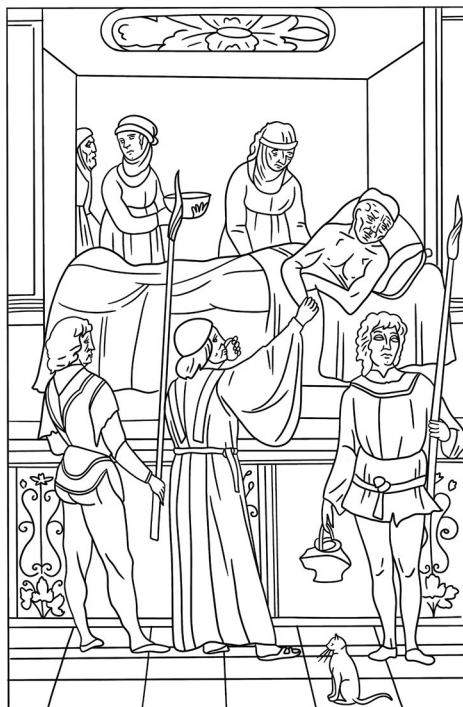


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—
9.2025

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 24.09.2025
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 13 500 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

9.2025

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы кардиологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.В. СТАРОДУБОВА, д.м.н., доц.
О.Ю. ТРУШИНА, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
В.В. ФОМИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), К.А. ЗЫКОВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
Е.А. ТРОШИНА (Москва), А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),
Р.А. ХАЛЬФИН (Москва), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва),
В.О. ЩЕПИН (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),
R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),
K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation
Index, Web of Science (Current Contents Connect,
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –
RSCI), Web of Science Core Collection (Science
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,
Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index
Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission
of the Russian Ministry of Education and Science the
Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included
in the List of Leading Peer-reviewed Scientific
Journals published in the Russian Federation in which
publishing the main results of dissertation research
for scientific degrees of Candidate of Sciences and
Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher's address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

editor@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of ad-
vertising materials. The author's point of view may not
coincide with the opinion of the editorial board. Only
articles prepared in accordance with the rules for au-
thors are accepted for publication. By sending an article
to the editor, the authors accept the terms of the public
offer agreement. The rules for authors and the public of-
fer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru.
Full or partial reproduction of materials published in the
Journal is allowed only with the written permission of
the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 24.09.2025

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 13 500 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

9.2025

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of cardiology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.V. STARODUBOVA, M.D., Ph.D.

O.Iu. TRUSHINA, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), K.A. ZYKOV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

E.A. TROSHINA (Moscow), A.S. TRUKHMANOV (Moscow),

R.A. HALFIN (Moscow), E.I. SHMELEV (Moscow),

V.O. SHEPIN (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),

K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**Т.М. Ускач, В.А. Аманатова, Д.Ф. Ардус,
О.В. Сапельников, Т.Э. Имаев, С.Н. Терещенко**
Кардиология и кардиохирургия – симбиоз успеха
лечения сердечной недостаточности

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, М.К. Васильченко,
К.К. Осадчий, М.О. Пилипенко, В.А. Антоненко,
Л.Б. Мансимова, Ю.Н. Родионова**
Фенотипические кластеры ожирения:
гендерные, клинико-лабораторные и генетические
особенности

**О.М. Курбачева, И.В. Гамова, Г.Л. Игнатова,
А.А. Камелева, О.П. Уханова, Э.В. Чурюкина,
О.А. Белик, А.В. Астафьев**
Применение дупилумаба у пациентов с бронхиальной
астмой в условиях рутинной клинической практики:
промежуточный анализ международного проспективного
исследования REVEAL в российской популяции

ОБЗОРЫ

О.Ю. Трушина
Кардио-рено-метаболический синдром:
междисциплинарный подход

Г.В. Щелкова, С.Ю. Яровой, Е.О. Диневиц, И.Е. Чазова
Вакцинопрофилактика против пневмококковой
инфекции и сердечно-сосудистые заболевания

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С.А. Чепурненко, Г.В. Шавкута, М.С. Чепурненко
Миксома левого предсердия в сочетании
с гамартмным полипом пищевода и лентигинозом:
заболевания, имеющие общее происхождение
и различную локализацию

**С.Н. Насонова, И.В. Жиров, А.А. Шошина,
Ю.Ф. Осмоловская, О.Я. Чайковская,
С.В. Добровольская, М.А. Саидова, Е.А. Буторова,
А.А. Аншелес, М.С. Казиева, Д.А. Гришина,
Л.Б. Круглый, Н.П. Можейко, Н.Н. Колоскова,
С.Н. Терещенко**
Трансплантация сердца при транстиретиновом
амилоидозе. Клинический случай

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**Е.А. Окишева, Е.С. Пятигорец, Д.Н. Окишев,
О.Ю. Трушина**
Лечение желудочковых аритмий при инфаркте
миокарда: история вопроса

EDITORIAL ARTICLE

762 *Tatiana M. Uskach, Valeria A. Amanatova,
Darin F. Ardus, Oleg V. Sapelnikov, Timur E. Imaev,
Sergey N. Tereshchenko*
Cardiology and cardiac surgery – a symbiosis of successful
treatment of heart failure

ORIGINAL ARTICLES

773 *Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina,
Maria K. Vasilchenko, Konstantin K. Osadchiy,
Miroslava O. Pilipenko, Viktoriia A. Antonenko,
Lamiya B. Mansimova, Yulia N. Rodionova*
Phenotypic clusters of obesity:
gender, clinical, laboratory and genetic characteristics

781 *Oksana M. Kurbacheva, Inna V. Gamova,
Galina L. Ignatova, Anastasia A. Kameleva,
Olga P. Ukhanova, Ella V. Churyukina, Olga A. Belik,
Andrey V. Astafyev*
Use of dupilumab in patients with asthma in routine clinical
practice: interim analysis of the international prospective
REVEAL study in the Russian population

REVIEWS

789 *Olga Iu. Trushina*
Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome:
the interdisciplinary approach

793 *Galina V. Shchelkova, Sergey Yu. Yarovoy,
Ekaterina O. Dinevich, Irina E. Chazova*
Vaccination pneumococcal infection and cardiovascular
diseases

CASE REPORTS

800 *Svetlana A. Chepurnenko, Galina V. Shavkuta,
Margarita S. Chepurnenko*
Left atrial myxoma in combination with hamartoma polyp
of the esophagus and lentiginosis:
diseases that have a common origin and different
localization

806 *Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron,
Anastasia A. Shoshina, Yulia F. Osmolovskaya,
Olga Ya. Tchaikovskaya, Svetlana V. Dobrovolskaya,
Marina A. Saidova, Ekaterina A. Butorova,
Alexey A. Ansheles, Maria S. Kazieva, Daria A. Grishina,
Lev B. Krougly, Natalia P. Mozheiko,
Nadegda N. Koloskova, Sergey N. Tereshchenko*
Heart transplantation for transthyretin amyloidosis.
Clinical case

HISTORY OF MEDICINE

814 *Elena A. Okisheva, Evgenia S. Pyatigorets,
Dmitry N. Okishev, Olga Iu. Trushina*
Treatment of ventricular arrhythmias in patients
with myocardial infarction: timeline

Кардиология и кардиохирургия – симбиоз успеха лечения сердечной недостаточности

Т.М. Ускач^{1,2}, В.А. Аманатова^{✉1}, Д.Ф. Ардус¹, О.В. Сапельников¹, Т.Э. Имаев¹, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время прогрессивно увеличивается доля пациентов с сердечной недостаточностью. Несмотря на прогресс в медикаментозной терапии, часто необходимы дополнительные манипуляции для коррекции сердечно-сосудистой патологии у данных больных. Учитывая высокую коморбидность, применение методов классической хирургии невозможно в ряде случаев. Имплантация высокотехнологических устройств, катетерная абляция аритмогенных участков, транскатетерная пластика митрального клапана являются малоинвазивными хирургическими методами. Правильное взаимодействие кардиолога и сердечно-сосудистого хирурга позволяет максимально персонализировать подход к лечению каждого пациента, добиваясь лучшего результата при существенном снижении рисков.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, имплантируемые устройства, радиочастотная абляция, митральная недостаточность, транскатетерная пластика митрального клапана

Для цитирования: Ускач Т.М., Аманатова В.А., Ардус Д.Ф., Сапельников О.В., Имаев Т.Э., Терешенко С.Н. Кардиология и кардиохирургия – симбиоз успеха лечения сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2025;97(9):762–772. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203375

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

Cardiology and cardiac surgery – a symbiosis of successful treatment of heart failure

Tatiana M. Uskach^{1,2}, Valeria A. Amanatova^{✉1}, Darin F. Ardus¹, Oleg V. Sapelnikov¹, Timur E. Imaev¹, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Currently, the proportion of patients with heart failure is progressively increasing. Despite the progress in drug therapy, additional manipulations are often necessary to correct cardiovascular pathology in these patients. Given the high comorbidity, the use of classical surgical techniques is impossible in some cases. Implantation of high-tech devices, catheter ablation of arrhythmogenic areas, transcatheter mitral valve plastic surgery are minimally invasive surgical methods. Proper interaction between a cardiologist and a cardiovascular surgeon allows for the maximum personalization of the approach to the treatment of each patient, achieving maximum results with significantly reduced risks.

Keywords: chronic heart failure, implantable devices, radiofrequency ablation, mitral regurgitation, transcatheter mitral valve repair

For citation: Uskach TM, Amanatova VA, Ardus DF, Sapelnikov OV, Imaev TE, Tereshchenko SN. Cardiology and cardiac surgery – a symbiosis of successful treatment of heart failure. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(9):762–772. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203375

Информация об авторах / Information about the authors

✉Аманатова Валерия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: amanatova.v@yandex.ru

✉Valeria A. Amanatova. E-mail: amanatova.v@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0678-9538

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО

Tatiana M. Uskach. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Ардус Дарин Фаресовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Darin F. Ardus. ORCID: 0000-0001-8305-1855

Сапельников Олег Валерьевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. лаб. хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Oleg V. Sapelnikov. ORCID: 0000-0002-5186-2474

Имаев Тимур Эмвярович – д-р мед. наук, рук. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отд. сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Timur E. Imaev. ORCID: 0000-0002-5736-5698

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является итогом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на прогресс медикаментозной терапии, в современном мире интервенционные методики становятся неотъемлемой частью лечения пациентов с ХСН. Малоинвазивность операций, широкий спектр возможностей воздействия на аритмические очаги, клапанную патологию позволяют с большей эффективностью улучшать качество жизни пациентов и их прогноз.

Важнейшими задачами лекарственной терапии сердечной недостаточности (СН) являются уменьшение симптомов ХСН, улучшение качества жизни больных, снижение количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН и обострения сердечно-сосудистой патологии в целом, а также улучшение прогноза пациентов [1].

В последние годы доказана нейрогуморальная теория патогенеза ХСН, и с учетом изученных механизмов патогенеза основной линией лечения в настоящий момент является назначение квадротерапии. Четырехкомпонентная терапия включает в себя препараты из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2-го типа. Порядок назначения и дозирования подробно описан в современных клинических рекомендациях по лечению ХСН [1].

Назначение каждого компонента квадротерапии обусловлено большим количеством исследований и имеет мощную доказательную базу [2–7]. В алгоритме лечения пациентов с СН решение о применении любых интервенционных методов лечения должно приниматься только после оценки эффективности медикаментозной терапии в рекомендованных дозировках [8]. Немаловажную роль играет также срок приема оптимальной терапии. До недавнего времени срок оценки эффекта составлял 3 мес, на данный момент обсуждается расширение этого периода до 6 мес для полноценной оценки клинического состояния пациента, параметров эхокардиографии, анализа развития обратного ремоделирования [9].

В тех случаях, когда все же, несмотря на прием квадротерапии, сохраняются клинические симптомы ХСН, влияющие на качество жизни пациента, или отсутствие признаков обратного ремоделирования миокарда и прироста фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), частые госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, необходимо применение дополнительных методов лечения. Современные технологии предоставляют большие возможности в лечении пациентов с помощью интервенционных вмешательств, которые во многом способствуют повышению качества жизни пациентов с ХСН и улучшению их прогноза.

К немедикаментозным методам лечения ХСН относятся: имплантации различных устройств (устройств для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии – СРТ, модуляторов сердечной сократимости, кардиовертеров-дефибрилляторов – КВД), малоинвазивные методы коррекции клапанной патологии, катетерная абляция (КА) наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма.

СРТ и модуляция сердечной сократимости

СРТ и модуляция сердечной сократимости (МСС) представляют собой методы лечения, направленные на повышение ФВ ЛЖ пациентов с ХСН. Точкой приложения данных методов являются разные патофизиологические аспекты: так, кардиоресинхронизирующая терапия показана пациентам с нарушением внутрижелудочковой про-

водимости, возникшей вследствие наличие блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [10]. Наличие БЛНПГ само по себе может являться причиной развития ХСН, и в таких случаях имплантация устройства СРТ является основным методом лечения пациентов. Наличие предсердно-желудочковой, межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии значительно усугубляет течение ХСН (рис. 1).

В клинических рекомендациях, действующих в настоящее время, показанием к имплантации СРТ являются наличие БЛНПГ, расширение комплекса QRS свыше 150 мс, снижение ФВ ЛЖ ниже 35%. У пациентов с морфологией комплекса QRS, отличной от БЛНПГ, или шириной комплекса QRS в диапазоне от 130 до 149 мс показания к имплантации устройства СРТ сомнительные и требуют индивидуального рассмотрения в каждом конкретном случае. Сам метод лечения основан на имплантации трехкамерного устройства с фиксацией электродов в правом предсердии и правом желудочке (ПЖ), а также позиционированием электрода в одной из вен сердца через коронарный синус для осуществления стимуляции ЛЖ. С помощью программирования устройство имеет возможность осуществлять как бивентрикулярную, так и изолированную левожелудочковую стимуляцию, что позволяет нивелировать диссинхронию.

СРТ посвящено множество исследований, которые доказали эффективность метода. Самой многочисленной является группа исследований MADIT. Так, в исследовании MADIT-CRT, куда включены 1820 пациентов с имплантированными ресинхронизирующими устройствами, у пациентов с длительностью комплекса QRS свыше 150 мс наблюдалось снижение риска событий, связанных с СН, на 41% [11].

В основном респондерами являются пациенты с ишемическим генезом ХСН, широким комплексом QRS и морфологией комплекса БЛНПГ. У пациентов с узким комплексом QRS СРТ чаще всего оказывается неэффективной. Также критериями отсутствия ответа на СРТ могут являться неполная корреляция между электрической и механической диссинхронией, которая наблюдается при нарушениях внутрижелудочковой проводимости, отличных от БЛНПГ; наличие рубцовых зон; неоптимальная позиция электрода (ПЭ); недостаточный процент бивентрикулярной стимуляции [12].

Одно из исследований, посвященных изучению возможностей применения СРТ, включало пациентов с комплексом QRS < 130 мс. В исследование вошло 115 центров, всего 809 пациентов, срок наблюдения составил 19,4 мес. Данное исследование остановлено досрочно по причине статистически значимо более высокой смертности в группе с имплантированными СРТ-устройствами – 45 против 26 ($p=0,02$) [13].

Учитывая отсутствие точки приложения и низкую эффективность СРТ у пациентов с сохраняющейся ХСН и узким комплексом QRS, разработана концепция МСС. Пациентам выполняется имплантация системы, состоящей из генератора импульсов и двух желудочковых электродов, которые позиционируются в межжелудочковую перегородку. Устройство производит высокоамплитудную стимуляцию в абсолютный рефрактерный период желудочков, не вызывая при этом сокращения в ответ на стимуляцию. Данный тип стимуляции направлен на изменение обмена внутриклеточного кальция путем повышения фосфорилирования фосфоламбана и активизации кальциевой аденозинтрифосфатазы саркоплазматического ретикулаума (рис. 2).

По результатам проведенных исследований и регистров, таких как FIX-HF-5, FIX-HF-5C2, CCSM-REG, MAINTAINED

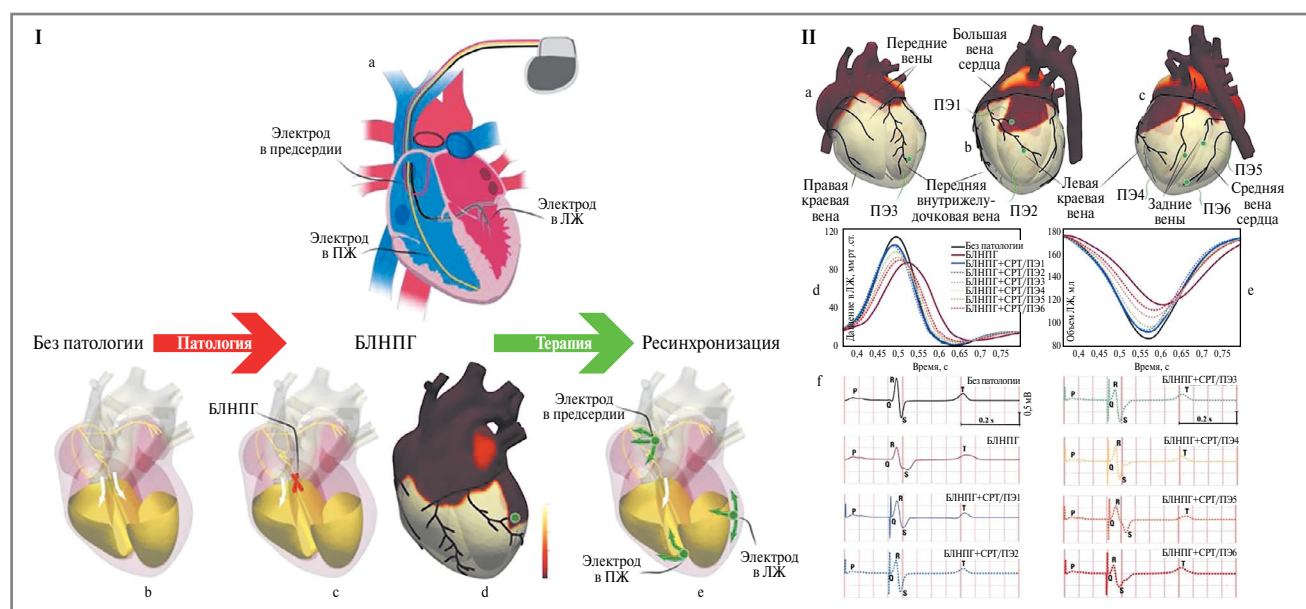


Рис. 1. Диссинхрония миокарда и работа сердечного ресинхронизирующего устройства. I: *a* – схематичное изображение бивентрикулярного стимулятора с предсердным (красный), правожелудочковым (желтый) и левожелудочковым (зеленый) электродами; *b* – схематичное изображение распространения электрического импульса по проводящей системе сердца; *c* – уровень БЛНПГ; *d* – распределение потенциала активации в миокарде. Зеленой точкой указана оптимальная вена для позиционирования электрода; *e* – бивентрикулярная стимуляция. II: *a*–*c* – различные положения электрода левожелудочкового электрода; *d* – динамика давления в ЛЖ во время систолы; *e* – динамика объема ЛЖ во время систолы; *f* – конфигурации QRS-комплекса при различных векторах стимуляции (адаптировано из F. Viola и соавт., 2023 [10]).

Fig. 1. Myocardial dyssynchrony and cardiac resynchronization device function. I: *a* – schematic representation of a biventricular pacemaker with atrial (red), right ventricular (yellow), and left ventricular (green) leads; *b* – schematic representation of electrical impulse propagation through the cardiac conduction system; *c* – level of left bundle branch block; *d* – distribution of activation potential in the myocardium. The green dot indicates the optimal vein for lead positioning; *e* – biventricular pacing. II: *a*–*c* – different positions of the left ventricular lead; *d* – LV pressure dynamics during systole; *e* – LV volume dynamics during systole; *f* – QRS complex configurations for different pacing vectors (adapted from F. Viola, et al., 2023 [10]).

и др., доказана эффективность данного метода для повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни, снижения частоты госпитализаций у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией [14–17].

В Российской Федерации также активно изучается метод МСС-терапии. По результатам метаанализа российских исследований МСС увеличивает дистанцию теста шестиминутной ходьбы, повышает качество жизни по данным Миннесотского опросника, приводит к приросту ФВ ЛЖ и способствует процессам обратного ремоделирования миокарда (снижению конечно-диастолического и конечно-систолического объема ЛЖ) через 24 мес в группе МСС по сравнению с группой контроля [18].

В действующих российских рекомендациях МСС имеет высокий уровень доказательств для улучшения клинического течения ХСН [1].

Имплантируемые КВД

Все пациенты с ХСН имеют высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС). По уровню функционального класса (ФК) в общей популяции преобладают пациенты с II ФК ХСН, и по данным исследований ВСС является самой частой причиной смерти в этой группе [19, 20].

Имплантация КВД является надежным методом как первичной, так и вторичной профилактики ВСС. В исследованиях CIDS, AVID, MADIT II и др. доказано, что имплантация КВД повышает выживаемость пациентов с ХСН ишемического генеза от 3 до 5% [21, 22].

Аналогичные результаты получены при изучении групп пациентов с неишемическим генезом ХСН в исследованиях CAT, AMIOVIRT, DEFINITE и DANISH [23].

В настоящее время существуют различные типы имплантируемых КВД: трансвенозные, подкожные системы (ПК-КВД) и носимые, что позволяет специалистам, занимающимся СН, персонализировать подход к профилактике ВСС для каждого пациента (рис. 3).

