структуры и функции сердца, в том числе при различных формах сердечной недостаточности (СН) [5, 6].

Недавно был разработан инструмент для оценки деформации миокарда по данным МР-изображений, так называемый MR feature-tracking (MR-FT) [7]. Для этой методики уже доступны нормальные значения, и ее применимость была доказана при различных вариантах кардиомиопатий [8, 9]. Кроме того, предложена оценка деформации по длинной оси ЛЖ (LAS – long axis strain) по данным МРТ в качестве надежного и быстро оцениваемого параметра глобальной продольной функции ЛЖ без необходимости использования какого-либо дополнительного программного обеспечения для анализа деформации [10]. Данные исследований, изучающих прогностическую роль оценки деформации миокарда ЛЖ с помощью MR-FT, ограничены и показывают противоречивые результаты. Кроме того, большинство данных исследований были одноцентровыми с небольшими размерами выборки и количеством событий.

С учетом этих недостатков мы провели систематический обзор и мета-анализ исследований, в которых проводилась оценка деформации миокарда ЛЖ по данным МРТ с целью прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с ишемической ДКМП.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA) [11] в базах данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и EMBASE. Последний поиск данных для включения в анализ был проведен 16 января 2022 г. Для поиска информации в базах данных PubMed (MEDLINE) и EMBASE мы использовали следующий запрос: ((dilated cardiomyopathy) OR (nonischemic dilated cardiomyopathy) OR (idiopathic dilated cardiomyopathy) AND ((CMR) OR (cardiac magnetic resonance imaging)) AND ((Feature-Tracking Global Longitudinal Strain) OR (Strain) OR (circumferential strain) OR (Feature-Tracking) OR (Myocardial strain)) AND ((risk assessment) OR (predictive value) OR (prognostic value)). Для поиска

в базе данных Google Scholar использовали запрос: Feature-Tracking Global Longitudinal Strain, Nonischemic Dilated Cardiomyopathy, prognostic value, hazard ratio cox regression. Для отбора подходящих исследований для включения в этот систематический обзор и мета-анализ двое авторов независимо друг от друга изучили абстракты и полнотекстовые отчеты на соответствие критериям включения.

Критерии включения/исключения

Критериями включения первичных исследований в систематический обзор с последующим мета-анализом были: исследования с доступом к полным текстам; возраст участников 18 лет и старше; исследования с адекватно представленными исходными данными, главным образом результатами оценки деформации миокарда ЛЖ по данным МРТ. Кроме того, обязательным условием включения публикаций в мета-анализ было представление данных о клинических исходах, а также результаты унивариантного регрессионного анализа Кокса с данными отношения рисков (ОР). Нижним порогом длительности периода наблюдения за пациентами был установлен срок 12 месяцев (средний период). Статьи на других языках, кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из мета-анализа.

Оценка методологического качества

Качество исследований определялось по шкале оценки качества когортных исследований Ньюкасл-Оттава [12]. Оценка исследований проводилась на основе определения следующих основных критериев: отбор исследовательских групп; сопоставимость групп; и установка интересующего исхода. Все несоответствия устранялись путем обсуждения авторами работы.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Comprehensive Meta-Analysis 3.0 (Biostat, NJ). Мета-анализ проводился по модели случайных эффектов с применением метода обратной дисперсии. Графически основные результаты представлены в виде «форест» диаграммы (forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности согласно индексу I^2 проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому $I^2 = 0-40\%$ соответствует незначительной гетерогенности; $30-60\%$ – умеренной гетерогенности; $50-90\%$ – значительной гетерогенности; $75-100\%$ – высокой гетерогенности. В качестве исходных значений

показателей выживаемости для мета-анализа использовались значения нескорректированного (полученного для однофакторной модели, unadjusted) отношения рисков (ОР), определенного для изменения деформации миокарда ЛЖ на 1%. Оценка публикационного смещения проводилась с помощью визуального осмотра воронкообразных диаграмм (Funnel plot), а также при проведении теста Эггера.

Результаты

Результаты поиска литературы

В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и EMBASE всего найдена 351 публикация. Число публикаций после удаления дубликатов составило 344. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 25 публикаций. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствие поставленной цели, отсутствие заданных данных, а также исключались обзорные статьи, обсуждения, тезисы и доклады. Полнотекстовый скрининг прошли 13 публикаций, из которых две публикации исключены ввиду отсутствия данных

унивариантного регрессионного анализа Кокса [13, 14], и три исследования включали смешанную популяцию пациентов [15–17]. Однако в исследовании Romano S et al. [17] несмотря на то, что в него вошли больные как с ишемической, так и с ишемической кардиомиопатиями, были представлены результаты регрессионного анализа отдельно для пациентов каждой группы, в связи с чем данное исследование было включено в наш анализ. Таким образом, окончательно в обзор было включено 9 исследований. Процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 2, представленном в дополнительных материалах на сайте журнала.

Общая характеристика исследований

Общее число включенных в данный анализ пациентов с ДКМП, которым проводилась оценка прогностической роли деформации миокарда ЛЖ по данным МРТ, составило 2 139. Средний возраст пациентов – 52,3 года. Средняя продолжительность периода наблюдения – 42,5 месяцев. Данные о дизайне исследования, конечных точках, исходных характеристиках пациентов обобщены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Исследование (первый автор)	Год	(n) пациентов	Дизайн исследования	Период наблюдения, мес.	Конечные точки	Частота событий (n, %)
Buss [18]	2015	210	Проспективное, одноцентровое	63,6	Первичная конечная точка: Кардиальная смерть, трансплантация сердца, абортированная ВСС, мотивированные срабатывания КВД. Вторичная конечная точка: кардиальные события и госпитализация по причине СН	39 (18,6)
Riffel [19]	2016	146	Проспективное, одноцентровое	51,6	Первичная конечная точка: Кардиальная смерть, трансплантация сердца, абортированная ВСС, мотивированные срабатывания КВД. Вторичная конечная точка: кардиальные события и госпитализация по причине СН	34 (23,3)
Arenja [20]	2017	453	Проспективное, одноцентровое	57,6	Кардиальная смерть, трансплантация сердца, абортированная ВСС, мотивированные срабатывания КВД, госпитализация по причине СН	97 (21,4)
Romano (подгруппа с НИКМП) [17]	2018	1012 (507)	Проспективное, многоцентровое	52,8	Смерть от всех причин	133 (13,1)
Pi [21]	2018	172	Проспективное, одноцентровое	45,6	Первичная конечная точка: Смерть от всех причин и трансплантация сердца. Вторичная конечная точка: госпитализация по причине СН	43 (25,0)
Chen [22]	2019	46	Ретроспективное, одноцентровое	13	Кардиальная смерть, трансплантация сердца, госпитализация, вызванная кардиальными событиями	9 (19,6)
Fu [23]	2021	126	Ретроспективное, одноцентровое	31	МАСЕ: Кардиальная смерть, трансплантация сердца, повторная госпитализация	44 (34,9)
Ochs [24]	2021	350	Ретроспективное, одноцентровое	50,4	Кардиальная смерть, трансплантация сердца, абортированная ВСС, мотивированные срабатывания КВД	59 (16,8)
Shu [25]	2021	129	Проспективное, одноцентровое	17	Кардиальная смерть, абортированная ВСС, мотивированные срабатывания КВД	50 (38,7)

ВСС – внезапная сердечная смерть, КВД – кардиовертер-дефибриллятор, СН – сердечная недостаточность, MACE (Major adverse cardiovascular events) – большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Исследование	Возраст (лет)	Муж. (%)	ИМТ [кг/м ²]	Артериальная гипертензия	Сахарный диабет	НУНА ФК III (n, %)	иАПФ/БРА (n, %)	β-блокаторы	АМКР
Buss, 2015 [18]	52±15	159 (76)	25,6±3,9	81 (39)	22 (10)	NR	196 (93)	184 (88)	84 (40)
Riffel, 2016 [19]	53±14	116 (80)	25,7±3,9	64 (44)	20 (14)	56 (38)	143 (98)	141 (97)	79 (54)
Arenja, 2017 [20]	53,6±15,1	341 (75,3)	26,1±4,2	230 (50,8)	52 (11,5)	127 (28)	442 (97,5)	392 (86,5)	186 (41,1)
Romano, 2018 [17]	59,8±15,7	661 (65,3)	28,9±8,6	675 (66,7)	310 (30,6)	NR	670 (66,2)	502 (49,6)	NR
Pi, 2018 [21]	56,4±14,3	116 (67,4)	24,0±4,5	58 (33,7)	36 (20,9)	NR	134 (77,9)	120 (69,8)	101 (58,7)
Chen, 2019 [22]	46,7±12,9	33 (72%)	23,8 (21,7, 27,0)	8 (17)	7 (15)	20 (43)	39 (84,7) – иАПФ; 11 (23,9) – БРА	45 (98)	41 (89)
Fu, 2021 [23]	49,9±15,8	88 (69,8%)	23,4±4,3	28 (22,2)	19 (15,1)	NR	104 (82,5)	105 (83,3)	112 (88,9)
Ochs, 2021 [24]	52,2±15,2	259 (73,9)	25,8±4,3	154 (44,0)	42 (12,0)	108 (30,9)	346 (98,9)	300 (85,7)	145 (41,4)
Shu, 2021 [25]	47,0 (34,0; 57,0)	84 (65,1)	23,7 (21,0; 26,3)	23 (17,8)	17 (13,2)	80 (69,7)	42 (32,6)	95 (73,6)	84 (65,1)

ИМТ – индекс массы тела, НУНА – New York Heart Association, ФК – функциональный класс, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Конечные точки и неблагоприятные исходы

В 7 исследованиях сообщалось о прогностической роли для показателей GLS [17, 18, 21–25], в 6 для GCS [18, 21–25] и в 5 исследованиях для GRS [18, 21–23, 25]. В то же время данные о прогностической роли LAS были представлены лишь в двух исследованиях [19, 20]. Основными конечными точками в исследованиях, где проводилась оценка прогностической роли показателей деформации миокарда по данным МРТ, являлись смерть от всех причин (два исследования) и комбинированная конечная точка, включающая кардиальную смертность, желудочковые аритмии, ВСС, мотивированные срабатывания кардиовертера-дефибрилятора (КВД), остановку сердца, трансплантацию сердца и госпитализацию по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН). В тех случаях, когда сообщалось о MACE (Major adverse cardiovascular events – большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события), определение этой конечной точки принималось таким же, как и в исходных публикациях. В исследованиях, в которых частота MACE не сообщалась, MACE рассчитывали, как совокупность кардиальной смертности, желудочковых аритмий, ВСС, мотивированных срабатываний имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), остановки сердца, трансплантации сердца и госпитализации по поводу декомпенсации СН. В таблице 5 (см. дополнительные материалы на сайте журнала) представлены данные отношения рисков развития соответствующих конечных точек, полученные в результате унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса при включении в качестве предиктора различных показателей деформации миокарда по данным МРТ. Исследования, где был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение соответствующего показателя деформации миокарда на 1%), в зависимости от конечной точки в дальнейшем были объединены для мета-анализа.

Глобальная продольная деформация левого желудочка

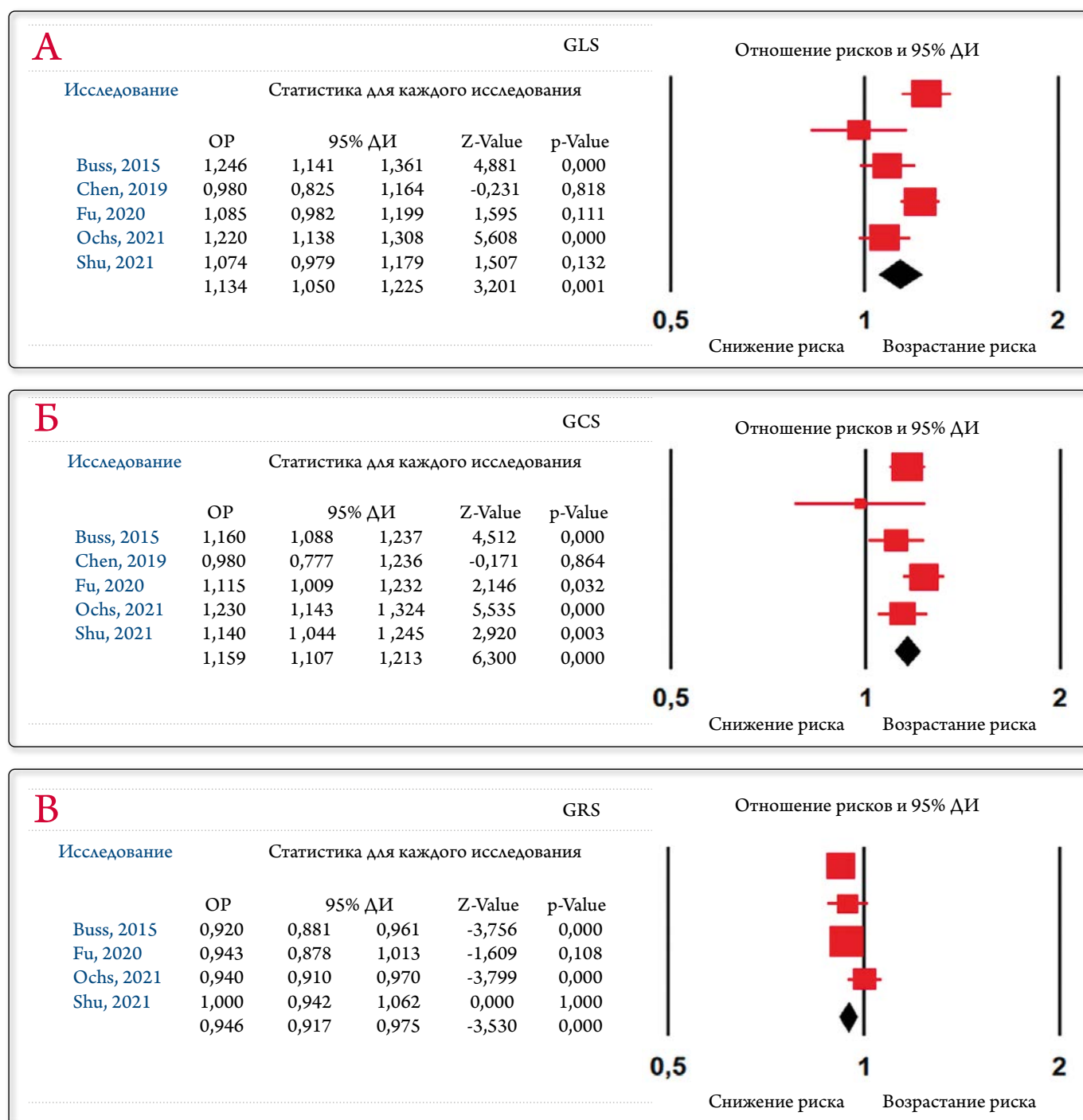
Унивариантный анализ изменения рисков MACE для непрерывных оценок GLS ЛЖ был представлен в 5 исследованиях [18, 22–25] (табл. 5 в дополнительных материалах). В данных исследованиях был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение GLS на 1%), что позволило объединить их в мета-анализе. В данных исследованиях конечная точка в виде MACE была достигнута у 201 пациента (23,3%, n=861). Средний период наблюдения составил 35 мес. По результатам проведенного анализа уменьшение GLS ЛЖ было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска MACE (ОР 1,13 на каждый 1% ухудшения GLS; 95% ДИ: 1,050–1,225; p=0,001) (рис. 1А). При оценке однородности исследований был получен статистически значимый результат (Q-value = 12,58; df (Q) = 4; p=0,01), а также индекс гетерогенности I²= 68,2%, что предполагает умеренную несогласованность в целом по всем исследованиям и указывает на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки ОР для всех исследований.

Глобальная циркулярная деформация левого желудочка

Унивариантный анализ изменения рисков MACE среди пациентов с неишемической кардиомиопатией для непрерывных оценок GCS ЛЖ был представлен в тех же исследованиях, что и для GLS ЛЖ [18, 22–25] (табл. 5). По результатам проведенного анализа уменьшение GCS ЛЖ было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (ОР 1,16 на каждый 1% ухудшения GCS; 95% ДИ: 1,107–1,213; p<0,0001) (рис. 1Б). При оценке однородности исследований был получен статистически незначимый результат (Q-value = 5,23; df (Q) = 4; p=0,264), а также индекс гетерогенности I²=23,5%, что предполагает низкую гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Рисунок 1. Результаты мета-анализа ОР достижения MACE:

(А) при ухудшении GLS на 1%; (Б) при ухудшении GCS на 1%; (С) при увеличении GRS на 1%



Красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), красные отрезки – 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. GLS – global longitudinal strain (глобальная продольная деформация левого желудочка), GCS – global circumferential strain (глобальная циркулярная деформация левого желудочка), GRS – global radial strain (глобальная циркулярная деформация левого желудочка), CI – confidence interval (ДИ – доверительный интервал), HR – hazard ratio (ОР – отношение рисков).

Глобальная радиальная деформация левого желудочка

Унивариантный анализ изменения рисков MACE для непрерывных оценок GRS ЛЖ был представлен в 4 исследованиях [18, 22, 23, 25] (табл. 5). В данных исследованиях был также доступен аналогичный оценочный критерий (изменение GRS на 1%), что позволило объединить их в мета-анализе.

В данных исследованиях конечная точка в виде MACE была достигнута у 192 пациентов (23,5%, n=815). Средний период наблюдения составил 40,5 мес. По результатам проведенного анализа увеличение значений GRS ЛЖ на 1% было ассоциировано со статистически значимым снижением средневзвешенного риска MACE (ОР 0,95; 95% ДИ:

0,92–0,97; $p < 0,0001$) (рис. 1В). Другими словами, при снижении GRS на 1% риск MACE увеличивается на 5,26%. Следует отметить, что при оценке однородности исследований был получен статистически незначимый результат (Q -value = 4,94; $df(Q) = 3$; $p = 0,176$), а также индекс гетерогенности $I^2 = 39,3\%$, что предполагает низкую гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Оценка публикационного смещения

Для качественной оценки наличия систематической ошибки мета-анализа, включающего 5 и более исследований, были построены воронкообразные диаграммы (Funnel plot). При визуальной оценке воронкообразных диаграмм для GLS и GCS наличия выраженной асимметрии обнаружено не было (рис. 3 в дополнительных материалах на сайте журнала). Данные заключения были подтверждены количественными результатами теста Эггера: $t = 2,07$; $p = 0,13$ и $t = 1,99$; $p = 0,14$ для GLS и GCS, соответственно. При оценке теста Эггера для GRS также получен статистически незначимый результат: $t = 0,71$; $p = 0,55$.

Обсуждение

Вариабельность фенотипических и клинических проявлений ишемической ДКМП является причиной того, что современные стратегии не позволяют однозначно выявить пациентов с высоким риском неблагоприятных событий. Сохраняется клиническая потребность в выявлении новых маркеров, помогающих в стратификации риска.

MPT – это неинвазивный многопараметрический метод, позволяющий визуализировать структуру миокарда, оценить характеристику ткани (например, отек и фиброз). В течение последних нескольких лет увеличивается количество исследований, изучающих прогностическую роль оценки деформации миокарда по данным MPT, в том числе у пациентов с ишемической ДКМП [7]. Уже известно, что такие MPT параметры, как оценка зон позднего накопления гадолиния (late gadolinium enhancement – LGE), T1-картирования, являются наиболее перспективными для прогнозирования неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ишемической ДКМП [6]. Однако данные о прогностической роли деформации миокарда по результатам MPT у пациентов с ишемической кардиомиопатией ограничены. По мере того, как становятся доступными новые функции оценки миокарда с помощью MPT, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, какая комбинация параметров оптимизирует стратификацию риска этой гетерогенной популяции пациентов по сравнению с традиционными MPT маркерами.

Это первый систематический обзор и мета-анализ, направленный на изучение прогностической роли оценки деформации миокарда с помощью MPT. Согласно полученным данным, ухудшение показателей GLS и GCS на 1% сопровождается статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития MACE на 13 и 16%, соответственно. По данным мета-анализа, при снижении показателя GRS на 1% риск MACE также увеличивался на 5,3%.

Ограничения исследования

Во-первых, в систематический обзор и мета-анализ включено небольшое количество исследований. Во-вторых, мы включали в анализ только данные ОР, полученные для показателя деформации миокарда по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса, мы не изучали мультивариантное ОР (скорректированное, adjusted) из-за того, что в разных исследованиях при проведении многофакторного анализа наряду с показателем деформации миокарда ЛЖ включались различные переменные (возраст, пол, ФВ ЛЖ, наличие зон позднего накопления гадолиния (LGE) и др.). Наконец, несмотря на то, что был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение деформации на 1%), который позволил в зависимости от конечной точки исследования объединить их в мета-анализе, для оценки деформации во время постобработки данных использовались разные программные обеспечения. Кроме того, конечная точка в виде MACE, которую мы использовали как основную для объединенного анализа, была представлена не во всех исследованиях и в исследованиях, в которых MACE не сообщалось, данную конечную точку рассчитывали, как совокупность кардиальной смертности, желудочковых аритмий, ВСС, мотивированных срабатываний ИКД, остановки сердца, трансплантации сердца и госпитализации по поводу декомпенсации СН.

Заключение

В соответствии с проведенным систематическим обзором и мета-анализом показатели деформации миокарда ЛЖ по данным MPT – GLS, GCS и GRS продемонстрировали статистически значимую связь с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и потому могут применяться в качестве дополнительных прогностических маркеров для стратификации риска у пациентов с ДКМП. Эти данные требуют дальнейшей проверки на отдельных более крупных популяциях с более длительным периодом наблюдения.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.02.2022

- Seferović PM, Polovina MM, Coats AJS. Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy. *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(Suppl M):M40–3. DOI: 10.1093/eurheartj/suz212
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Obrezan A.G., Baranov D.Z. Myocardial Strain Properties in Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiia*. 2019;59(8):88–96. [Russian: Обрезан А.Г., Баранов Д.З. Деформация миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(8):88–96]. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.2579
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):183–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003
- Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(15):1407–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.094
- Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10 Pt A):1180–93. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.08.005
- Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):51. DOI: 10.1186/s12968-016-0269-7
- Zhao L, Zhang C, Tian J, DeLano M, Ma X. Myocardial Deformation Assessed by MR Feature Tracking in Groups of Patients With Ischemic Heart Disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021;54(3):808–15. DOI: 10.1002/jmri.27588
- Chen X, Pan J, Shu J, Zhang X, Ye L, Chen L et al. Prognostic value of regional strain by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2022;12(1):627–41. DOI: 10.21037/qims-21-42
- Riffel JH, Andre F, Maertens M, Rost F, Keller MGP, Giusca S et al. Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: a validation study of a novel parameter with reference values. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):69. DOI: 10.1186/s12968-015-0171-8
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(9):603–5. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z
- Gao C, Gao Y, Hang J, Wei M, Li J, Wan Q et al. Strain parameters for predicting the prognosis of non-ischemic dilated cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance tissue feature tracking. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1):21. DOI: 10.1186/s12968-021-00726-3
- Azuma M, Kato S, Kodama S, Hayakawa K, Kagimoto M, Iguchi K et al. Relationship between the cardiac magnetic resonance derived extracellular volume fraction and feature tracking myocardial strain in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Magnetic Resonance Imaging*. 2020;74:14–20. DOI: 10.1016/j.mri.2020.09.004
- Sardana M, Konda P, Hashmath Z, Oldland G, Gaddam S, Miller R et al. Usefulness of Left Ventricular Strain by Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking to Predict Cardiovascular Events in Patients With and Without Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(8):1301–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.01.025
- Yang LT, Yamashita E, Nagata Y, Kado Y, Oshima S, Otsuji Y et al. Prognostic value of biventricular mechanical parameters assessed using cardiac magnetic resonance feature-tracking analysis to predict future cardiac events: CMR Feature Tracking and Prognosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(4):1034–45. DOI: 10.1002/jmri.25433
- Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1419–29. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.10.024
- Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):307–15. DOI: 10.1093/ehjci/jeu181
- Riffel JH, Keller MGP, Rost F, Arenja N, Andre F, aus dem Siepen F et al. Left ventricular long axis strain: a new prognosticator in non-ischemic dilated cardiomyopathy? *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):36. DOI: 10.1186/s12968-016-0255-0
- Arenja N, Riffel JH, Fritz T, André F, aus dem Siepen F, Mueller-Hennessen M et al. Diagnostic and Prognostic Value of Long-Axis Strain and Myocardial Contraction Fraction Using Standard Cardiovascular MR Imaging in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathies. *Radiology*. 2017;283(3):681–91. DOI: 10.1148/radiol.2016161184
- Pi S-H, Kim SM, Choi J-O, Kim EK, Chang S-A, Choe YH et al. Prognostic value of myocardial strain and late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy with moderate to severely reduced ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1):36. DOI: 10.1186/s12968-018-0466-7
- Chen R, Wang J, Du Z, Juan Y-H, Chan CW-S, Fei H et al. The comparison of short-term prognostic value of T1 mapping with feature tracking by cardiovascular magnetic resonance in patients with severe dilated cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(1):171–8. DOI: 10.1007/s10554-018-1444-8
- Fu H, Wen L, Xu H, Liu H, Xu R, Xie L et al. Prognostic value of multiple cardiac magnetic resonance imaging parameters in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2021;325:89–95. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.09.079
- Ochs A, Riffel J, Ochs MM, Arenja N, Fritz T, Galuschky C et al. Myocardial mechanics in dilated cardiomyopathy: prognostic value of left ventricular torsion and strain. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1):136. DOI: 10.1186/s12968-021-00829-x
- Shu S, Wang J, Wang C, Zhu F, Jia Y, Zhang L et al. Prognostic Value of Feature-Tracking Circumferential Strain in Dilated Cardiomyopathy Patients with Severely Reduced Ejection Fraction Incremental to Late Gadolinium Enhancement. *Current Medical Science*. 2021;41(1):158–66. DOI: 10.1007/s11596-021-2331-4

Emrah Yesil¹, Hakan Uyar², Ozcan Orscelik¹, Bugra Ozkan¹,
Mustafa Demir¹, Cuma Yesildas¹, Ismail Turkay Ozcan¹, Ahmet Celik¹

¹ Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Mersin, Turkey

² Mersin City Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Mersin, Turkey

THE EFFECT OF FERRIC CARBOXYMALTOSE TREATMENT ON THE TP-E INTERVAL AND THE TP-E/QT AND TP-E/QTc RATIOS IN HEART FAILURE PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY

<i>Aim</i>	In heart failure (HF) patients with iron deficiency, cardiac electrical irregularity is a cause of arrhythmias. The aim of our study was to evaluate the effect of ferric carboxymaltose (FCM) treatment on T wave peak to end (Tp-e) interval and the Tp-e/QT and Tp-e/corrected QT (QTc) ratios that reflect the transmural dispersion of repolarization in HF patients with iron deficiency.
<i>Material and methods</i>	Forty HF patients with iron deficiency that were treated with FCM were included in our single center, observational study. Repolarization parameters on electrocardiograms recorded before and 12 wks after FCM treatment were compared. Additionally, these parameters were compared with ventricular repolarization parameters of 40 healthy age and gender matched individuals and with another group of 40 HF patients without iron deficiency.
<i>Results</i>	In the HF patients with iron deficiency, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios before FCM treatment were 103.7±19.1 ms, 0.25±0.04, 0.23±0.04, respectively. These values were higher compared to the healthy the group and HF group without iron deficiency (p<0.001). In the HF patients with iron deficiency, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios after FCM treatment were lower compared to pre-treatment and similar to the HF patients without iron deficiency (89.4±18.6 ms, 0.22±0.04, 0.20±0.04, respectively; p<0.001).
<i>Conclusion</i>	FCM treatment of HF patients with iron deficiency corrects prolonged Tp-e interval and high Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, which are risk factors for ventricular arrhythmias.
<i>Keywords</i>	Ferric carboxymaltose; iron deficiency; Tp-e interval; Tp-e/QT ratio; Tp-e/QTc ratio
<i>For citations</i>	Emrah Yesil, Hakan Uyar, Ozcan Orscelik, Bugra Ozkan, Mustafa Demir, Cuma Yesildas et al. The effect of ferric carboxymaltose treatment on the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios in heart failure patients with iron deficiency. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(10):42–48. [Russian: Эмрах Есил, Хакан Уяр, Озджан Оршеллик, Бугра Озкан, Мустафа Демир, Джума Есилдаш и др. Влияние лечения карбоксимальтозатом железа на интервал Тр-е и соотношения Тр-е/QT и Тр-е/QTc у пациентов с сердечной недостаточностью и дефицитом железа. <i>Кардиология</i> . 2022;62(10):42–48].
<i>Corresponding author</i>	Emrah Yesil. E-mail: emrhyesil@gmail.com

Introduction

Heart failure (HF) is a clinical syndrome that is manifested as some typical symptoms and signs. HF is usually accompanied by various comorbid conditions including hypertension, coronary artery disease, diabetes, chronic renal failure, and anemia.

While iron deficiency is present in 50% of all HF cases, this rate is 61% in patients with anemia and 46% in those without anemia [1]. Iron deficiency is associated with decreased exercise capacity, recurrent hospitalization due to HF, high cardiovascular and all-cause mortality, independent of anemia [2]. Regardless of the presence of anemia, mortality is 400% greater in HF patients with iron deficiency compared to those with normal iron [3].

In clinical studies of HF patients receiving intravenous (IV) ferric carboxymaltose (FCM) treatment, there were improvements in clinical outcomes except for mortality

[4, 5]. This demonstrated the importance of iron deficiency treatment in HF [3]. The European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines 2021 recommends IV iron supplementation with FCM in recently hospitalized, symptomatic HF patients with left ventricle ejection fraction (LVEF) <50% and iron deficiency [6]. The corrected QT (QTc) interval, Tp-e interval, and Tp-e/QT ratio are risk predictors for ventricular arrhythmia (VA) or sudden cardiac death (SCD) in patients with HF and various other cardiac diseases [7]. In superficial electrocardiography (ECG), the repolarization of the epicardial layer ends at the T wave peak. However, the repolarization of mid-myocardial M cells continues until the end of the T wave, i.e., the duration between the peak and the end of the T wave. This duration is defined as the Tp-e interval, and it reflects the transmural dispersion of repolarization (TDR) [8]. TDR facilitates VA and SCD through the re-entry mechanism [9]. Limited data

literature are available about the effect of iron deficiency on ECG parameters in HF patients. The present study aimed to investigate the effect of FCM treatment on the Tp-e interval and on the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios in HF patients with iron deficiency by evaluating the ECGs taken before and after FCM treatment.

Material and methods

Study population and design

This study was a single center, prospective, observational study, and it was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and with other relevant guidelines and regulations. Written informed consent was obtained from all participants, and approval was obtained from the local ethics committee (# 2022/140).

The study population was comprised of 80 chronic HF patients who admitted to the cardiology clinic between January 2022 and March 2022, and who met inclusion and exclusion criteria. These patients had been diagnosed at least 3 mos earlier and had received medical treatment. In addition the study included an age and gender matched control group of 40 healthy subjects. The HF patients with iron deficiency were electrocardiographically and clinically evaluated before and 12 wks after FCM treatments.

The study inclusion criteria were: normal sinus rhythm on ECG, easily evaluable QT segment, T wave height or depth >1.5 mm, and giving informed consent. The exclusion criteria were: age <18 yrs, chronic liver failure, active infection, electrolyte imbalance, atrial fibrillation, wide QRS, branch block or cardiac pacemaker rhythm, hospitalization within the preceding 3 mos, treatment with oral or IV iron treatments within the preceding 6 mos, use of drugs that affect the QT duration, i.e., chlorpromazine, quinolone, haloperidol, and class 3 antiarrhythmic drugs.

Definitions

Cases with signs and symptoms of heart failure with LVEF <50% on echocardiography or those with LVEF ≥50% and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) ≥125 pg/ml were considered HF patients. Based on the World Health Organization definition, hemoglobin values below 12 g/dl for women and below 13 g/dl for men were accepted as anemia. Iron deficiency was defined as serum ferritin concentration <100 ng/ml or 100–299 ng/ml and transferrin saturation (TSAT) <20% [3, 10]. TSAT was calculated according to the following formula:

$$\text{TSAT} = (\text{serum iron} / \text{total iron binding capacity}) \times 100.$$

In accordance with the protocol proposed by the CONFIRM-HF trial, a routine FCM treatment was applied to

the HF patients with iron deficiency. FCM was diluted with 250 ml of 0.9% saline solution and applied as a 15-min IV infusion. Target values for iron were ferritin >100 µg/l and TSAT >20%.

Electrocardiography

Standard 12-derivation ECG recordings were obtained with a Nihon Kohden Cardiofax M device (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) at 25 mm/sec and 10 mV/mm with the patients in the supine position. The heart rate and QRS interval were calculated from the automated data analysis and recorded. For ventricular repolarization, specific ECG parameters, namely the QT interval, QTc interval, QT dispersion (QTd), Tp-e interval, and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, were determined. The ECGs were evaluated manually by a cardiologist, who was blinded to the study design and had no conflict of interest, after zooming in ×300 using a computer program. The QT interval was calculated as the time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave and corrected for heart rate according to the Bazett formula, $QTc = QT / \sqrt{RR}$. The QTd was defined as the difference between the maximum and minimum QT duration, $QT_{max} - QT_{min}$, from the calculated QT duration of at least eight of the 12 leads. The Tp-e interval was calculated as the time from the peak of the T wave to the end of the T wave. The end of the T wave was determined as the intersection point of the isoelectric line and the tangent line at the maximum downward slope of the T wave. The Tp-e interval was measured manually from precordial lead V5 [11].

Laboratory analyses

All biochemical parameters, complete blood count parameters, NT-pro BNP concentrations and iron parameters (ferritin, serum iron, serum total iron binding capacity) were recorded at the time of admission. In addition, the laboratory parameters of the participants who received FCM treatment were determined again 12 wks after the treatment. For the calculation of the estimated glomerular filtration rate, the «Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)» formula was used.

Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed with a Vivid E9 echocardiography device (Vivid E9, GE Vingmed, Horten, Norway). Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) was calculated by M-mode echocardiography in the parasternal long-axis view, and LVEF was calculated using the modified Simpson's method.

Statistical analysis

Med Calc statistical software (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) was used for all statistical analy-

ses. The normally distributed, continuous data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD); the non-normally distributed, continuous data are expressed as median (minimum–maximum). Parametric variables were compared between two groups with independent samples t-tests, and non-parametric values were compared with Mann–Whitney U tests.

The chi-square test was utilized to compare categorical variables. Group means were compared with a one-way ANOVA. If the p-value obtained from the ANOVA analysis was statistically significant, a post-hoc Tukey test was used to identify specific differences among the groups. The Wilcoxon test was employed to assess the difference between the dependent groups. Relationships of relevant variables were examined by computing Pearson correlation coefficients. A p value of <0.05 was accepted as statistically significant.

Results

The clinical data, laboratory parameters, ECG parameters, and echocardiography parameters are presented in Table 1. In the HF patients, there were no significant differences between those with and those without iron deficiency, either before and at 12 wks after FCM treatments in terms of age, gender, heart rate, QT interval and QTc interval ($p=0.34$, $p=0.87$, $p=0.49$, $p=0.73$, $p=0.77$, respectively).

There was no significant difference between the patients with and those without iron deficiency before

FCM treatment in terms of NT-pro BNP, creatinine, and eGFR ($p=0.58$, $p=0.13$, $p=0.21$, respectively). Before FCM treatment, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were higher in the HF patients with iron deficiency than in the HF patients without iron deficiency ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, respectively).

In the HF patients with iron deficiency, there were significant decreases in the Tp-e interval, the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, QT dispersion, and NT-pro BNP values after FCM treatment compared to pre-treatment values ($p<0.001$ for all) (Table 2). In these patients, LVEF and LVEDD before and after FCM treatment were not significantly different ($p=0.68$, $p=0.41$, respectively).

Among the iron deficient HF patients, at the 12th wk follow-up after FCM treatment, there was no significant difference between the patients with and those without iron deficiency in terms of the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios ($p=0.42$, $p=0.36$, $p=0.38$, respectively). However, the difference between the HF patient group with iron deficiency who received FCM treatment and the healthy control group in terms of the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios at the 12th wk follow-up after the treatment was significant ($p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.009$ respectively) (Table 3). In the HF patients, there was a negative correlation between the ferritin concentration and Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios [$r=-0.285$ ($p=0.002$), $r=-0.280$ ($p=0.002$), $r=-0.304$ ($p=0.001$), respectively] (Figure 1).

Table 1. Clinical characteristics, electrocardiographic, echocardiographic, and laboratory findings of the groups

Variables	Healthy control group (n=40)	HF patients without iron deficiency (n=40)	HF patients with iron deficiency before ferric carboxymaltose treatment (n=40)	HF patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment (n=40)	p, before vs after treatment
Age, yrs	60 $\pm$ 7.0	61.1 $\pm$ 13.0	64.4 $\pm$ 16.4	64.4 $\pm$ 16.4	0.34
Sex, female	17 (42.5)	14 (35)	17 (42.5)	17 (42.5)	0.87
LVEF, %	59.1 $\pm$ 3.6	33.9 $\pm$ 12.4	42.7 $\pm$ 15.3	42.9 $\pm$ 15.1	<0.001
LVEDD, mm	43.3 $\pm$ 2.6	58.1 $\pm$ 9.7	53.1 $\pm$ 8.1	52.9 $\pm$ 8.1	<0.001
Heart rate, beat/min	74.9 $\pm$ 13.3	73.8 $\pm$ 10.3	79.6 $\pm$ 19.7	76.3 $\pm$ 16.7	0.49
QT interval, ms	405.2 $\pm$ 38.4	404.1 $\pm$ 40.3	395.6 $\pm$ 47.3	398.4 $\pm$ 50.4	0.73
QTc interval, ms	431.7 $\pm$ 30.7	429.5 $\pm$ 31.8	427.2 $\pm$ 34.2	424.2 $\pm$ 35.9	0.77
QT dispersion, ms	25.9 $\pm$ 5.1	28.5 $\pm$ 7.7	33.8 $\pm$ 10.3	29.2 $\pm$ 8.3	<0.001
Tp-e interval, ms	78.7 $\pm$ 16.5	85.8 $\pm$ 21.9	103.7 $\pm$ 19.1	89.4 $\pm$ 18.6	<0.001
Tp-e/QT ratio	0.19 $\pm$ 0.04	0.21 $\pm$ 0.05	0.25 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.04	<0.001
Tp-e/QTc ratio	0.17 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.05	0.23 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.04	<0.001
Hemoglobin, g/dl	13.9 $\pm$ 0.5	13.5 $\pm$ 1.7	10.9 $\pm$ 2.3	12.6 $\pm$ 1.6	<0.001
Ferritin, ng/ml	227.2 [115.2–691]	221.7 [102.1–394]	17.8 [2–132]	242.6 [105–1087]	<0.001
NT-pro BNP, pg/ml	56 [50–75]	1025 [72–10000]	1034 [75–10000]	634 [50–10000]	<0.001
Creatinine, mg/dl	0.73 [0.52–1.1]	0.94 [0.46–6.21]	0.88 [0.43–2.67]	0.91 [0.35–2.57]	0.007
eGFR, ml/min/1.73 m ²	107.3 $\pm$ 36.3	78.4 $\pm$ 31.9	89.5 $\pm$ 41.1	78.7 $\pm$ 34.3	0.001
Transferrin saturation, %	25.3 $\pm$ 3.2	24.4 $\pm$ 3.5	11.9 $\pm$ 3.8	24.4 $\pm$ 2.8	<0.001

Data are mean $\pm$ SD, median (minimum–maximum), n (%). eGFR, estimated glomerular filtration rate according to the MDRD formula; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-pro BNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; QTc, corrected QT interval; Tp-e, T wave peak to end interval.

Table 2. Comparison of the baseline data of the HF patients with iron deficiency and at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment

Variables	Patients with iron deficiency before ferric carboxymaltose treatment (n=40)	Patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment (n=40)	p
Tp-e interval, ms	103.7±19.1	89.4±18.6	<0.001
Tp-e/QT ratio	0.25±0.04	0.22±0.04	<0.001
Tp-e/QTc ratio	0.23±0.04	0.20±0.04	<0.001
QT dispersion, ms	33.8±10.3	29.2±8.3	<0.001
LVEF, %	42.7±15.3	42.9±15.1	0.68
LVEDD, mm	53.1±8.1	52.9±8.1	0.41
NT-pro BNP, pg/ml	1034 [75–10000]	634 [50–10000]	0.001

Data are mean±SD or median (minimum-maximum).

LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-pro BNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; QTc, Corrected QT interval; Tp-e, T wave peak to end interval.

Table 3. Comparison of parameters of the HF patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment with those of the healthy control group and the HF patients without iron deficiency

Variables	Healthy control group (n=40)	Heart failure patients without iron deficiency (n=40)	Heart failure patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment (n=40)	p
Tp-e interval, ms	78.7±16.5	85.8±21.9	89.4±18.6	0.02 β 0.42 γ
Tp-e/QT ratio	0.19±0.04	0.21±0.05	0.22±0.04	0.01 β 0.36 γ
Tp-e/QTc ratio	0.17±0.04	0.19±0.05	0.20±0.04	0.009 β 0.38 γ
QT dispersion, ms	25.9±5.1	28.5±7.7	29.2±8.3	0.08 β 0.73 γ

Data are mean±SD. QTc, corrected QT interval; Tp-e, T wave peak to end interval, pβ = comparison between healthy control group and heart failure patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment. pγ = comparison between heart failure patients without iron deficiency and heart failure patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment.

Discussion

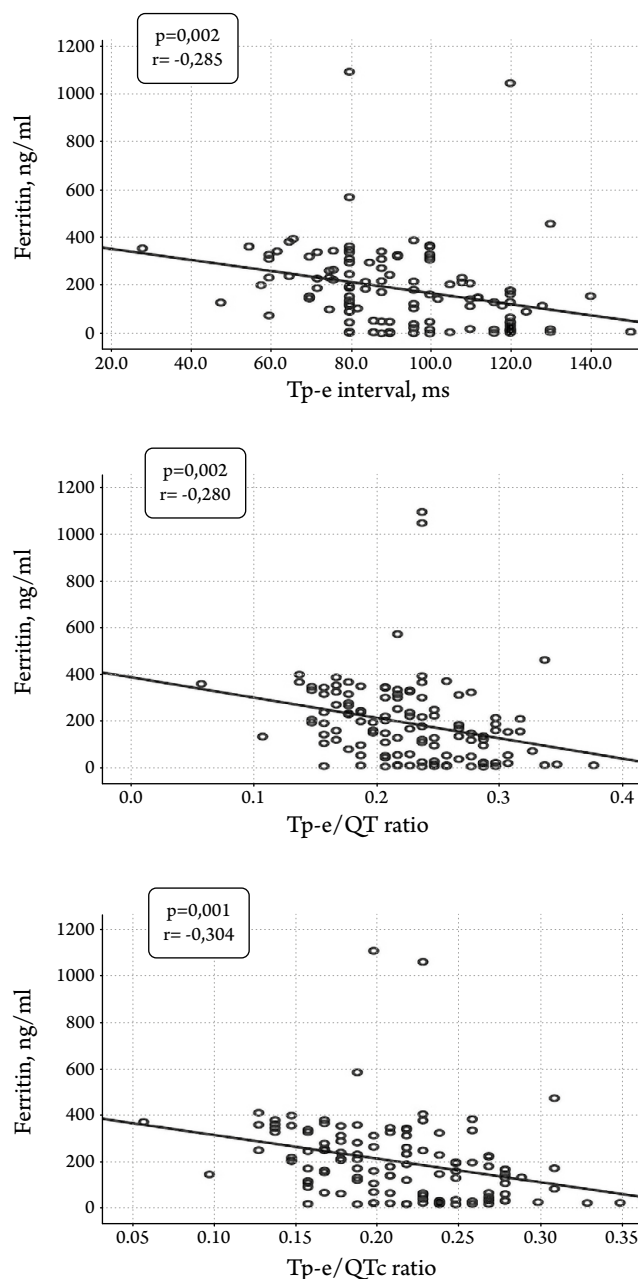
In the HF group with iron deficiency, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were higher than in the HF patient group without iron deficiency and in the healthy control group. In the HF patients with iron deficiency, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios after FCM treatment were significantly lower than before treatment. Among the HF patients receiving FCM treatment,

there were no significant differences between those with and those without iron deficiency in terms of the Tp-e interval, and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios at the 1st week follow-up after treatment.