ПК-КВД стали доступны для имплантации в РФ с 2016 г. и уже прочно вошли в клиническую практику. Данный метод имеет большую доказательную базу по применению у пациентов с ХСН для первичной профилактики ВСС. Во всех исследованиях, посвященных ПК-КВД, проводилось сравнение с классическими трансвенозными системами и не получено значимых расхождений по эффективности этих систем. При этом в вопросе безопасности выявлено значимое преимущество ПК-КВД [24, 25].

Возможности современных устройств постоянно расширяются [26]. Для пациентов с ХСН может быть применен комплексный подход к лечению и профилактике ВСС. Так, устройство для проведения ресинхронизирующей терапии сочетает в себе способность к синхронизации работы сердца в совокупности с функциями детекции аритмий и возможностью выполнения антитахикардической стимуляции и дефибрилляции. Для пациентов, которым показана имплантация МСС-устройства, может быть рассмотрена сочетанная имплантация КВД как трансвенозного, так и подкожного (рис. 4) [27].

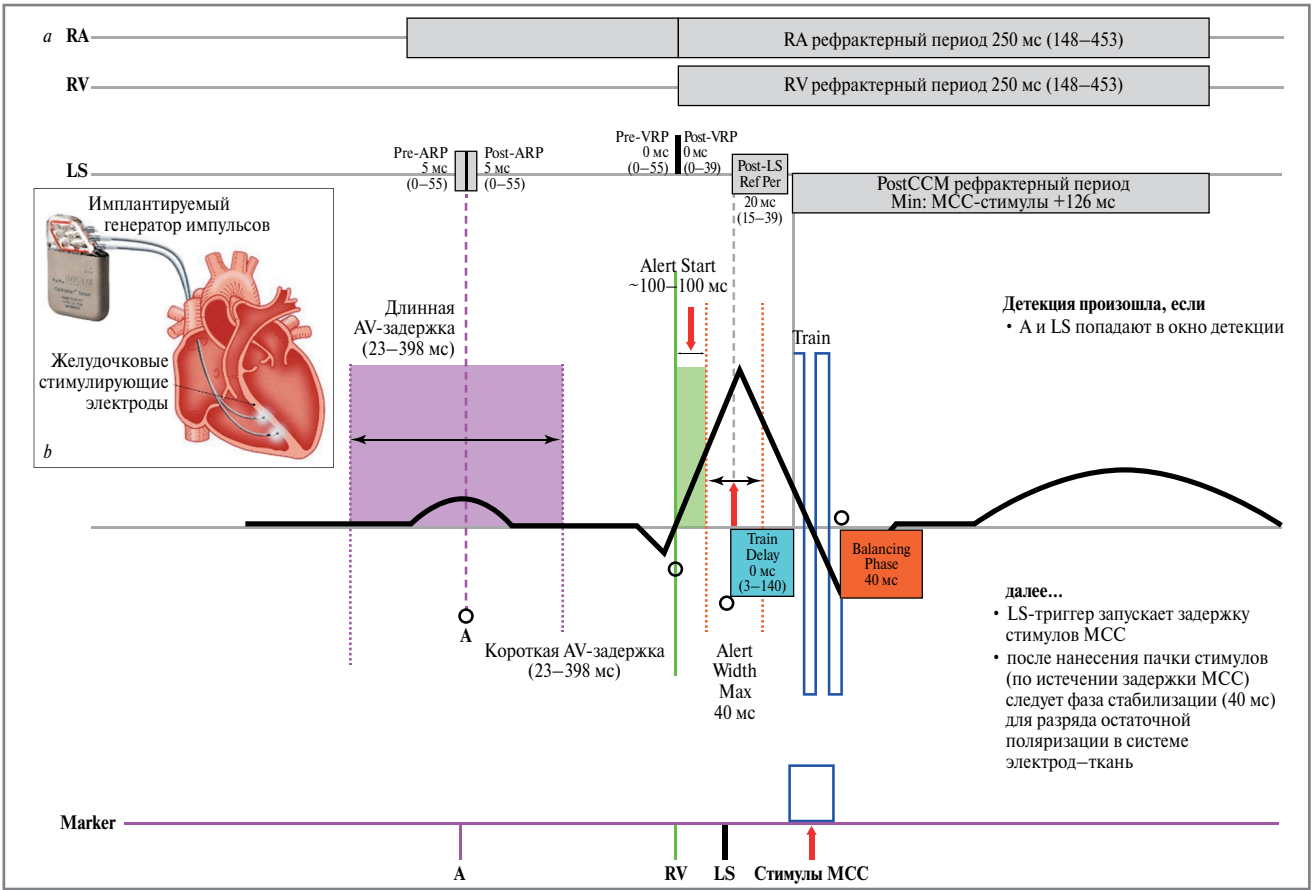


Рис. 2. Система модуляции сердечной сократимости: составляющие системы и тайминг нанесения стимула:
a – основной принцип стимуляции модулятора сердечной сократимости; *b* – составляющие системы MCC-терапии (рис. составлен авторским коллективом).

Fig. 2. Cardiac contractility modulation system: components of the system and timing of stimulus application:
a – the basic principle of stimulation of the cardiac contractility modulator; *b* – components of the CCM therapy system (figure compiled by the authors).

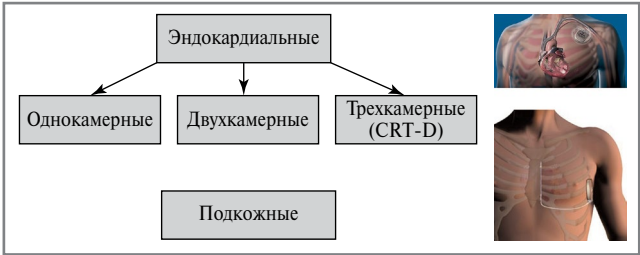


Рис. 3. Виды систем КВД, доступные для имплантации (рис. составлен авторским коллективом).

Fig. 3. Types of implantable cardioverter defibrillator systems available for implantation (figure compiled by the authors).

Коррекция митральной недостаточности у пациентов с ХСН

В настоящее время в связи с появлением новых возможностей интервенционного лечения растет интерес к коррекции митральной недостаточности у пациентов с ХСН. Процессы ремоделирования миокарда при ХСН приводят к развитию митральной недостаточности, которая имеет тенденцию к быстрому прогрессированию с развитием тяжелой степени митральной регургитации (МР), что нередко приводит к терминальной стадии СН, значительно снижая выживаемость пациентов [28]. Возможности вли-

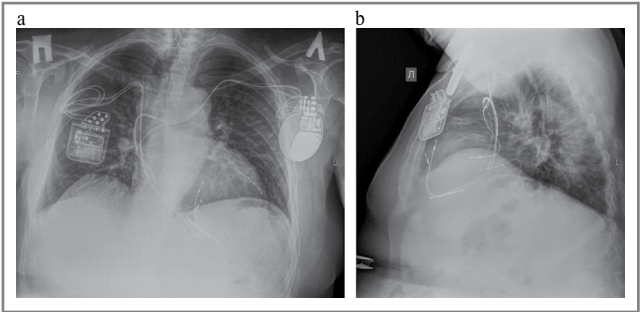


Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки у пациента с MCC-устройством и CRT-D (архив ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»).

Fig. 4. Chest X-ray of a patient with an CCM-device and CRT-D (Archive Chazov National Medical Research Center of Cardiology).

яния медикаментозной терапии на процессы обратного ремоделирования ограничены, поэтому восстановление функционирования митрального клапана (МК) хирургическими методами имеет первостепенное значение.

В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов в алгоритме лечения ХСН значимое место занимает лечение вторичной МР (ВМР) [8]. Чрескожная

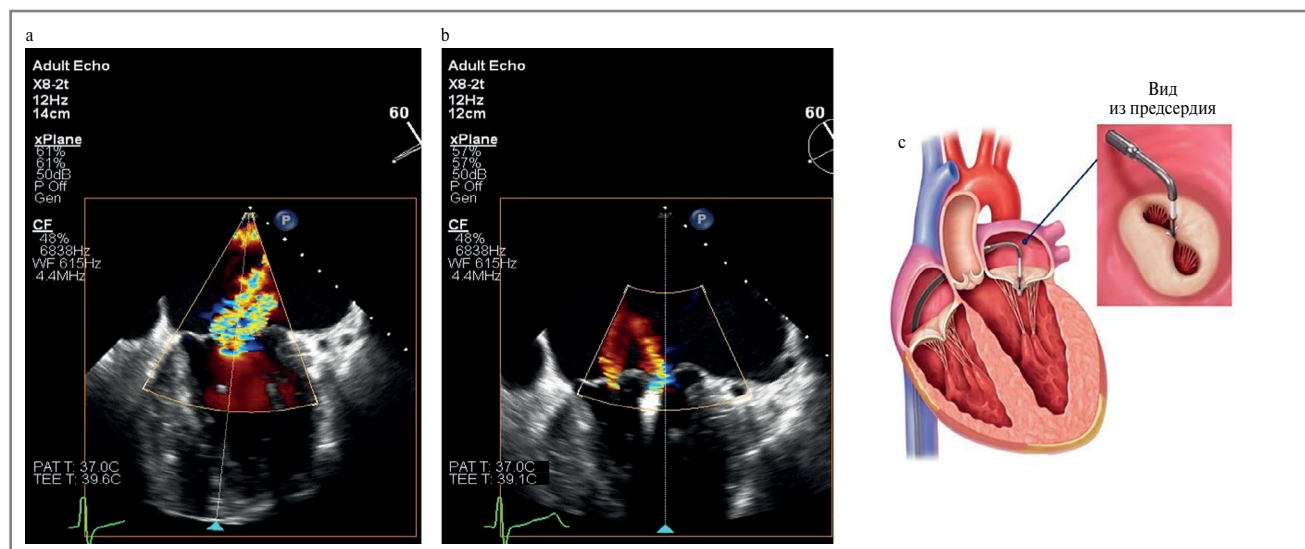


Рис. 5. Транскатетерная пластика митрального клапана «край-в-край»: а – митральная недостаточность 3–4-й степени; б – скорректированная митральная недостаточность (архив ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»); в – схематичное изображение наложения клипсы на створки МК.

Fig. 5. Transcatheter "edge-to-edge" mitral valve repair: a – mitral insufficiency of 3–4 degrees; b – corrected mitral insufficiency (archive of Chazov National Medical Research Center of Cardiology); c – schematic representation of the application of a clip on the mitral valve leaflets.

пластика МК «край-в-край» рекомендуется для снижения частоты госпитализаций по поводу СН у тщательно отобранных пациентов. При этом хирургическое лечение МК имеет более низкий класс рекомендаций, чем эндоваскулярное лечение.

Консенсус экспертов по лечению СН со сниженной ФВ ЛЖ выделяет лечение МР в одну из основных патофизиологических целей лечения ХСН [29]. В клинических исследованиях доказано прямое влияние степени МР на смерть от всех причин и частоту госпитализаций у пациентов с ХСН [30].

ВМР – изменение МК, связанное с дисфункцией ЛЖ [31]. Ведущим механизмом развития ВМР является патологическое ремоделирование миокарда с повышением давления в ЛЖ, перегрузкой объемом и дилатацией вследствие различных причин развития СН. Развивающаяся при ХСН диссинхрония миокарда также вносит существенный вклад в развитие МР [32].

Долгое время основными методами лечения МР являлись открытые хирургические методы (протезирование и пластика МК). Хирургическое лечение демонстрирует высокую эффективность в снижении степени МР, однако не может быть проведено большому числу пациентов с ХСН, особенно пожилого возраста и с коморбидными состояниями, в связи с высоким риском оперативного вмешательства [33]. Поэтому разработаны многочисленные транскатетерные методы коррекции МК [34]. В настоящее время широкое применения нашла пластика МК по методу «край-в-край». Технология основана на методе, разработанном О. Альфиери по хирургической коррекции митральной недостаточности путем наложения шва, соединяющего сегменты передней и задней створок с формированием двойного отверстия клапана [35].

В большинстве проведенных клинических исследований по транскатетерной коррекции МР использовано устройство MitraClip. Данное устройство захватывает и удерживает створки МК так, что приводит к прочному смыканию створок сердечного цикла. Имплантация МК может быть выполнена в стандартной рентген-операционной. Важной

составляющей проведения вмешательства является применение чреспищеводной эхокардиографии (рис. 5) [34].

Одной из первых работ, сравнивших транскатетерное вмешательство с хирургическим, стало исследование EVEREST-II. В нем принимали участие пациенты с первичной и вторичной МР. По результатам 5-летнего наблюдения различий в количестве летальных исходов в группах пациентов с имплантированными системами MitraClip и хирургической коррекцией не отмечено. По частоте госпитализаций и количеству случаев ухудшения степени МР после операции хирургическое лечение оказалось более эффективным, однако этой разницы не продемонстрировано среди пациентов с ВМР, которых насчитывалось всего 27% [36].

В последующих исследованиях изучались в основном пациенты с ВМР. Так, в исследовании MITRA-FR сравнивалась эффективность MitraClip с медикаментозной терапией у пациентов с ВМР и тяжелой систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ 15–40%) [37]. В течение наблюдения (12 мес) не получено значимых различий по частоте летальных исходов и госпитализаций по причине СН, в то время как количество случаев инсульта, необходимости в заместительной почечной терапии и кровотечений оказалось выше в группе с транскатетерным лечением.

Прямо противоположные результаты продемонстрированы в исследовании COAPT, в котором участвовали пациенты с тяжелой МР и ФВ ЛЖ 20–50%. Имплантация MitraClip привела к значимому снижению как частоты госпитализаций, так и смерти от всех причин по сравнению с медикаментозной терапией в 24-месячном наблюдении [38]. Противоречие в результатах исследований объясняется разными категориями пациентов (в MITRA-FR вошли пациенты с очень низкой ФВ ЛЖ), сроками наблюдения и тем фактом, что только в исследовании COAPT тщательно контролировалась оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) как критерий включения, что, конечно, в очередной раз подчеркивает важность оптимизации терапии перед принятием решения о применении любых интервенционных методов у пациентов с ХСН.

Результаты исследования СОАРТ легли в основу тезисов рекомендаций для проведения транскатетерной коррекции МК, которая в настоящее время показана с целью улучшения прогноза пациентов с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ 20–50%, конечно-диастолическим размером <70 мм и сердечным давлением в легочной артерии <70 мм рт. ст., у которых на фоне оптимальной терапии сохраняется тяжелая МР [8, 39].

В 2024 г. опубликовано 2 крупных исследования, касающихся коррекции МР. В исследовании MATTERHORN показано, что транскатетерная реконструкция МК у пациентов с ВМР по эффективности, оцениваемой по количеству летальных исходов и повторных госпитализаций в течение года, не уступала открытому хирургическому вмешательству ($p=0,32$), обладая при этом большей безопасностью [40]. В группе хирургического лечения (протезирование или пластика клапана) зарегистрировано значимо больше случаев кровотечений, повторных вмешательств и впервые возникшей фибрилляции предсердий (ФП) по сравнению с применением транскатетерной коррекции.

В рандомизированном исследовании RESHAPE-HF2, где приняли участие 505 пациентов с ВМР, показано, что транскатетерная реконструкция МК у пациентов с умеренной или тяжелой функциональной МР снижает частоту госпитализаций и смертность от сердечно-сосудистых причин в течение 24 мес наблюдения в сравнении с медикаментозной терапией ($p=0,002$) [41]. Также в этой работе получено положительное влияние транскатетерного вмешательства на качество жизни пациентов с ХСН.

В нашей стране применение системы MitraClip стало доступно для проведения вмешательств на МК с 2020 г. В настоящее время имплантировано уже более 450 устройств.

Нарушения ритма и ХСН

В настоящее время наиболее часто встречающимися нарушениями ритма сердца при ХСН являются ФП и желудочковая тахикардия (ЖТ).

Распространенность и прогностическое значение ФП варьируют в зависимости от типа ХСН: так, по данным крупного корейского регистра, опубликованного в 2018 г., при сохраненной ФВ ЛЖ данный вид аритмии встречался в 45,2% случаев, при ХСН с умеренно сниженной ФВ – в 39,8%, а при низкой ФВ ЛЖ – 28,9% [42, 43]. Согласно мировым трендам прогнозируется экспоненциальный рост встречаемости ФП среди пациентов >55 лет к 2060 г., который может достигнуть 17,9 млн случаев по сравнению с 8,8 млн в 2010 г. [44]. Во многом это может быть связано с появившейся за последние десятилетия возможностью диагностики бессимптомной субклинической формы аритмии при помощи носимых кардиомониторов и имплантируемых устройств. В исследовании E. Yang и соавт. встречаемость субклинической ФП при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) достигала 8,9% по сравнению с 4,1% у лиц без ХСН [45]. Своевременная диагностика ФП может способствовать снижению частоты сердечно-сосудистых событий при инициации наиболее раннего лечения аритмии и модификации факторов риска. В субанализе исследования EAST-AFNET4 продемонстрировано, что наиболее раннее лечение ФП (в течение 1 года после постановки диагноза) ассоциировалось со снижением частоты первичной конечной точки (ПКТ), включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, инсульт или госпитализацию по причине декомпенсации ХСН (относительный риск – ОР 0,74 [0,56–0,97]; $p=0,03$) вне зависимости от типа СН. Наряду с влиянием на клинический исход отмечался прирост ФВ ЛЖ на фоне тактики раннего контроля ритма [46].

Механизмы развития ФП при ХСНсФВ и ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) различны: при сохраненной ФВ ЛЖ ведущим фактором прогрессирования аритмии является хроническое системное воспаление, которое приводит к ремоделированию предсердий и желудочков одновременно [47]. Также большой вклад в формирование ФП оказывает увеличение эпикардального жира, являющегося источником провоспалительных маркеров, непосредственно влияющих на формирование фиброза предсердий [48].

ФП может приводить к развитию тахииндуцированной кардиомиопатии (ТИК) – потенциально обратимого состояния, возникающего ввиду ряда механизмов, ассоциированных с нерегулярным сердечным ритмом, отсутствием вклада систолы предсердий в гемодинамику, функциональной МР [48]. Повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) приводит к систолической дисфункции за счет увеличения давления в ЛЖ, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и начала ремоделирования. Также снижение сердечного выброса на фоне ФП способствует прогрессированию СН [49, 50]. Важной особенностью ТИК является обратное ремоделирование и улучшение ФВ ЛЖ на фоне восстановления и удержания синусового ритма. В документе Европейской ассоциации сердечного ритма предложены критерии, ассоциировавшиеся с восстановлением ФВ ЛЖ при интервенционном лечении ФП. К ним относились: I–II ФК NYHA, неишемическая этиология СН, персистирующее течение ФП, $QRS<120$ мс, отсутствие фиброза предсердий и желудочков по данным магнитно-резонансной томографии, индексированный показатель левого предсердия <50 мл/м², а также корреляционная связь развития нарушений сердечного ритма и СН [51].

Одним из ключевых методов лечения ХСН и ФП в настоящее время является назначение ОМТ СН [1, 8, 52]. Парадигма «борьбы» за синусовый ритм в настоящее время не вызывает сомнений ввиду непрерывно пополняющейся доказательной базы о благоприятном влиянии выбора тактики контроля ритма при ХСН. Во многом это стало возможным благодаря появлению интервенционных методов лечения ФП, а именно процедуры КА. В ранних исследованиях по сравнению тактик контроля ритма и частоты не продемонстрировано преимуществ восстановления синусового ритма, однако в таких работах, как AFFIRM, RACE и STAF, применялась исключительно антиаритмическая терапия (ААТ) [49, 52, 53]. «Негативизм» тактики контроля ритма ассоциирован с высокой частотой побочных эффектов амиодарона, отсутствием значимого влияния на снижение уровня смертности по сравнению с тактикой контроля ЧСС. Следует отметить, что выбор ААТ по-прежнему является крайне лимитированным при ХСН: единственным доступным для назначения препаратом у пациентов с ХСНнФВ является амиодарон, а соталол относится ко 2b классу рекомендаций [1, 8].

В исследовании CAMTAF, в которое включались пациенты с систолической дисфункцией и ФП, продемонстрировано статистически значимое улучшение ФВ ЛЖ ($40\pm12\%$ против $31\pm13\%$; $p=0,015$), качества жизни ($p=0,001$) и максимального потребления кислорода ($p=0,014$) на фоне проведения радиочастотной абляции (РЧА) по сравнению с тактикой контроля ЧСС [54].

Исследование CAMERA MRI посвящено оценке влияния РЧА ФП на параметры ФВ ЛЖ и клинического течения ХСН неишемической этиологии: получен статистически значимый прирост ФВ ЛЖ ($p<0,001$) в группе интервенционного лечения наряду с улучшением ФК NYHA ($p=0,001$) по сравнению с консервативным подходом [55].

Особенностью исследования ААТАС являлось сравнение РЧА у больных с персистирующей формой ФП, ФВ ЛЖ < 40%, имплантированными КВД/СРТ и назначением амиодарона. ПКТ являлся рецидив ФП, в качестве вторичных конечных точек оценивали смертность от всех причин и госпитализацию по причине декомпенсации ХСН. По результатам исследования отсутствие рецидивов ФП отмечалось у 70% пациентов в группе КА по сравнению с 34% в группе амиодарона ($p < 0,001$). Наряду с удержанием синусового ритма интервенционное лечение ассоциировалось со статистически значимым снижением частоты госпитализаций ($p < 0,001$) и смертности от всех причин ($p < 0,037$) [56].

Поистине судьбоносным явилось масштабное исследование CASTLE-AF, укрепившее позиции РЧА в лечении ФП при систолической дисфункции: 363 пациента с пароксизмальной или персистирующей формой ФП, систолической дисфункцией ЛЖ рандомизированы в группу РЧА ($n=179$) или медикаментозного лечения ($n=184$). Важно отметить, что в контрольной группе участвовали больные как с тактикой контроля ритма, так и при контроле ЧСС. Периоды наблюдения составили 38,7 мес в группе РЧА и 37 мес – в группе медикаментозного лечения. Катетерное лечение ФП способствовало статистически значимому снижению частоты развития ПКТ (смерть от всех причин, госпитализация по причине декомпенсации ХСН); $p=0,007$. Таким образом, подтверждено влияние КА ФП на прогноз пациентов с ХСН и систолической дисфункцией [57].

Наряду с ранее упомянутыми исследованиями в пользу интервенционного лечения ФП при ХСН выступили D. Packer и соавт., опубликовав результаты субанализа исследования CAVANA. Показано, что у пациентов с ФП и ХСН применение КА способствовало статистически значимому снижению смертности на 43% наряду с отсутствием рецидивов ФП и улучшением качества жизни [58].

В настоящее время парадигма лечения ФП у терминальных пациентов с ХСН также претерпела значимые изменения. В исследовании CASTLE-HTX сравнивали применение РЧА у больных с терминальной ХСН и медикаментозную терапию. ПКТ являлась совокупность смерти от всех причин, имплантации устройства вспомогательного кровообращения ЛЖ или экстренной трансплантации сердца. «Бремя» аритмии оценивали с помощью имплантированных устройств. Частота развития ПКТ наблюдалась у 8% ($n=8$) пациентов в группе КА по сравнению с 30% ($n=29$) в группе медикаментозного лечения ($p < 0,001$). При этом не выявлено разницы по частоте осложнений между группами [59]. В последующем опубликован субанализ исследования, в котором изучались исходные предикторы развития ПКТ, такие как ФВ ЛЖ < 30%, III–IV ФК, увеличенное «бремя» ФП. Оказалось, что пациенты высокого риска имели наибольший благоприятный эффект от процедуры КА с позиции конечных точек [60].

Подобные результаты интервенционного лечения ФП при ХСН не могли не отразиться на действующих регламентирующих документах по лечению состояний. Так, в клинических рекомендациях по лечению ХСН КА рекомендована как при пароксизмальной, так и при персистирующей форме ФП при наличии симптомов [1, 8]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации кардиологов по лечению ФП в случае подозрения на ТИК КА имеет наивысший класс рекомендаций, а в консенсусе Европейской ассоциации сердечного ритма по катетерной и хирургической абляции процедура может быть целесообразна все зависимости от предшествующего применения ААТ [61–63].

Электропорация является одним из наиболее перспективных направлений в катетерном лечении ФП. На се-

годняшний день в зарубежной литературе представлены единичные работы по оценке эффективности применения методики у пациентов с ФП и ХСН. В исследовании M. Turagam и соавт. свобода от предсердных аритмий в группах ХСНсФВ, ХСН с умеренно сниженной ФВ/ХСНнФВ составила 82,4 и 71,7% при пароксизмальной форме ФП, а также 64,2 и 64,9% – при персистирующей [64].

ЖТ является одной из причин ВСС у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [65]. До 50% смертей при ишемической кардиомиопатии (ИКМП) развивается в связи с жизнеугрожающими нарушениями ритма, такими как ЖТ и фибрилляция желудочков [66]. Имплантация КВД является краеугольным камнем профилактики ВСС у пациентов высокого риска, однако данный вид терапии не предотвращает рецидив аритмии, более того, может быть ассоциирован с повышенной смертностью и снижением качества жизни [67]. В соответствии с клиническими рекомендациями 1-й линией лечения ЖТ является назначение ААТ, а именно α -адреноблокаторов или амиодарона [1, 68].

Применение КА на сегодняшний день ассоциировано с высокой эффективностью у пациентов при ИКМП и устойчивой мономорфной ЖТ (рис. 6) [69].

В клинических рекомендациях по лечению ХСН успешно выполненная КА ЖТ может быть рассмотрена как альтернатива имплантации КВД, если выполнена в экспертном центре, у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ ишемической этиологии. Процедура показана больным в случае рецидивирующей, мономорфной, симптомной ЖТ, несмотря на продолжающуюся оптимальную терапию ХСН, в случае «электрического шторма» – при неэффективности амиодарона [1].

В метаанализ S. Virk и соавт. вошли наиболее релевантные исследования по изучению КА ЖТ при кардиомиопатии. Включались 1103 пациента, среди которых 92% имели ИКМП. По результатам метаанализа применение КА ассоциировалось со статистически значимым снижением рецидива ЖТ (ОР 0,62; 95% доверительный интервал 0,44–0,89; $p=0,009$), «электрического шторма» (ОР 0,72; 95% доверительный интервал 0,54–0,95; $p=0,02$). Не получено значимой разницы по влиянию на смертность ($p=0,71$) и частоту госпитализаций ($p=0,84$) [70].

В настоящее время активно изучается применение КА в ранние сроки до назначения ААТ. В исследовании PAUSE-SCD включались пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ и устойчивой мономорфной ЖТ с показаниями к имплантации КВД. Сравнивали проведение КА в ранние сроки до имплантации устройства и консервативное медикаментозное лечение. В качестве ПКТ изучалась совокупность рецидива ЖТ, госпитализации по причине сердечно-сосудистого события, смерти. РЧА выполнялась в среднем за 2 дня до имплантации устройства. По результатам 31 мес наблюдения в группе катетерного лечения частота развития ПКТ составила 49,3% против 65,5% в группе медикаментозного лечения ($p=0,04$). Проведение КА ассоциировалось со статистически значимым снижением частоты срабатываний КВД (10% против 24,6%; $p=0,03$) и антитахикардической стимуляции (16,2% против 32,8%; $p=0,03$) [71].

В исследовании K. Huang и соавт. оценивали эффективность и безопасность КА по сравнению с ААТ в момент первого «электрического шторма». КА выполнялась в течение 6 дней от развития жизнеугрожающего состояния. В группе интервенционного лечения выявлено статистически значимое снижение рецидива желудочковых аритмий (43% против 92%; $p=0,002$); «электрического шторма» (28% против 73%; $p < 0,001$); ПКТ, представленной смертью, трансплантацией сердца, рецидивом «электрического

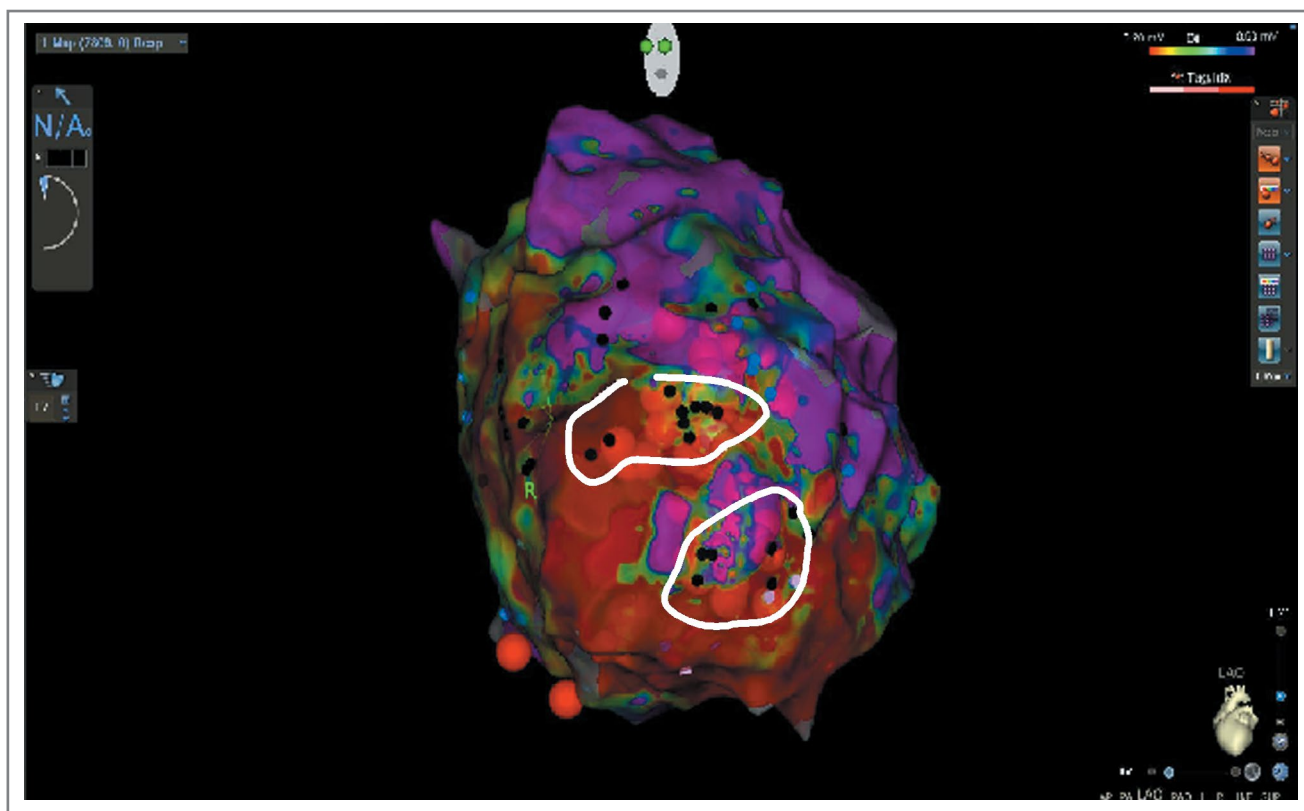


Рис. 6. Эффективная РЧА ЖТ у пациента с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН (архив ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»).

Fig. 6. Effective radiofrequency ablation of VT in a patient with post-infarction cardiosclerosis and CHF (archive of Chazov National Medical Research Center of Cardiology).

шторма» и госпитализации (47% против 89%; $p=0,002$) по сравнению с медикаментозной терапией. Также в группе КА отмечалось меньшее число ятрогенных осложнений (17% против 45%; $p<0,001$) и госпитализаций [72].

В исследовании VANISH-II также оценивали эффективность КА в качестве терапии 1-й линии у больных с ИКМП и гемодинамически значимой ЖТ. Включались 416 пациентов, которые последовательно рандомизированы на 2 группы. Всем больным ранее имплантирован КВД. По результатам медианы 4,3 года наблюдения развитие ПКТ (совокупность смерти от всех причин, рецидив устойчивой ЖТ, срабатывание КВД) наблюдалось у 50,7% (103/203) в группе КА против 60,6% (129/213) в группе медикаментозного лечения ($p=0,03$). Частота нефатальных нежелательных явлений также оказалась ниже в группе интервенционного лечения [73].

Таким образом, современные тренды лечения нарушений ритма сердца при ХСН основаны на интеграции интервенционных методик. Катетерные в настоящее время являются незаменимым подходом при лечении ФП и ЖТ у пациентов с систолической дисфункцией, демонстрируя неоспоримое благоприятное влияние на прогноз и качество жизни столь сложной категории больных.

Заключение

Участие сердечно-сосудистого хирурга становится неотъемлемой частью ведения пациентов с ХСН. Представленные вмешательства носят малоинвазивный характер, позволяя у значительного числа тяжелых и коморбидных пациентов с ХСН снизить риск осложнений при высокой эффективности коррекции состояний, влияющих на про-

грессирование заболевания. Сочетание ОМТ и увеличивающихся возможностей сердечно-сосудистой хирургии влияет на процессы ремоделирования миокарда и выживаемость пациентов. Применение современных интервенционных методов лечения при взаимодействии кардиолога и хирурга позволит улучшить прогноз пациентов с ХСН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ААТ – антиаритмическая терапия
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
ВМР – вторичная митральная регургитация
ВСС – внезапная сердечная смерть
ЖТ – желудочковая тахикардия
ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
КА – катетерная абляция
КВД – кардиовертер-дефибриллятор
ЛЖ – левый желудочек
МК – митральный клапан
МР – митральная регургитация
МСС – модуляция сердечной сократимости
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ОР – относительный риск
ПЖ – правый желудочек
ПК-КВД – подкожная система кардиовертера-дефибриллятора

ПКТ – первичная конечная точка
ПЭ – позиция электрода
РЧА – радиочастотная абляция
СН – сердечная недостаточность
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
ТИК – тахииндуцированная кардиомиопатия
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСН_нФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
ХСН_сФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162 [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. DOI:10.1056/NEJMoa1409077
3. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91(2):169-74. DOI:10.1016/s0002-9149(02)03104-1
4. Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJ. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med*. 2014;275(2):134-43. DOI:10.1111/joim.12141
5. Simko F, Bada V, Simková M, et al. The significance of aldosterone in chronic heart failure: the RALES study. *Vnitr Lek*. 2002;48(8):767-72. DOI:10.1093/eurheartj/16.suppl_n.107
6. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665-75. DOI:10.1002/ehf.1432
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-49. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
9. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.022
10. Viola F, Del Corso G, De Paulis R, et al. GPU accelerated digital twins of the human heart open new routes for cardiovascular research. *Sci Rep*. 2023;13:8230. DOI:10.1038/s41598-023-34098-8
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38. DOI:10.1056/NEJMoa0906431
12. 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5159 [2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5159 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5159
13. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405. DOI:10.1056/NEJMoa1306687
14. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9):1103-13. DOI:10.1002/ehf.1374
15. Fastner C, Yucel G, Rudic B, et al. Cardiac Contractility Modulation in Patients with Ischemic versus Non-ischemic Cardiomyopathy: Results from the MAINTAINED Observational Study. *Int J Cardiol*. 2021;342:49-55. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.07.048
16. Wiegand P, Chan R, Jost C, et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(4):e006512. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
17. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011;161:329-37.e2. DOI:10.1016/j.ahj.2010.10.025
18. Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., и др. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса: метаанализ данных российских клинических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(3):105-15 [Safiullina AA, Uskach TM, Sapelnikov OV, et al. Cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of Russian clinical trials. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(3):105-15 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4191
19. Santangeli P, Rame JE, Birati EY, Marchlinski FE. Management of Ventricular Arrhythmias in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1842-60. DOI:10.1016/j.jacc.2017.01.047
20. Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):6-14. DOI:10.1016/j.hlc.2018.08.026
21. Bokhari F, Newman D, Greene M, et al. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone: eleven-year follow-up of a subset of patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation*. 2004;110(2):112-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000134957.51747.6E
22. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83. DOI:10.1056/NEJMoa013474
23. Wasiak M, Tajstra M, Kosior D, Gąsior M. An implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention in non-ischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2023;30(1):117-24. DOI:10.5603/CJ.a2021.0041

24. Dijkshoorn LA, Smeding L, Peppinkhuizen S, et al. Fifteen years of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator therapy: Where do we stand, and what will the future hold? *Heart Rhythm*. 2025;22(1):150-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2024.06.028
25. Аманатова В.А., Ускач Т.М., Гришин И.Р., и др. Вопросы безопасности подкожных систем кардиовертера-дефибриллятора: все ли так просто и однозначно? *Вестник аритмологии*. 2024;31(117):33-40 [Amanatova VA, Uskach TM, Grishin IR, et al. Safety issues of subcutaneous cardioverter-defibrillator systems. Is everything so simple and definitely? *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3):33-40 (in Russian)]. DOI:10.35336/VA-1357
26. Кулешова М.В., Ускач Т.М., Сапельников О.В. Внезапная сердечная смерть и декомпенсация сердечной недостаточности: как можно снизить риски. *Терапевтический архив*. 2025;97(1):80-5 [Kuleshova MV, Uskach TM, Sapelnikov OV. Sudden cardiac death and decompensation of heart failure: how to reduce the risks. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(1):80-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.01.203031
27. Аманатова В.А., Ускач Т.М., Гришин И.Р., и др. Комплексный подход к лечению хронической сердечной недостаточности: имплантация подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора и модулятора сердечной сократимости. Клинический случай. *Вестник аритмологии*. 2024;31(4):75-81 [Amanatova VA, Uskach TM, Grishin IR, et al. Multipurpose approach to the treatment of chronic heart failure: implantation of system subcutaneous cardioverter-defibrillator and cardiac contractility modulation device. A case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(4):75-81 (in Russian)]. DOI:10.35336/VA-1365
28. Белов Ю.В., Чарчан Э.Р., Салагаев Г.И. Функциональная митральная недостаточность у больных с аортальными пороками сердца: современное состояние проблемы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(1):69-75 [Belov YuV, Charchian ER, Salagaev GI. Functional mitral regurgitation in aortic valve disease patients: state of the art. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2016;9(1):69 75 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio20169169-75
29. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(15):1444-88. DOI:10.1016/j.jacc.2023.12.024
30. Pagnesi M, Adamo M, Sama IE, et al. Impact of mitral regurgitation in patients with worsening heart failure: insights from BIOSAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1750-8. DOI:10.1002/ehf.2276
31. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, et al. Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart*. 2020;106(10):716-23. DOI:10.1136/heartjnl-2019-316238
32. Silbiger JJ. Mechanistic insights into ischemic mitral regurgitation: echocardiographic and surgical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(7):707-19. DOI:10.1016/j.echo.2011.04.001
33. Zoghbi WA, Levine RA, Flachskampf F, et al. Atrial functional mitral regurgitation. JACC: cardiovascular imaging expert panel viewpoint. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(11):1870-82. DOI:10.1016/j.jcmg.2022.08.016
34. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Акчурин Р.С. Транскатетерные методы лечения патологии митрального клапана: современное состояние проблемы. Часть 1. *Кардиологический вестник*. 2020;15(1):4-11 [Imaev TE, Komlev AE, Kuchin IV, Akchurin RS. Transcatheter methods of treatment of mitral valve pathology: current state of the problem. *Kardiologicheskii vestnik*. 2020;15(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.36396/MS.2020.16.1.001
35. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 1998;13(3):240-6. DOI:10.1016/s1010-7940(98)00014-1
36. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;365(2):189. DOI:10.1056/NEJMoa1009355
37. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur Open J Heart Fail*. 2019;21(12):1619-27. DOI:10.1002/ehf.1616
38. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-18. DOI:10.1056/NEJMoa1806640.
39. Голухова Е.З., Скопин И.И., Латышев М.С., Сливнева И.В. Интервенционная реконструкция митрального клапана «край-в-край». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(1):9-23 [Golukhova EZ, Skopin II, Latyshev MS, Slivneva IV. Percutaneous mitral edge-to-edge repair. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(1):9-23 (in Russian)]. DOI:10.21688/1681-3472-2022-1-9-23
40. Baldus S, Doenst T, Pfister R, et al. Transcatheter repair versus mitral-valve surgery for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1787-98. DOI:10.1056/NEJMoa2408739
41. Anker SD, Friede T, von Bardeleben RS, et al. Transcatheter valve repair in heart failure with moderate to severe mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1799-809. DOI:10.1056/NEJMoa2314328
42. Mundisugih J, Franke KB, Tully PJ, et al. Prevalence and Prognostic Implication of Atrial Fibrillation in Heart Failure Subtypes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2023;32(6):666-77. DOI:10.1016/j.hlc.2023.02.009
43. Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas Ó, et al. RICA investigators group. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol*. 2018;255:124-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.07.101
44. Newman JD, O'Meara E, Böhm M, et al. Implications of Atrial Fibrillation for Guideline-Directed Therapy in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(9):932-50. DOI:10.1016/j.jacc.2023.12.033
45. Yang E, Heckbert SR, Ding J, et al. Prevalence of Subclinical Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):492-504. DOI:10.1016/j.jchf.2023.09.023
46. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*. 2021;144(11):845-58. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323
47. Kim D, Yu HT, Kwon OS, et al. Effect of epicardial fat volume on outcomes after left atrial posterior wall isolation in addition to pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1005760. DOI:10.3389/fcvm.2022.1005760
48. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, et al. Macrophages in Heart Failure with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. *Trends Mol Med*. 2019;25(4):328-40. DOI:10.1016/j.molmed.2019.01.002
49. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33. DOI:10.1056/NEJMoa021328
50. Терещенко С.Н., Ускач Т.М. Стратегии лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1545-50 [Tereshchenko SN, Uskach TM. Treatment strategies for patients with atrial fibrillation and chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1545-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201205
51. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, et al. RATE Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RATE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J*. 2005;149(6):1106-11. DOI:10.1016/j.ahj.2004.11.030
52. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063
53. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-73. DOI:10.1056/NEJMoa1001337
54. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):31-8. DOI:10.1161/CIRCEP.113.000806
55. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1949-61. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.041

56. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406
57. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. DOI:10.1056/NEJMoa1707855
58. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. CABANA Investigators. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation*. 2021;143(14):1377-90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991
59. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. CASTLE HTx Investigators. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;389(15):1380-9. DOI:10.1056/NEJMoa2306037
60. Moersdorf M, Tijssen JGP, Marrouche NF, et al. CASTLE HTx Investigators. Prognosis of patients in end-stage heart failure with atrial fibrillation treated with ablation: Insights from CASTLE-HTx. *Heart Rhythm*. 2024;21(7):1008-15. DOI:10.1016/j.hrthm.2024.04.013
61. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314. DOI:10.1093/eurheartj/ehae176
62. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-156. DOI:10.1161/CIR.0000000000001193
63. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024;26(4):euae043. DOI:10.1093/europace/euae043
64. Turagam M, Neuzil P, Schmidt B., et al. Safety and Effectiveness of Pulsed Field Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol EP*. 2024;7(2):1675-86. DOI:10.1016/j.jacep.2024.05.002
65. Polovina M, Tschöpe C, Rosano G, et al. Incidence, risk assessment and prevention of sudden cardiac death in cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(12):2144-63. DOI:10.1002/ehf.3076
66. Amoni M, Dries E, Ingelaere S, Vermoortele D, et al. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy-New Avenues for Mechanism-Guided Treatment. *Cells*. 2021;10(10):2629. DOI:10.3390/cells10102629
67. Kahle AK, Jungen C, Alken FA, et al. Management of ventricular tachycardia in patients with ischaemic cardiomyopathy: contemporary armamentarium. 2022;24(4):538-51. DOI:10.1093/europace/euab274
68. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуций Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600
69. Stevenson WG, Richardson TD, Kanagasundram AN, et al. State of the Art: Mapping Strategies to Guide Ablation in Ischemic Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10(12):2744-61. DOI:10.1016/j.jacep.2024.09.016
70. Virk SA, Kumar S. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Structural Heart Disease: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(2):255-7. DOI:10.1016/j.jacep.2022.09.002
71. Tung R, Xue Y, Chen M, et al. PAUSE-SCD Investigators. First-Line Catheter Ablation of Monomorphic Ventricular Tachycardia in Cardiomyopathy Concurrent With Defibrillator Implantation: The PAUSE-SCD Randomized Trial. *Circulation*. 2022;145(25):1839-49. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060039
72. Sapp JL, Tang ASL, Parkash R, et al. VANISH2 Study Team. Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med*. 2025;392(8):737-47. DOI:10.1056/NEJMoa2409501
73. Huang K, Bennett RG, Campbell T, et al. Early Catheter Ablation Versus Initial Medical Therapy for Ventricular Tachycardia Storm. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(12):e011129. DOI:10.1161/CIRCEP.122.011129

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Фенотипические кластеры ожирения: гендерные, клиничко-лабораторные и генетические особенности

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина[✉], М.К. Васильченко, К.К. Осадчий, М.О. Пилипенко, В.А. Антоненко, Л.Б. Мансимова, Ю.Н. Родионова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выделить фенотипические кластеры пациентов с различными вариантами ожирения и изучить их гендерные, клиничко-лабораторные и генетические характеристики.