The presence of iron deficiency is associated with a poor prognosis in HF regardless of the presence of anemia [12]. In the FERRIC-HF, FAIR-HF, CONFIRM-HF trials supporting this finding, regardless of anemia, IV iron therapy was shown to increase exercise capacity, improve symptoms and the quality of life. These effects begin in as little as one month and contribute to a reduction in the number of hospital admissions and improvement in HF within a year.

There are different opinions regarding the effect of correcting iron deficiency on mortality in HF patients.

Figure 1. Correlation of the Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio with ferritin concentration



Jankowska et al. found that iron deficiency was a strong predictor of many poor outcomes, including hospitalization and death in HF. In addition, they found that the three-year survival rate was 59% in patients with iron deficiency and 71% in patients without iron deficiency ($p=0.0006$) [13]. In the FAIR-HF trial, no statistical difference was found between the group receiving IV iron therapy and the group receiving placebo with regard to cardiovascular death and all-cause mortality in HF patients with iron deficiency. Only the first hospitalization due to any cardiovascular reason was found to be significantly lower in the group receiving IV iron therapy [4]. Similar to the FAIR-HF trial, in the CONFIRM-HF trial, while there was no difference between the groups in terms of mortality due to cardiovascular causes, hospitalizations due to worsening HF were significantly lower in the group receiving IV iron therapy [5]. These findings demonstrated the importance of iron deficiency treatment in HF.

Iron deficiency increases the arrhythmogenic tendency and repolarization distribution by triggering the inflammatory activation in myocytes, particularly by prolonging the activation potential duration through K^+ and Ca^{++} channels [14]. The main factors responsible for arrhythmia in the structural disorders of the left ventricle are slow conduction, changes in the refractory period, and non-homogenous repolarization [15]. Clinical trials indicate that the heterogeneity in ventricular repolarization may trigger ventricular arrhythmias, which is important for HF prognosis [16].

Atrial and ventricular extra beats, supraventricular tachycardia and repolarization disorders were evident in HF patients with iron deficiency [17]. Heterogeneity of repolarization is a well-known predictor for malignant ventricular arrhythmias and SCD [18]. The clinical value of Tp-e for risk assessment of ventricular arrhythmia has been investigated in various studies [18, 19] conducted with patients with known cardiac diseases. In most of these studies, prolonged Tp-e has been associated with an increased arrhythmia risk [20]. Topilski et al. found that the QT, QTc, and Tp-e intervals were potent predictors of Torsades de pointes, and prolonged Tp-e duration was the best predictor among these ECG parameters [21].

The Tp-e/QT ratio has been reported to be more reliable than Tp-e interval for evaluation of ventricular repolarization, as it is not affected by changes in heart rate [22]. Panikkath et al. showed that the Tp-e interval, QTc, and the Tp-e/QT ratio were significantly prolonged in SCD cases compared to normal controls. This proved that Tp-e was a good risk predictor for VA in various cardiac disorders, including HF [16]. In the current study, it was shown that iron deficiency affects ventricular repolarization parameters, such as the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, in the HF patients with iron deficiency.

Morin et al. examined the clinical use of Tp-e for arrhythmic events and mortality in patients with cardiomyopathy. They found that prolonged Tp-e was associated with a 14% increase in the risk of VA ($p<0.01$), and that the threshold value of Tp-e was 103.5 ms for ventricular arrhythmia [9]. In our study, the Tp-e interval of the HF patients with iron deficiency was 103.7 ± 19.1 ms, and we observed that the Tp-e interval was reduced to more acceptable values after IV FCM treatment.

Watanabe et al. reported that prolonged Tp-e is associated with ventricular tachycardia (VT) and inducibility in high-risk patients with structural heart disease [18]. In the retrospective study of Laudanski et al., serum ferritin and iron concentrations affected the QT interval in various clinical conditions, and the investigators stated that this condition could contribute to the emergence of cardiac arrhythmias [23]. The present study showed that the ferritin concentration was related with the Tp-e interval, and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, which are predictors of ventricular arrhythmias.

In a study in patients with creatinine clearance of <90 ml/min and anemic heart failure, Toblli et al. determined that the NT-pro BNP concentration at the sixth month was significantly lower in those administered iron sucrose compared to those given placebo [24]. Similarly, in our study, a significant decrease was detected in NT-pro BNP in the HF patients with iron deficiency 12 wks after IV FCM treatment.

Toblli et al. detected a significant decrease in the diastolic diameter of the left ventricle and a 6.6% absolute increase in LVEF in the active treatment group in their study investigating the effect of iron deficiency on LVEF and LVEDD [25]. In an IRON-CRT study of patients with LVEF $<45\%$ and iron deficiency 6 mos after CRT insertion, ferric carboxy maltose treatment increased LVEF by 4% at the end of 3 mos [26]. However, in the current study, no significant difference was observed in LVEDD and LVEF on echocardiography performed 12 wks after FCM treatment in the HF patients with iron deficiency.

Yilmaz and Aydın found that low iron stores may increase arrhythmogenic sensibility in healthy women of reproductive age through a prolonged Tp-e interval and increased Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios. They also found a moderately negative correlation between the Tp-e interval and the ferritin concentration [27]. In our study, consistent with the literature, we found a negative correlation between the ferritin concentration and the Tp-e interval, and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios.

The limitations of this study are that it was a single center, non-randomized study with a relatively limited sample size.

Conclusion

In HF patients, iron deficiency causes prolonged Tp-e interval, high Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios. FCM treat-

индапамид + периндоприл

SERVIER 

ment of HF patients with iron deficiency corrects prolonged Tp-e interval and high Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, which are risk factors for ventricular arrhythmias.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 17/06/2022

REFERENCES

- Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banaśiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
- Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
- Okonko DO, Mandal AKJ, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(12):1241-51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
- Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Rationale and design of Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(11):1084-91. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp140
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657-68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
- Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10266):1895-904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
- Porthan K, Viitasalo M, Toivonen L, Havulinna AS, Jula A, Tikkanen JT et al. Predictive Value of Electrocardiographic T-Wave Morphology Parameters and T-Wave Peak to T-Wave End Interval for Sudden Cardiac Death in the General Population. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(4):690-6. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000356
- Dogan M, Yiginer O, Degirmencioglu G, Un H. Transmural dispersion of repolarization: a complementary index for cardiac inhomogeneity. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(1):99-100. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.012
- Morin DP, Saad MN, Shams OF, Owen JS, Xue JQ, Abi-Samra FM et al. Relationships between the T-peak to T-end interval, ventricular tachyarrhythmia, and death in left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 2012;14(8):1172-9. DOI: 10.1093/europace/eur426
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1068-78. DOI: 10.1002/ajh.24820
- Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2012;35(8):966-72. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03439.x
- Yeo TJ, Yeo PSD, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KTG, Jaufferally F et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(10):1125-32. DOI: 10.1002/ehf.161
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1872-80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158
- Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(4):H2024-38. DOI: 10.1152/ajpheart.00355.2007
- Bounhoure JP, Galinier M, Boveda S, Albenque J-P. Ventricular arrhythmias, sudden death and heart failure. *Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine*. 2010;194(6):997-1007. PMID: 21513134
- Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R et al. Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4(4):441-7. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.960658
- Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Texas Heart Institute Journal*. 2006;33(3):340-4. PMID: 17041692
- Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M et al. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *Journal of Electrocardiology*. 2004;37(3):191-200. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2004.02.002
- Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*. 2010;12(2):271-4. DOI: 10.1093/europace/eup357
- Smetana P, Schmidt A, Zabel M, Hnatkova K, Franz M, Huber K et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *Journal of Electrocardiology*. 2011;44(3):301-8. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2011.03.004
- Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M et al. The Morphology of the QT Interval Predicts Torsade de Pointes During Acquired Bradyarrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(3):320-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.058
- Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *Journal of Electrocardiology*. 2008;41(6):567-74. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
- Laudanski K, Ali H, Himmel A, Godula K, Stettmeier M, Calvocoressi L. The relationship between serum ferritin levels and electrocardiogram characteristics in acutely ill patients. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2009;14(3):38-41. PMID: 20098576
- Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(17):1657-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.029
- Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(7):686-95. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.12.161
- Martens P, Dupont M, Dauw J, Nijst P, Herbots L, Dendale P et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy – the IRON-CRT trial. *European Heart Journal*. 2021;42(48):4905-14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab411
- Yilmaz E, Aydin E. The effect of low iron storage without Anaemia on electrocardiography. *Journal of Electrocardiology*. 2021;64:76-9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.11.015

Mehmet Sait Altintas¹, Nilnur Eyerici², Orhan Karayigit³,
Bekir Demirtas⁴, Murat Gok⁵, Emrullah Kiziltunc⁶

¹ Istanbul Research and Training Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

² Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kars, Turkey

³ Ministry of Health Yozgat City Hospital, Department of Cardiology, Yozgat, Turkey

⁴ Cankiri State Hospital, Department of Cardiology, Cankiri, Turkey

⁵ Trakya University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Edirne, Turkey

⁶ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

Low sCD163/TWEAK RATIO AT FIRST DAY AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH ADVERSE CARDIAC REMODELING IN NON-ELDERLY PATIENTS

<i>Aim</i>	In this study, we aimed to investigate the role of sCD163/tumor necrosis factor-like weak apoptosis-inducing (TWEAK) ratio in cardiac remodeling in non-elderly patients diagnosed with first acute myocardial infarction (MI).
<i>Material and Methods</i>	Forty-four patients (age ranges: 40–64 years) diagnosed with first-time acute ST-elevation MI in the emergency department were evaluated with cardiac magnetic resonance (CMR) imaging. Adverse remodeling (AR) was defined the increases of left ventricular end-diastolic volume by $\geq 12\%$ by CMR at 6-month post-MI. TWEAK and sCD163 were measured at the first day (baseline), 2 weeks and 6 weeks post-MI.
<i>Results</i>	The average age of patients included in the study was 53.6 ± 5.1 years. AR was detected in 18 patients at the 6 months post-MI. At the first day post-MI, median sCD163 concentration (116 069 vs 86 394 pg/mL, $p=0.040$) and median TWEAK concentration (759.4 vs 220.1 pg/mL, $p<0.001$) were higher in AR group compared to group without AR (the non-AR group), median sCD163/TWEAK ratio (101.4 vs. 406.8; $p<0.001$) was lower. At the first day post-MI, concentrations of TWEAK and sCD163 showed a positive correlation in AR group and group without AR. At 2 weeks post-MI, positive correlation continued in the non-AR group, but no significant correlation was found in the AR group. At the first day post-MI, sCD163/TWEAK ratio was higher diagnostic performance compared to TWEAK and sCD163.
<i>Conclusion</i>	In the early phase post-MI, the relationship between sCD163 – TWEAK may have an important role in AR pathogenesis. A lower sCD163/TWEAK ratio on the first day after MI was associated with an increase in left ventricular end-diastolic volume after 6 months of follow-up.
<i>Keywords</i>	Inflammation; sCD163; myocardial infarction; TWEAK; cardiac remodeling
<i>For citations</i>	Mehmet Sait Altintas, Nilnur Eyerici, Orhan Karayigit, Bekir Demirtas, Murat Gok, Emrullah Kiziltunc. Low sCD163/TWEAK Ratio at First Day After Acute Myocardial Infarction Associated with Adverse Cardiac Remodeling in Non-Elderly Patients. Kardiologiya. 2022;62(10):49–55. [Russian: Мехмет Саит Алтынташ, Нилнур Эерджи, Орхан Карайигит, Бекир Демирташ, Мурат Гок, Эмрулла Кизилтунч. Связь соотношения sCD163/TWEAK, оцениваемого в первые сутки после острого инфаркта миокарда, с неблагоприятным ремоделированием сердца у пациентов моложе 65 лет. Кардиология. 2022;62(10):49–55].
<i>Corresponding author</i>	Mehmet Sait Altintas. E-mail: mesa.altintas@gmail.com

Introduction

Cardiac remodeling is one of the major reasons for heart failure following acute myocardial infarction (MI) [1]. Cardiac remodeling starts with tissue damage and necrosis in the post-MI period with subsequent inflammation and infiltration by immune cells. This is followed by resolution of the inflammation characterized by myofibroblast proliferation, scar formation, and neovascularization [2, 3]. Unfavorable histopathological changes result in permanent, incompatible differentiation along with structural and

functional cardiac impairment and adverse remodeling (AR) [4, 5].

Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a member of the TNF superfamily that contributes to the pathogenesis of cardiac remodeling by participating in various biological activities. These include proliferation, migration, differentiation, apoptosis, angiogenesis, and inflammation. TWEAK's mechanism of action is carried out by interaction with endothelia, smooth muscle cells, cardiomyocyte cell lines, and cardiac fibroblasts [6, 7].

CD163 is expressed by monocytes/macrophages, and it removes TWEAK from the site of injury. As a TWEAK scavenger, CD163 prevents its harmful biological effects [8]. CD163 interacts in vivo with TWEAK to regulate tissue regeneration following ischemic damage [9]. However, the interactions of soluble CD163 (sCD163) and TWEAK in myocardial healing after acute MI remain unclear. In addition, elderly MI patients are especially at risk for adverse cardiac remodeling and poor survival in the post-MI period. However, in this study, we investigated the role of the sCD163/TWEAK ratio in cardiac remodeling in non-elderly patients diagnosed for the first time with acute MI.

Material and Methods

This study was a multi-center prospective study conducted between June 2015 and June 2018 at Ankara Dr. Nafiz Korez Sincan State Hospital, Ankara Diskapi Training and Research Hospital, Yildirim Beyazit University Atatürk Training and Research Hospital, and Ankara Numune Training and Research Hospital. Assuming an alpha of 0.05, a power of 0.80, and with 30% estimated AR rate consistent with previous reports, the estimated sample size was at least 40 patients. The local ethics committee approved the study protocol, and signed informed consent forms were obtained from all patients enrolled in the study.

Study Population

295 patients who were admitted to the emergency department with first-time ST-elevation myocardial infarction (STEMI) were considered for the study. Inclusion criteria: 1) more 18 yrs of age, 2) presented within the first 12 hr after the onset of chest pain that had been ongoing for more than 30 min, 3) with > 0.1 mV ST-segment elevation in at least two or more related leads, 4) underwent primary percutaneous coronary intervention. The definition of STEMI was according to the 3rd universal definition of MI [10], and STEMI was managed according to the latest European Society of Cardiology guidelines [11]. To prevent effects of daily rhythm on the expression differences of inflammatory markers, only patients who were admitted early in the day (08:00–12:00) were included in the study.

To eliminate the possible effects of advanced age, geriatric patients were excluded. Other exclusion criteria: 1) patients in cardiogenic shock or in need of an intra-aortic balloon pump, 2) a history of silent ischemia/infarct, 3) right coronary artery occlusion, 4) moderate to severe valvular disease, 5) any kind of systemic inflammatory disease, autoimmune diseases, or a history of chronic corticosteroid or anti-inflammatory drugs, 6) those who were pregnant, had given birth within the last 90 days, or were breastfeeding, 7) patients for whom an emergency or elective coronary artery bypass graft was planned after the angiography procedure,

8) post MI myocardial ischemia, recurrent events (i.e., recurrent MI or coronary revascularization) post-MI. After applying the inclusion and exclusion criteria, the remaining 44 patients were enrolled in the study.

The clinical, demographic, laboratory, and radiological findings were recorded in a timely manner in the patients' files at presentation and during follow-up examinations. The Global Registry of Acute Cardiac Events (GRACE) risk score was calculated (www.gracescore.org).

Laboratory Analysis

Blood samples were obtained from the antecubital vein at presentation for troponin and a lipid panel, and again at the first day, at 2 wks, and at 6 wks follow-up for cytokine markers. Blood samples were centrifuged at 1500 rpm for 10 min and stored at –80 °C. Results were studied after all samples were collected and then analyzed in the same laboratory, by the same laboratory technician, in a single session, with the same device. Total cholesterol was determined by a homogeneous enzymatic colorimetric method with a Hitachi Modular P800 autoanalyzer (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN, USA). Low-density lipoprotein was calculated according to the Friedewald method [12]. Cytokines were analyzed in duplicate. Serum and plasma samples were thawed on ice and concentrations of TWEAK and sCD163 were analyzed according to the manufacturer's instructions for the bead-based multiplex immunoassay system (171-AL001M, Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1, 37-Plex). The formation of different sandwich immunocomplexes on distinct bead sets was measured and quantified using the Bio-Plex® MAGPIX™ System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). The final concentration was calculated with the Bio-Plex Manager v5.0 software package (Bio-Rad). The assay working range for sCD16 and TWEAK is as follows; lower limit of quantification (LLOQ) 1338 pg/ml and 3.1 pg/ml, upper limit of quantification (ULOQ) 975 916 pg/ml and 6772 pg/ml, assay sensitivity (LOD) 16.8 pg/ml and 0.5 pg/ml.

Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Cardiac MRI was performed for all patients in the 2nd wk and in the 6th month. Evaluation of cardiac remodeling was performed with a 3-T MRI scanner (Magnetom Skyra, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). One 4-chamber view, cine short-axis sections (slice thickness of 6 mm at 10-mm intervals), and one 2-chamber view were acquired. Imaging parameters were as follows: echo time 1.42 ms, repetition time (TR) 39 ms, flip angle 57°, voxel size 1.67 × 1.67 × 6 mm. MRI data were transferred to the workstation. The markers of left ventricular (LV) systolic function were assessed by using the retrospective electrocardiogram-

Table 1. Change of cytokines concentrations according to follow-up times

Variables	Adverse Remodeling		P ₁	P ₂
	No, n=26	Yes, n=18		
sCD163, pg/ml				
First day	86 394 (70 114–122 711)	116 069 (82 092–154 971)	0.040*	0.048*
2 wk	139 870 (117 092–212 170)	125 775 (100 603–168 167)	0.181	
6 wk	121 405 (95 228–152 880)	129 932 (112 147–161 298)	0.793	
TWEAK, pg/ml				
First day	220.1 (170–281.7)	759.4 (342.9–972.9)	<0.001*	<0.001*
2 wk	358.7 (288.8–382.1)	276.1 (208.4–297.6)	0.008*	
6 wk	269.2 (235.8–377.5)	274.1 (240–311.7)	0.583	
sCD163/TWEAK ratio				
First day	406.8 (343.7–544.8)	101.4 (78–209.8)	<0.001*	<0.001*
2 wk	404.8 (353.7–498.3)	489.5 (372.4–572.2)	0.364	
6 wk	434.0 (367.5–535)	478.0 (371–611.7)	0.417	

* p < 0.05.

p₁: In post-MI periods, comparison of the cytokines concentrations in AR group vs non-AR group. p₂: Change of cytokines concentrations at the post-MI periods AR group vs non-AR group. Abbreviations: sCD163, soluble CD163, TWEAK, tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis. Data are median (IQR).

gated turbo-fast low-angle shot (turbo-FLASH) sequence. The LV end-diastolic volume (EDV) and LV end-systolic volume (ESV) were measured with a Siemens syngo.via VA30. The LVEDV and LVESV were calculated with short-axis based planimetry from the basal to apical level. The LV stroke volume was calculated as LV EDV–LV ESV, and ejection fraction (EF) was calculated as follows: $EF = [(LV\ EDV - LV\ ESV) / LV\ EDV] \times 100$. The definition of AR was based on $\geq 12\%$ increase in LV EDV and LV ESV at 6 mos [13]. Accordingly, patients were divided into two groups as AR and non-AR.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using SPSS 20 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normal distribution of data was evaluated by the Kolmogorov–Smirnov test. Numeric variables with and without normal distribution were plotted as mean $\pm$ standard deviation and median (interquartile range: IQR), respectively. Categorical variables are indicated as numeric and percentile values. The Student T-test or Mann–Whitney U test was used for the comparison of numeric variables according to the

distribution between the two groups. Chi-square, Yates correction, and Fischer absolute chi-square tests were used for comparison of categorical data. Mixed model for repeated measures analysis was performed for comparison of cytokine concentrations in the post-MI period and during follow-up. In the post-MI period, the effect of cytokine concentrations on AR was examined with logistic regression analysis models. Model I regression analysis included cytokine concentrations measured on first day post-MI. Model II included changes in cytokine concentrations from first day to 2 wks post-MI. Model III included changes in cytokine concentrations from first day to 6 wks post-MI. All logistic regression models were adjusted for age, sex, and smoking, comorbidities, symptom to balloon time, infarct size, serum troponin concentrations and CRP concentrations and cardiac output. In logistic regression models, the proportion of the total variation of the dependent variable can be explained by independent variables was shown by the Nagelkerke R². Diagnostic performance was evaluated by ROC curve analysis. Values of p < 0.05 (indicated by *) were considered statistically significant.

Results

The mean age of patients with first-time STEMI was 53.6 ± 5.1 years, and the majority were male (88.6%). 18 patients (40.9%) had hypertension and 19 (43.2%) had a history of smoking. AR was detected in 18 patients at 6 mos post-MI (the AR group). There were no significant differences in demographic, laboratory and CMR baseline findings in the AR group compared to the group without AR (the non-AR group. n=26). At 6 mos post-MI, mean LVEF was lower (43.4 ± 11.2 vs $51.4 \pm 8.6\%$, p=0.011) and mean LVEDV (189.7 ± 32.4 vs 145.9 ± 32.9 ml, p<0.001) and median LVESV (119.5 vs 72.5 ml, p=0.004) were higher in the AR group. Detailed demographic, laboratory, and clinical findings at the time of admission of the study population are shown in Supplementary Table 1.

On first day post-MI, the median sCD163 concentration (116069 vs 86394 pg/ml, p=0.040) and the median TWEAK concentration (759.4 vs 220.1 pg/ml, p<0.001) were higher in the AR group compared to the non-AR group, but the median sCD163/TWEAK ratio (101.4 vs. 406.8 ; p<0.001) was lower. At 2 wks post-MI, the median TWEAK concentration were higher in the AR group compared to the non-AR group, while the median sCD163 concentration and the sCD163/TWEAK ratios were not significantly different. At 6 wks post-MI, the median sCD163 and TWEAK concentrations, and the sCD163/TWEAK ratios were not significantly different in the AR and non-AR groups (Table 1).