Материалы и методы. В кросс-секционное исследование включены 100 пациентов (47 мужчин и 53 женщины, медиана возраста 58,5 [50; 69] лет). Всем пациентам выполнена компьютерная томография грудной клетки и забрюшинного пространства с расчетом объемов перикардиальной, периваскулярной жировой ткани и толщины паранефральной жировой ткани. У всех пациентов выделены аллели и генотипы полиморфизмов rs1801282 гена рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARG), rs5186 гена рецептора 1-го типа ангиотензина 2 (AGTR1), rs699947 гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A). Кластерный анализ выполнен на языке программирования Python версии 3.11. с использованием алгоритма k-средних. Силуэтная мера связывания 0,2.

Результаты. Кластер 1 (n=36) состоял из лиц среднего возраста (мужчины – 38,9%) с артериальной гипертензией (АГ) – 100%, комбинированным ожирением [общее ожирение (ОО) – 61%, абдоминальное ожирение (АО) – 100%, эктопическое ожирение – 80,5%] и дислипидемией (77,8%). Кластер 2 (n=14) представлен преимущественно пожилыми людьми (мужчины – 71,4%) с АГ (100%), комбинированным ожирением (ОО – 92,8%, АО – 85,7%, эктопическое ожирение – 100%), высокой частотой дислипидемии (92,8%) и поражения органов-мишеней. Кластер 3 (n=21) состоял из преимущественно пожилых пациентов (мужчины – 23,8%) с АГ (90,1%), АО (80,9%), без ОО (0%) и паранефрального ожирения (0%). Кластер 4 (n=29) представлен преимущественно молодыми мужчинами без АГ (0%) с изолированным АО (72,4%). Самая высокая распространенность рисков аллелей исследуемых полиморфизмов выявлена в кластере 2 (25, 32,1, 64,3%). В наиболее благоприятном кластере 4 частота рисков аллелей низкая: 10,3, 20,7 и 43,1% по сравнению с кластером 2.

Заключение. Выделено 4 кластера пациентов с ожирением, из которых кластер 2 отличался наиболее тяжелыми, а кластер 4 – наиболее благоприятными метаболическими и генетическими характеристиками.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, эктопическое ожирение, фенотипирование, кластеры ожирения, генетика, полиморфизмы

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Васильченко М.К., Осадчий К.К., Пилипенко М.О., Антоненко В.А., Мансимова Л.Б., Родионова Ю.Н. Фенотипические кластеры ожирения: гендерные, клиничко-лабораторные и генетические особенности. Терапевтический архив. 2025;97(9):773–780. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203369

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Ожирение – один из основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний. Более того, результаты последних эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что количество лиц с ожирением продолжает неуклонно расти [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2024 г., избыточную массу тела (ИЗМТ) имеют 2,5 млрд взрослых людей старше 18 лет, из них 890 млн человек страдают ожирением [2].

Как и большинство хронических заболеваний, ожирение отличается полиэтиологичностью, многофакторностью патогенеза и многогранностью клинических проявлений. В связи с этим глобальный тренд современной медицины – фенотип-ориентированный подход, описывающий заболевания с точки зрения совокупности их свойств и признаков, сложившихся в процессе индивидуального развития. В настоящее время описаны и внедрены в практику фенотипы таких заболеваний, как артериаль-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Брагина Анна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: anna.bragina@mail.ru

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Васильченко Мария Кирилловна – ассистент каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Осадчий Константин Константинович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Пилипенко Мирослава Олеговна – студентка

Антоненко Виктория Александровна – студентка

Мансимова Ламия Бахади́р кызы – студентка

Родионова Юлия Нурисламовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

[✉]**Anna E. Bragina.** E-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Maria K. Vasilchenko. ORCID: 0000-0002-4831-7977

Konstantin K. Osadchiy. ORCID: 0000-0001-8202-4492

Miroslava O. Pilipenko. ORCID: 0009-0007-7862-8366

Viktoriia A. Antonenko. ORCID: 0009-0007-7120-5301

Lamiya B. Mansimova. ORCID: 0009-0003-4614-1626

Yulia N. Rodionova. ORCID: 0000-0003-3461-6703

Phenotypic clusters of obesity: gender, clinical, laboratory and genetic characteristics

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina[✉], Maria K. Vasilchenko, Konstantin K. Osadchiy, Miroslava O. Pilipenko, Viktoriia A. Antonenko, Lamiya B. Mansimova, Yulia N. Rodionova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To identify phenotypic clusters of patients with various types of obesity and to study their gender, clinical, laboratory and genetic characteristics.

Materials and methods. 100 patients (47 men and 53 women, median age 58.5 [50; 69] years) were included in the cross-sectional study. All patients underwent chest and retroperitoneal space computed tomography with the calculation of pericardial, perivascular adipose tissue volumes and the thickness of perirenal fat. Alleles and genotypes of the peroxisome proliferator activated receptor gamma (*PPARG*) rs1801282 polymorphism, angiotensin II receptor type 1 (*AGTR1*) rs5186 polymorphism, and vascular endothelial growth factor A (*VEGF-A*) rs699947 polymorphism were identified in all patients. Cluster analysis was performed with python version 3.11. using the k-means algorithm. Silhouette value 0.2.

Results. Cluster 1 ($n=36$) consisted of middle-aged patients (men – 38.9%) with hypertension (HTN) – 100%, combined obesity [general obesity (GO) – 61%, abdominal obesity (AO) – 100%, ectopic obesity – 80.5%] and dyslipidaemia (77.8%). Cluster 2 included 14 patients: elderly (77.8%) men (71.4%) with HTN (100%), combined obesity (GO – 92.8%, AO – 85.7%, ectopic obesity – 100%), high incidence of dyslipidaemia (92.8%) and target organ damage. Cluster 3 consisted of 21 patients, mostly elderly (87.5%) women (76.2%) with HTN (90.1%), AO (80.9%), without GO (0%) and perirenal obesity (0%). Cluster 4 consisted of 29 patients, mostly young men without HTN (0%) with isolated AO (72.4%). The highest prevalence of risky alleles of the studied polymorphisms was found in cluster 2 (25, 32.1, 64.3%). The frequency of risky alleles was low 10.3, 20.7 and 43.1% in the most metabolically favourable cluster 4 compared to cluster 2.

Conclusion. We identified 4 clusters of obese patients in our study. Among them, the most unfavorable from a metabolic and genetic point of view was cluster 2, and the most favourable was cluster 4.

Keywords: abdominal obesity, ectopic obesity, phenotyping, obesity clusters, genetics, polymorphisms

For citation: Podzolkov VI, Bragina AE, Vasilchenko MK, Osadchiy KK, Pilipenko MO, Antonenko VA, Mansimova LB, Rodionova YuN. Phenotypic clusters of obesity: gender, clinical, laboratory and genetic characteristics. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(9):773–780. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203369

ная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, и ряда других хронических неинфекционных заболеваний [3–6].

Ожирение характеризуется гетерогенностью как в метаболическом плане, так и в связи с особенностью распределения жировой ткани, наличием висцеральных и эктопических жировых депо, которые играют важную роль в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Формируется понимание того, что индекс массы тела (ИМТ) не отражает кардиометаболического риска пациента без учета фенотипа ожирения [5].

Попытки выделения различных фенотипов ожирения предпринимались и ранее. Тем не менее единые подходы в их определении отсутствуют. Наиболее широко обсуждают 4 фенотипа – метаболически здоровое ожирение (МЗО), метаболически нездоровое ожирение, метаболически здоровый при нормальной массе тела и метаболически нездоровый при нормальной массе тела [7], использующие ИМТ как критерий наличия ожирения. Особый интерес представляет фенотип МЗО, поскольку он ярко демонстрирует рассогласование показателя ИМТ с метаболическим статусом. Основная критика этого фенотипа базируется на результатах проспективных наблюдений. В 2013 г. С. Kramer и соавт. опубликовали метаанализ, включивший 8 исследований и 61 386 пациентов, который показал, что в долгосрочной перспективе (≥ 10 лет) люди с МЗО подвержены более высокому риску неблагоприятных исходов, связанных со всеми причинами, по сравнению с лицами с нормальной массой тела [8]. Трансформация МЗО в метаболически нездоровое ожирение также продемонстрирована в ходе проспективного 30-летнего наблюдения 90 257 женщин в исследовании N. Eckel и соавт. [9]. Исходя из этого высказывается мнение, что МЗО может быть начальной стадией развития ожирения [10].

Исследований, посвященных выделению фенотипов ожирения с учетом эктопических жировых депо, крайне

мало. В исследовании А.В. Отт и Г.А. Чумаковой (2018 г.) сопоставлены пациенты с АГ с эпикардиальным ожирением и без него. Авторы выявили связь эпикардиального ожирения с дислипидемией и мультифокальным субклиническим атеросклерозом, что еще раз подчеркивает вклад эктопических депо в формирование кардиометаболических нарушений [11].

Существенный вклад в формирование гетерогенности ожирения принадлежит генетическому полиморфизму. В Полногеномном поиске ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS) идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) как минимум 22 генов, которые имеют связь с распределением жировой ткани [12–16].

Цель исследования – выделение фенотипических кластеров пациентов с различными вариантами ожирения и изучение их гендерных, клинико-лабораторных и генетических характеристик.

Материалы и методы

В кросс-секционное исследование включены 100 пациентов (47 мужчин и 53 женщины, медиана возраста 58,5 [50; 69] лет), обследованных в Университетской клинической больнице №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета от 08.12.2022 (протокол №25-22).

Критерии не включения: симптоматическая АГ, клапанные пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, воспалительные заболевания любой этиологии, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания.

У всех пациентов проведен сбор жалоб и анамнеза, оценены анамнестические данные – наличие сопутствующих заболеваний, статус курения, измерены антропометрические показатели: рост, масса тела, окружность талии (ОТ). ИМТ рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Наличие ИзМТ, общего (ОО) и абдоминального ожирения (АО), степени ожирения определяли в соответствии с междисциплинарными клиническими рекомендациями «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний», 2021 г. [17]. Наличие ОО определяли при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$; АО диагностировали при $\text{ОТ} > 94 \text{ см}$ у мужчин и $> 80 \text{ см}$ у женщин [17].

Биохимическое исследование крови, включающее оценку показателей липидного спектра, уровня гликемии, проводили по стандартным методикам.

Исследуемым пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию грудной клетки и брюшинного пространства в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с пиковым напряжением на трубке 120 кВ и автоматическим выбором силы тока в диапазоне от 100 до 500 мА, с толщиной среза 1 мм [18, 19].

Объемы перикардиальной (ПКЖТ) и периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) определяли полуавтоматическим методом на единственном срезе на уровне переднего отрезка пятого межреберья. Для оценки количества ПКЖТ и ПВЖТ в программном модуле Tissue Composition Module проводили локализацию зон интереса путем оконтурирования изображений жировой ткани вокруг сердца и грудной аорты. Толщину паранефральной жировой ткани (ПНЖТ), состоящей из пара- и периренальной жировой клетчатки, определяли на одном срезе на уровне левой почечной вены с использованием специализированного программного обеспечения QCT Pro Tissue Composition Module (Mindways Software, США) после калибровки томографа по специальному фантому [18, 19]. Объем ПКЖТ $\geq 3,2 \text{ см}^3$ и объем ПВЖТ $\geq 0,4 \text{ см}^3$ считали критериями перикардиального и периваскулярного ожирения, толщину ПНЖТ $\geq 1,91 \text{ см}$ – критерием паранефрального ожирения [20–24].

Из общей выборки выделены 100 пациентов, подписавших согласие на генетическое исследование, которым идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров rs1801282 гена рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARG), rs5186 гена рецептора 1-го типа ангиотензина 2 (AGTR1), rs699947 гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови, с использованием аллель-специфичных TagMan-зондов на оборудовании Real-time CFX96C1000 Touch, Bio-Rad. Для выделения ДНК из анализируемого материала использовали комплект реагентов «ДНК-Экстран-1» (ООО НПФ «Синтол»).

В результате для полиморфного маркера rs1801282 гена PPARG идентифицированы аллели С и G, генотипы C/C, C/G, G/G; для полиморфного маркера rs5186 гена AGTR1 – аллели А и С, генотипы A/A, A/C, C/C; для полиморфного маркера rs699947 гена VEGF-A – аллели А и С, генотипы A/A, A/C, C/C.

Результаты обрабатывали с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 27. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). При межгруппо-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of all patients in the study

Показатель	Значение
Пол: муж/жен, абс.	47/53
Возраст, лет	58,5 [50; 69]
ИМТ, кг/м ²	28,74 [24,84; 32,49]
ИзМТ (ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$), абс.	32
Ожирение (ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$), абс.	43
Степень ожирения I/II/III, абс.	72/26/2
Курение, да/нет, абс.	23/77
АГ, абс.	69
Дислипидемия, абс.	66
ПКЖТ, см ³	2,95 [2,00; 3,87]
ПВЖТ, см ³	0,35 [0,20; 0,40]
ПНЖТ, см	1,35 [0,63; 2,21]

вом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела–Уоллиса, при внутригрупповом сравнении 2 независимых выборок – непараметрический U-критерий Манна–Уитни, при сравнении качественных характеристик – критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимым считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Кластерный анализ выполнен на языке программирования Python версии 3.11 с использованием библиотек Pandas, Numpy и Scikit-learn. Для кластерного анализа использовали алгоритм k-средних, качество разделения кластеров оценивали на основании значения силуэтной меры связывания.

Для выявления всех возможных связей между частотами различных генотипов и фенотипов ожирения проведен статистический анализ. Частоты аллелей (%) рассчитывали на основании подсчета генов и генотипов. Частоты полиморфизмов генов сопоставляли с распространенностью генотипов и аллелей, полученных из открытой базы данных 1000 Genomes Browsers (A Deep Catalog of Human Genetic Variation) [25]. Частоты каждого ОНП сравнивали с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга.

Результаты

В кластерный анализ включены 100 пациентов. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в **табл. 1**.

На основании кластерного анализа, выполненного методом k-средних с использованием клинико-анамнестических, антропометрических и функциональных характеристик, выделено 4 фенотипические группы, характеристика которых представлена в **табл. 2** в виде тепловой карты.

Кластер 1 ($n=36$) состоял из пациентов как женского (61,1%), так и мужского (38,9%) пола. Доля пациентов младше 60 лет составила 48,4%, старше – 51,6%; медиана возраста – 61 [55; 65] лет. Дислипидемия наблюдалась у 77,8% пациентов. Частота ОО в кластере 1 составила 61% (медиана ИМТ – 30,9 [27,5; 32,9] кг/м²), тем не менее все исследуемые, вошедшие в данный кластер, имели АО, кроме того, среди них наблюдалась высокая частота эктопического ожирения

Таблица 2. Тепловая карта результатов кластерного анализа пациентов с различными фенотипами ожирения
Table 2. Clustered heat map of patients with various phenotypes of obesity

	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
Абс.	36	14	21	29
Муж, %	38,9	71,4	23,8	62,1
Жен, %	61,1	28,6	76,2	37,9
Возраст >60 лет, %	51,6	77,8	87,5	4,2
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²), %	61	92,8	0	27,6
Курение, %	22,2	57,1	33	0
Дислипидемия, %	77,8	92,8	76	31
АО, %	100	85,7	80,9	72,4
ЭО, %	80,5	100	62	35,5
ПКО, %	54,8	100	37,5	8,3
ПВО, %	45,2	88,9	62,5	16,7
ПНО, %	35,5	66,7	0	20,8
АГ, %	100	100	90,1	0
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , %	9,7	44,4	25	0

(ЭО) – 80,5%. Варианты ЭО в кластере 1 представлены: перикардальное ожирение (ПКО) – в 54,8%, периваскулярное ожирение (ПВО) – в 45,2%, паранефральное ожирение (ПНО) – в 35,5% случаев. Все пациенты в этом кластере имели АГ, при этом снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² отмечено лишь у 9,7% пациентов (медиана СКФ – 76 [66; 83] мл/мин/1,73 м²).

Кластер 2 (*n*=14) состоял в большей степени из лиц мужского пола (71,4%) старше 60 лет (77,8%); медиана возраста – 68 [60; 71] год. Характеризовался высокой частотой дислипидемии (92,8%), ОО (92,8%) – медиана ИМТ 34,1 [30,7; 37,1] кг/м² – и АО (85,7%). Все пациенты имели ЭО, а именно ПКО – 100%, ПВО – 88,9%, ПНО – 66,7%. У всех пациентов в кластере 2 диагностировали АГ, а также наблюдали достоверно более высокую частоту снижения СКФ<60 мл/мин/1,73 м² – 44,4% (медиана СКФ – 68 [57; 73] мл/мин/1,73 м²).

Кластер 3 (*n*=21) состоял из пациентов преимущественно женского пола (76,2%) старше 60 лет (87,5%); медиана возраста – 70 [67; 72] года. Дислипидемия наблюдалась у 76%. В этом кластере нет пациентов с ОО (медиана ИМТ – 23,6 [20,4; 24,4] кг/м²), однако наблюдалась высокая частота АО (81,3%) и ЭО (68,8%). Среди вариантов фенотипов ЭО ПКО составило 37,5%, ПВО – 62,5%. Следует отметить, что в кластере 3 нет пациентов с ПНО. Также наблюдали высокую распространенность АГ (90,1%), СКФ<60 мл/мин/1,73 м² снижалась у 25% пациентов (медиана СКФ – 71 [60,75; 82] мл/мин/1,73 м²).

Кластер 4 (*n*=29) представлен пациентами среднего возраста (возраст >60 лет – 4,2%; медиана возраста – 47 [39; 52] года), преимущественно мужского пола (62,5%), которые имели низкую частоту ОО (27,6%) – медиана ИМТ 26,3 [24,3; 28,5] кг/м². Такие пациенты имели преимущественно АО (75%), только 1/3 исследуемых – ЭО (35,5%). Наблюдалась низкая частота вариантов ЭО по сравнению с другими кластерами: ПКО – 8,3%, ПВО – 16,7%, ПНО – 20,8%. Кроме того, пациенты в этом кластере не имели АГ, СКФ не снижена <60 мл/мин/1,73 м² (медиана СКФ – 84 [71,5; 95,25] мл/мин/1,73 м²), регистрировалась наиболее низкая частота дислипидемии (31%).

Мы изучили распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов во всех кластерах (табл. 3).

Распределение генотипов ОНП rs1801282 гена *PPARG* статистически значимо ($\chi^2=20,6$; $p=0,002$) различалось в исследуемых кластерах. Наиболее часто гетерозиготный генотип C/G (35,7%), содержащий рискованный аллель G, а также гомозиготный генотип G/G (7,2%), встречался в кластере 2, который характеризовался самой высокой метаболической активностью, имел 100% частоту ЭО и АГ, а также высокую частоту ОО и АО по сравнению с другими кластерами. Кроме того, гомозиготный генотип G/G встречался в кластере 3 (4,7%), который состоял преимущественно из женщин пожилого возраста, имеющих АО и АГ. Разница в распределении аллелей полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* не достигла статистической значимости, однако обращает на себя внимание, что частота рискованного аллеля G самая высокая в кластере 2 (25%) по сравнению с другими кластерами.

Статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов в зависимости от принадлежности к кластеру обнаружены в отношении полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* ($\chi^2=66,6$; $p<0,0001$ для генотипов, $\chi^2=27,2$; $p<0,0001$ для аллелей). Гетерозиготный генотип A/C, содержащий рискованный аллель C, наиболее часто встречался в кластерах 1 и 2 (50 и 35,7% соответственно) по сравнению с кластерами 3 и 4 (9,5 и 20,7% соответственно). Общее распределение рискованного аллеля C в изучаемых кластерах также характеризовалось высокой частотой в кластерах 1 и 2 (30,6 и 32,1% соответственно) по сравнению с кластерами 3 и 4 (4,8 и 20,7% соответственно).

В отношении полиморфного маркера rs699947 гена *VEGF-A* также получены статистически значимые различия в частоте генотипов и аллелей в зависимости от принадлежности к кластеру ($\chi^2=42,04$; $p<0,0001$ для генотипов, $\chi^2=12,94$; $p<0,007$ для аллелей). Мутантным аллелем этого полиморфного маркера считается аллель C. В нашем исследовании наибольшая частота гомозиготного аллеля C/C и рискованного аллеля C отмечена в кластере 2 (42,9 и 64,3% соответственно).