In the AR group, the sCD163 concentration was not significantly different in the post-MI periods. In the non-AR group, the sCD163 concentration was higher at 2 wks

compared to the first day post-MI, whereas no significant differences were found at 6 wks compared to 2 wks post-MI. In the AR group, the TWEAK concentration was lower at 2 wks compared to the first day post-MI, whereas no significant differences were evident at 6 wks compared to 2 wks post-MI. In the non-AR group, the TWEAK concentration was higher at 2 wks compared to the first day post-MI, but it was lower at 6 wks compared to 2 wks post-MI (Table 1).

On the first day post-MI, the concentrations of TWEAK and sCD163 were positively correlated in the AR ($r = 0.719$, $p < 0.001$) and non-AR groups ($r = 0.532$, $p = 0.005$). At 2 wks post-MI, this positive correlation continued in the non-AR group ($r = 0.553$, $p = 0.003$), but no significant correlation was present in the AR group ($r = 0.230$, $p = 0.211$) (Table 2).

In the AR group, there was a positive correlation between infarct size at 2 wks post-MI, and the TWEAK ($r = 0.450$, $p < 0.001$) and sCD163 ($r = 0.331$, $p = 0.008$) concentrations on the first day post-MI, while a negative correlation was found for the TWEAK/sCD163 ratio ($r = -0.490$, $p < 0.001$). Similar findings were found in non-AR group (relationships with infarct size; TWEAK, $r = 0.306$, $p = 0.037$; sCD163, $r = 0.295$, $p = 0.049$, and TWEAK/sCD163 ratio, $r = -0.328$, $p = 0.011$). At the 2 and 6 wks of post-MI, no such correlations were found with infarct size.

The effect of demographic and clinical findings on the development of adverse remodeling is shown in Supplementary Table 2. At the first day post-MI, high TWEAK and sCD163 concentrations and low sCD163/TWEAK ratio were related to AR in the adjusted regression model. In addition, the regression model in which changes in post-MI cytokine concentrations (Model II and Model III) were included showed that decreases in TWEAK and CD163 concentrations and an increase in the sCD163/TWEAK ratio were related to AR (Table 3). Model I was found to better explain the total variation of AR development compared to other regression models (for Nagelkerke R²: Model I=0.715 vs Model II=0.566 vs Model III=0.531).

The diagnostic performance of TWEAK, CD163, and the sCD163/TWEAK ratio according to post-MI periods is showed in Supplementary Table 3. At the first day post-MI, sCD163/TWEAK ratio had a higher diagnostic value compared to TWEAK and sCD163. The change of the sCD163/TWEAK ratio showed its superior diagnostic value compared to changes of TWEAK and sCD163 concentrations during the post-MI periods. The diagnostic value of the sCD163/TWEAK ratio at the first day post-MI, and changes of the sCD163/TWEAK ratio did not differ in predicting AR (Figure 1).

Discussion

This study, to the best of our knowledge, is the first study to evaluate the predictive value of the post-MI

Table 2. Correlation between TWEAK and sCD163 according to the post-MI period

Adverse remodeling	sCD163	Correlation	TWEAK		
			First day	2 wks	6 wks
No, n=26	First day	r	0.532	–	–
		p	0.005*	–	–
	2 wk	r	0.503	0.553	–
		p	0.009*	0.003*	–
	6 wk	r	0.065	–0.108	0.506
		p	0.752	0.600	0.008*
Yes, n=18	First day	r	0.719	–	–
		p	<0.001*	–	–
	2 wk	r	0.294	0.230	–
		p	0.187	0.211	–
	6 wk	r	0.216	0.053	0.304
		p	0.315	0.836	0.221

sCD163, soluble CD163; TWEAK, tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

Table 3. Adjusted logistic regression analysis of the effects of cytokines on adverse cardiac remodeling

Model	Cytokines	Adjusted Univariable		
		OR	95% CI, Lower; upper	p
Model I	sCD163	1.08	1.01–1.16	0.030*
	TWEAK	3.09	1.30–7.25	0.011*
	sCD163/TWEAK ratio	0.97	0.95–0.99	<0.001*
	Nagelkerke R ² =0.715, $p < 0.001$			
Model II	sCD163	0.98	0.97–0.99	0.035*
	TWEAK	0.93	0.88–0.98	0.020*
	sCD163/TWEAK ratio	1.04	1.01–1.07	0.012*
	Nagelkerke R ² =0.566, $p < 0.001$			
Model III	sCD163	0.96	0.93–0.99	0.049*
	TWEAK	0.97	0.95–0.99	0.035*
	sCD163/TWEAK ratio	1.04	1.02–1.07	0.011*
	Nagelkerke R ² =0.531, $p < 0.001$			

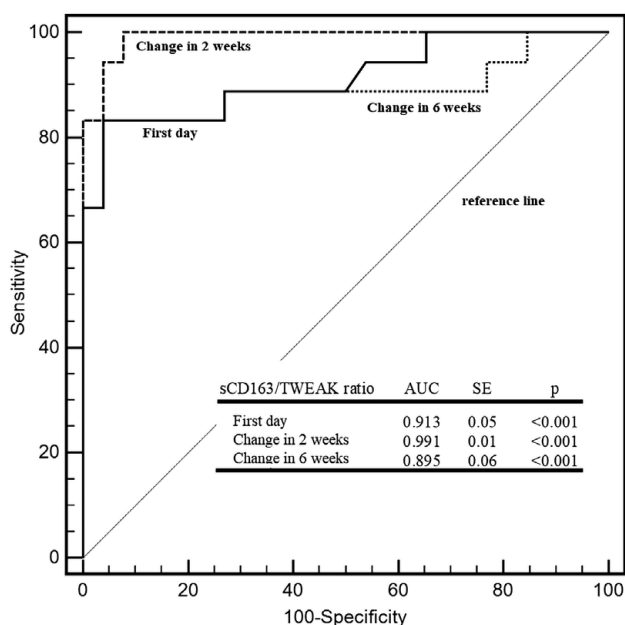
* $p < 0.05$. Reference group: without adverse remodeling.

All analyses were adjusted for age, sex, and smoking, comorbidities, symptom to balloon time, infarct size, serum troponin concentrations, CRP concentrations, and cardiac output. Model I included cytokine concentrations measured on first day post-MI. Model II included changes in cytokine concentrations from first day to 2 wks post-MI. Model III included changes in cytokine concentrations from first day to 6 wks post-MI.

CD163, soluble CD163; TWEAK, tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

sCD163/TWEAK ratio in non-geriatric STEMI patients. We excluded elderly MI patients who are at risk of adverse cardiac remodeling in the short and long terms. We found high TWEAK and sCD163 concentrations at the first day post-MI in the AR group. While there was a positive correlation between TWEAK and sCD163 concentrations at the first day post-MI in the AR and non-

Figure 1. Diagnostic performance of the sCD163/TWEAK ratio in predicting adverse cardiac remodeling



AR groups, the correlation between TWEAK and sCD163 concentrations at 2 wks post-MI was not significant in the AR group. The sCD163/TWEAK ratio was found to be a more valuable predictive parameter for the development of AR than the concentrations of TWEAK and sCD163.

Adverse cardiac remodeling post-MI is a process of regional and global structural and functional changes as a consequence of some mechanisms that include an exaggerated inflammatory response. During the remodeling process, the expression of pro- and anti-inflammatory cytokines is enhanced in the myocardium [14]. Experimental studies showed that TWEAK concentration is upregulated in cardiomyocytes during the post-MI period, and this has negative effects on cardiac repair [12, 15, 16]. Negative effects of TWEAK on cardiac repair are explained by mechanisms that include attenuation of metabolic adaptation and an increase in cardiac load by inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1- α [12], or by triggering of macrophage infiltration leading to cardiac fibrosis [15].

There is an increase in TWEAK in all tissues with ischemic damage. Here the parameter that determines better recovery seems to be sCD163, which has an important role in regulating tissue regeneration after ischemic injury. CD163 was first identified as a macrophage-specific scavenger for hemoglobin – haptoglobin complexes that protect tissues from oxidative damage and inflammation. The harmful effects of TWEAK are balanced by the increase in sCD163, since, upon binding to CD163-expressing macrophages, TWEAK is internalized and degraded [17, 18]. At the first day post-MI, higher TWEAK and sCD163

concentrations were found in the AR group than in the non-AR group. At 2 wks post-MI, higher TWEAK and sCD163 concentrations were found in the non-AR group, and a positive correlation between TWEAK and sCD163 was detected. These findings suggest that a mismatch between the TWEAK and sCD163 concentrations, as in the 2 wk post-MI in AR patients, causes CD163 to be unable to effectively neutralize the adverse effects of TWEAK. Thus, the association of TWEAK with poor cardiac repair may contribute to AR.

Evaluation of TWEAK and CD163 interactions is more important in terms of prognosis [19]. Additionally, the sCD163/TWEAK ratio is a more sensitive atherosclerosis marker than sCD163 or TWEAK concentrations, and the interaction between TWEAK and CD163 may play an important role in vivo [8]. TWEAK can directly activate fibroblast functions, and an in vitro study supports that its inhibition by sCD163 may have anti-fibrotic effects [20–22]. The sCD163/TWEAK ratios were lower at the first day post-MI in the AR group, while in the non-AR group it remained stable in the post-MI periods. Moreover, in the non-AR group, during the 2 wks follow-up period, there was a positive correlation between TWEAK levels and sCD163 levels. These findings suggest that consistent and positive patterns of sCD163 and TWEAK interactions can be associated with better cardiac repair.

Another striking finding of our study was the determination of the specific period during which sCD163/TWEAK ratios contributed to adverse cardiac remodeling. sCD163/TWEAK ratios were similar at the 2 wks and 6 wks post-MI in patients with and without AR. However, at the first day post-MI, the sCD163/TWEAK ratio showed better diagnostic value compared to both components and to other post-MI periods in predicting AR. Regression analysis showed that a low sCD163/TWEAK ratio at the first day post-MI had an independent association with AR, regardless of infarct size. A larger infarct size can cause an immune system reaction, such as a cytokine storm, causing more damage to the heart [3]. In the AR and non-AR groups, the infarct size showed no characteristic healing differences, while there were positive correlations between infarct size and sCD163 and TWEAK concentrations. Contrary to this relationship, a negative correlation was found between infarct size and the sCD163/TWEAK ratio. However, the degree of correlation was higher in the AR group. This may be related to the severity of the inflammatory response [1]. We can explain this hypothesis with higher CRP in AR patients. A higher TWEAK release and lower sCD163/TWEAK ratio can be observed, depending on the increased inflammatory response. Therefore, infarct size may indirectly contribute to the development of AR through the inflammatory response.

Observing the prevention of AR after post-MI administration of TWEAK inhibitors is necessary to clearly verify that TWEAK causes AR during the post-MI period. In addition, local cardiomyocyte concentrations of TWEAK should also be measured to determine whether TWEAK is effective in cardiac remodeling by its action on cardiomyocytes. Although this measurement is not possible in human models, TWEAK upregulation is reported in cardiomyocytes of animal models [23].

Limitations

The main limitation of our study was the low number of patients. Secondly limitation was that the determined TWEAK concentration was a systemically measured variable. Thirdly, we could not include a healthy control group in this study. Finally, other cytokines or microRNA interacting with the TWEAK were not investigated in this study.

Conclusions

Although the important role of TWEAK in the pathogenesis of AR after MI is known, it appears to be a promising biomarker when combined with sCD163 in the early phase, post-MI. We found that the sCD163/TWEAK ratio at the first day post-MI

was lower in the AR group, while no difference existed between the groups at 14 days post-MI. This change demonstrated a high diagnostic performance in predicting AR. Therefore, the sCD163/TWEAK ratio may be an important biomarker for predicting AR in the early phase, post-MI.

Ethical approval

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Faculty Of Medicine Non-Drug Clinical Research Ethics Committee of the Ankara Yildirim Beyazit University, on 24 June 2013, under Decision No. 2013/106. Written informed consent was obtained from all patients.

Funding

The authors declared that this research received financial support from The Ministry of Health of the Republic of Turkey (Department Of Research, Development And Health Technology Evaluation) 2015/SAGEM-2/001 project.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 25/04/2022

REFERENCES

- Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Alekseeva Yu.V., Kzhyshkowska Yu.G. Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologiya*. 2019;59(8):15–23. [Russian: Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Алексеева Ю.В., Кзышковская Ю.Г. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология*. 2019;59(8):15–23]. DOI: 10.18087/cardio.2668
- Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(12):733–44. DOI: 10.1038/s41577-018-0065-8
- Kologrivova I, Shtatolkin M, Suslova T, Ryabov V. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:664457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664457
- Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Disease Markers*. 2020;2020:1215802. DOI: 10.1155/2020/1215802
- Kapustina A.Yu., Minushkina L.O., Alekhin M.N., Selezneva N.D., Safaryan V.I., Brazhnik V.A. et al. Left ventricular global function index as a predictor of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2021;61(8):23–31. [Russian: Капустина А.Ю., Минушкина Л.О., Алехин М.Н., Селезнева Н.Д., Сафарян В.И., Бразжник В.А. и др. Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2021;61(8):23–31]. DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1508
- Méndez-Barbero N, Gutierrez-Muñoz C, Madrigal-Matute J, Mínguez P, Egido J, Michel J-B et al. A major role of TWEAK/Fn14 axis as a therapeutic target for post-angioplasty restenosis. *EBioMedicine*. 2019;46:274–89. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.072
- Martínez-Miguel P, Medrano-Andrés D, Griera-Merino M, Ortiz A, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D et al. Tweak up-regulates endothelin-1 system in mouse and human endothelial cells. *Cardiovascular Research*. 2017;113(2):207–21. DOI: 10.1093/cvr/cvw239
- Moreno JA, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Orbe J, Páramo JA et al. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):103–10. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.033
- Akahori H, Karmali V, Polavarapu R, Lyle AN, Weiss D, Shin E et al. CD163 interacts with TWEAK to regulate tissue regeneration after ischaemic injury. *Nature Communications*. 2015;6(1):7792. DOI: 10.1038/ncomms8792
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Jarr K-U, Eschricht S, Burkly LC, Preusch M, Katus HA, Frey N et al. TNF-Like Weak Inducer of Apoptosis Aggravates Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction in Mice. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:131950. DOI: 10.1155/2014/131950
- Bulluck H, Go YY, Crimi G, Ludman AJ, Rosmini S, Abdel-Gadir A et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):26. DOI: 10.1186/s12968-017-0343-9

14. Ferhat E, Karabekir E, Gultekin K, Orhan K, Onur Y, Nilnur E. Evaluation of the relationship between anti-inflammatory cytokines and adverse cardiac remodeling after myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(10):61–70. [Russian: Ferhat E, Karabekir E, Gultekin K, Orhan K, Onur Y, Nilnur E. Оценка взаимосвязи между противовоспалительными цитокинами и неблагоприятным ремоделированием сердца после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(10):61–70]. DOI: 10.18087/cardio.2021.10.n1749
15. Unudurthi SD, Nassal DM, Patel NJ, Thomas E, Yu J, Pierson CG et al. Fibroblast growth factor-inducible 14 mediates macrophage infiltration in heart to promote pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Life Sciences*. 2020;247:117440. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117440
16. Das NA, Carpenter AJ, Yoshida T, Kumar SA, Gautam S, Mostany R et al. TRAF3IP2 mediates TWEAK/TWEAKR-induced pro-fibrotic responses in cultured cardiac fibroblasts and the heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;121:107–23. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.07.003
17. Kologrivova IV, Suslova T, Koshelskaya O, Trubacheva O, Haritonova O, Vinnitskaya I. Frequency of monocyte subsets is linked to the severity of atherosclerosis in patients with ischemic heart disease: a case-control study. *BioMedicine*. 2020;10(2):36–47. DOI: 10.37796/2211-8039.1015
18. Dirajlal-Fargo S, Sattar A, Kulkarni M, Funderburg N, McComey GA. Soluble TWEAK may predict carotid atherosclerosis in treated HIV infection. *HIV Clinical Trials*. 2017;18(4):156–63. DOI: 10.1080/15284336.2017.1366001
19. Ptaszynska-Kopczynska K, Marcinkiewicz-Siemion M, Lisowska A, Waszkiewicz E, Witkowski M, Jasiewicz M et al. Alterations of soluble TWEAK and CD163 concentrations in patients with chronic heart failure. *Cytokine*. 2016;80:7–12. DOI: 10.1016/j.cytto.2016.02.005
20. Chicheportiche Y, Chicheportiche R, Sizing I, Thompson J, Benjamin CB, Ambrose C et al. Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Research*. 2002;4(2):126–33. DOI: 10.1186/ar388
21. Ebihara N, Nakayama M, Tokura T, Ushio H, Murakami A. Expression and function of fibroblast growth factor-inducible 14 in human corneal myofibroblasts. *Experimental Eye Research*. 2009;89(2):256–62. DOI: 10.1016/j.exer.2009.03.014
22. Ratajczak W, Atkinson SD, Kelly C. The TWEAK/Fn14/CD163 axis-implications for metabolic disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(3):449–62. DOI: 10.1007/s11154-021-09688-4
23. Jain M, Jakubowski A, Cui L, Shi J, Su L, Bauer M et al. A Novel Role for Tumor Necrosis Factor–Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) in the Development of Cardiac Dysfunction and Failure. *Circulation*. 2009;119(15):2058–68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837286

Fuat Polat¹, Eser Durmaz², Kıvanç Yalın², Barış İkitimur², Bilgehan Karadağ², Zeki Öngen²¹ Şırnak State Hospital, Cardiology, Şırnak, Turkey² Istanbul University-Cerrahpasa Cerrahpasa Faculty of Medicine, Cardiology, İstanbul, Turkey

EFFECTS OF OBESITY ON ARRHYTHMIC EVENTS AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH AN IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR

<i>Background</i>	Studies have shown that increased body weight and obesity may be associated with an increased risk of arrhythmic events. The aim of this study was to evaluate the effect of obesity on the risk of arrhythmic events, hospitalization, and death in patients who received implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy for primary or secondary prevention.
<i>Material and Methods</i>	A single-center, prospective, observational study was conducted. Patients with body mass index (BMI) <30 kg/m ² were classified as non-obese, and patients with BMI ≥30 kg/m ² were classified as obese. The primary endpoints were arrhythmic events and device interventions. The secondary endpoints were all-cause mortality, cardiac mortality, cardiac rehospitalization, and a composite endpoint of mortality and hospitalization.
<i>Results</i>	Among a total of 340 patients, 78.2% were male, and 22.1% were obese. The mean age was 60.9 yrs. Ventricular tachycardia (VT) was more frequent in non-obese patients (HR 0.57, [CI] 0.38–0.87, p=0.009). All-cause mortality and cardiac mortality in all patients tended to be more frequent in non-obese (HR 2.71, [CI] 0.93–7.93, p= 0.069 for all-cause mortality; HR 3.29, [CI] 0.97–11.17, p=0.056 for cardiac mortality). In the subgroup analysis, VT, all-cause mortality, and cardiac mortality were more common for non-obese patients in primary prevention and ischemic heart failure (HF) groups.
<i>Conclusion</i>	While VT was more frequent in non-obese patients, VF, ICD appropriate shock, inappropriate shock, and antitachycardia pacing were similar in obese and non-obese patients. All-cause mortality and cardiac mortality were more frequent in non-obese patients.
<i>Keywords</i>	Obesity; Implantable Cardioverter Defibrillator; arrhythmia
<i>For citations</i>	Fuat Polat, Eser Durmaz, Kıvanç Yalın, Barış İkitimur, Bilgehan Karadağ, Zeki Öngen. Effects of obesity on arrhythmic events and survival in patients with an implantable cardioverter defibrillator. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(10):56–65. [Russian: Фуат Полат, Эсер Дурмаз, Кыванч Ялин, Барыш Икитимур, Бильгехан Карадаг, Зеки Онген. Влияние ожирения на аритмию и выживаемость пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. <i>Кардиология</i> . 2022;62(10):56–65].
<i>Corresponding author</i>	Fuat Polat. E-mail: drfuatpolat@gmail.com

Introduction

With the increase in the indications for implantable cardioverter-defibrillator (ICD), the possibility of arrhythmic events in treated patients with different demographic characteristics have increased. In a study conducted by Samanta et al. of ICD patients with ischemic heart failure (HF), ventricular arrhythmia recurrence and death occurred less frequently in obese patients, while a trend towards increased mortality was observed in normal-weight patients [1]. In a retrospective analysis of ICD patients with non-ischemic cardiomyopathy (CMP), overweight and obesity were protective against mortality as compared with underweight and normal weight patients, but these conditions had only a neutral effect on risk of ventricular arrhythmias [2].

The adverse effects of obesity on cardiovascular risk factors, such as hypertension, left ventricular hypertrophy, dyslipidemia, diabetes mellitus, and metabolic syndrome, are known [3]. Zacharias et al. showed that left ventricular hypertrophy, QT length, and heart rate variability increased in obese individuals [4]. It is known that obesity causes fatty

infiltration and degeneration of the conduction system, and, therefore, obesity increases arrhythmias, especially atrial fibrillation (AF). Thus, obese patients are at risk of sudden cardiac death (SCD) [5]. However, in a study conducted in patients with ICD, a low body mass index (BMI) was found to be associated with mortality [6]. In addition, a subgroup analysis of the MADIT-II population of obese patients found independent inverse relationships between obesity and all-cause mortality and between obesity and SCD [7].

The primary endpoint of the current study was to compare arrhythmic events and device interventions in obese and non-obese ICD patients. Secondary endpoints were all-cause death, cardiac mortality, cardiac rehospitalization, and cardiac rehospitalization in obese and non-obese ICD patients.

Material and methods

Study Population

The study was prospective, observational, and single center. Patients aged 18 yrs and over who underwent ICD or cardiac resynchronization therapy (CRT) implantation for

primary or secondary prevention and who were followed-up in the same cardiology clinic were included in the study. Medtronic ICD and CRT devices were used in the study. All patients underwent device implantation for the first time.

At the first monitoring, which was performed within 1 mo after implantation, the study consent form was signed and the necessary information for the study was collected. The first patient was included in the study on September 2017, and the study end date was January 2020. Data of 340 of the 354 patients included in the study were analyzed. Patients who did not give written consent or who were continuing their follow-up at another center were not included in the study. Inclusion criteria were receiving implantable device therapy with ICD shock and antitachycardia pacing (ATP) features, being over 18 yrs of age, and continuing device monitoring at a single center. Exclusion criteria were device placement under emergency medical conditions, receiving prior device therapy, and continuing device monitoring at another center. The flowchart of the research protocol is shown in Figure 1.

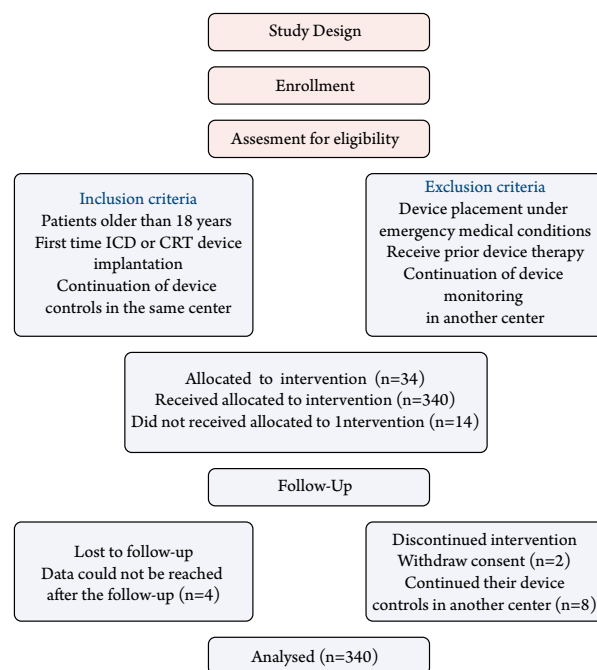
Definitions and Endpoints

Weight and height measurements were obtained from the patients after enrolling in the study. For analysis of primary and secondary endpoints, the patients were classified as non-obese (BMI <30 kg/m²) or obese (BMI ≥30 kg/m²).

Appropriate ICD shocks were defined as shock therapy for ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) with the potential to cause hemodynamic instability. Inappropriate ICD shocks were defined as shocks for supraventricular tachycardias including atrial fibrillation, T wave oversensing, atrial far-field sensing, double or triple sensing of the ventricular signal, myopotentials (diaphragm, pectoral muscle, etc.), lead or connector malfunctions, and electromagnetic interference.

Patients in the combined population (n=340) were assessed with respect to the following features: demographic data, biochemistry data, device indication, device features (single chamber, double chamber, biventricular), physical capacity (NYHA), physical activity intensity (International Physical Activity Survey (low-level activity, less than 600 MET-min/week, more than medium-level activity, 600 MET-min/week), admission to hospital or emergency unit, ECG, echocardiography, comorbid diseases, social support, economic income, educational status, medical treatment, and compliance with treatment. Device monitoring was performed every 6 mos after the first monitoring, except for emergency applications. After the first check, the following device data was collected at each subsequent check: supraventricular and ventricular arrhythmias, and appropriate-inappropriate ICD shock and

Figure 1. Flowchart of patient selection and the research protocol



ICD: Implantable cardioverter defibrillator,
CRT: Cardiac resynchronization therapy.

ATP. Mortality and rehospitalization data were obtained from hospital records or from patients or from their relatives. The differences in patient characteristics between obese and non-obese patients were examined, first in the primary and secondary prevention groups, and then in the ischemic heart failure and in the non-ischemic cardiomyopathy groups.

The primary endpoints of this study were comparisons of arrhythmic events (VT, and VF) and device interventions (appropriate shock, inappropriate shock, and ATP) in obese and non-obese ICD patients. Secondary endpoints were individual all-cause death, cardiac mortality, cardiac rehospitalization, and the composite endpoint all-cause mortality or cardiac mortality or cardiac rehospitalization in obese and non-obese ICD patients. In the subgroup analysis, obese and non-obese primary and secondary prevention patients were compared first, then followed by obese and non-obese ischemic HF patients. Non-ischemic CMP patients were compared for primary and secondary endpoints.

Statistical Analysis

Baseline characteristics by the prespecified BMI categories were compared using the chi-square test and the Fisher exact test when appropriate. Student t-tests were used to compare the means of parametric groups with two continuous data sets and to determine the significance of mean differences. Mann–Whitney U tests were used to compare the means of nonparametric groups with two

Table 1. Characteristics of obese and non-obese patients who have an ICD for primary and secondary prevention

Patient characteristics	Primary prevention (306)			Secondary prevention (34)		
	Obese (240)	Non-obese (66)	p value	Obese (25)	Non-obese (9)	p value
Age, yrs	59.8	62.7	0.2	65.4	64.3	0.9
Gender (male), %	80.4	78.8	0.7	52	88.9	0.1
ICD mod (DDD), %	44.8	28.1	0.05*	48	44.4	1
Hospitalization in the past year, %	31.7	33.3	0.9	32	44.4	0.7
Emergency Unit admission in the past year, %	41.7	37.9	0.7	44	44.4	1
Functional capacity (>NYHA-II), %	25.8	34.8	0.1	32	44.4	0.7
Physical activity (600-3000 MET-min/week), %	27.9	25.8	0.9	28	11.1	0.4
ECG, SR, %	82.1	68.2	0.016*	66.7	66.7	1
ECG QRS (≥ 130), %	35	28.8	0.7	44	44.4	1
HT, %	53.8	77.3	0.001*	80	100	0.3
DM, %	33.3	53	0.003*	32	55.6	0.3
COPD, %	12.9	25.8	0.01*	24	11.1	0.6
Malignancy, %	6.3	1.5	0.2	4	11	0.5
CVD, %	4.2	15.2	0.003*	8	33.3	0.1
AF, %	26.7	43.9	0.007*	36	66.7	0.1
CRF, %	19.6	27.3	0.2	24	33.3	0.7
Hyperlipidemia, %	50.4	51.5	0.9	52	55.6	1
Active smoking, %	13.3	21.2	0.1	100	100	1
Active alcohol drinker, %	10.8	16.7	0.2	4	11.1	0.5
Social support (living with family), %	91.3	90.9	0.9	80	100	0.3
High income (>7500 TL)	10.8	6.1	0.6	24	33.3	0.7
Education (graduate and higher), %	15.8	18.2	0.08	8	11.1	1
Sacubitril valsartan, %	3.8	3	0.8	0	11.1	0.3
ACEI/ARB, %	73.3	84.8	0.05*	96	88.9	0.5
BB, %	94.6	93.9	0.8	88	100	0.6
MRA, %	39.2	51.5	0.07	24	44.4	0.4
Loop diuretic, %	60.8	78.8	0.007*	52	88.9	0.1
CCB, %	10	18.2	0.07	8	33.3	0.1
Statin, %	53.8	47	0.3	48	55.6	1
Amiodarone, %	11.3	18.2	0.1	36	22.2	0.7
Anticoagulant, %	25.5	40.9	0.01*	50	71.4	0.6
Noncompliance with medication, %	7.9	9.1	0.7	8	0	1
EF, %	34	33.2	0.7	51	38	0.2
LVED diameter, (mm)	57.8	58.6	0.5	54	53.8	1
LVES diameter (mm)	45.5	46.9	0.4	39.5	40.9	1
RV dysfunction, %	27.5	28.8	0.8	12	11.1	1
HGB, (g/dl)	13.3	13.5	0.5	12.8	13.4	0.9
GFR, (ml/min/1.73 m ²)	79.9	76.5	0.5	75.3	81	1
proBNP, (pg/ml)	2715	2010	0.9	1840	1767	0.7
Troponin, (pg/ml)	53.3	46.7	0.3	20	19	1
CK-MB, (U/l)	22.2	23.4	0.2	19	19	1
LDL, (mg/dl)	107.9	102.7	0.2	104	89	0.2
Glucose, (mg/dl)	115.6	118.2	0.8	121	116	0.9

AF, Atrial fibrillation; ACEI/ARB, Angiotensin converting enzyme inhibitor / angiotensin receptor blocker; BB, Beta blocker, CCB, Calcium channel blocker; CVD, Cerebrovascular disease; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CK-MB, Creatine kinase myocardial band; CRF, Chronic renal failure; DM, Diabetes mellitus; ECG, Electrocardiography; EF, Ejection fraction; GFR, Glomerular filtration rate; HGB, Hemoglobin; ICD, Implantable cardioverter defibrillator; LDL, Low density lipoprotein; LVED, Left ventricular end diastolic; LVES left ventricular end systolic; MET, Metabolic equivalent; MRI, Mineralocorticoid receptor inhibitor; NYHA, New York Heart Association; pro-BNP, pro brain natriuretic peptide; RV, Right ventricle; SR, Sinus rhythm; TL, Turkish Lira.

continuous data sets and to determine the significant of medium differences.

The Cox proportional-hazards regression model was used to evaluate the independent contribution of obesity

to the endpoints. Kaplan-Meier estimates for endpoints, stratified by obesity category, were determined, and statistically evaluated with the log-rank test. The results were evaluated at a 95% confidence interval, and the statistical

Table 2. Characteristics of obese and non-obese patients receiving ICD therapy for ischemic HF and non-ischemic CMP

Patient characteristics	Ischemic HF (187)			Non-Ischemic CMP(119)		
	Non-obese (151)	Obese (36)	p value	Non-obese (89)	Obese (30)	p value
Age (yrs)	65.5	66.6	0.6	50.2	58	0.008*
Gender (male) %	83.4	83.3	1	75.3	73.3	0.8
ICD mod (DDD), %	41.1	27.8	0.1	51.7	30	0.04*
Hospitalization in the past year, %	36.4	38.9	0.8	23.6	26.7	0.7
Emergency Unit admission in the past year, %	47	44.4	0.8	32.6	30	0.8
Functional capacity (>NYHA-II), %	31.1	50	0.03*	16.9	16.7	1
Physical activity (600-3000 MET-min/week), %	20.5	16.7	0.6	40.4	36.7	0.7
ECG, SR, %	78.8	63.9	0.09	87.6	73.3	0.08
ECG QRS (≥130), %	37.1	30.6	0.7	31.5	26.7	0.6
HT, %	63.6	80.6	0.05*	37.1	73.3	0.01*
DM, %	44.4	72.2	0.03*	14.6	30	0.06
COPD, %	17.2	25	0.3	5.6	26.7	0.04*
Malignancy, %	8.6	2.8	0.3	2.2	0	1
CVD, %	4.6	13.9	0.06	3.4	16.7	0.02*
AF, %	32.5	41.7	0.3	16.9	46.7	0.01*
CRF, %	25.8	50	0.05*	9	0	0.2
Hyperlipidemia, %	68.9	77.8	0.3	19.1	20	0.9
Active smoking, %	14.6	19.4	0.7	11.2	23.3	0.2
Active alcohol drinker, %	11.9	11.1	1	9	23.3	0.06
Social support (living with family), %	90.1	86.1	0.6	93.3	96.7	0.7
High income	13.9	11.1	0.9	5.6	0	0.2
Education (graduate and higher), %	12.6	13.9	0.9	21.3	23.3	0.7
Sacubitril valsartan, %	4.6	5.6	0.9	2.2	0	1
ACEI/ARB, %	83.4	83.3	1	56.2	86.7	0.03*
BB, %	94.7	94.4	1	94.4	93.3	1
MRA, %	44.4	50	0.5	30.3	53.3	0.02*
Loop diuretic, %	72.8	83.3	0.2	40.4	73.3	0.02*
CCB, %	10.6	16.7	0.4	9	20	0.1
Statin, %	76.2	77.8	0.9	15.7	10	0.6
Amiodarone, %	6.6	22.2	0.009*	19.1	13.3	0.5
Anticoagulant, %	29.8	38.9	0.5	17.9	43.3	0.01*
Noncompliance with medication%	9.9	11.1	0.9	4.5	6.7	0.9
EF	29	29	1	42.6	38.2	0.3
LVED diameter (mm)	59.7	58.9	0.1	54.4	58.2	0.5
LVES diameter (mm)	48.3	48.4	0.9	40.9	45.1	0.1
RV dysfunction, %	31.8	38.9	0.4	22	16.7	0.7
HGB (g/dl)	13	13	1	14	14	1
GFR (ml/min/1.73m ²)	69.4	64.2	0.2	97.6	91.2	0.6
proBNP (pg/ml)	3040	2415	0.6	2163	1523	0.5
Troponin (pg/ml)	60.2	51.8	0.8	41.5	40.5	0.8
CK-MB (U/l)	22	22.8	0.9	22.7	24.2	0.7
LDL (mg/dl)	102	99.8	0.8	117.7	106.1	0.2
Glucose (mg/dl)	120.8	130.3	0.7	107	103.6	0.5

AF, Atrial fibrillation; ACEI/ARB, Angiotensin converting enzyme inhibitor / angiotensin receptor blocker; BB, Beta blocker; CCB, Calcium channel blocker; CVD, Cerebrovascular disease; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CK-MB, Creatine kinase myocardial band; CRF, Chronic renal failure; DM, Diabetes mellitus; ECG, Electrocardiography; EF, Ejection fraction; GFR, Glomerular filtration rate; HGB, Hemoglobin; ICD, Implantable cardioverter defibrillator; LDL, Low density lipoprotein; LVED, Left ventricular end diastolic; LVES left ventricular end systolic; MET, Metabolic equivalent; MRI, Mineralocorticoid receptor inhibitor; NYHA, New York Heart Association; Pro-BNP, pro brain natriuretic peptide; RV, Right ventricle; SR, Sinus rhythm.

significance was defined as $p < 0.05$. All analyses were performed using IBM SPSS-25 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA).

Results

A total of 340 patients from September 2017 to January 2020 were allocated to the study. Average follow-up time was

16.1 (6-28) months, 78.2% (266) of the patients were male and 21.8% (74) were female. The mean age of the patients was 60.9±14.3 years. Obese patients constituted 22.1% of the patient group. The characteristics of obese and non-obese patients in the primary prevention and secondary prevention groups were compared in Table 1.

Patient Characteristics in Obese and in Non-Obese Primary Prevention Patients

The mean age and male gender were similar in obese and non-obese primary prevention patients. Dual chamber pacemaker-defibrillators (DDD-ICD) were used more frequently in non-obese patients, and single-chamber defibrillators (VVI ICD) were used more frequently in obese patients ($p=0.05$). Hospitalization and emergency admission during the past year were similar for both groups. Functional capacity and physical activity were similar for obese and non-obese patients. ECG sinus rhythm was more frequent for non-obese patients ($p=0.016$), however, the number of patients with QRS widths longer than 130 ms was similar in both groups. Hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), AF, and cerebrovascular disease (CVD) were more frequent in obese patients ($p=0.001, 0.003, 0.01, 0.003, 0.007$, respectively), while the frequency of malignancy, chronic renal failure (CRF), and hyperlipidemia was similar in both groups. There was no difference between the two groups in terms of active smoking and alcohol use, educational status, or income and social support. The use of angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker (ACEI/ARB), loop diuretics, and anticoagulant therapy was more frequent in obese patients ($p=0.05, 0.007, 0.01$, respectively). Nonadherence to treatment was similar in both groups. There were no significant differences in echocardiographic and biochemical parameters among the groups.

Patient Characteristics in Obese and in Non-Obese Secondary Prevention Patients

There were no significant differences in demographic and clinical characteristics of obese and non-obese secondary prevention patients. The characteristics of obese and non-obese patients with ischemic HF and with non-ischemic CMP are compared in Table 2.

Patient Characteristics in Obese and in Non-Obese, Ischemic Heart Failure Patients

Mean age and male gender were similar in obese and non-obese patients with ischemic HF. DDD, VVI ICD, and hospitalization and emergency admission during the past year were similar for both groups. Functional capacity was higher in non-obese patients ($p=0.03$), but physical activity was similar between obese and non-obese patients. Sinus

rhythm and QRS width >130 ms were similar for both groups. HT, DM, and CRF were more frequent in obese patients ($p=0.05, 0.03, 0.05$, respectively), while COPD, malignancy, CVD, and hyperlipidemia were similar. There were no differences between the two groups for active smoking and alcohol use, educational status, income, and social support. While amiodarone treatment was more frequent in obese patients, other medical treatments were similar for obese and non-obese patients. Nonadherence to treatment was similar in both groups, and there were no significant differences in echocardiographic and biochemical parameters.

Patient Characteristics in Obese and in Non-Obese, Non-Ischemic Cardiomyopathy Patients

When obese and non-obese, non-ischemic CMP patients were compared, the mean age was higher for obese patients ($p=0.008$), but for male sex, the group data were similar. DDD ICD was used more frequently in non-obese patients ($p=0.003$), whereas VVI ICD was used more frequently in obese patients ($p=0.04$). Hospitalization and emergency admission during the past year were similar for obese and non-obese groups, as was functional capacity, physical activity, and the number of patients with sinus rhythm and QRS width >130 ms. HT, COPD, AF, and CVD were more frequent in obese patients ($p=0.01, 0.04, 0.02, 0.01$, respectively), while DM, malignancy, CRF, and hyperlipidemia were similar. There were no differences between the two groups in terms of active smoking and alcohol use, educational status, income, and social support. The use of ACEI/ARB, MRA, loop diuretics and anticoagulants were more frequent in obese patients ($p=0.03, 0.02, 0.02, 0.01$, respectively), while other medical treatments were similar in obese and non-obese patients. Nonadherence to treatment was similar in both groups. There were no significant differences in group echocardiographic and biochemical findings.

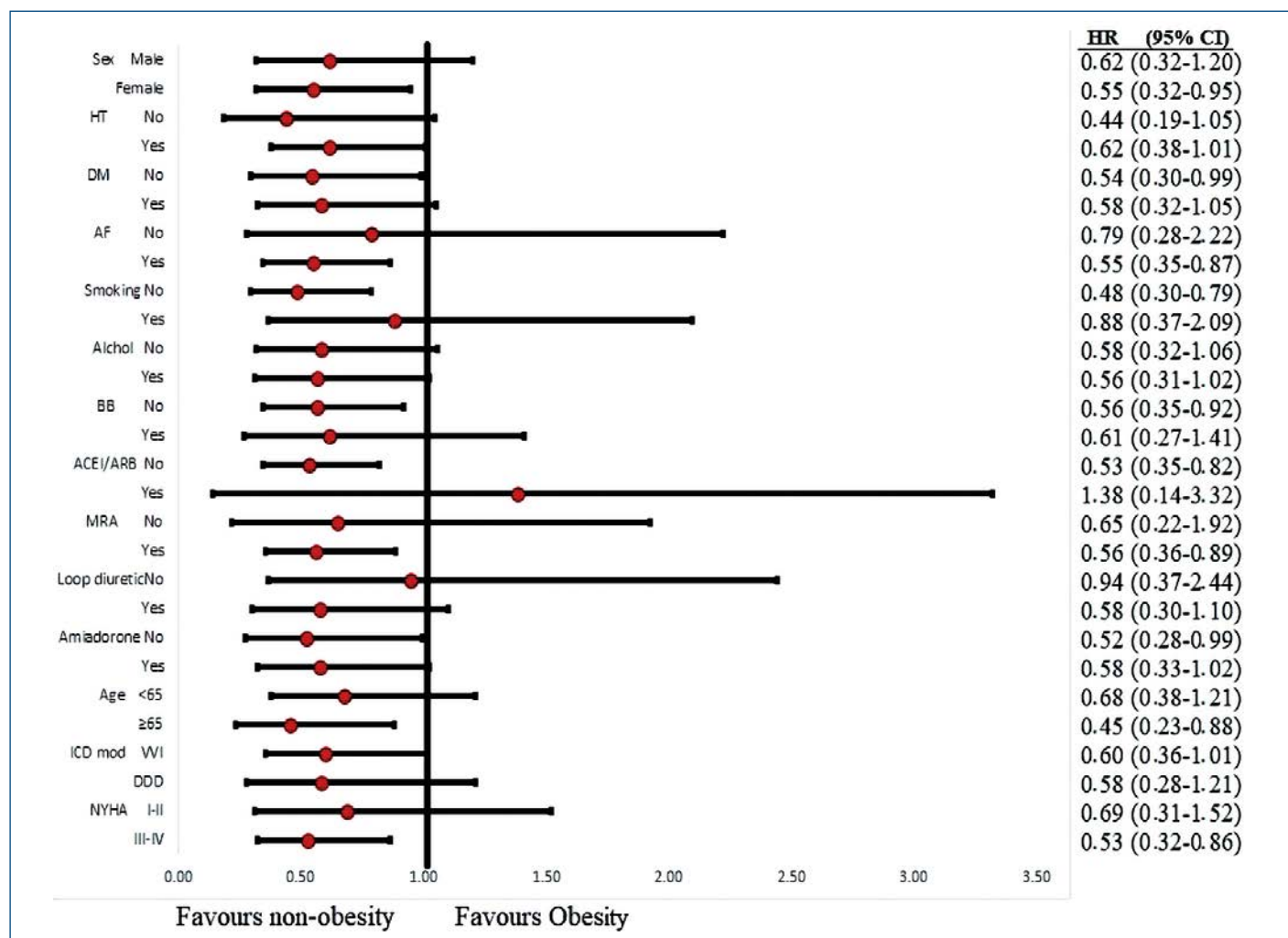
Primary Endpoints

During a mean period of 16.1 mos, VT was observed more frequently in non-obese patients than in obese patients (hazard ratio [HR] 0.57, confidence interval [CI] 0.38–0.87, $p=0.009$). VF, appropriate shock, inappropriate shock, and ATP were similar in obese and non-obese patients during the follow-up period. The effect of patient characteristics on VT in obese and non-obese patients is shown in the forest plot graph of Figure 2.

Secondary Endpoints

During a mean follow-up period of 16.1 mos, mortality, and cardiac mortality in non-obese patients tended to occur more frequently (HR 2.71, [CI] 0.93–7.93, $p=0.069$ for all-cause mortality and (HR 3.29, [CI] 0.97–11.17, $p=0.056$).

Figure 2. The effect of patient characteristics on the VT endpoint in obese and non-obese patients



for cardiac mortality. In log rank analysis, no significant difference was found between obesity groups in all-cause mortality ($p=0.055$), whereas cardiac mortality was significantly more common in non-obese patients ($p=0.041$). Cardiac rehospitalization and composite endpoints were similar for obese and non-obese patients.

The forest plot graph according to the Cox regression analysis results of the primary and secondary endpoints in obese and non-obese patients is shown in Figure 3.

Subgroup Analysis

VT was observed more frequently in obese patients than in non-obese patients in primary prevention patients (HR 0.54, [CI] 0.35–0.84, $p=0.006$). VF, appropriate shock, inappropriate shock, and ATP were similar in obese and non-obese patients. VT, VF, appropriate shock, inappropriate shock, and ATP in secondary prevention patients were similar in obese and non-obese patients.