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов в исследуемых кластерах
Table 3. Frequency of alleles and genotypes of the studied polymorphisms in patients in clusters

Ген, полиморфизм			Кластер 1 (n=36)	Кластер 2 (n=14)	Кластер 3 (n=21)	Кластер 4 (n=29)	χ^2	<i>p</i>
PPARG rs1801282	Генотипы, %	C/C	66,7	57,1	66,7	79,3	20,6	0,002
		C/G	33,3	35,7	28,6	20,7		
		G/G	0	7,2	4,7	0		
	Аллели, %	C	83,3	75	80,9	89,7	7,85	0,05
		G	16,7	25	19,1	10,3		
	PXB, p		0,04	0,61	0,64	0,27		
AGTR1 rs5186	Генотипы, %	A/A	44,4	50	90,5	69	66,6	<0,0001
		A/C	50	35,7	9,5	20,7		
		C/C	5,6	14,3	0	10,3		
	Аллели, %	A	69,4	67,9	95,2	79,3	27,2	<0,0001
		C	30,6	32,1	4,8	20,7		
	PXB, p		0,05	0,07	0,64	0,0002		
VEGF-A rs699947	Генотипы, %	A/A	30,6	14,2	23,8	35,5	42,04	<0,0001
		A/C	47,2	42,9	66,7	44,8		
		C/C	22, 2	42,9	9,5	19,7		
	Аллели, %	A	54,2	35,7	57,1	56,9	12,94	0,007
		C	45,8	64,3	42,9	43,1		
	PXB, p		0,67	0,5	0,0002	0,44		

Примечание. PXB – равновесие Харди–Вайнберга.

Обсуждение

В настоящее время в рамках фенотипирования пациентов с ожирением имеется ряд работ с использованием кластерного анализа. Однако нельзя не отметить, что сравнение этих работ между собой затруднительно из-за отличий, связанных с этническими и региональными особенностями выборки, критериями включения и исключения пациентов, поставленными целями и особенностями статистического анализа данных. Кроме того, попытки кластеризации пациентов с ожирением достаточно распространены в контексте подкожного, но не висцерального распределения жировой ткани. Активно изучается влияние особенностей образа жизни, психосоциальных факторов и пищевого поведения. Например, в китайском исследовании Z. Lin и соавт. (2021 г.) на основании клинико-лабораторных характеристик (глюкоза, инсулин, мочева я кислота) выделены 4 метаболических кластера пациентов с ожирением: МЗО (44% пациентов), которое характеризуется относительно благоприятным метаболическим статусом с наименьшим количеством сопутствующих заболеваний; гиперметаболическое ожирение с гиперурикемией (33% пациентов); гиперметаболическое ожирение с гиперинсулинемией (8% пациентов), которое отличается сверхкомпенсированной секрецией инсулина и значительным увеличением частоты синдрома поликистозных яичников; гипометаболическое ожирение (15% пациентов), при котором наблюдается высокий уровень глюкозы, декомпенсированная секреция инсулина и наихудший метаболизм гликолипидов [26]. Интересно, что при изучении распределения жировой ткани в этом исследовании самая высокая частота АО наблюдалась в кластере гипометаболического ожирения, что указывает на высокую метаболическую активность висцеральных жировых депо [26]. Стоит отметить, что ни в одном из ис-

следований кластеризацию не проводили на основании характеристик висцеральных и периферических депо и их фенотипических проявлений, кроме того, не изучали частоту традиционных сердечно-сосудистых ФР в таких кластерах, а также их генетический профиль.

Мы попытались выделить фенотипические кластеры на основании не только демографических, антропометрических и метаболических показателей, но и характеристик ЭО. Таким образом, сформировано 4 кластера пациентов, различающихся по полу и возрасту, частоте ОО и сочетанию фенотипов ЭО и АО, а также с различной распространенностью таких ФР, как курение, дислипидемия и АГ (рис. 1).

Мы также изучили распределение частот генотипов и аллелей генов-кандидатов, выбранных в нашем исследовании (rs1801282 гена PPARG, rs5186 гена AGTR1, rs699947 гена VEGF-A), в выделенных фенотипических группах. Этот анализ проводился с целью оценки влияния рисков-ных генотипов и аллелей, а также сочетания нескольких рисков-ных генетических маркеров не на какой-то конкрет-ный показатель (фенотип ЭО/АО), а на группу признаков, имеющих в определенном кластере. Наша гипотеза под-тверждена: продемонстрировано, что частота рисков-ных вариантов rs1801282 гена PPARG (аллель G и генотип C/G), rs5186 гена AGTR1 (аллель C и генотипы с включением этого аллеля), rs699947 гена VEGF-A (аллель C и генотипы с включением этого аллеля) выше в более метаболически активных кластерах 1 и 2 по сравнению с кластерами 3 и 4, причем самая высокая частота из всех наблюдалась в кла-стере 2, где все пациенты имели тот или иной фенотип ЭО, АГ и высокую частоту ОО и АО.

Выделенные нами кластеры расширяют представление о понятии метаболического синдрома. Складывается впе-чатление, что пациенты кластера 1 представляют собой

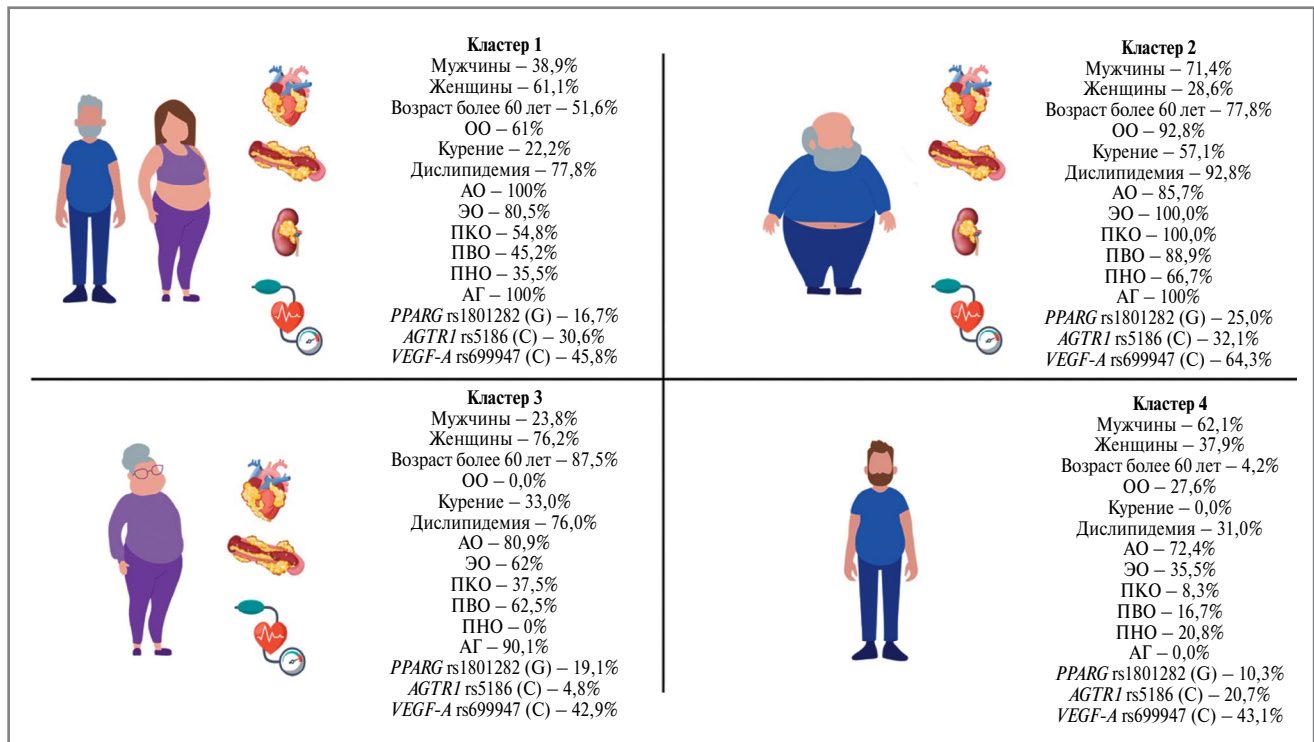


Рис. 1. Кластеры пациентов с различными фенотипами ЭО и АО.

Fig. 1. Clusters of patients with different phenotypes of ectopic obesity and abdominal obesity.

его предстadium: это мужчины и женщины среднего возраста, у которых может быть ОО (61%), присутствует АО, дислипидемия и АГ и отсутствует поражение почек. При этом у них может присутствовать или отсутствовать ПКО, ПВО и ПНО. Оценка ЭО – принципиально новый подход в кластеризации, который потенциально может обусловить трансформацию кластера 1 в классический метаболический синдром – кластер 2, который представлен пожилыми мужчинами со всеми исследуемыми ФР, в том числе генетическими. Часть пациентов кластера 1, вероятно, женщины без ожирения, без ЭО (особенно ПНО) с возрастом могут трансформироваться в фенотип кластера 3, который может иметь более благоприятный прогноз. Интересно, что у пациенток кластера 3 низкая частота рискового аллеля С rs5186 гена *AGTR1* при высокой частоте АГ. Это вновь демонстрирует, что полиморфизм этого гена может быть непосредственно связан не только с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, но и с тканевой в жировой ткани. Низкая частота рискового аллеля С также может внести вклад в более благоприятный сердечно-сосудистый риск. Отдельный фенотип – пациенты кластера 4, молодые мужчины с АО. Этот кластер может по-новому отражать понятие МЗО и представляет огромный интерес в рамках проспективного наблюдения.

Заключение

На основании демографических, антропометрических, метаболических показателей, характеристик ЭО и АО мы выделили 4 кластера пациентов с ожирением, из которых кластер 2 отличался наиболее тяжелыми, а кластер 4 – наиболее благоприятными метаболическими и генетическими характеристиками. Ограничением нашего исследования было то, что данные получены на основании поперечного наблюдения с достаточно маленькой выборкой, и прогноз каждого кластера остается неизвестным. Это указывает на

необходимость проведения проспективных исследований. Проверка выдвинутой нами гипотезы требует исследований с включением больших выборок и групп сравнения для разработки персонализированного подхода к профилактике и тактике ведения пациентов с ожирением в контексте кардиометаболического риска.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. В.И. Подзолков – курация данных, методология, управление проектом, ресурсы, надзор; А.Е. Брагина – концептуализация, курация данных, управление проектом, ресурсы, надзор, написание – рецензирование и редактирование; М.К. Васильченко – концептуализация, формальный анализ, исследование, методология, программное обеспечение, валидация, визуализация, написание – первоначальный вариант, редактирование; К.К. Осадчий – исследование, ресурсы, программное обеспечение; М.О. Пилипенко – исследование, ресурсы; В.А. Антоненко – исследование, ресурсы; Л.Б. Мансимова – исследование, ресурсы; Ю.Н. Родионова – концептуализация, формальный анализ, валидация, написание – первоначальный вариант, редактирование. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. V.I. Podzolkov – data curation, methodology, project management, resources, supervision; A.E. Bragina – study concept, data curation, project management, resources, supervision, writing, review, and editing of the text; M.K. Vasilchenko – study concept, formal analysis, research, methodology, software, validation, visualization,

writing of the initial draft, editing; K.K. Osadchiy – research, resources, software; M.O. Pilipenko – research, resources; V.A. Antonenko – research, resources; L.B. Mansimova – research, resources; Yu.N. Rodionova – study concept, formal analysis, validation, writing of the initial draft, editing. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом [ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Универ-

ситет), протокол №25-22, 08.12.2022]. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee [Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Minutes No. 25-22, 08.12.2022]. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АО – абдоминальное ожирение
ИзМТ – избыточная масса тела
ИМТ – индекс массы тела
МЗО – метаболически здоровое ожирение
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ОО – общее ожирение
ОТ – окружность талии
ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань

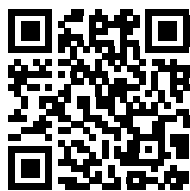
ПВО – периваскулярное ожирение
ПКЖТ – перикардальная жировая ткань
ПКО – перикардальное ожирение
ПНЖТ – паранефральная жировая ткань
ПНО – паранефральное ожирение
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФР – фактор риска
ЭО – эктопическое ожирение

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-50. DOI:10.1016/S0140-6736(23)02750-2
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 18.01.2025.
3. Кобалава Ж.Д., Ставцева Ю.В., Троицкая Е.А., и др. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):49-56 [Kobalava ZD, Stavtseva YV, Troitskaya EA, et al. Blood pressure phenotypes in young patients with type 1 diabetes. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):49-56 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3729
4. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты. *Пульмонология*. 2011;(3):113-7 [Ovcharenko SI. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and the ECLIPSE study: preliminary results. *Pulmonologiya*. 2011;(3):113-7 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-3-113-117
5. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):44-50. DOI:10.1097/00063198-200401000-00008
6. Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В., Иванников А.А., и др. Фенотипические кластеры и профиль биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2024;96(12):1137-43 [Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, Ivannikov AA, et al. Phenotypic clusters and biomarkers profile in patients with chronic heart failure with preserved and mildly reduced left ventricular ejection fraction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(12):1137-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.12.203003
7. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558-66. DOI:10.1007/S00125-018-4787-8
8. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):758-69. DOI:10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008
9. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714-24. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30137-2
10. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79-132. DOI:10.1210/er.2017-00253
11. Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):21-8 [Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):21-8 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28
12. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet*. 2010;42(11):949-60. DOI:10.1038/ng.685
13. Cho YS, Chen CH, Hu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat Genet*. 2011;44(1):67-72. DOI:10.1038/ng.1019
14. Lindgren CM, Heid IM, Randall JC, et al. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three Loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet*. 2009;5(6):e1000508. DOI:10.1371/journal.pgen.1000508
15. Fox CS, White CC, Lohman K, et al. Genome-wide association of pericardial fat identifies a unique locus for ectopic fat. *PLoS Genet*. 2012;8(5):e1002705. DOI:10.1371/journal.pgen.1002705
16. Wagner R, Machicao F, Fritsche A, et al. The genetic influence on body fat distribution. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2013;10(1-2):e5-13. DOI:10.1016/J.DDMEC.2013.05.003
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения».

- ния и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99 [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of Obesity and its Comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5-99 (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET12714-9827
18. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., и др. Эктопическая жировая ткань: частота и клинические характеристики фенотипов ожирения у пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(6):50-6 [Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YN, et al. Ectopic adipose tissue: frequency and clinical characteristics of obesity phenotypes in patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):50-6 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3980
19. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., и др. Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024;20(3):285-93 [Podzolkov VI, Bragina A, Rodionova YN, et al. Ectopic adipose tissue: association of obesity phenotypes with integral metabolic indices of obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):285-93 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3035
20. Goldenberg L, Saliba W, Hayeq H, et al. The impact of abdominal fat on abdominal aorta calcification measured on non-enhanced CT. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49):e13233. DOI:10.1097/MD.00000000000013233
21. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., и др. Эктопическое ожирение у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний: ориентировочные нормы, частота и клинические характеристики. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1072-7 [Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, et al. Ectopic obesity in patients without manifested cardiovascular disease: regulations, frequency and clinical characteristics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1072-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201847
22. Bragina AE, Osadchii KK, Rodionova JN, et al. Pararenal Fat and Renal Dysfunction in Patients without Significant Cardiovascular Disease. *Am J Nephrol*. 2022;53(5):416-22. DOI:10.1159/000522311
23. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., и др. Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(5):516-21 [Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, et al. Pararenal Fat Tissue: Rate of Pararenal Obesity and Relation with Anthropometric Indices of Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):516-21 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-04
24. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., и др. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):83-90 [Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, et al. Relationship between the volume of perivascular adipose tissue and the vascular wall lesion. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(7):83-90 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2993
25. Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D941-7. DOI:10.1093/nar/gkz836
26. Lin Z, Feng W, Liu Y, et al. Machine Learning to Identify Metabolic Subtypes of Obesity: A Multi-Center Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:713592. DOI:10.3389/FENDO.2021.713592/FULL

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Применение дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой в условиях рутинной клинической практики: промежуточный анализ международного проспективного исследования REVEAL в российской популяции

О.М. Курбачева^{✉1}, И.В. Гамова², Г.Л. Игнатова³, А.А. Камелева⁴, О.П. Уханова^{5,6}, Э.В. Чурюкина⁷⁻⁹, О.А. Белик^{10,11}, А.В. Астафьев¹¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

⁶ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Ессентуки, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁹Региональное отделение Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁰ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

¹¹АО «Санофи Россия», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить основные характеристики пациентов, получающих дупилумаб для лечения бронхиальной астмы (БА) в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. Представлены данные промежуточного анализа российской популяции международного проспективного исследования REVEAL. В промежуточный анализ включены сведения о 74 пациентах в возрасте старше 12 лет из 6 клинических центров России. Оценивали демографические показатели, клинические характеристики, уровни биомаркеров Т2-воспаления, таких как фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, иммуноглобулин Е, эозинофилы, а также функцию легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁), контроль симптомов согласно опроснику по оценке контроля БА из 6 вопросов (Asthma Control Questionnaire – ACQ-6), частоту обострений, сопутствующие Т2-заболевания и использование ресурсов здравоохранения. Статистический анализ выполнен с использованием стандартных методов описательной статистики.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 47,8 года, из них 60,8% – женщины. У 71,6% человек диагностирована тяжелая БА (5-я ступень по Глобальной инициативе по БА – GINA). На исходном уровне 74,3% имели сопутствующий полипозный риносинусит, 62,2% – аллергический ринит, 10,8% – атопический дерматит. На фоне терапии дупилумабом отмечено значительное снижение медианных уровней фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (на 62,5% к 3-му месяцу) и иммуноглобулина Е (до 36,70 МЕ/мл к 24-му месяцу). Улучшились показатели ОФВ₁ и контроль симптомов (снижение среднего балла согласно опроснику по оценке контроля БА из 6 вопросов до 0,9 к 24-му месяцу). Наблюдали существенное уменьшение частоты обострений, количества госпитализаций и экстренных обращений за медицинской помощью. Отмечено положительное влияние на течение сопутствующих Т2-заболеваний, что подтверждается улучшением показателей опросника для оценки исходов со стороны околоносовых пазух и полости носа из 22 пунктов (Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22), Визуальной аналоговой шкалы, валидированной для пациентов с аллергическим ринитом, пациент-ориентированной оценки экземы (Patient-Oriented Eczema Measure – ПОЕМ). Нежелательные явления, связанные с лечением, зарегистрированы у 9,5% пациентов, только один человек прекратил его из-за нежелательных явлений.

Заключение. Дупилумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении тяжелой БА в реальной клинической практике, включая улучшение ОФВ₁, контроля симптомов, снижение маркеров воспаления и использования ресурсов здравоохранения. Результаты соответствуют данным рандомизированных исследований, подтверждая целесообразность применения дупилумаба у пациентов с Т2-фенотипом БА. Данный анализ носит предварительный характер, а для окончательных выводов необходимо завершение исследования.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, рутинная клиническая практика, Т2-воспаление, дупилумаб, использование ресурсов здравоохранения

Для цитирования: Курбачева О.М., Гамова И.В., Игнатова Г.Л., Камелева А.А., Уханова О.П., Чурюкина Э.В., Белик О.А., Астафьев А.В. Применение дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой в условиях рутинной клинической практики: промежуточный анализ международного проспективного исследования REVEAL в российской популяции. Терапевтический архив. 2025;97(9):781–788. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203439

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России». E-mail: kurbacheva@gmail.com

Гамова Инна Валериевна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования, дир. Института пульмонологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Камелева Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, врач – аллерголог-иммунолог отд-ния респираторной медицины ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

✉Oksana M. Kurbacheva. E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Inna V. Gamova. ORCID: 0000-0002-0128-5883

Galina L. Ignatova. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Anastasia A. Kameleva. ORCID: 0000-0002-5895-2982

Use of dupilumab in patients with asthma in routine clinical practice: interim analysis of the international prospective REVEAL study in the Russian population

Oksana M. Kurbacheva^{✉1}, Inna V. Gamova², Galina L. Ignatova³, Anastasia A. Kameleva⁴, Olga P. Ukhanova^{5,6}, Ella V. Churyukina⁷⁻⁹, Olga A. Belik^{10,11}, Andrey V. Astafyev¹¹

¹National Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

²Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

³South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁴Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia;

⁵Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

⁶North Caucasian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Yessentuki, Russia;

⁷Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁹Rostov Regional Branch of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁰Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

¹¹JSC "Sanofi Russia", Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the baseline characteristics of patients receiving dupilumab for asthma treatment in real-world setting.

Materials and methods. This interim analysis included data from 74 patients aged ≥12 years across 6 Russian centers participating in the international prospective REVEAL study. Demographics, clinical characteristics, levels of T2 inflammatory biomarkers, lung function (FEV₁), symptom control (ACQ-6), annualized exacerbation rates, T2 comorbidities, and healthcare resource utilization were assessed. Statistical analyses were performed using standard descriptive statistics.

Results. The mean age of the patients was 47.8 years, 60.8% were women. Severe asthma (GINA stage 5) was present in 71.6%. At baseline, 74.3% had comorbid CRSwNP, 62.2% had AR, and 10.8% had AD. Dupilumab treatment resulted in significant reductions in median FeNO (-62.5% by month 3) and IgE (36.70 IU/mL by month 24). Lung function and asthma control improved (mean ACQ-6 reduction to 0.9 by month 24). Substantial decreases in exacerbation rates, hospitalizations, and emergency medical care were observed. Positive effects on T2 comorbidities were evidenced by improvements in SNOT-22, AR-VAS and POEM scores. Treatment-emergent adverse events occurred in 9.5% of patients, with only one patient discontinuing therapy.

Conclusion. Dupilumab demonstrated high effectiveness and safety in the treatment of severe asthma in real-world setting, including improvement in symptom control, reduction in inflammatory markers and healthcare resource utilization. The results are consistent with data from randomized trials and confirm the feasibility of using dupilumab in patients with the T2 phenotype of asthma. This analysis is preliminary in nature, final conclusions will require study completion.

Keywords: severe asthma, real-world evidence, T2 inflammation, dupilumab, healthcare resource utilization

For citation: Kurbacheva OM, Gamova IV, Ignatova GL, Kameleva AA, Ukhanova OP, Churyukina EV, Belik OA, Astafyev AV. Use of dupilumab in patients with asthma in routine clinical practice: interim analysis of the international prospective REVEAL study in the Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(9):781–788. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203439

Введение

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) – стандарт оценки эффективности и безопасности медицинских вмешательств, проводятся на однородных популяциях с фиксированным дизайном. Однако их строго контролируемые условия не всегда отражают реальную клиническую практику, что требует использования дополнительных методов исследования [1].

Одним из методов является анализ данных рутинной клинической практики (Real-World Evidence – RWE), ос-

нованный на информации из электронных медицинских карт, страховых компаний, регистров и наблюдательных исследований. Он позволяет оценивать эффективность и безопасность медицинских вмешательств в условиях рутинной клинической практики.

Преимущества RWE [2]:

1) **экономию ресурсов:** длительный процесс разработки концепции РКИ и возможные убытки при прекращении исследования из-за непредсказуемых результатов затрудняют внедрение новых методов

Информация об авторах / Information about the authors

Уханова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ, зав. центром аллергологии-иммунологии и генно-инженерной терапии ФГБУ СКФНЦ ФМБА России

Чурюкина Элла Витальевна – канд. мед. наук, доц., гл. науч. сотр. науч. отд. клиники Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, доц. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ, доц. каф. клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ, рук. регионального отделения АДАИР в Ростовской области

Белик Ольга Алексеевна – ординатор каф. аллергологии и иммунологии терапевтического фак-та ФГБОУ ДПО РМАНПО, стажер медицинского департамента АО «Санофи Россия»

Астафьев Андрей Владимирович – канд. мед. наук, рук. медицинского направления «Иммунология» АО «Санофи Россия»

Olga P. Ukhanova. ORCID: 0000-0002-7247-0621

Ella V. Churyukina. ORCID: 0000-0001-6407-6117

Olga A. Belik. ORCID: 0009-0002-1865-5024

Andrey V. Astafyev. ORCID: 0009-0002-4186-9119

лечения или диагностики. Модели RWE, имитирующие направленность определенного РКИ, позволяя прогнозировать результаты пилотных исследований; собирая широкий спектр данных за короткий срок;

- 2) **оценка долгосрочных и редких эффектов:** за счет использования электронных медицинских карт и доступа к систематизированной информации RWE помогает отслеживать безопасность и эффективность препаратов в широкой популяции пациентов, в том числе данные тех из них, которые не соответствуют критериям включения в РКИ;
- 3) **возможность анализа данных,** которые невозможно получить с помощью РКИ: все процедуры в рамках РКИ требуют разрешения Независимого этического комитета. Исследования, выходящие за рамки протокола РКИ, не могут быть проведены в ходе наблюдения за пациентами. Однако в рутинной практике часто возникает потребность в дополнительном обследовании и новых назначениях, в том числе для дополнительной диагностики, оценки степени тяжести и лечения коморбидной патологии. Исследования RWE, использующие уже существующие данные, не нарушают прав пациентов и не наносят вреда их здоровью, а также позволяют получать информацию об использовании конкретного вмешательства в группах высокого риска. Однако RWE требует большого объема данных, квалифицированных специалистов и строгого контроля качества. Возможны риски нарушения конфиденциальности, предвзятости и неверной интерпретации результатов. Одновременное проведение РКИ и RWE позволяет нивелировать их ограничения: РКИ оценивают эффективность лечения, а RWE дополняют данные эпидемиологическими, долгосрочными и экономическими аспектами.

Исследование REVEAL инициировано для получения RWE в дополнение к результатам РКИ терапии дупилумабом у пациентов с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы

REVEAL – международное проспективное исследование применения дупилумаба в условиях рутинной клинической практики для лечения БА в 12 странах (ClinicalTrials.gov ID NCT04550962) [3]. В исследовании представлены данные промежуточного анализа результатов исследования REVEAL для популяции пациентов из Российской Федерации. В нашей стране в исследовании приняли участие 74 пациента из 6 клинических центров, 2 из которых расположены в г. Москве, а по 1 – в г. Ростове-на-Дону, Саратове, Ставрополе и Челябинске. Участники набирали с ноября 2020 г. Последний визит (для последнего включенного пациента) в рамках исследования запланирован на июль 2025 г.

Цель исследования – охарактеризовать пациентов, начавших лечение БА дупилумабом в условиях рутинной клинической практики, с учетом анамнеза заболевания, лабораторных и инструментальных данных, базисной терапии БА.

Задачи в рамках исследования:

- описание схем применения дупилумаба для лечения БА в рамках RWE;
- оценка эффективности дупилумаба у пациентов с БА;
- оценка сопутствующих Т2-заболеваний и эффектов дупилумаба на их течение у пациентов, получающих лечение данным препаратом по поводу БА;
- сбор данных об использовании ресурсов здравоохранения (ИРЗ);
- сбор данных по безопасности.

Конечные точки

Первичная конечная точка исследования сформулирована как определение основных характеристик пациентов, получающих дупилумаб для лечения БА в условиях рутинной клинической практики: анамнез заболевания, базисная терапия БА, социально-демографические показатели, уровни воспалительных биомаркеров (фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе – FeNO, общего иммуноглобулина E – IgE, общего количества эозинофилов крови). На основании поставленных в рамках исследования задач определены следующие вторичные конечные точки:

- характеристика реальных схем применения дупилумаба при БА (например, наиболее часто используемых схем, причин инициации терапии дупилумабом, сопутствующей базисной терапии, продолжительности лечения и причин прекращения или перехода на другой генно-инженерный биологический препарат);
- оценка эффективности дупилумаба у пациентов с БА в условиях рутинной клинической практики (улучшения функции легких, частоты обострений, контроля симптомов БА);
- оценка наличия сопутствующих Т2-заболеваний, а также связанных с ними схем применения дупилумаба и терапевтического эффекта в отношении этих заболеваний у пациентов с БА, получающих лечение дупилумабом;
- оценка ИРЗ;
- оценка данных о безопасности применения препарата в условиях рутинной клинической практики.

Критерии включения:

- возраст 12 лет и старше;
- применение дупилумаба для лечения БА начато в соответствии с инструкцией по применению препарата;
- готовность участника осуществлять все необходимые визиты в клинику и выполнять все процедуры и обследования в рамках исследования;
- подписание формы информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к применению препарата в соответствии с инструкцией по применению;
- лечение дупилумабом в течение 6 мес до включения в текущее исследование;
- участие в любом другом интервенционном исследовании при включении и на протяжении всего периода наблюдения.

Статистические методы

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики. Клинические, демографические и другие исходные данные (медицинский анамнез, сопутствующие заболевания и другие), а также данные, регистрируемые в ходе исследования, представлены в виде средних значений и стандартных отклонений (СО) или медианы с межквартильными размахами (IQR) для непрерывных переменных и частот или долей в процентах для категориальных или порядковых данных, например таких как ступень терапии согласно Глобальной инициативе по БА (GINA). Методы сравнительной статистики в данном анализе не использовали.

Результаты

Социодемографические характеристики

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

На момент начала исследования 5,4% ($n=4$) курили, 8,1% ($n=6$) отказались от курения (являлись бывшими

курильщиками), остальные ранее не курили, 54,1% (*n*=40) эпизодически/нерегулярно употребляли алкоголь.

Обострения

Основные характеристики обострений БА представлены в табл. 2.

Обострение БА считалось тяжелым, если на фоне ухудшения симптомов возникала необходимость обращения за экстренной медицинской помощью, госпитализации по поводу БА или лечения системными глюкокортикостероидами (ГКС).

Сопутствующая T2-патология

Следует отметить, что 74,3% (*n*=55) больных имели сопутствующий полипозный риносинусит (ПРС), 62,2% (*n*=46) – аллергический ринит (АР), 10,8% (*n*=8) – атопический дерматит (АтД), 39,2% (*n*=29) – непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), 17,6% (*n*=13) – пищевую аллергию (ПА); рис. 1.

Базисная терапия БА

До включения в исследование большинство пациентов получали ингаляционные ГКС (ИГКС) в сочетании с другими препаратами (β_2 -агонистами, антихолинергическими средствами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов) в различных сочетаниях. Отдельно выделим пациентов, получавших терапию системными ГКС: 23 (31,1%) человека принимали пероральные ГКС, 2 (2,7%) – парентеральные ГКС. Наиболее частая причина инициации терапии дупилумабом – неэффективность предыдущих схем лечения.

После включения в исследование и назначения дупилумаба 94,6% (*n*=70) человек получали базисную терапию комбинацией ИГКС и дополнительного препарата для контроля симптомов (β_2 -агонист, антихолинергическое средство или антагонисты лейкотриеновых рецепторов), остальные пациенты – другие сочетания.

Исходные характеристики

На исходном уровне (ИУ) исследования у пациентов зарегистрированы следующие уровни маркеров T2-воспаления: FeNO – 23 части на миллиард – ppb (IQR 16,0; 40,0), общее количество эозинофилов в крови – $0,460 \times 10^9$ клеток/л (IQR 0,200; 0,700), IgE – 196,00 МЕ/мл (IQR 61,00; 499,00). Показатели функции легких составили: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) до приема бронходилататора (преБД ОФВ₁) – 2,290 л (IQR 1,590; 2,920), после приема БД (постБД ОФВ₁) – 2,710 л (IQR 1,970; 3,200), средний абсолютный прирост ОФВ₁ после приема БД – 0,344 л (СО 0,3206), относительный – 16,548% (СО 16,5889).

Средний балл согласно опроснику по оценке контроля БА из 6 вопросов (Asthma Control Questionnaire – ACQ-6) на ИУ составил 2,9 (СО 1,26). На момент начала исследования у пациентов с сопутствующим АтД средний балл по шкале РОЕМ – 16,7 (СО 3,20), средний балл по Визуальной аналоговой шкале, валидированной для пациентов с аллергическим ринитом, у людей с сопутствующим АР – 71,1 (СО 23,86), среднее значение по опроснику для оценки исходов со стороны околоносовых пазух и полости носа из 22 пунктов (Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22) при наличии сопутствующего ПРС – 62,1 балла (СО 19,66).

Динамика на фоне терапии дупилумабом

На данном этапе 55,4% (*n*=41) пациентов завершили наблюдение в рамках исследования (36 мес). Средняя продолжительность терапии дупилумабом в рамках исследования

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline patient characteristics

Показатель	Значение, среднее (СО)
Возраст, лет	47,8 (14,20)
Мужской пол, абс. (%)	29 (39,2)
Исходная МТ, кг	77,1 (17,04)
Рост, см	170,1 (9,06)
Исходный индекс МТ, кг/м ²	26,71 (6,014)
Возраст, когда установлен диагноз БА, лет	34,3 (15,45)
Диагноз БА установлен в возрасте <18 лет, абс. (%)	13 (17,6)
Диагноз БА установлен в возрасте ≥40 лет, абс. (%)	30 (40,5)
Исходное значение ACQ-6 (72*), баллов	2,9 (1,26)
Соответствие 5-й ступени лечения по GINA, абс. (%)	53 (71,6)
Соответствие 4-й ступени лечения по GINA, абс. (%)	21 (28,4)

*Число пациентов, для которых получены данные по ACQ-6.

Таблица 2. Характеристика обострений за год, предшествовавший началу исследования
Table 2. Characterization of exacerbations in the previous year before visit 1

Показатель	Значение, среднее (СО)
Общее число обострений БА за прошедший год (до визита 1)	2,7 (2,28)
Число тяжелых обострений БА за прошедший год (до визита 1)	1,6 (1,64)
Время, прошедшее с последнего обострения, мес	3,65 (3,05)
Общая продолжительность госпитализаций за прошедший год, дней	7,2 (10,32)
Общее количество дней нетрудоспособности/пропуска учебных занятий из-за обострений БА за прошедший год	11,8 (19,79)
Общее количество дней, в которые пациент не мог заниматься повседневными делами (не связанными с работой/учебой) из-за обострений БА за прошедший год	37,6 (55,06)
Предполагаемые факторы, провоцировавшие обострение, абс. (%)	
Вирусные инфекции	47 (63,5)
Бактериальные инфекции	38 (51,4)
Физические нагрузки	46 (62,2)
Простуда	43 (58,1)
Аллергены животных	20 (27,0)
Пыльца	32 (43,2)
Пищевые продукты	11 (14,9)
Другие аллергены	22 (29,7)
Провоцирующий фактор отсутствовал или не был выявлен	9 (12,16)

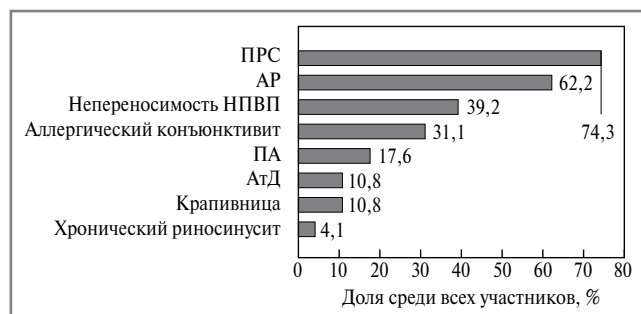


Рис. 1. T2-ассоциированные сопутствующие заболевания ($n=74$), %.

Fig. 1. T2-associated comorbidities ($n=74$), %.

REVEAL у пациентов из Российской Федерации составила 29,4 мес (СО 9,904). Большинство (59,5%; $n=44$) пациентов получали препарат более 30 мес.

В ходе исследования на фоне терапии дупилумабом отмечены следующие изменения:

- **уменьшение выраженности симптомов БА** и сопутствующих T2-заболеваний. Средний балл по ACQ-6 постепенно снижался, составив 0,9 балла (СО 0,92) на 24-м месяце лечения. Наблюдалось снижение среднего балла по шкале РОЕМ до 8,0 балла (СО 4,00) на 12-м месяце, снижение средних значений по Визуальной аналоговой шкале, валидированной для пациентов с аллергическим ринитом, с минимальным уровнем на 24-м месяце до 23,3 балла (СО 24,39), снижение средних значений по SNOT-22 до 20,9 балла (СО 16,23) к 24-му месяцу лечения дупилумабом;
- **улучшение функции легких.** Наблюдалось постепенное увеличение преБД ОФВ₁ с максимальным значением 2,790 л (IQR 2,005; 3,110) на 9-м месяце исследования и сохранением результата на уровне 2,565 л (IQR 1,940; 2,980) к 24-му месяцу. Выявлено постепенное снижение прироста ОФВ₁ после приема БД: на 9-й месяц данное значение составило 0,236 л (СО 0,2562), или 10,663% (СО 12,7974). Изменение показателей функции легких с течением времени представлено на рис. 2;
- **снижение уровней воспалительных биомаркеров.** Отмечена тенденция к снижению FeNO с течением времени (рис. 3, а), с наиболее выраженным снижением FeNO к 3-му месяцу исследования: 12,0 ppb (IQR 7,0; 19,0), т.е. -12,0 ppb (-62,5%) от ИУ, медианное значение на 24-м месяце: 11,5 ppb (IQR 8,0; 17,5), т.е. -11,5 ppb или -52,7% от ИУ. Снижение концентрации общего IgE крови наблюдали на протяжении всего исследования (рис. 3, б): 53,00 МЕ/мл (IQR 22,25; 137,30) через 12 мес лечения, 36,70 МЕ/мл (IQR 11,76; 82,00) – через 24 мес. Наблюдалось относительно стабильные значения общего количества эозинофилов с тенденцией к снижению в процессе лечения (рис. 3, в), незначительное увеличение показателя выявлено на 18-м месяце ($0,480 \times 10^9$ клеток/л, IQR 0,270; 0,850), с постепенным снижением к 24-му месяцу ($0,430 \times 10^9$ клеток/л, IQR 0,300; 0,760).

Использование ресурсов здравоохранения

Среднее количество экстренных обращений за медицинской помощью – вызовов бригады скорой медицинской помощи по поводу БА – на момент начала исследования составило 0,5 случая (СО 0,96) на пациента. В ходе исследо-

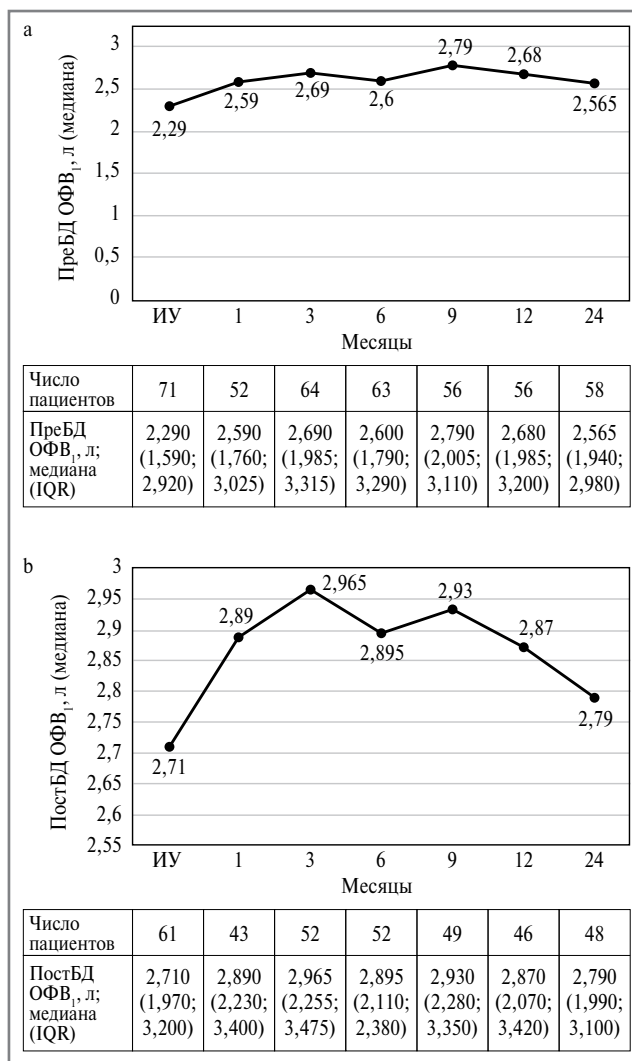


Рис. 2. Изменение показателей функции внешнего дыхания: а – преБД ОФВ₁; б – постБД ОФВ₁.

Fig. 2. Changes in respiratory function indices.

вания зарегистрировано 4 случая экстренных обращений: 3 из них произошли на 12-м месяце, 1 – на 24-м месяце лечения. На ИУ среднее число госпитализаций в связи с обострением БА составляло 1,5 случая на человека (СО 0,67). К 12-му месяцу исследования зарегистрировано 3 эпизода госпитализации по поводу обострения БА, все – у одного пациента. На момент начала исследования пациенты в среднем совершали 3,0 незапланированных визита к врачу (СО 2,24). При этом 34,2% ($n=25$) участников посещали пульмонолога, а 24,7% ($n=18$) обращались к аллергологу-иммунологу. В течение 24 мес исследования всего на 73 пациентов зафиксировано 7 внеплановых визитов: 2 – к аллергологу-иммунологу, 2 – к пульмонологу, 1 – к врачу первичного звена (терапевту), 2 – к специалистам других профилей.

Терапия дупилумабом продемонстрировала значительное снижение ИРЗ у пациентов с БА. На фоне лечения наблюдали уменьшение средней продолжительности госпитализаций, числа экстренных обращений за медицинской помощью и госпитализаций в связи с обострением БА. Снизилось количество внеплановых визитов к врачам, включая обращения к узким специалистам, что указывает на улучшение контроля заболевания и снижение ИРЗ.

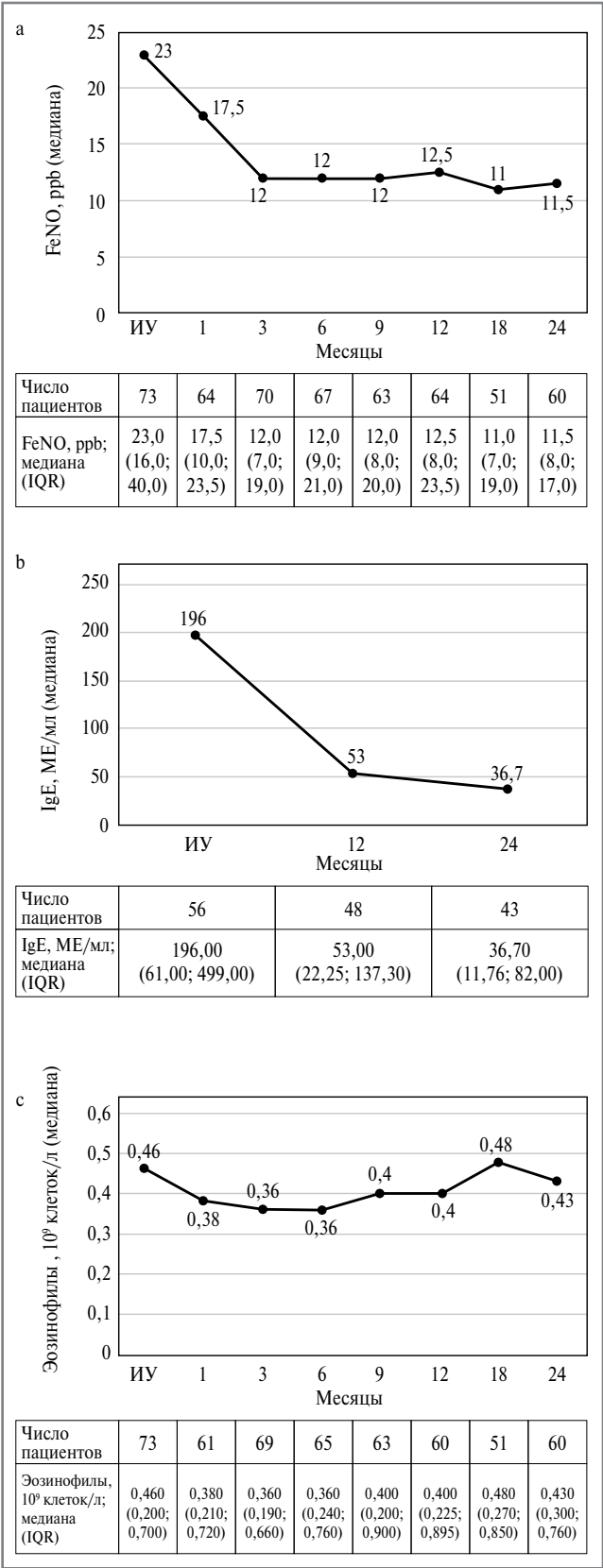


Рис. 3. Изменение уровня маркеров Т2-воспаления:
a – FeNO; **b** – IgE; **c** – эозинофилов в крови.