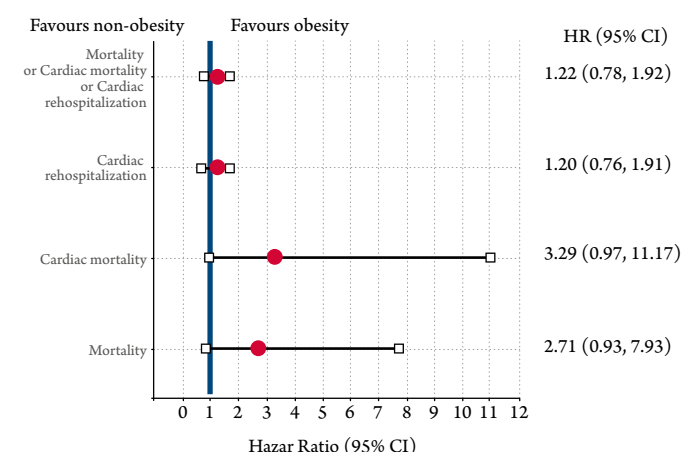
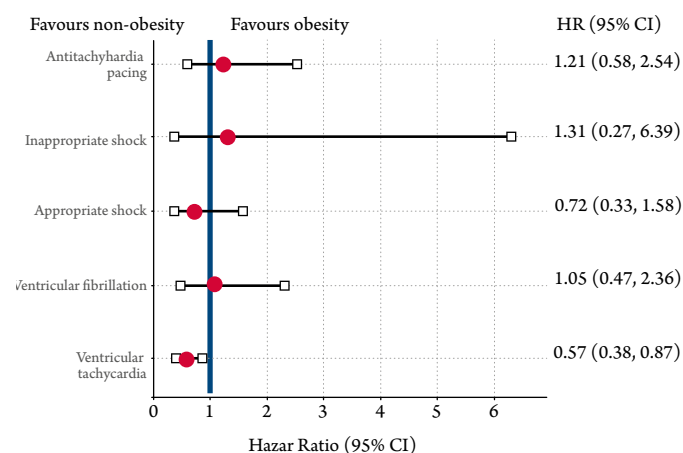
In primary prevention patients, all-cause mortality and cardiac mortality were more frequent in non-obese patients than in obese patients (HR 6.04, [CI] 1.4–26.3, $p=0.02$) for all-cause mortality and (HR 5.37, [CI] 1.22–23.59, $p=0.03$)

for cardiac mortality. Cardiac rehospitalization and all-cause mortality or cardiac mortality or cardiac rehospitalization endpoints were similar for obese and nonobese patients. In secondary prevention patients, mortality, cardiac mortality, cardiac rehospitalization and mortality, cardiac mortality, and cardiac rehospitalization in obese patients tended to occur more frequently, although these differences were not significantly different compared to non-obese patients (Supplementary Figure 1).

VT was observed more frequently in obese patients than in non-obese patients of the ischemic HF group (HR 0.42, [CI] 0.24–0.76, $p=0.004$). VF, appropriate shock, inappropriate shock, and ATP were similar in obese and non-obese patients. VT, VF, appropriate shock, inappropriate shock, and ATP in non-ischemic CMP patients were similar in obese and non-obese patients.

In ischemic HF patients, all-cause mortality and cardiac mortality were more frequent in non-obese patients than in obese patients (HR 6.89, [CI] 1.49–31.92, $p=0.014$) for all-cause mortality and (HR 5.58, [CI] 1.19–26.26, $p=0.03$) for cardiac mortality. Cardiac rehospitalization, all-cause mortality, cardiac mortality, and cardiac rehospitalization

Figure 3. Primary and secondary endpoints illustrated with forest plots for obese and non-obese patients



endpoints were similar in obese and nonobese patients. In non-ischemic CMP patients, all-cause mortality, cardiac mortality, and cardiac rehospitalization were similar in obese and non-obese patients (Supplementary Figure 2).

Statistically significant results with Kaplan-Meier estimations and log-rank tests determined for endpoints classified according to obesity category are shown in Figure 4.

Discussion

The main findings of this study were that VT, all-cause mortality, and cardiac mortality were more frequent in non-obese patients than in obese patients, both in all patients and in primary prevention patients and in secondary prevention, ischemic HF patients. While mortality and rehospitalization were more frequent in obese, secondary prevention patients, no statistically significant differences were found in primary and secondary endpoints in non-ischemic, HF patients.

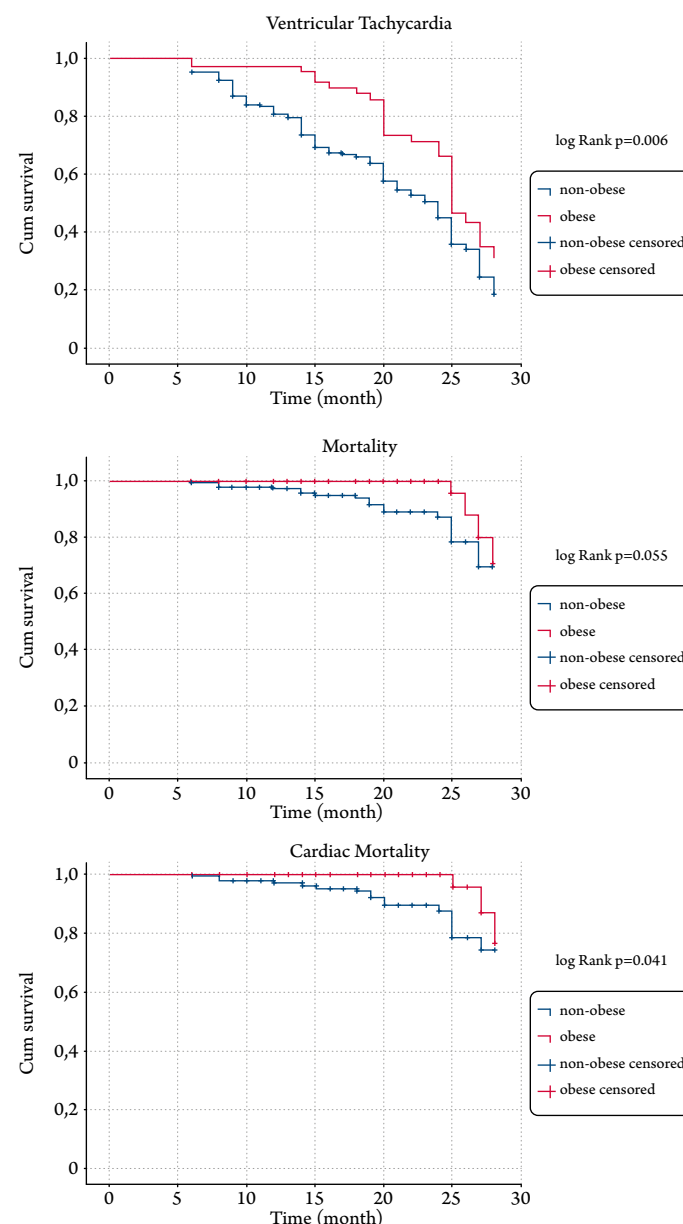
Evidence for ICD implantation for non-ischemic CMP is not as strong as for ischemic HF [8]. In obese patients, who are expected to have lower functional capacity, ICD implantation is performed at more advanced age and with less complex procedures. The mean age of obese and non-

obese patients was similar for all indication groups, except for patients with non-ischemic CMP. Among these patients, the mean age at VVI ICD implantation was higher in obese patients.

Early studies comparing men with women mostly examined secondary prevention patients and showed significant male predominance. Similar results were observed in most recent primary prevention studies, with the male/female ratio varying between 1.9/1 and 2.7/1 [9]. In our study the male/female ratio was approximately 3.6/1. The male gender proportion was similar in obese and non-obese patients for all indication groups.

Functional capacity and physical activity scores determined at the first follow-up after ICD implantation were similar for obese and non-obese patients, except for

Figure 4. Kaplan-Meier estimates for endpoints classified according to obesity category and statistically significant results according to log-rank tests





ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

ischemic HF. The functional capacity of obese patients was lower in ischemic HF, as could be expected. Due to the higher number of patients, it is possible that only obese patients with ischemic HF had a significantly lower functional capacity (NYHA class 3 or higher) compared to non-obese patients.

Obesity is a major risk factor for cardiovascular diseases. Obese patients receive more medical treatment due to their accompanying comorbidities. In this study, HT, DM, COPD, AF, and CVD were significantly higher in obese patients among primary prevention patients. Consistent with this result, the usage of ACEI, loop diuretics, and anticoagulants were greater in obese patients. However, medical comorbidities and drug usage were similar for obese and non-obese patients among secondary prevention patients. The echocardiographic and biochemical values were similar for both primary and secondary prevention patients among obese and non-obese groups.

In previous studies, the rate of ICD shock events in obese patients was like that of non-obese patients, but mortality was more frequent among non-obese patients [10, 11]. Increased body weight and obesity may be associated with an increased risk of arrhythmic events. It is known that obesity causes fatty infiltration and degeneration in the conduction system and therefore increases arrhythmias, which increase the risk of SCD [5]. In a study conducted in non-diabetic, ischemic HF patients, Pietrasik et al. [12] concluded that obesity is an independent risk factor for ventricular tachyarrhythmias. However, in ICD studies, including the MADIT-II study, mortality and SCD were higher in patients with lower BMI [6, 7].

In the current study, obese patients constituted 22.1% of the patient group. We compared the primary and secondary endpoints in obese and non-obese patients, both among all patients and among primary prevention, secondary prevention, ischemic HF, and non-ischemic CMP patients. The primary endpoints of VT, VF, appropriate shock, inappropriate shock, and ATP were compared in obese and non-obese patients. We found that VT occurred more frequently in non-obese patients than in obese patients. Other endpoints were observed similarly in obese and non-obese patients. In the subgroup analysis of primary prevention and ischemic HF patients, VT was observed more frequently in non-obese patients compared to obese patients. In secondary prevention patients with non-ischemic HF, no difference was observed in terms of primary endpoints for obese and non-obese patients.

During a study conducted with ICD patients, all-cause mortality was found more frequently among patients with low BMI [9]. Consistent with this finding, an independent inverse relationship was found between obesity and all-

cause death and sudden cardiac death in the subgroup analysis of the obese MADIT-II population [7]. In our study all-cause mortality and cardiac mortality tended occur more frequent in non-obese patients than in obese patients, with other endpoints occurring at similar rates in obese and non-obese patients. Subgroup analysis showed that in primary prevention and ischemic HF patients, mortality and cardiac mortality were observed more frequently in non-obese patients than in obese patients. In patients with secondary prevention and non-ischemic HF, no difference was observed in terms of secondary endpoints in obese and non-obese patients.

The obesity paradox (paradoxical relationship), used to describe the hypothesis of the unexpected protective effect of obesity on survival, has been demonstrated both in the general population, in chronic diseases such as diabetes mellitus, and in cardiovascular diseases [13–15]. The protective effect of obesity in ICD patients shown in our study is consistent with the obesity paradox shown previously. The effect of traditional risk factors, such as obesity, on mortality occurs over a long term, so the effects of some other mortality factors may be more dominant in the short term. The higher optimal medical treatment in the obesity group compared to the non-obese group may also have contributed to the decrease in mortality.

There are limitations to our study. First, the mean follow-up period was short, so a longer-term follow-up might have produced different results, especially for mortality outcomes. Secondly, we did not account for changes in BMI that could have occurred during the follow-up period. That might have influenced outcomes. Also, when investigating the effect of BMI on outcomes, using BMI instead of BMI groups would have provided clearer and more reliable results. Despite all these limitations, the data of this study provide important information that demonstrate the different clinical features of obese ICD patients compared to non-obese patients and show obesity-related differences in arrhythmic events, hospitalization, and mortality during a limited follow-up period.

Conclusions

VT was more common in non-obese patients, both among all patients and among primary prevention and ischemic HF patients. VT, VF, appropriate shock, inappropriate shock, and ATP were similar in obese and non-obese both among secondary prevention and non-ischemic CMP patients. All-cause mortality and cardiac mortality tended to be more common in non-obese patients. Among primary prevention and ischemic heart failure patients, all-cause mortality and cardiac mortality occurred significantly more frequently in non-obese patients.

Ethical standards

All procedures performed in the studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This study has not been submitted to or published in any other journal.

Funding

No funding was received for this study.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 30/10/2021

REFERENCES

- Samanta R, Narayan A, Pouliopoulos J, Kovoor P, Thiagalingam A. Influence of Body Mass Index on Recurrence of Ventricular Arrhythmia, Mortality in Defibrillator Recipients With Ischaemic Cardiomyopathy. Heart, Lung and Circulation. 2020;29(2):254–61. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.12.018
- Zhou B, Zhao S, Tang M, Chen K, Hua W, Su Y et al. Overweight and obesity as protective factors against mortality in nonischemic cardiomyopathy patients with an implantable cardioverter defibrillator. Clinical Cardiology. 2020;43(12):1435–42. DOI: 10.1002/clc.23458
- Kannel WB, Wilson PWF, Nam B-H, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. The American Journal of Cardiology. 2002;90(7):697–701. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02592-4
- Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Circulation. 2005;112(21):3247–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553743
- Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS et al. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. JAMA. 2004;292(20):2471–7. DOI: 10.1001/jama.292.20.2471
- McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. The Lancet. 1997;350(9081):829–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)03033-X
- Choy B, Hansen E, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. Relation of Body Mass Index to Sudden Cardiac Death and the Benefit of Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Healing of Myocardial Infarction. The American Journal of Cardiology. 2010;105(5):581–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.041
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Stein KM, Mittal S, Gilliam FR, Gilligan DM, Zhong Q, Kraus SM et al. Predictors of early mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. Europace. 2009;11(6):734–40. DOI: 10.1093/europace/eup055
- González-Cambeiro MC, Rodríguez-Mañero M, Abellas-Sequeiros A, Moreno-Arribas J, Filgueira-Rama D, González-Juanatey JR. Prognostic Effect of Body Mass Index in Patients With an Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention of Sudden Death. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2016;69(10):990–2. DOI: 10.1016/j.rec.2016.04.055
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. American Heart Journal. 2008;156(1):13–22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014
- Pietrasik G, Goldenberg I, McNITT S, Moss AJ, Zareba W. Obesity As a Risk Factor for Sustained Ventricular Tachyarrhythmias in MADIT II Patients. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2007;18(2):181–4. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00680.x
- Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? Vascular Health and Risk Management. 2019;15:89–100. DOI: 10.2147/VHRM.S168946
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2013;309(1):71–82. DOI: 10.1001/jama.2012.113905
- Carnethon MR, De Chavez PJD, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA. 2012;308(6):581–90. DOI: 10.1001/jama.2012.9282

Аншелес А. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

АНАТОМИЧЕСКИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОДЫ В ОЦЕНКЕ ИШЕМИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: АНАЛИЗ КРУПНЫХ МИРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В обзоре приводится хронология крупных мировых исследований, посвященных влиянию оценки преходящей ишемии миокарда, в том числе радионуклидными методами, а также стенозов коронарных артерий на выбор терапевтической стратегии и прогноз у пациентов с ишемической и коронарной болезнью сердца. Обсуждаются вопросы целесообразности использования анатомических, функциональных и перфузионных визуализирующих методов неинвазивной диагностики при обследовании пациентов с предполагаемой или установленной ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца; ишемия миокарда; клеточная перфузия миокарда

Для цитирования Ansheles A. A. Anatomical and Functional Approaches in the Assessment of Ischemia in Ischemic Heart Disease: Analysis of Major World Research. *Kardiologiya*. 2022;62(10):66–73. [Russian: Аншелес А. А. Анатомический и функциональный подходы в оценке ишемии при ишемической болезни сердца: анализ крупных мировых исследований. *Кардиология*. 2022;62(10):66–73].

Автор для переписки Аншелес Алексей Аркадьевич. E-mail: a.ansheles@gmail.com

Термин «ишемия» определяется как несоответствие между потребностью кардиомиоцитов в нутриентах и уровнем их доставки с кровью. При диагностике ИБС важно установление именно наличия преходящей ишемии, т. е. возникающей или усугубляющейся пропорционально росту потребностей миокарда, например, в связи с физической нагрузкой. Объем преходящей ишемии миокарда определяет тактику лечения пациента как с предполагаемой ИБС (с наличием определенного претестового риска), так и с ранее установленной ИБС, в том числе с перенесенным ИМ, когда речь идет в первую очередь о предотвращении сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

К сожалению, термин «ишемия» регулярно подвергается альтернативной трактовке вплоть до подмены понятий, что ведет к попыткам пересмотра клинической значимости ее оценки. Необходимо разобраться в терминологии и подходах к оценке нарушений кровоснабжения миокарда различными методами, которые можно условно назвать «анатомическими», «функциональными» и «ишемическими». Для этого необходимо затронуть вопрос сравнения понятий коронарной болезни сердца (КБС) и ИБС. В разделе IX классификации МКБ-10 большую группу составляют «Ишемические заболевания сердца» (I20–I25). В отечественной кардиологии также используется термин «ишемическая болезнь сердца», которая включает различные варианты стенокардии, ИМ и его осложнений, а также хроническую форму ИБС. Этот подход отражен и в рекомендациях АСС/АНА [1]. В то же время в рекомендациях ESC [2] и большинстве европейских и американских публикаций в основном используется термин «коронарная болезнь сердца» (coronary artery disease, CAD, КБС), который в МКБ-10

является одним из вариантов «Атеросклеротической болезни сердца» (I25.1). Термин CAD (КБС) предполагает, что у пациента основную роль играет макрососудистый компонент – атеросклеротическое поражение эпикардальных коронарных артерий (КА). Использование такого термина обусловлено с практической точки зрения – оно фокусирует внимание на КА как объекте неинвазивного вмешательства независимо от наличия ишемии миокарда. Однако это приводит к подмене понятий – между ИБС и КБС нередко ставят знак равенства, а это неправомерно, поскольку КБС, во-первых, является лишь частным случаем ИБС (хотя и наиболее часто встречающимся), а во-вторых, может протекать без признаков ишемии миокарда (т. е., собственно, без ИБС). Термин же ИБС ставит во главу угла наличие ишемии миокарда, которая определяется как несоответствие между потребностью кардиомиоцитов в нутриентах (кислороде и субстратах) и уровнем их доставки с кровью, возникшее по любой причине. При этом стенокардия и ее эквиваленты рассматриваются как клиническое проявление ишемии, а визуализация ишемии доказывает наличие субстрата стенокардии.

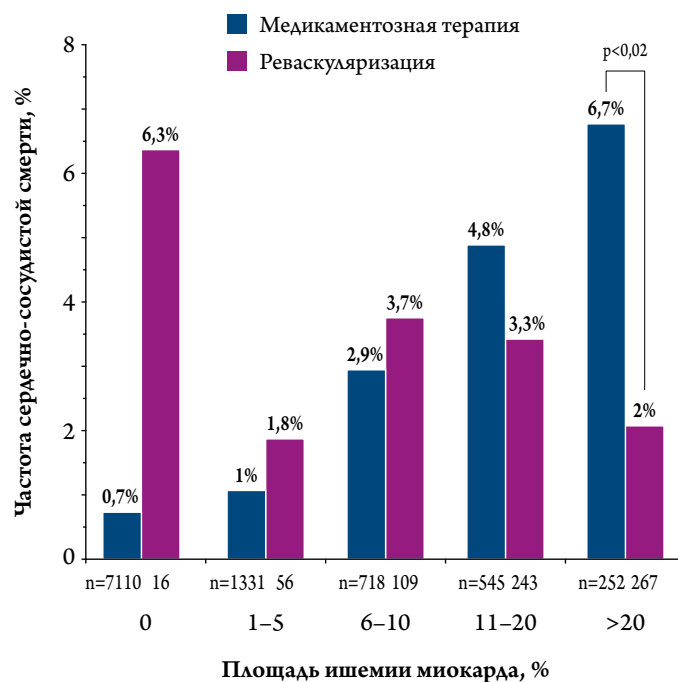
Расцвет и кризис «ишемического» подхода в диагностике ИБС

Поскольку, по определению, ишемия миокарда – это патологическое состояние на уровне кардиомиоцитов, то для ее выявления необходимо использовать методы, позволяющие визуализировать перфузию клеток миокарда. Поэтому основным методом объективной оценки ишемии миокарда на протяжении многих десятилетий закономерно остаются перфузионная сцинтиграфия мио-

карда (ПСМ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда. К концу 90-х годов XX века на основании данных ряда небольших исследований было накоплено достаточно предпосылок для использования ПСМ не только в качестве диагностического инструмента, но и в качестве метода, определяющего тактику ведения и определяющего прогноз ССО у пациентов с ИБС и в частности, КБС. В 1998 г. группой R. Nachamovitch и соавт. [3] на базе крупной клиники Cedars-Sinai было выполнено первое масштабное ретроспективное исследование, включавшее 5 183 пациентов с предполагаемой или установленной КБС, посвященное оценке прогностической ценности результатов перфузионной ОЭКТ в плане риска кардиальной смерти и ИМ. За 2 года наблюдения кардиальная смертность составила 3%, частота развития ИМ – 2,3%. Нормальный результат ОЭКТ (без стабильных и преходящих дефектов перфузии) достоверно предопределял низкий риск развития ССО ($\leq 0,5\%$ в год). При этом частота исходов увеличивалась с увеличением площади дефектов перфузии по данным ОЭКТ, а у пациентов с небольшими преходящими дефектами перфузии имелся низкий риск кардиальной смерти, но промежуточный риск развития ИМ. Предполагалось, что у этих пациентов должна применяться преимущественно медикаментозная, а не инвазивная тактика лечения [3]. Многоцентровое исследование L.J. Shaw и соавт. [4], включавшее 4 728 пациентов, подтвердило высокую прогностическую ценность отрицательного результата перфузионной ОЭКТ. При нормальных результатах исследования у пациентов с предполагаемой ИБС годовая смертность не превышала 0,6%.