Fig. 3. Changes in T2 inflammatory marker levels.

Данные по безопасности

Связанные с лечением нежелательные явления выявлены у 7 (9,5%) пациентов. Только 1 человек досрочно прекратил прием дупилумаба из-за развившихся нежелательных явлений на 1-м месяце лечения.

Обсуждение

Большая часть исследуемой российской популяции – женщины (60,8%), старше 40 лет (73,0%), со средним индексом массы тела (МТ) 26,71 кг/м². Средний возраст постановки диагноза БА – 34,3 года. Отмечены относительно высокие уровни эозинофилов крови (0,460×10⁹ клеток/л), 74,3% имели сопутствующий ПРС, 39,2% – непереносимость НПВП. Обострения чаще провоцировали неаллергические триггеры (инфекции, физическая нагрузка). Выявленные характеристики пациентов соотносятся с фенотипом тяжелой эозинофильной астмы с поздним дебютом, неоднократно описанным в литературе [4–6].

Согласно GINA 2024 тяжелая БА характеризуется отсутствием контроля симптомов или их прогрессирующим ухудшением, несмотря на максимальные оптимизированные дозы ИГКС-длительно действующих β₂-агонистов, устранение модифицируемых факторов, потенциально препятствующих эффективной терапии [4]. Хотя критерии тяжелой БА не входили в критерии включения данного исследования, соответствие большинства участников 5-й ступени лечения и необходимость дополнительной биологической терапии позволяют предположить соответствие им.

Наличие сопутствующих заболеваний (ПРС, АР, непереносимости НПВП, ПА, АтД, крапивницы) подтверждает концепцию Т2-воспаления, обусловленного взаимодействием генетических и экологических факторов. В этом процессе участвуют цитокины интерлейкин-4, 5 и 13, способствующие эозинофильной инфильтрации, гиперпродукции слизи и ремоделированию тканей, что приводит к развитию БА, АтД, ПРС, эозинофильного эзофагита и других Т2-зависимых заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением и повышенной экспрессией IgE [7–10]. Для оценки активности воспаления и фенотипа заболеваний используют биомаркеры: FeNO, общий IgE, эозинофилы крови и мокроты [11, 12].

Результаты приведенного промежуточного анализа согласуются с РКИ, подтверждающими эффективность дупилумаба при тяжелой эозинофильной астме [13–15]. Отмечены устойчивое улучшение функции легких на протяжении минимум 24 мес, снижение маркеров Т2-воспаления и улучшение контроля симптомов как БА, так и сопутствующей Т2-патологии. В данном исследовании доля пациентов с сопутствующим ПРС составила 74,3% (n=55), что существенно выше показателей из других исследований, учитывающих наличие сопутствующих Т2-заболеваний у пациентов с БА, получающих дупилумаб, например 22,0% общей популяции в исследовании TRAVERSE, в которое вошли пациенты из исследований QUEST И VENTURE [16]. Учитывая большую долю пациентов с сопутствующим ПРС, снижение показателя SNOT-22 с умеренного влияния заболевания на качество жизни (62,1 балла) на минимальное влияние (20,9 балла) является важным клиническим результатом применения препарата в условиях рутинной клинической практики.

Долгосрочная безопасность терапии подтверждена в 144-недельном продленном исследовании фазы III TRAVERSE [16, 17]. В рамках исследования REVEAL такие выводы не могут быть сделаны на данном этапе, поскольку значительная часть участников (36,5%; n=27) еще не достигла финального визита на 36-м месяце (144 нед) лечения.

Однако положительный опыт других исследований позволяет ожидать аналогичных результатов: генно-инженерная биологическая терапия, в частности дупилумаб, доказала эффективность в отношении улучшения функции легких [14, 16, 18–26], контроля симптомов [16, 18, 21, 23–27], снижения активности Т2-воспаления [20, 24, 27, 28], повышения качества жизни [20, 21, 26, 27, 29], уменьшения частоты обострений [14, 16, 18, 20–26, 30] и сокращения доз ГКС [30–32].

Ключевым ограничением исследования является отсутствие контрольной группы, что не позволяет однозначно установить причинно-следственную связь между применением дупилумаба и наблюдаемыми клиническими эффектами. Однако приведенное ограничение характерно для большинства RWE-исследований, целью которых является не доказательство эффективности (уже установленной в РКИ), а оценка результатов применения препарата в условиях рутинной практики у более гетерогенной популяции пациентов.

Стоит подчеркнуть, что небольшой объем выборки ($n=74$) недостаточен для формулирования надежных выводов RWE-исследования на текущем этапе, особенно для отдельных подгрупп пациентов, например с АтД. Данный анализ носит предварительный характер. Финальный анализ предполагает учет характеристик и результатов лечения всех пациентов из Российской Федерации, включенных в исследование REVEAL, по мере завершения ими исследования.

Заключение

В исследовании REVEAL, направленном на изучение характеристик пациентов, получающих дупилумаб для лечения БА в условиях рутинной клинической практики, выявлен преобладающий фенотип заболевания – тяжелая эозинофильная астма с поздним дебютом, а также продемонстрировано улучшение течения как основного, так и имеющихся у большинства пациентов сопутствующих Т2-заболеваний, в частности ПРС, что соответствует уже имеющимся результатам РКИ. Однако для получения окончательных выводов необходимо дождаться завершения исследования, так как значительная часть участников еще не достигла финальной точки. Использование RWE в сочетании с РКИ позволяет более точно оценить терапевтические эффекты дупилумаба, а также выявить факторы, потенциально препятствующие достижению максимального эффекта в реальных условиях его применения.

Конфликт интересов. О.М. Курбачева, И.В. Гамова, Г.Л. Игнатова, А.А. Камелева, О.П. Уханова, Э.В. Чурюкина сообщают о получении гонораров от АО «Санофи Россия» во время проведения исследования, а также гонораров за чтение лекций. А.В. Астафьев и О.А. Белик являются сотрудниками АО «Санофи Россия».

Disclosure of interest. O.M. Kurbacheva, I.V. Gamova, G.L. Ignatova, A.A. Kameleva, O.P. Ukhanova, E.V. Churyukina report receipt of lecture fees and fees from JSC "Sanofi Russia" during the research. A.V. Astafyev, O.A. Belik are employees of JSC "Sanofi Russia".

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проводилось при финансовой поддержке компании АО «Санофи Россия».

Funding source. The study was conducted with financial support by JSC "Sanofi Russia".

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами центров, принимавших участие в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethical committees of the research centres. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АР – аллергический ринит
АтД – атопический дерматит
БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИРЗ – использование ресурсов здравоохранения
ИУ – исходный уровень
МТ – масса тела
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПА – пищевая аллергия
постБД – после приема бронходилататора
преБД – до приема бронходилататора
ПРС – полипозный риносинусит

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СО – стандартное отклонение
ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire) – опросник по оценке контроля бронхиальной астмы из 6 вопросов
FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
IgE – иммуноглобулин Е
IQR – межквартильный размах
POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) – пациент-ориентированная оценка экземы
ppb – частей на миллиард
RWE (Real-World Evidence) – рутинная клиническая практика
SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – опросник для оценки исходов со стороны околоносовых пазух и полости носа из 22 пунктов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brown T, Jones T, Gove K, et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801444. DOI:10.1183/13993003.01444-2018
2. Andrade C. Poorly Recognized and Uncommonly Acknowledged Limitations of Randomized Controlled Trials. *Indian J Psychol Med*. 2025;47(1):83-5. DOI:10.1177/02537176241297953
3. PRospEctiVe charactErization of Asthma Patients Treated With DupilumAb in reAl World Setting. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550962>. Accessed: 03.04.2025.
4. Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update. *Indian Pediatr*. 2024;61(8):781-8.
5. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):336-41. DOI:10.1016/j.jaci.2013.04.052
6. de Boer GM, Tramper-Stranders GA, Houweling L, et al. Adult but not childhood onset asthma is associated with the metabolic syndrome, independent from body mass index. *Respir Med*. 2021;188:106603. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106603
7. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(7):915-31. DOI:10.1111/cea.13954
8. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res*. 2022;8(3):100576-2021. DOI:10.1183/23120541.00576-2021
9. Striz I, Golebski K, Strizova Z, et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(9):727-53. DOI:10.1042/CS20190281
10. Ji T, Li H. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma. *Front Immunol*. 2023;14:1149203. DOI:10.3389/fimmu.2023.1149203
11. Maison N, Omony J, Illi S, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102288. DOI:10.1183/13993003.02288-2021
12. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(2):169-80. DOI:10.1016/j.anai.2022.02.021
13. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-102. DOI:10.1111/all.14221
14. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-546. DOI:10.1056/NEJMoa1804092
15. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-66. DOI:10.1056/NEJMoa1304048
16. Berger P, Menzies-Gow A, Peters AT, et al. Long-term efficacy of dupilumab in asthma with or without chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(2):215-24. DOI:10.1016/j.anai.2022.11.006
17. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVELER): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11-25. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00322-2
18. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2230-320. DOI:10.1056/NEJMoa2106567
19. Bacharier LB, Guilbert TW, Katelaris CH, et al. Dupilumab Improves Lung Function Parameters in Pediatric Type 2 Asthma: VOYAGE Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):948-59. DOI:10.1016/j.jaip.2023.12.006
20. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30307-5
21. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-48. DOI:10.1007/s12325-018-0702-4
22. Pavord ID, Casale TB, Corren J, et al. Dupilumab Reduces Exacerbations Independent of Changes in Biomarkers in Moderate-to-Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(7):1763-72. DOI:10.1016/j.jaip.2024.03.031
23. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):516-26. DOI:10.1016/j.jaip.2019.08.050
24. Maspero JF, Antila MA, Deschildre A, et al. Dupilumab Efficacy in Children With Type 2 Asthma Receiving High- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids (VOYAGE). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(12):3303-32. DOI:10.1016/j.jaip.2024.08.038
25. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):240-4 [Sergeeva GR, Emelyanov AV. Effectiveness and safety of biological therapy in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):240-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202626
26. Фомина Д.С., Федосенко С.В., Бобрикова Е.Н., и др. Эффективность дупилумаба в реальной практике лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и atopического дерматита. *Терапевтический архив*. 2023;95(7):568-73 [Fomina DS, Fedosenko SV, Bobrikova EN, et al. Efficacy of dupilumab in real practice in the treatment of severe forms of asthma and atopical dermatitis (comparative retrospective study). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(7):568-73 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.07.202309
27. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):41-9.e2. DOI:10.1016/j.anai.2018.08.005
28. Jackson DJ, Bacharier LB, Phipatanakul W, et al. Dupilumab pharmacokinetics and effect on type 2 biomarkers in children with moderate-to-severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(1):44-51.e4. DOI:10.1016/j.anai.2023.03.014
29. Flocchi AG, Phipatanakul W, Zeiger RS, et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *Eur Respir J*. 2023;62(5):2300558. DOI:10.1183/13993003.00558-2023
30. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. DOI:10.1056/NEJMoa1804093
31. Domingo C, Maspero JF, Castro M, et al. Dupilumab Efficacy in Steroid-Dependent Severe Asthma by Baseline Oral Corticosteroid Dose. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1835-83. DOI:10.1016/j.jaip.2022.03.020
32. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, et al. Dupilumab Reduces Oral Corticosteroid Use in Patients With Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: An Analysis of the Phase 3, Open-Label Extension TRAVELER Trial. *Chest*. 2022;162(1):46-55. DOI:10.1016/j.chest.2022.01.071

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Кардио-рено-метаболический синдром: междисциплинарный подход

О.Ю. Трушина✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Выявленные взаимосвязи между ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек, постепенно приобретающими характер эпидемии, являются важной проблемой современного здравоохранения во всем мире. Изучение этих заболеваний именно в таком сочетании становится предметом обсуждения ученых и темой различных консенсусных документов. Такие факторы, как гипергликемия, инсулинорезистентность, повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, образование конечных продуктов гликирования, окислительный стресс, нарушения в метаболизме кальция, сбои в работе митохондрий и стойкое хроническое воспаление, являются основополагающими для понимания данного состояния и разработки подходов к профилактике и лечению. В обзорной статье дается характеристика как основных принципов диагностики и лечения кардио-рено-метаболического синдрома, так и подходов к первичной и вторичной профилактике.

Ключевые слова: сердечно-сосудисто-почечно-метаболический синдром, кардиоренальный синдром, КаРеМе факторы риска, кардио-рено-метаболический синдром, ожирение, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, хроническое сердечно-сосудисто-почечное нарушение, прогноз, сахарный диабет

Для цитирования: Трушина О.Ю. Кардио-рено-метаболический синдром: междисциплинарный подход. Терапевтический архив. 2025;97(9):789–792. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203346

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: the interdisciplinary approach. A review

Olga Iu. Trushina✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The revealed interrelationships between obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and chronic kidney disease are an important problem of modern healthcare worldwide, which is gradually becoming an epidemic. The study of these diseases in such a combination becomes the subject of discussion among scientists and the topic of various consensus documents. Factors such as hyperglycemia, insulin resistance, increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, formation of glycation end products, oxidative stress, calcium metabolism disorders, mitochondrial malfunctions, and persistent chronic inflammation are fundamental to understanding of this syndrome (or disorder) and developing approaches to prevention and treatment. This review article describes both the basic principles of diagnosis and treatment of cardio renal metabolic syndrome and approaches to primary and secondary prevention.

Keywords: cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, cardiorenal syndrome, CaReMe risk factors, cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, obesity, chronic kidney disease, metabolic syndrome, chronic cardiovascular-kidney disorder, prognosis, diabetes

For citation: Trushina OIu. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: the interdisciplinary approach. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;97(9):789–792. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203346

Согласно современным данным сахарный диабет 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая болезнь почек (ХБП) представляют собой три ведущие проблемы в области здравоохранения, связанные со значительной заболеваемостью и смертностью, а также с экономическими потерями. Считается, что эти состояния часто сосуществуют. По данным Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES), проведенного с 2017 по март 2020 г., распространенность ССЗ, включая врожденные пороки сердца, сердечную недостаточность (СН), инсульт и артериальную гипертензию (АГ), среди взрослых в возрасте 20 лет и старше составила 48,6%, что соответствует 127,9 млн человек в 2020 г. [1].

Взаимосвязи сердца и почек неоднократно упоминались еще во времена Античности, египетской «Книге мерт-

вых» и Ветхом Завете [2, 3]. На них обратил внимание в 1836 г. английский патологоанатом R. Bright, описавший кардиомегалию у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек, которые, возможно, страдали АГ [4]. Данное открытие неоднократно подтверждали другие исследователи, а в 1913 г. английский ученый T. Lewis стал первым, кто использовал термин «кардиоренальные пациенты» [5]. К середине XX в., когда стало возможным достоверно исследовать функции сердечно-сосудистой системы и почек, оказалось, что некоторые пациенты с СН имеют сниженную расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). В то время механизмы, обуславливающие развитие этой почечной дисфункции, являлись предметом научных дебатов. В настоящее время считается, что ключевую роль играет повышенное венозное давление в почках, в то

Информация об авторе / Information about the author

✉Трушина Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.
E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

✉Olga Iu. Trushina. E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

время как нарушение почечной перфузии у пациентов со сниженным сердечным выбросом также может быть важным, но имеющим меньшее значение фактором.

В 2004 г. J. Heywood назвал сочетание указанных нарушений кардиоренальным синдромом (КРС) [6] и определил его как «умеренную или более выраженную почечную дисфункцию, которая существует или развивается у пациентов с СН». С. Ronco и соавт. [7] разделили КРС на пять подгрупп в соответствии с превалирующей этиологией СН (сердце или почки) и по временному критерию (острый или хронический).

Эксперты считают, что широта и сложность КРС требуют знаний и навыков как в нефрологии, так и в кардиологии, чему будет способствовать дальнейшее развитие нефрокардиологии (или кардионефрологии) с участием соответствующих специалистов с необходимым уровнем экспертизы в обеих областях [8].

Хорошо известно, что пациенты с КРС чаще умирают от сердечно-сосудистых осложнений, чем от почечной недостаточности, а на тяжесть КРС влияет наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска. СД, который в последней четверти XX в. приобрел масштабы пандемии, значительно увеличивает риск развития как сердечных заболеваний, так и патологии почек, а также их сочетания при ССЗ [9–11]. Другие распространенные факторы риска, которые встречаются как при ССЗ, так и при СД 2, включают висцеральное ожирение, метаболический синдром (МС), дислипидемию, АГ. Данные метаболические нарушения могут вызывать развитие окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления, образование атеросклеротических бляшек и тромбоза. Американская ассоциация кардиологов (АНА) дает определение кардио-рено-метаболического синдрома (КРМС) как «системных расстройств, характеризующихся патофизиологическими взаимодействиями между метаболическими нарушениями, ХБП и ССЗ, приводящими к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых событий», которые включают в себя как атеросклеротические заболевания, так и СН [12]. Безусловно, выявление такого сочетания ухудшает прогноз пациентов, затрудняет стратификацию риска и подбор соответствующей терапии, не увеличивая количество возможных побочных эффектов [13, 14].

По мнению большинства экспертов, КРМС имеет пять стадий, которые соответствуют постепенному увеличению риска развития или более тяжелого течения ССЗ (табл. 1). Кроме того, неблагоприятные социальные факторы, определяющие состояние здоровья, также являются важными факторами риска развития КРМС. В то время как пациенты на стадиях 1 и 2 не имеют симптомов, 15% взрослых США соответствуют критериям поздних стадий КРМС, то есть 3 и 4. Кардио-рено-метаболические нарушения являются причиной более миллиона (29% общего числа) смертей в США ежегодно. Основная цель стратификации риска у пациентов с КРМС заключается в уменьшении количества нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и минимизации полиорганной дисфункции, улучшении качества жизни и, в конечном счете, снижении смертности как отдельных лиц, так и целых групп населения [15].

Скрининг на КРМС следует начинать уже в детском возрасте для выявления ожирения и проводить на регулярной основе у взрослых. Подобный осмотр должен включать измерение артериального давления (АД), уровня всех фракций липидов, глюкозы, креатинина и соотношения альбумина/креатинина в моче. Целями лиц, находящихся

Таблица 1. Стадии КРМС [12]

Table 1. Stages of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome [12]

Стадия	Описание	Риск ССЗ
0	Нет факторов риска ССЗ, ХБП или МС	Низкий
1	Висцеральное ожирение	Пограничный
2	Ожирение + другие метаболические нарушения или ХБП	Средний
3	Субклинически протекающие ССЗ + МС и/или ХБП	Высокий
4	Клинически протекающие ССЗ + МС и/или ХБП	Очень высокий

на стадии 0, являются тщательное выполнение рекомендаций по модификации образа жизни (ОЖ) и проведение первичной профилактики.

За последнее десятилетие появились три новых класса лекарственных препаратов (ЛП), которые улучшают клинические исходы как при КРС, так и при КРМС. Достаточно случайным образом обнаружено, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2i) [16], представленные в качестве глюкозурических препаратов для лечения СД 2, эффективны при лечении как СН во всех классах фракции выброса, так и ХБП. В настоящее время эти препараты назначают пациентам с одним, двумя или всеми тремя компонентами КРМС.

Инкретиновые гормоны, включая агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), подобно SGLT2i, введены в практику в качестве противодиабетических средств, но снижение концентрации глюкозы в крови происходит за счет другого механизма, стимулируя секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона. Они также воздействуют на мозг, снижая аппетит и замедляя опорожнение желудка, тем самым снижая массу тела (МТ). Приведенные свойства сделали эти ЛП чрезвычайно популярными. Финеренон, являющийся нестероидным антагонистом минералокортикоидных рецепторов, также может снижать риски сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования ХБП у пациентов с сочетанием ХБП и СД 2, которые являются частью КРМС [17]. Множественные надбиологические протективные эффекты финеренона продолжают изучаться в рамках объединенных анализов крупных рандомизированных клинических исследований, включивших почти 19 тыс. пациентов с различными проявлениями КРМС [18].

Все три относительно новых класса ЛП одобрены регулирующими органами, хорошо переносятся пациентами и являются мощным дополнением к терапевтическому арсеналу для множества коморбидных больных, которым может потребоваться длительное, возможно пожизненное, применение. К счастью, поскольку механизмы их действия различны, их можно применять вместе, и, по-видимому, они оказывают аддитивный эффект. Комбинация блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и этих трех новых классов ЛП была названа четырьмя основными направлениями лечения для защиты сердца от перегрузки [19].