В дальнейшем группа Cedars-Sinai значительно расширила масштаб исследований. В одном из них изучалась связь объема преходящей ишемии с краткосрочной выживаемостью (в течение 2 лет) у 10 627 пациентов только с предполагаемой КБС, без перенесенного ИМ и реваскуляризации в анамнезе. Результаты стресс-ОЭКТ миокарда у этих пациентов определили 2 группы с различной тактикой ведения – 671 пациент был направлен на реваскуляризацию, 9 956 была назначена оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ). За 2 года наблюдения кардиальная смертность составила 1,4%, в том числе в группе реваскуляризации 2,8%, в группе ОМТ – 1,3% ($p=0,0004$). Поскольку в этом исследовании не было фактической рандомизации по тактике ведения, этот фактор был внедрен в качестве поправки в модель логистической регрессии. Наиболее значимым параметром в данной модели оказалось наличие ишемии по данным ОЭКТ, на втором месте со значительным отставанием – наличие болевого симптома. Выживаемость пациентов без ишемии или с начальной ишемией (площадь ишемии $\leq 10\%$) на фоне ОМТ была выше, чем при чрескожном коро-

Рисунок 1. Наблюдаемая частота сердечно-сосудистой смерти в течение срока наблюдения у пациентов с различным объемом преходящей ишемии миокарда в зависимости от тактики ведения (реваскуляризация или оптимальной медикаментозной терапии)



нарном вмешательстве (ЧКВ), а пациенты с умеренной (11–20%) и выраженной (>20%) ишемией, а также пациенты с более высоким риском (старшего возраста, направленные на фармакологический тест, пациенты с сахарным диабетом – СД 2-го типа) имели более высокую выживаемость после реваскуляризации. Таким образом было показано, что объем преходящей ишемии, по данным перфузионной ОЭКТ, имеет ключевое значение для выбора тактики ведения пациентов с предполагаемой КБС (рис. 1, адаптировано по [5]). Второе исследование из этого цикла показало не только диагностическую, но и более высокую экономическую эффективность стратификации риска развития ССО с помощью перфузионной ОЭКТ по сравнению с первичным выполнением коронароангиографии (КАГ) у 1 270 пациентов с высоким ($\geq 0,85$) претестовым риском развития КБС [6].

По результатам этих исследований появилось обоснование диагностического алгоритма ИБС, основанного на оценке ишемии миокарда с помощью недорогого и воспроизводимого неинвазивного метода перфузионной сцинтиграфии. Метод мог без ограничений применяться у пациентов всех категорий и помогал в решении большинства вопросов, касавшихся тактики их ведения и прогноза.

Однако в 2007 г. были опубликованы результаты исследования COURAGE, в котором предполагалось оценить преимущества комбинированной тактики ведения паци-

ентов со стабильной ИБС (ЧКВ+ОМТ) по сравнению со стратегией, включавшей только ОМТ. Были включены 2287 пациентов с «объективными признаками ишемии» (>70% стеноз КА с «абнормальными» результатами стресс-теста, или >80% стеноз КА с наличием стенокардии). За период наблюдения (4,6 года) не было достигнуто различий по частоте конечных точек (смерть от любых причин и ИМ: 19% в группе ЧКВ, 18,5% в группе ОМТ; относительный риск – ОР 1,05; 95% доверительный интервал – ДИ 0,87–1,27; $p=0,62$), в том числе по каждой из них или их комбинаций. В группе ЧКВ+ОМТ к 3-му году наблюдения отмечалось некоторое уменьшение тяжести стенокардии. В рамках COURAGE было выполнено относительно небольшое ($n=314$) подгрупповое исследование, посвященное эффективности стратегии ЧКВ+ОМТ в уменьшении объема ишемии по данным перфузионной ОЭКТ (COURAGE Nuclear Substudy). В нем впервые были представлены убедительные данные о несоответствии наличия гемодинамически значимых стенозов КА и преходящей ишемии миокарда. Было показано, что у 40% пациентов со стенозом КА >70% клинически значимая ишемия миокарда не выявляется. При этом в группе ЧКВ+ОМТ уменьшение площади ишемии было более выраженным – на 2,5% (95% ДИ 1,7–3,8), чем на фоне ОМТ – на 0,5% (95% ДИ 0,6–1,6; $p<0,001$). Доля пациентов со значительным уменьшением ишемии также была больше в группе ЧКВ+ОМТ – 33% против 19% в группе ОМТ, среди пациентов с изначальной площадью ишемии $\geq 10\%$ эти доли составили 78 и 52% соответственно ($p=0,007$). Снижение объема ишемии уменьшало риск кардиальной смерти или ИМ ($p=0,037$, но с поправкой на риск это уменьшение было недостоверным, $p=0,26$), среди пациентов с площадью ишемии $\geq 10\%$ – $p=0,001$ и 0,08 соответственно. Риск кардиальной смерти/ИМ увеличивался (от 0 до 39%) пропорционально объему остаточной ишемии (от 0 до $\geq 10\%$) по данным повторной ОЭКТ ($p=0,002$ и 0,09 соответственно). Частота улучшения симптомов в ходе наблюдения не различалась [7]. Позднее, в 2009 г. были опубликованы результаты исследования BARI-2D с дизайном, схожим с COURAGE, но с включением пациентов с КБС и СД 2-го типа ($n=2368$) и сравнением у них ЧКВ и коронарного шунтирования (КШ). Результаты BARI-2D практически повторили результаты COURAGE, за исключением того, что у пациентов с СД 2-го типа тактика КШ+ОМТ уменьшала риск развития ССО (но не риск смерти) по сравнению с ОМТ [8].

Исследования COURAGE и BARI-2D показали, что в качестве первой тактики ведения у пациентов со стабильной КБС стратегия «реваскуляризация+ОМТ» не снижает риск развития ССО по сравнению с ОМТ. Это позволило возобновить дискуссию о целесообраз-

ности оценки объема ишемии миокарда у больных с КБС [9]. В рекомендациях ESC по реваскуляризации миокарда указывается, что основная задача ЧКВ заключается в уменьшении объема ишемии [10]. Но если наличие ишемии миокарда сопряжено с более высоким риском развития ССО, а при этом снижение ее объема не приводит к улучшению прогноза, то напрашивается вывод, что непосредственной причиной неблагоприятного прогноза является не ишемия. Ведь если трактовать результаты исследований COURAGE и BARI-2D не только как «провал» инвазивного вмешательства, но и как «успех» медикаментозной терапии, то можно обратить внимание, что такие препараты, как ацетилсалициловая кислота (АСК) и статины, ответственные за наиболее выраженное улучшение прогноза, не влияют на ишемию. И наоборот, специфическая антиангинальная терапия (в частности, нитраты), уменьшая ишемию миокарда, практически не влияет на риск развития ССО [9]. В итоге, по мнению некоторых авторов, если ишемия не является непосредственной причиной ухудшения прогноза, то и ее оценка не имеет практического смысла [11].

«Анатомический» и «функциональный» подходы

В таком случае, что, если не ишемия миокарда, является причиной ССО у пациентов с коронарным атеросклерозом и стабильной ИБС? На этот вопрос можно попытаться ответить и с механистической точки зрения на патофизиологию КБС, при которой диагностика упрощается до определения наличия и оценки степени конкретного стеноза КА, который при достижении определенной тяжести (обычно >70%) может быть стентирован. На первый план в этой парадигме вышел метод компьютерной томографической ангиографии (КТА). С появлением в 2000-х годах томографов с 64 рядами детекторов метод мог предоставлять изображения КА, по качеству сопоставимые с изображениями при КАГ. Со временем возникли попытки продвигать этот метод в качестве скринингового у пациентов без установленной ИБС, но с наличием факторов риска. И действительно, в ранних обзорах было показано, что чувствительность КТА в определении стенозов КА может достигать 94–97%, специфичность – 83–90% [12]. Хотя КТА не обладает достаточной прогностической ценностью положительного результата (около 93%) [13], а в исследовании ACCURACY КТА недостаточно достоверно определяла тяжесть стеноза КА в 50% случаев [14], метод обладает очень высокой прогностической ценностью отрицательного результата – отсутствие стенозов КА по данным КТА исключает обструктивную КБС и необходимость проведения КАГ у пациентов с низкой претестовой вероятностью ИБС. За последние 10 лет точность КТ-диагностики стенозов КА значитель-

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА

3 ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ

для лечения АГ



Краткая информация по безопасности – амлодипин/индапамид/периндоприл

[illegible][illegible]

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

но возросла, прежде всего благодаря внедрению «объемной» КТ, позволяющей получить изображение всего сердца и КА за 1 оборот [15].

Однако остаются две ключевые проблемы такого подхода. Во-первых, при наличии гемодинамически значимых стенозов КА по данным КТА пациент все равно должен быть направлен на функциональное исследование по выявлению ишемии для обоснования выполнения инвазивной КАГ. Таким образом, КТА предоставляет предварительную информацию перед проведением КАГ, но не может полностью заменить ее. Во-вторых, во многих исследованиях показана слабая корреляция между степенью стеноза КА и выраженностью преходящей ишемии. Обычно этот факт ошибочно преобразовывают в показатели чувствительности и специфичности, например метода перфузионной ОЭКТ по отношению к «золотому стандарту», которым исторически считается КАГ. Но такие показатели, как чувствительность и специфичность, применимы лишь для оценки точности нового метода в выявлении одного и того же признака по сравнению с эталонным. Однако при КАГ исследуемым признаком является анатомический стеноз артерии, а при ОЭКТ – нарушение клеточной перфузии. Поэтому более корректной является оценка частоты совпадения данных КАГ и ОЭКТ, т.е. определение доли функционально (точнее, перфузионно) значимых стенозов. По разным данным, лишь 30–50% «гемодинамически» значимых стенозов проявляются преходящей ишемией, клиническими симптомами и/или положительными результатами нагрузочных проб [16–18]. По нашим собственным данным, при наличии стенозов КА <50% очаговая преходящая ишемия в данном бассейне, как правило, не выявляется. При стенозе КА 50–70% достоверная (>10%) преходящая ишемия миокарда в соответствующем бассейне КА выявляется в 10–20% случаев, при стенозе 71–80% – в 32% случаев, 81–90% – в 50% случаев. Даже при наличии субтотальных стенозов и хронических окклюзий у некоторых пациентов преходящая ишемия при доступном для них уровне нагрузки может не выявляться, что может быть свидетельством развития эффективной сети коллатералей [19]. В то же время среди пациентов с предполагаемой ИБС и интактными КА не менее 10% имеют признаки преходящей ишемии, обусловленные, по-видимому, нарушениями микроциркуляции. Среди пациентов с сопутствующими заболеваниями, в частности при СД 2-го типа, диффузные нарушения перфузии по данным перфузионной ОЭКТ выявляются значительно чаще [20].

Однако вновь вернемся к вопросу – а нужна ли в принципе оценка преходящей ишемии в случае выявления поражения коронарного русла, «удобного» для непосредственной реваскуляризации, без дополнительного обследования? На этот вопрос частично дало ответ многоцентровое

исследование PROMISE, в котором напрямую сравнивались два подхода к диагностической визуализации – анатомический (на основании данных КТА) и функциональный (на основании данных стресс-электрокардиографии, ОЭКТ или эхокардиографии – ЭхоКГ) для определения частоты ССО. Даже с учетом того, что метод стресс-ЭхоКГ, а тем более стресс-электрокардиографии предоставляет лишь косвенную информацию об ишемии миокарда, что заведомо ослабляло позиции «функционального» подхода, методу КТА не удалось продемонстрировать преимущества в прогнозировании ССО по сравнению с «функциональными» методами. В течение 2 лет наблюдения частота развития ССО в группе КТА составила 3,3%, в группе функциональных методов – 3,0% ($p=0,75$). При этом в группе КТА чаще пришлось выполнять раннюю повторную КАГ (12,2% против 8,1% соответственно), а общая стоимость процедур и лучевая нагрузка были существенно выше [21, 22].

Усилить анатомический подход к оценке прогноза КБС могло внедрение инвазивной методики определения фракционного резерва кровотока (ФРК). Фундамент для использования ФРК в качестве критерия целесообразности стентирования локальных поражений КА был заложен в исследованиях DEFER и FAME [23–25]. В исследование FAME были включены 1005 пациентов с многососудистым поражением КА, которым планировалась имплантация стентов с лекарственным покрытием. В группе с оценкой состояния кровотока методом ФРК стентирование было выполнено только в участках артерии с ФРК $\leq 0,80$. Результаты этого исследования вновь напомнили о несоответствии степени анатомического сужения и его функциональной значимости – функционально незначимыми (ФРК $> 0,80$) оказались 57% стенозов $> 50\%$, 20% стенозов 70–90%. Значимыми (ФРК $\leq 0,80$) оказались 35% стенозов 50–70%. Таким образом, в группе с оценкой ФРК было установлено намного меньше стентов от планируемого количества ($1,9 \pm 1,3$ против $2,7 \pm 1,2$ соответственно; $p < 0,001$). Годовая частота событий составила 13,2% против 18,3% ($p=0,02$) соответственно, улучшение симптомов отмечалось в обеих группах в равной мере (у 81 и 78% пациентов соответственно; $p=0,2$).

По итогам исследования FAME был сделан вывод о целесообразности оценки объема стентирования с помощью ФРК для улучшения прогноза. Однако этот вывод был не слишком убедителен. Во-первых, отсутствовало сопоставление данных ФРК и методов оценки ишемии миокарда. Во-вторых, отбор пациентов вызывал вопросы, так как это были пациенты с многососудистым поражением (в среднем каждому пациенту планировалось установить 3, реже 2 стента), и поэтому у многих из них, вероятно, лучшей тактикой было бы проведение КШ. В-третьих, уменьшение частоты развития осложнений на 5% выгля-

дело небольшим достижением для сложной и дорогостоящей технологии ФРК. И наконец, исследование FAME фактически постулировало тезис «чем меньше стентов, тем лучше», вызвав еще больше вопросов к инвазивной тактике терапии стабильной КБС, чем возникло после исследования COURAGE.

В этой ситуации было логичным повторить дизайн исследования COURAGE, но с использованием метода ФРК, что и было выполнено в рамках FAME-2. Это исследование заведомо признавало ОМТ в качестве оптимальной стартовой терапии при стабильной КБС и ставило задачей попытку улучшить инвазивный подход настолько, чтобы он действительно позволил увеличить эффективность результатов ОМТ. Для этого 1220 пациентов, из них 888 хотя бы с одним стенозом с ФРК $\leq 0,80$, были рандомизированы в группы ЧКВ+ОМТ и ОМТ, 332 с ФРК $> 0,80$ – только ОМТ. При таком способе отбора пациентов в группе ЧКВ частота комбинированной первичной точки оказалась значительно ниже, чем в группе ОМТ (4,3% против 12,7% соответственно; ОР 0,32 для ЧКВ; 95% ДИ 0,19–0,52; $p < 0,0001$), что привело к досрочному прекращению набора пациентов. Однако в дальнейшем выяснилось, что этот результат был достигнут только за счет значительно меньшей частоты ранней реваскуляризации (1,6% против 11,1% соответственно; ОР 0,13; 95% ДИ 0,06–0,30; $p < 0,0001$), при этом риск развития ИМ и смерти не различался ($p > 0,3$).

В целом исследование FAME-2 показало, что у пациентов со стабильной КБС и функционально значимыми стенозами КА тактика ФРК+ОМТ дает лучшие результаты в плане снижения риска повторной реваскуляризации. В то же время у пациентов без признаков ишемии по данным стресс-электрокардиографии лучший результат дает ОМТ [26]. Обобщая эти данные, N. H. Pijls и соавт. [27] приводят следующее эмпирическое заключение: «частота развития ССО в год при наличии функционально незначимого стеноза и ОМТ составляет менее 1%, при наличии значимого стеноза и только ОМТ – 5–10%, а после стентирования любого стеноза без оценки его значимости – 3%». Таким образом, стентирование функционально значимого стеноза улучшает прогноз, а незначимого – ухудшает [27]. Дальнейший анализ результатов FAME-2 позволил констатировать, что, с одной стороны, отбор пациентов для реваскуляризации должен включать оценку функциональной значимости стенозов КА, а с другой – это решение не должно основываться только на данных КАГ и ФРК [11, 28]. Таким образом, еще раз подтвердились общие выводы исследования COURAGE: во-первых, терапия, основанная на точечном влиянии на конкретную атеросклеротическую бляшку, не способствует улучшению прогноза у пациента; во-вторых, оценка риска развития ССО только на основе анатомических данных о распространен-

ности и тяжести атеросклероза, а тем более на основе изучения гемодинамического влияния какой-либо конкретной атеросклеротической бляшки (методом ФРК), также оказывается ненадежной в плане стратификации риска у пациентов с КБС. Другими словами, принцип отбора пациентов на реваскуляризацию, основанный на анатомических особенностях состояния КА (кроме $> 50\%$ стеноза ствола левой коронарной артерии (ЛКА), который был критерием исключения как в COURAGE, так и в BARI-2D), оказался несостоятельным.

В целом, несмотря на многочисленные попытки определить оптимальную стратегию оценки тактики ведения и прогноза у пациентов со стабильной КБС, в том числе в ряде крупных и дорогостоящих многоцентровых исследований, все они не дали однозначного ответа на этот вопрос. Наиболее заметным практическим результатом этих исследований стала разработка AUC (целесообразных критериев применения), которые можно считать наиболее достоверным справочником по диагностическим алгоритмам у пациентов с ИБС [29]. Обратной стороной этого многолетнего поискового процесса стало то, что кардиологи и пациенты в итоге перестали ожидать готовых решений даже от самых современных методов диагностики. Авторы исследования PARR-2 не без иронии отмечают: «результаты позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой действительно позволяют определить правильную терапевтическую стратегию и снизить смертность пациентов с хронической формой ИБС, однако это будет работать, только если пациент станет следовать указанным в заключении рекомендациям». Данные многоцентрового регистра SPARC показали, что диагностические исследования не оказывают убедительного влияния на собственное мнение кардиологов о тактике ведения их пациентов. Так, на КАГ были направлены лишь 48% пациентов с признаками достоверной преходящей ишемии. При этом данные КТА у пациентов чаще требовали «перепроверки» при КАГ, чем данные ОЭКТ или ПЭТ. В целом, кардиологи чаще выбирали медикаментозную терапию в качестве первой стратегии ведения пациентов не только с предполагаемой, но и установленной КБС с объективными признаками ишемии миокарда. Кроме того, их решение в целом основывалось на значительно большем числе факторов, нежели только лишь на результатах лучевых диагностических исследований [30]. Многоцентровое европейское исследование EVINCI, поставившее перед собой глобальную цель – напрямую сравнить эффективность лучевых методов при КБС, констатировало, что в различных крупных центрах, где были представлены все методы, относительная частота их использования в значительной мере различалась. Другими словами, выбор диагностического алгоритма у пациентов с КБС зависел не от целесообразности и эффективности

того или иного метода, и был основан не на рекомендациях и не на результатах крупных исследований, а на личном предпочтении лечащего врача и других субъективных моментах, обусловленных опытом той или иной клиники [31]. Эта ситуация привела к тому, что кардиолог в ряде случаев попросту не располагал достаточным объемом информации для принятия решения о тактике ведения пациентов с КБС. Многолетняя цель развития методов лучевой диагностики – разработать надежный и универсальный диагностический «проводник», который бы помогал кардиологу в принятии решения, осталась невыполненной, а предлагаемые решения оказались сомнительными, а потому невостребованными. Это привело к тому, что в отличие от ОКС, при котором ЧКВ в большинстве случаев проводится обоснованно, значительная часть направляемых на инвазивные вмешательства пациентов со стабильной КБС не имела для этого достаточного обоснования. Так, по данным Нью-Йоркского регистра, почти 10% выполненных КШ и почти 50% выполненных ЧКВ при ретроспективном анализе могли быть признаны выполненными необоснованно [32]. Такие же результаты были получены при анализе регистра NCDR, включавшем более 500 тыс. пациентов, а также в регистре Medicare (23 887 пациентов) [33, 34]. Среди причин, приводивших к необоснованным вмешательствам у пациентов из регистра NCDR, ключевыми были признаны неоптимальная терапия (95,8% случаев), отсутствие объективных инструментальных данных в пользу ишемии (71,6%) и отсутствие достоверных симптомов (53,8%). В результатах

анализа регистра Medicare отмечено, что 55,5% пациентов, направленных на ЧКВ, до этого не выполняли стресс-тест.

Таким образом, к началу 10-х годов XXI века была выявлена масштабная проблема мирового здравоохранения, при которой половина инвазивных вмешательств у пациентов со стабильной КБС выполнялась не по показаниям. Было бы наивно полагать, что эта проблема не затронула отечественную практику. Необходимость вырабатывать квоты на стентирование во многих крупных клиниках России привела к тому, что основной целью привлечения пациента в медицинский центр стали выявление у него стеноза КА более 50% и немедленная установка хотя бы одного стента. При этом какое-либо дообследование пациента (проведение нагрузочных проб и функциональных методов исследования) прямо препятствовало работе рентгеноперационных, поскольку у значительного числа пациентов со стабильной КБС доказывалось отсутствие необходимости инвазивного вмешательства, несмотря на то что такой «превентивный» подход к ЧКВ у пациентов без доказанной ишемии является не просто необоснованным, но и опасным, приводя к повышению частоты развития ССО [35].

Дальнейший анализ этой ситуации и путей ее решения будет изложен во второй части публикации.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097–137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83
2. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296
3. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA et al. Incremental Prognostic Value of Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Prediction of Cardiac Death: Differential Stratification for Risk of Cardiac Death and Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535–43. DOI: 10.1161/01.CIR.97.6.535
4. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44(2):134–9. PMID: 12571200
5. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41
6. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(2):200–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.043
7. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM et al. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden: Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
8. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, McGregor JM et al. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(24):2503–15. DOI: 10.1056/NEJMoa0805796
9. Dweck MR, Toor I, Flapan AD, Fox KA, Newby DE. Is myocardial ischemia really bad for you? Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2014;12(2):131–4. DOI: 10.1586/14779072.2014.874285

10. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
11. Reynolds HR, Picard MH, Hochman JS. Does Ischemia Burden in Stable Coronary Artery Disease Effectively Identify Revascularization Candidates? Ischemia Burden in Stable Coronary Artery Disease Does Not Effectively Identify Revascularization Candidates. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(5):e000362. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000362
12. Min JK, Shaw LJ. Noninvasive Diagnostic and Prognostic Assessment of Individuals With Suspected Coronary Artery Disease: Coronary Computed Tomographic Angiography Perspective. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2008;1(3):270–81. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.823807
13. Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2007;28(24):3042–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm466
14. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1724–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031
15. Lewis MA, Pascoal A, Keovil SF, Lewis CA. Selecting a CT scanner for cardiac imaging: the heart of the matter. *The British Journal of Radiology*. 2016;89(1065):20160376. DOI: 10.1259/bjr.20160376
16. Sato A, Hiroe M, Tamura M, Ohigashi H, Nozato T, Hikita H et al. Quantitative Measures of Coronary Stenosis Severity by 64-Slice CT Angiography and Relation to Physiologic Significance of Perfusion in Nonobese Patients: Comparison with Stress Myocardial Perfusion Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(4):564–72. DOI: 10.2967/jnumed.107.042481
17. Ansheles A.A., Shulgин D.N., Solomyany V.V., Sergienko V.B. Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronarography results in IHD patients. *Cardiological Bulletin*. 2012;7(2):10–6. [Russian: Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Солюмянский В.В., Сергиенко В.Б. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012;7(2):10–6]
18. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Koepfli P, Husmann L, Schefel H et al. Functionally Relevant Coronary Artery Disease: Comparison of 64-Section CT Angiography with Myocardial Perfusion SPECT. *Radiology*. 2008;248(2):414–23. DOI: 10.1148/radiol.2482071307
19. Ansheles A.A. Methods of hybrid single-photon emission computed tomography in cardiology. *Doct. thesis. M.*, 2018. Av. at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008715966>. [Russian: Аншелес А.А. Методы гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в кардиологической практике. Дисс... докт. мед. наук. М., 2018. Доступно на: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008715966>]
20. Djaberi R, Roodt JO, Schuijff JD, Rabelink TJ, de Koning EJ, Pereira AM et al. Endothelial Dysfunction in Diabetic Patients with Abnormal Myocardial Perfusion in the Absence of Epicardial Obstructive Coronary Artery Disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(12):1980–6. DOI: 10.2967/jnumed.109.065193
21. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(14):1291–300. DOI: 10.1056/NEJMoa1415516
22. Mark DB, Federspiel JJ, Cowper PA, Anstrom KJ, Hoffmann U, Patel MR et al. Economic Outcomes With Anatomical Versus Functional Diagnostic Testing for Coronary Artery Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(2):94–102. DOI: 10.7326/M15-2639
23. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213–24. DOI: 10.1056/NEJMoa0807611
24. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2105–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.087
25. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engström T et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(10006):1853–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00057-4
26. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(11):991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
27. Pijls NHJ, Sels J-WEM. Functional Measurement of Coronary Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(12):1045–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.077
28. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(13):1208–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758
29. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(4):380–406. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.009
30. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, Shaw LJ, Ridner ML, Dorbala S et al. Patient Management After Noninvasive Cardiac Imaging results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):462–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.066
31. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S et al. Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(3):e002179. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002179
32. Hannan EL, Cozzens K, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR et al. Appropriateness of Coronary Revascularization for Patients Without Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(21):1870–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.050
33. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K et al. Appropriateness of Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2011;306(1):53–61. DOI: 10.1001/jama.2011.916
34. Lin GA. Frequency of Stress Testing to Document Ischemia Prior to Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2008;300(15):1765–73. DOI: 10.1001/jama.300.15.1765
35. Ko DT, Guo H, Wijeyesundera HC, Natarajan MK, Nagpal AD, Feindel CM et al. Assessing the Association of Appropriateness of Coronary Revascularization and Clinical Outcomes for Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1876–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.056

Воробьева Д.А.¹, Дашеева Ж.О.², Рябов В.В.^{1,2}, Попов С.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия

ПОЛНАЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕРМАТОМИОЗИТА

Дерматомиозит является редким системным аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется преимущественным поражением кожи и поперечнополосатых мышц с развитием хронической мышечной слабости. В связи с полиморфной клинической картиной постановка диагноза дерматомиозита на ранних этапах является сложной задачей, поскольку пациенты могут обращаться к врачам различного профиля в зависимости от преобладающих симптомов. Это обуславливает несвоевременность постановки диагноза и, как результат, отсутствие необходимого лечения. Представлен клинический случай поздней диагностики дерматомиозита, в результате которого у пациентки развился аутоиммунный миокардит и полная атриовентрикулярная блокада.

Ключевые слова	Дерматомиозит; аутоиммунный миокардит; полная атриовентрикулярная блокада
Для цитирования	Vorobeva D.A., Dasheeva Z.O., Ryabov V. V., Popov S.V. Complete atrioventricular block as the first manifestation of dermatomyositis. Kardiologiya. 2022;62(10):74–76. [Russian: Воробьева Д.А., Дашеева Ж.О., Рябов В.В., Попов С.В. Полная атриовентрикулярная блокада как первое проявление дерматомиозита. Кардиология. 2022;62(10):74–76].
Автор для переписки	Воробьева Дарья Алексеевна. E-mail: darya.lipnyagova@yandex.ru

Введение

Дерматомиозит является редким системным аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется преимущественным поражением кожи и поперечнополосатых мышц с развитием хронической мышечной слабости. Общая заболеваемость дерматомиозитом составляет 2–4 случая на 100 000 населения, чаще болеют женщины в возрасте от 40 до 50 лет [1]. Основным клиническим проявлением дерматомиозита является симметричная слабость проксимальных отделов мышц рук и ног. У таких больных возникают трудности со вставанием, одеванием себя, подъемом по лестнице. К экстрамускулярным проявлениям дерматомиозита относят субфебрильную лихорадку, артралгии, а также поражение различных органов [2]. Наиболее значимым органным поражением является поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

В связи с полиморфной клинической картиной постановка диагноза дерматомиозита на ранних этапах является сложной задачей, поскольку пациенты могут обращаться к врачам различного профиля в зависимости от преобладающих симптомов. Частыми причинами смерти у этих пациентов являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и паралич дыхательной мускулатуры [3]. Ниже представлен клинический случай поздней диагностики дерматомиозита, в результате которого у пациентки развился аутоиммунный миокардит и полная атриовентрикулярная блокада.

Клинический случай

Пациентка С., 48 лет, госпитализирована в порядке скорой медицинской помощи 01.03.2022, отделение не-

отложной кардиологии НИИ кардиологии с жалобами на слабость, эпизоды потери сознания до 10 раз в течение последних суток.

Из анамнеза известно, что пациентка дважды за последние полгода находилась на стационарном лечении по поводу двусторонней полисегментарной пневмонии: в мае 2021 – неуточненной этиологии и в августе 2021 – вызванной новой коронавирусной инфекцией. В сентябре 2021 года стала отмечать быструю утомляемость, одышку при минимальной физической нагрузке, отеки ног до середины голени, повышение температуры тела до 38°C в вечернее время суток. Обратилась к терапевту по месту жительства, диагноз установлен не был, но назначалась диуретическая терапия (спиронолактон 25 мг и торасемид 10 мг), на фоне которой пациентка отметила улучшение состояния.

В октябре 2021 г. появились боли в крупных суставах, а также в проксимальных частях мышц рук и ног, боль имела постоянный характер и усиливалась при движении. Пациентка вновь обратилась в поликлинику по месту жительства. Назначено лечение нестероидным противовоспалительным препаратом, улучшение не наступило. В связи с подозрением на ревматоидный артрит пациентке проведена рентгенография коленных суставов – признаков артрита выявлено не было. Также на амбулаторном этапе проводилось иммунологическое исследование крови на ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – отрицательно, титр антинуклеарного фактора составил 1/160 (норма <1/160). По результатам лабораторных исследований было отмечено повышение аспартатаминотрансферазы до 180 ед/л

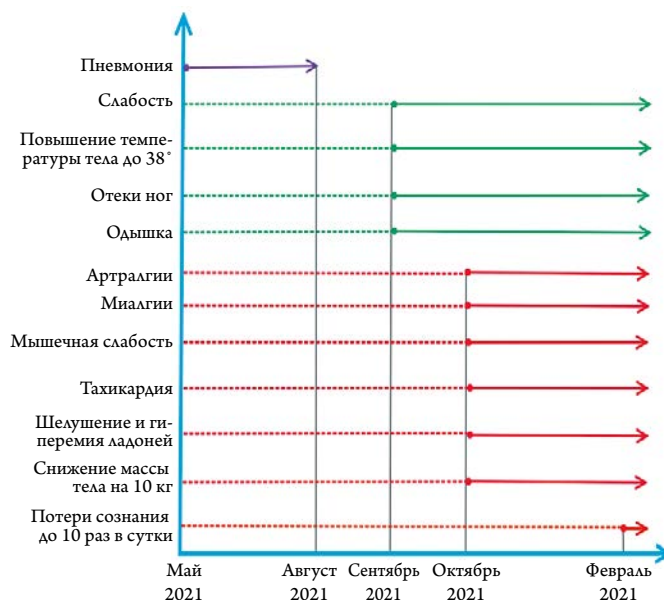
и аланинаминотрансферазы до 110 ед./л. Также с октября 2021 г. появилась мышечная слабость, шелушение и гиперемия ладоней, тахикардия с частотой сердечных сокращений до 100 уд./мин., снижение массы тела на 10 кг.

28.02.2022 впервые в жизни возникли эпизоды потери сознания до 10 раз в сутки. Пациентка вызвала скорую медицинскую помощь и была доставлена в областную клиническую больницу. Проведена компьютерная томография головного мозга и органов грудной клетки – острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии исключены, после чего пациентка переведена в НИИ кардиологии. На электрокардиограмме зарегистрирована полная атриовентрикулярная блокада, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, установлен временный электрокардиостимулятор. В связи с полной атриовентрикулярной блокадой и повышением тропонина I, для исключения ишемической болезни сердца в экстренном порядке проведена коронарная ангиография, по результатам которой атеросклеротического поражения коронарных артерий выявлено не было. Ввиду постоянной потребности в электрокардиостимуляции магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием не проводилась. 05.03.2022 пациентке был имплантирован МРТ-совместимый двухкамерный электрокардиостимулятор. Исключение паранеопластического синдрома не проводилось. Динамика симптомов представлена на рисунке 1.

При объективном осмотре обращали на себя внимание эритематозные высыпания над проксимальными, дистальными межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами (симптом «Готтрона»), шелушение и трещины на подушечках пальцев и ладонях, капилляриты (симптом «рука механика»), отечность и покраснение пястно-фаланговых суставов, сухость слизистых, покраснение каймы губ, язвы полости рта, периорбитальный отек («симптом очков»). Суставы внешне не изменены, движения осуществляются в полном объеме. Гипотония мышц проксимальных отделов рук и ног, ограничения подъема рук до уровня плеч (симптом «рубашки»), невозможность выполнить движения в полном объеме, сглаженность грудного кифоза, гипотрофия трапециевидных мышц, болезненность мышц при пальпации. В позе Ромберга легкое покачивание, координаторные пробы выполняет.

При аускультации легких дыхание жесткое, сухие хрипы над всеми отделами. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент второго тона над легочной артерией, патологических шумов нет. Артериальное давление 105/65 мм рт.ст. Пульс 98 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при поверхностной пальпации. Нижний край печени выходит из-под края ре-

Рисунок 1. Динамика симптомов заболевания



берной дуги на 2 см. Стул без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез в норме. Периферических отеков нет.

Согласно результатам лабораторных данных обращает на себя внимание длительное повышение показателей креатинкиназы, креатинкиназы-МВ, тропонина I, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (см. табл. 1, представленную в дополнительных материалах на сайте журнала). Анализ крови на антитела к *Treponema pallidum* и вирусу гепатита С (Anti-HCV): отрицательно. Анализ крови на антигены вируса гепатита В (HBsAg): отрицательно. По результатам рентгенографии легких от 01.03.2022 – очаговых изменений легочной ткани в видимых отделах легких не выявлено, диффузный пневмофиброз. По результатам эхокардиографии от 01.03.2022 – фракция выброса левого желудочка – 59%, нарушений локальной сократимости нет. По данным ультразвукового исследования от 11.03.2022 печень увеличена в размерах, выступает из-под края реберной дуги на 2,0–2,5 см, контуры ровные, четкие, диффузные изменения паренхимы печени.

С учетом молодого возраста, ранее перенесенной новой коронавирусной инфекции, отсутствия закономерной динамики кардиоспецифических ферментов, отсутствия атеросклероза коронарных артерий был выставлен диагноз вирусного миокардита. 01.03.2022 было назначено следующее лечение: иммуномодулирующая терапия интерфероном альфа-2b и по поводу хронической сердечной недостаточности – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл, 4 мг/сут.), бета-адреноблокатор (метопролол, 100 мг/сут.), диуретик (торасемид, 5 мг/сут.). Предполагалось, что на фоне назначенного лечения уменьшится повреждение миокарда

и произойдет снижение тропонина I. Однако в течение 10 дней лечения снижения тропонина I не наблюдалось, а мышечные боли и слабость прогрессировали.

На основании жалоб больной, данных анамнеза, клинико-лабораторных данных, а также согласно критериям классификации EULAR/ACR [4], разработанным группой International Myositis Classification Criteria Project, где сумма баллов составила 11,5, выставлен следующий диагноз:

Дерматомиозит, подострое течение, активность высокая. Артралгии. Интерстициальное повреждение легких. Диффузные изменения печени. Проксимальное повреждение мышц верхних и нижних конечностей. Миокардит. Преходящая полная атриовентрикулярная блокада. Синдром Морганьи–Адамса–Стокса. Синусовая тахикардия. Имплантация электрокардиостимулятора (05.03.2022). Гиперферментемия. Поражение кожи: «рука механика», эритема Готтрона, периорбитальный отек.

12.03.2022 начата базисная терапия глюкокортикоидными – метилпреднизолоном в дозе 60 мг/сут. 15.03.2022 пациентка переведена в ревматологическое отделение для дальнейшего наблюдения и лечения.

В данном случае поражение сердца необходимо рассматривать в рамках системного аутоиммунного заболевания – идиопатического дерматомиозита. Стоит отметить, что дерматомиозит может возникать в рамках паранеопластического синдрома [5], однако пациентка моложе 50 лет, прослеживается связь с перенесенной вирусной инфекцией, повышение креатинкиназы соответствует выраженному двигательному дефициту и отмечается интерстициальное поражение внутренних органов, что, вероятно, свидетельствует о развитии именно идиопатического дерматомиозита. После выписки из стационара было рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии сердца через 6 недель после имплантации

электрокардиостимулятора, а также консультация онколога для исключения паранеопластического синдрома.

По результатам магнитно-резонансной томографии сердца с внутривенным контрастированием от 06.05.2022. Отмечается усиление магнитно-резонансного сигнала на T1-взвешенных изображениях (в фазу раннего контрастирования), а также отсроченное контрастирование средней интенсивности в субэпикардальных отделах миокарда, без связи с бассейном кровообращения (фиброз), следы выпота в перикардальной области, что свидетельствует о наличии воспалительных изменений в миокарде.

Через 6 недель проводимого лечения состояние пациентки улучшилось, мышечные боли купировались, уменьшилась мышечная слабость, нормализовалась температура тела, начали регрессировать кожные проявления заболевания.

Заключение

Описанный случай демонстрирует картину классического дерматомиозита. Недооценка лабораторных данных на амбулаторном этапе и скудность симптомов во время дебюта заболевания не натолкнула врача амбулаторно-поликлинического звена на мысль о редкой аутоиммунной патологии. Своевременно поставленный диагноз мог бы способствовать изменению прогноза, снижению риска развития осложнений и в последующем отсутствию необходимости в постоянной электрокардиостимуляции. Таким образом, необходимо проявлять врачебную настороженность в отношении системных аутоиммунных заболеваний у пациентов с симптомами и признаками сердечной недостаточности неясной этиологии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(2):267–81. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.1309
2. Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open*. 2016;2(2):e000291. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000291
3. Xiong A, Hu Z, Zhou S, Qiang Y, Song Z, Chen H et al. Cardiovascular events in adult polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*. 2022;61(7):2728–39. DOI: 10.1093/rheumatology/keab851
4. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(5):792–801. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211400
5. Lushpaeva Yu.A., Patrikeeva I.M., Evenko A.Yu., Pavlova N.Yu. Myopathy as a manifestation of paraneoplastic polymyositis. *Medical Science And Education Of Ural*. 2021;22(3):58–62. [Russian: Лушпаева Ю.А., Патрикеева И.М., Евенко А.Ю., Павлова Н.Ю. Миопатия как проявление паранеопластического полимиозита. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;22(3):58–62]. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-58-62

ОДИН РАЗ В СУТКИ

АРИКСТРА

фондапаринукс натрия

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ФАКТОРА Ха
С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ПОКАЗАНИЙ¹

ОКС

2,5 мг



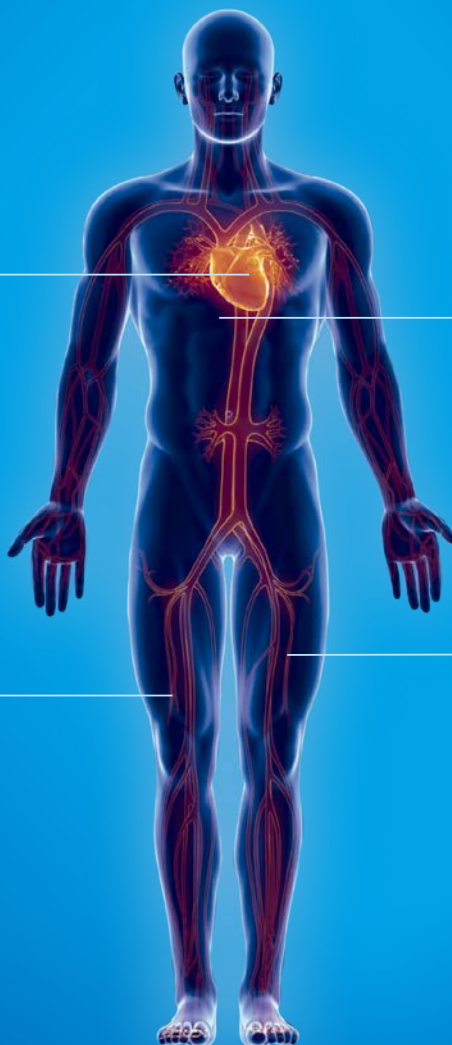
ТПВ

2,5 мг*



ТГВ/ТЭЛА

5 мг, 7,5 мг, 10 мг**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. АРИКСТРА, раствор для внутривенного и подкожного введения, 2,5 мг/0,5 мл Международное непатентованное название: фондапаринукс натрия. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика венозных тромбозмболических осложнений у пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей (перелом костей тазобедренного сустава, операции по замещению коленного сустава; операции по замещению тазобедренного сустава); у пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии факторов риска тромбозмболических осложнений; у пациентов нехирургического профиля при наличии факторов риска осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания. Лечение тромбоза глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии за исключением гемодинамически нестабильных пациентов или пациентов, которые нуждаются в тромболитической терапии или эмболизмомии. Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, которым не показано экстренное (в течение < 120 минут) инвазивное лечение (чрескожная коронарная реваскуляризация), с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию или пациентов, первоначально не получавших реперфузионной терапии. Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ:** 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки после операции. Начальную дозу вводят не ранее, чем через 6 часов после завершения операции. Курс лечения не менее 5-9 дней. Для пациентов нехирургического профиля: 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки в течение 6-14 дней. **ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЗМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ:** подкожно, 1 раз в сутки, от 5 мг до 10 мг в зависимости от массы тела, в течение не менее 5 дней. **ЛЕЧЕНИЕ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ ИЛИ ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST:** рекомендованная доза препарата Арикстра составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента из стационара, если она произошла ранее чем через 8 дней. Если больному предполагается проведение ЧКВ на фоне лечения препаратом Арикстра, в ходе ЧКВ следует вводить нефракционированный гепарин (НФГ), при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений, который имеется у больного. У пациентов, подвергающихся аортокоронарному шунтированию (АКШ), при возможности, препарат Арикстра не вводят в течение 24 часов до операции. Введение препарата Арикстра может быть возобновлено через 48 часов после АКШ. **ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST:** рекомендованная доза препарата Арикстра составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Первую дозу препарата вводят внутривенно, последующие дозы вводятся подкожно. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента из стационара, если она произошла ранее чем через 8 дней. Если больному предполагается проведение не первичного ЧКВ на фоне лечения препаратом Арикстра, в ходе ЧКВ следует вводить НФГ, при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений, который имеется у пациента, и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата. Время возобновления введения препарата Арикстра после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. У пациентов, подвергающихся АКШ, при возможности, препарат Арикстра не вводят в течение 24 часов до операции. Введение препарата может быть возобновлено через 48 часов после АКШ. **ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ТРОМБОЗА ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН:** 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. У пациентов с высоким риском тромбозмболических осложнений продолжительность лечения должна составлять не менее 30 и не более 45 дней. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** часто – анемия, кровотечение (различной локализации, включая редкие случаи внутричерепных и/или внутримозговых и забрюшинных кровоизлияний и/или кровотечений), пурпура, отек в месте введения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к фондапаринуксу натрия или любому другому компоненту препарата; активное клинически значимое кровотечение; острый бактериальный эндокардит; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 20 мл/мин). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ, **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** П N015462/01. **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ.** Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, 3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия. **ДАТА ОБНОВЛЕНИЯ:** 03 августа 2020 г. **ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ** Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей: ООО «Аспен Хэлс» 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2. Тел.: (495) 969 20 51. Для получения дополнительной информации направляйте запросы на электронную почту: aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk или звоните по телефону: +7 (495) 108 02 40 www.aspenpharma.com

RU-FON-09-20-0001
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)

Сочетание **ХСН*** и **пневмонии** повышает риск летального исхода¹



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;
– в рамках национального календаря профилактических прививок;
– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции. Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспенией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения
Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхненаружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес.	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес.	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.
12-23 мес.	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями.
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 доз. Вторую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Предприятие-производитель

1) Пфайзер Айрланд Фармасьютикалс, Ирландия Грейндж Кастил Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2) ООО «НПО Петроваск Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Упаковано:

ООО «НПО Петроваск Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Петензии потребителей направлять по адресу:

1) ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петроваск Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230



www.pfizermedinfo.ru
PP-PRV-RUS-0038 май 2022

На правах рекламы
Материал предназначен для работников системы здравоохранения

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.ru



* ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

1. Руководство по клинической иммунологии в репродуктивной медицине / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. 2-е изд., доп. М.: Группа МДВ, 2018. 304 с. 2. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая сердечная недостаточность», 2020. URL: https://cr.mzdrav.gov.ru/tescomend/156_1 (дата обращения – 06.05.2022). 3. Marques Antunes M. et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021 Jan 25; 7 (1): 97–106. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa030.