Ожирение – ключевой фактор, провоцирующий развитие КРМС и увеличивающий кардиометаболический риск. Следовательно, ключевым элементом любой профилактической программы, направленной на сокращение

КРМС, является комплексное изменение ОЖ с акцентом на увеличение физической активности, контроля диеты и снижение МТ [20]. В когорте участников Фрамингемского кардиологического исследования увеличение МТ на 2,25 кг и более за 16 лет коррелировало с повышением риска развития метаболических нарушений на 21–45% [21]. Эффективные стратегии лечения МС включают активное изменение ОЖ и повышение физической активности с акцентом на снижение МТ [21, 22]. Наблюдение в течение 15 лет показало, что у молодых людей, поддерживающих стабильную МТ, наблюдались минимальное прогрессирование факторов риска и более низкая заболеваемость МС [23]. И наоборот, у лиц с повышенным индексом МТ в течение периода наблюдения зафиксирована более высокая частота нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 по сравнению с лицами со стабильным или сниженным индексом МТ. Даже умеренное снижение МТ вследствие соблюдения очень низкокалорийной диеты привело к существенному улучшению показателей систолического/диастолического АД, уровня глюкозы, триглицеридов и общего холестерина через 4 нед. Кроме того, большая потеря МТ, достигнутая за счет изменения ОЖ, была связана с более значительным снижением распространенности метаболических нарушений [22]. Тип и общее количество потребляемых жиров являются важными факторами, учитывая корреляцию между концентрацией липидов в крови и прогрессированием атеросклероза. Чрезмерное потребление углеводов, преобразуемых в жиры, может повышать уровень триглицеридов и снижать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, поэтому пациентам с метаболическими нарушениями рекомендуется снизить потребление углеводов. Диета DASH предусматривает включение свежих овощей, фруктов, нежирных молочных продуктов, коричневого риса, цельнозерновых продуктов, рыбы и нежирной курицы. Такой режим питания достоверно продемонстрировал значительное снижение уровня систолического АД [24]. Применение таких диетических подходов может прервать порочный круг между кардиометаболическими и почечными взаимосвязями. Кроме того, эти подходы могут способствовать снижению МТ, эффективно останавливая прогрессирование КРМС.

Ряд препаратов продемонстрировал нефропротективный эффект у людей с диабетической ХБП в крупных клинических исследованиях, в том числе блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибиторы SGLT2, антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон.

Гиперактивация минералокортикоидных рецепторов у лиц с СД 2 приводит к увеличению количества активных форм кислорода, воспалению и фиброзу. Показано, что прием спиронолактона снижает протеинурию и АД у пациентов с диабетической болезнью почек и ХБП, но увеличивает риск гиперкалиемии и гормональных побочных эффектов, таких как гинекомастия [25, 26]. Финеренон – это новый селективный нестероидный препарат, обладающий сходной активностью в отношении сердца и почек [27, 28].

В исследовании FIDELIO-DKD, в котором участвовали пациенты с ХБП и СД 2, получавшие максимально переносимую терапию ингибиторами РААС, доказано, что лечение финереноном снижало риск прогрессирования ХБП (сочетания почечной недостаточности, стойкого снижения рСКФ на $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерти от заболевания почек) по сравнению с плацебо в течение среднего периода наблюдения, составляющего 2,6 года [29]. В этом исследовании 17,8% участников в группе финеренона по сравнению с 21,1% в группе плацебо (отношение рисков 0,82, 95% доверительный интервал 0,73–0,93) достигли первичной конечной точки. Анализ данных FIDELITY объединил результаты исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, в которых приняли участие 13 026 пациентов с СД 2 и ХБП. Ученые установили, что при медиане наблюдения в 3,0 года комбинированная почечная конечная точка (почечная недостаточность, устойчивое снижение рСКФ на $\geq 57\%$ от исходного уровня в течение ≥ 4 нед или смерть от заболевания почек) наблюдалась у 360 (5,5%) человек в группе финеренона по сравнению с 465 (7,1%) пациентами из группы плацебо (отношение рисков 0,77, 95% доверительный интервал 0,67–0,88) [17]. Помимо доказанного положительного эффекта для почек лечение финереноном также улучшило сердечно-сосудистые исходы.

Несмотря на то что КРМС получил официальное определение совсем недавно, патологии, которые он включает, уже давно являются огромной проблемой для современной медицины. Новые биомаркеры (или сочетание нескольких в виде единой панели) могли бы помочь определить стадию КРМС, а также субклинические формы самых начальных проявлений.

Наличие улучшенных или дополнительных биомаркеров может не только помочь в профилактике, но и привести к улучшению результатов лечения пациентов и прогноза.

Воспаление и устойчивая активация РААС, по-видимому, играют ключевую роль в патофизиологии КРМС. Исследования, объединяющие изучение многочисленных факторов риска и/или КРМС, могут помочь определить новые направления совершенствования помощи таким пациентам.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Байер». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Bayer company. During the preparation of the manuscript, the author maintained the independence of opinion.

Список сокращений

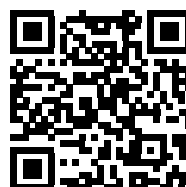
АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
КРМС – кардио-рено-метаболический синдром
КРС – кардиоренальный синдром
ЛП – лекарственный препарат
МС – метаболический синдром
МТ – масса тела

ОЖ – образ жизни
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621. DOI:10.1161/CIR.0000000000001123
2. Salam AM, Carr AS. From "Heart and Reins" to Clinical Syndromes: Origin and Evolution of Cardio-Renal Disease. *Heart Views*. 2021;22:80-4. DOI:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_210_20
3. Braunwald E. From cardiorenal to cardiovascular-kidney-metabolic syndromes. *Eur Heart J*. 2025;46(8):682-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehae775
4. Bright R. Cases and Observations, Illustrative of Renal Disease Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Guy's Hosp Rep*. 1836;1:338-79.
5. Lewis T. A clinical lecture on paroxysmal dyspnoea in cardio-renal patients: with special reference to "cardiac" and "uraemic" asthma: delivered at University College Hospital, London, November 12th, 1913. *Br Med J*. 1913;2(2761):1417-20. DOI:10.1136/bmj.2.2761.1417
6. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev*. 2004;9(3):195-201. DOI:10.1007/s10741-005-6129-4
7. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.051
8. Hatamizadeh P. Introducing nephrocardiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:311-3. DOI:10.2215/CJN.10940821
9. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):298-302. DOI:10.1016/j.pcad.2019.07.003
10. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(2):6-61 [Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) Guidelines for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases in Patients with Diabetes and Prediabetes (2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(2):6-61 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-2-6-61
11. Миронова О.Ю., Староверов И.И., Сивакова О.А., и др. Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом и ожирением. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):29-33 [Mironova OI, Staroverov II, Sivakova OA, et al. Contrast-induced acute kidney injury in chronic coronary artery disease patients with diabetes mellitus and obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020; 92(10):29-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000753
12. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636-64. DOI:10.1161/CIR.0000000000001186
13. Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Деев А.Д., Фомин В.В. Сердечная недостаточность и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):61-3 [Mironova OI, Sivakova OA, Deev AD, Fomin VV. Heart failure and contrast-induced acute kidney injury in patients with coronary artery disease. *Consilium Medicum*. 2020; 22(10):61-3 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.10.200352
14. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Прогностическая значимость контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):73-6 [Mironova OI, Fomin VV. Prognostic significance of contrast-induced acute kidney injury in chronic coronary artery disease patients. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):73-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200218
15. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606-35. DOI:10.1161/CIR.0000000000001184
16. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;386(21):2024-34. DOI:10.1056/NEJMra2115011
17. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehab777
18. Vaduganathan M, Filippatos G, Claggett BL, et al. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Nat Med*. 2024;30(12):3758-64. DOI:10.1038/s41591-024-03264-4
19. Agarwal R, Fouque D. The foundation and the four pillars of treatment for cardiorenal protection in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):253-7. DOI:10.1093/ndt/gfac331
20. Ferdinand KC, Rodriguez F, Nasser SA, et al. Cardiorenal metabolic syndrome and cardiometabolic risks in minority populations. *Cardiorenal Med*. 2014;4(1):1-11. DOI:10.1159/000357236
21. Kim HL, Chung J, Kim KJ, et al. Lifestyle Modification in the Management of Metabolic Syndrome: Statement From Korean Society of CardioMetabolic Syndrome (KSCMS). *Korean Circ J*. 2022;52(2):93-109. DOI:10.4070/kcj.2021.0328
22. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation*. 2007;115(8):1004-11. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.648642
23. Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, et al. Coronary artery risk development in young adults study. Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2707-15. DOI:10.2337/diacare.27.11.2707
24. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. DOI:10.1161/CIR.0000000000000678
25. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub3
26. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37(12):2307-24. DOI:10.1097/HJH.0000000000002187
27. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(1):69-78. DOI:10.1097/FJC.0000000000000091
28. Gerisch M, Heinig R, Engelen A, et al. Biotransformation of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, in Dogs, Rats, and Humans, In Vivo and In Vitro. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(11):1546-55. DOI:10.1124/dmd.118.083337
29. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29. DOI:10.1056/NEJMoa2025845

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2025



OMNIDOCUTOR.RU

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и сердечно-сосудистые заболевания

Г.В. Шелкова, С.Ю. Яровой, Е.О. Диневи[✉], И.Е. Чазова

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

Аннотация

Сердечно-легочная коморбидность – серьезная угроза для здоровья в любом возрасте. Внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, имеет доказанный негативный эффект в плане частоты развития новых и декомпенсации известных сердечно-сосудистых патологий, таких как инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность. Дополнительными стимулами широкого применения вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (ПКИ) являются хорошая доступность вакцины и простая схема иммунизации. Однако действующие рекомендации имеют значительные расхождения мнений относительно целевых групп для вакцинации как между собой, так и с существующей доказательной базой. Низкая распространенность вакцинопрофилактики от пневмококка не позволяет в полной мере использовать даже хорошо известные преимущества этого метода в снижении сердечно-сосудистого риска. В обзоре обсуждаются возможные механизмы воздействия ПКИ на организм человека, кардиопротективные эффекты вакцинации, современные работы о возможностях вакцинации у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, рассматривается влияние вакцинации на частоту сердечно-сосудистых событий и уровень смертности. Обозначается место профилактики ПКИ в действующих клинических рекомендациях, исследуется ее влияние на прогноз пациентов. Утверждается необходимость проведения дальнейших исследований с целью получения достаточных данных о протективном эффекте вакцинации для конкретных сердечно-сосудистых заболеваний и целевых групп пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, внебольничная пневмония, пневмококковая инфекция, вакцина, вакцинопрофилактика, смертность

Для цитирования: Шелкова Г.В., Яровой С.Ю., Диневи Е.О., Чазова И.Е. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический архив. 2025;97(9):793–799. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203423

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Vaccination pneumococcal infection and cardiovascular diseases: A review

Galina V. Shchelkova, Sergey Yu. Yarovoy, Ekaterina O. Dinevich[✉], Irina E. Chazova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Cardiopulmonary comorbidity is a serious health threat at any age. Community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* has a proven negative effect in terms of the incidence of new and decompensation of known cardiovascular pathologies, such as myocardial infarction, cerebrovascular accident, heart failure. An additional incentive for the widespread use of pneumococcal vaccination is the good availability of the vaccine and the simple immunization schedule. However, current recommendations have significant differences of opinion regarding target groups for vaccination both among themselves and with the existing evidence base. Low prevalence of pneumococcal vaccination does not allow for the full use of even the well-known advantages of this method in reducing cardiovascular risk. The proposed review discusses possible mechanisms of the impact of pneumococcal infection on the human body, cardioprotective effects of vaccination, modern studies on the possibilities of vaccination among people with cardiovascular diseases; the effect of vaccination on the frequency of cardiovascular events and mortality is considered. The place of pneumococcal infection prevention in current clinical guidelines and its effect on patients' prognosis are indicated. The authors argue for the need for further research in order to obtain sufficient data on the protective effect of vaccination for specific cardiovascular diseases and target patient groups.

Keywords: cardiovascular diseases, community-acquired pneumonia, pneumococcal infection, vaccine, vaccine prophylaxis, mortality rate

For citation: Shchelkova GV, Yarovoy SYu, Dinevich EO, Chazova IE. Vaccination pneumococcal infection and cardiovascular diseases: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(9):793–799. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203423

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Диневи[✉] Екатерина Олеговна – лаборант-исследователь научно-экспертного отд. Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. E-mail: katya.seliverstova@gmail.com

Шелкова Галина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., рук. научно-экспертного отд. Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Яровой Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертонии и научно-экспертного отд. Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

[✉]Ekaterina O. Dinevich. E-mail: katya.seliverstova@gmail.com; ORCID: 0009-0004-1166-1215

Galina V. Shchelkova. ORCID: 0000-0002-9053-6030

Sergey Yu. Yarovoy. ORCID: 0000-0002-1982-3061

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Введение

По данным Росстата, болезни системы кровообращения остаются ведущей причиной смерти в России. Заметную роль в структуре заболеваемости и смертности играет и патология органов дыхания, на долю которой приходится более 61 млн человек с впервые установленным диагнозом и 81,5 тыс. умерших за 2022 г. [1]. Среди взрослого населения высока заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) – 397,5 на 100 тыс. человек, которая составляет основную долю смертности (более 40%) от болезней органов дыхания [2].

Сердечно-сосудистая патология и патология легких способны утяжелять течение друг друга: развитие ВП ассоциировано с декомпенсацией или первичной манифестацией сердечной недостаточности (СН), несколько реже – с аритмиями, инфарктом миокарда (ИМ) или стенокардией [3–5]. По данным D. Mushet и соавт. (2007 г.), впервые выявленные СН и ИМ встречаются после ВП чаще на 14 и 7% соответственно [6], а риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов, госпитализированных с пневмонией, выше в 3,65 раза (95% доверительный интервал – ДИ 2,25–5,90) [7]. В то же время ВП осложняет течение уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): летальность при ВП у больных с хронической СН (ХСН) достигает 21,5–27,4%, а 3-летняя выживаемость у пациентов с ХСН, перенесших ВП, составляет 55,1% против 78,6% у пациентов без ВП [3, 8]. Негативное влияние сопутствующей ВП на течение ССЗ подтверждается и в отечественных исследованиях. Так, результаты Независимого регистра ОРАКУЛ-РФ свидетельствуют о наличии ВП более чем у 40% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсированной СН [9].

В настоящее время наиболее частой причиной ВП у взрослых остается бактерия *Streptococcus pneumoniae*, на долю которой приходится до 33–50% в структуре пневмоний с подтвержденной этиологией [2, 10–12]. Механизмы повреждения сердца и вовлечения его в патологический процесс при пневмококковой инфекции (ПКИ) многообразны и не до конца изучены. Согласно данным литературы к основным патогенетическим факторам относятся: инвазия в миокард с образованием микроповреждений; электрофизиологические нарушения; некроз кардиомиоцитов за счет воздействия пневмолизина; увеличение размеров и нестабильность атеросклеротических бляшек; некроптоз кардиомиоцитов и инфильтрирующих сердце макрофагов, сопровождающийся сильным иммунным ответом; активация тромбоцитов и вызванные антибиотиками процессы фиброобразования сердца [13–20]. Большинство осложнений, опосредованных указанными механизмами, проявляются остро. Однако данные крупного наблюдательного исследования в США показывают, что повышенный сердечно-сосудистый риск может сохраняться и через 10 лет после перенесенной инфекции [21], в то же время прогрессирование ПКИ и развитие системного воспалительного ответа могут приводить к бактериемии и сепсису [22].

Одним из наиболее эффективных способов профилактики ПКИ является вакцинация [2]. Для взрослых лиц применяют 2 вида вакцин: пневмококковую полисахаридную конъюгированную адсорбированную тринадцативалентную и пневмококковую полисахаридную поливалентную. Обе вакцины продемонстрировали свою эффективность среди пожилых пациентов в предотвращении пневмококковой пневмонии и других инвазивных форм ПКИ [8, 23, 24]. Кроме того, показан кардиопротективный эффект вакцинации, который обусловлен несколькими механизмами, среди которых, прежде всего, снижение риска

развития системного воспаления, возникающего в ответ на ПКИ и способствующего развитию протромботического состояния, уменьшение стабильности атеросклеротических бляшек и повышение потребности миокарда в кислороде [25, 26]. Однако в отдельных работах на животных моделях и в исследовании AUSPICE (Australian Study for the Prevention through Immunization of Cardiovascular Events) показано влияние вакцины на замедление развития и прогрессирования атеросклероза за счет антигенной мимикрии между окисленными липопротеинами низкой плотности и антигеном фосфорилхолина клеточной стенки *S. pneumoniae* [27–29].

В Российской Федерации в 2014 г. вакцинация против ПКИ введена в национальный календарь профилактических прививок для детей первого года жизни и рекомендована по эпидемическим показаниям для групп высокого риска, среди которых выделены подгруппы иммунокомпromетированных и иммунокомпетентных лиц. К последним относятся больные с сердечно-сосудистой патологией, хроническими бронхолегочными заболеваниями, хроническими заболеваниями печени, сахарным диабетом и ожирением, лица старше 65 лет, медицинские работники и некоторые другие категории пациентов [30]. В то же время рекомендации по вакцинопрофилактике имеют определенные расхождения с клиническими рекомендациями (КР) по отдельным ССЗ. Научные работы, посвященные данной теме, не всегда вносят ясность в возникающие противоречия, поскольку включают в анализ очень ограниченное число патологий. Так, за последние 25 лет практически не уделялось внимание исследованиям связи вакцинации от *S. pneumoniae* и течения легочной гипертензии, миокардита, артериальной гипертензии и многих других ССЗ. Несогласованность мнений во врачебном сообществе, вероятно, служит одной из причин низкого охвата вакцинацией целевых групп населения: в 2023 г. вакцинированы только 17,0% пациентов с хроническими ССЗ, а в старшей возрастной группе (65 лет и более) вакцинопрофилактика проведена лишь 12,7% лиц [31].

В обзоре авторы освещают современные представления о влиянии вакцинации от *S. pneumoniae* на развитие, декомпенсацию и прогноз болезней системы кровообращения.

Инфаркт миокарда

В зарубежной и отечественной литературе опубликовано довольно много исследований и метаанализов, посвященных изучению влияния вакцинации против ПКИ на частоту возникновения ИМ. Наиболее крупным стал метаанализ, проведенный в 2020 г. F. Marra и соавт., который включает данные 18 работ с суммарным числом пациентов более 716 тыс. человек [32]. Авторами продемонстрирован протективный эффект вакцинации полисахаридной поливалентной вакциной в отношении развития ИМ (относительный риск [relative risk] – RR 0,88; 95% ДИ 0,79–0,98), однако при стратификации по возрасту эффект сохранялся только в подгруппе пациентов 65 лет и старше (RR 0,93; 95% ДИ 0,88–0,99), но не в группе пациентов моложе 65 лет (RR 1,06; 95% ДИ 0,79–1,42).

Схожие результаты показаны в исследовании V. Jaiswal и соавт. – крупном метаанализе 2022 г., включившем 15 исследований с более чем 347 тыс. пациентов (отношение рисков [hazard ratio] – HR 0,73; 95% ДИ 0,56–0,96); **рис. 1.** Особенностью данной работы стало то, что в ней проводился субанализ данных в зависимости от продолжительности наблюдения за пациентами. При длительности наблюдения более 3 лет отмечалось увеличение частоты развития ИМ по

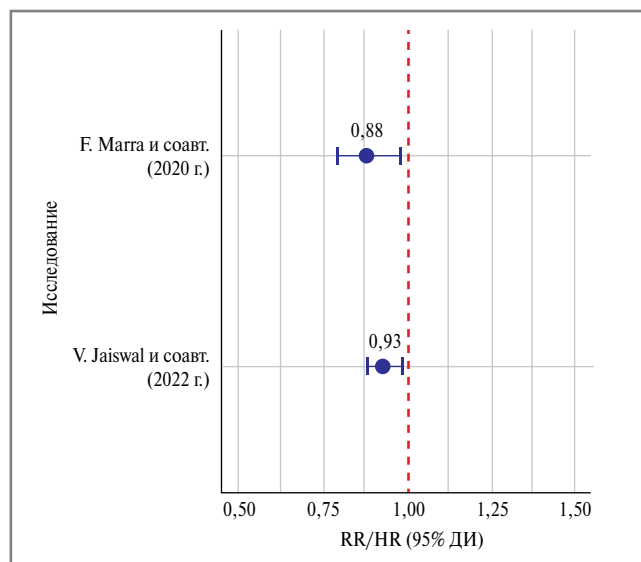


Рис. 1. RR/HR развития ИМ у пациентов, вакцинированных от *S. pneumoniae* (адапт. из [32, 33]).

Fig. 1. RR/HR of myocardial infarction in patients vaccinated against *S. pneumoniae* (adapted from [32, 33]).

сравнению с первыми тремя годами наблюдения (HR 0,60; 95% ДИ 0,41–0,89 против HR 0,96; 95% ДИ 0,78–1,18), что может говорить об уменьшении кардиопротективного эффекта с течением времени [33].

Хроническая сердечная недостаточность

Крупные рандомизированные исследования по влиянию вакцинации на частоту декомпенсации/впервые выявленной СН не проводились. В отдельных англоязычных работах и обзорах не обнаружено снижение риска декомпенсации ХСН/повторной госпитализации после применения пневмококковой вакцины. Например, в исследовании A. Bhatt и соавт. (2018 г.) среди иммунизированных пациентов с ХСН не выявлено статистически значимого снижения смертности от всех причин (HR 0,95; 95% ДИ 0,89–1,01) или частоты повторных госпитализаций (HR 1,01; 95% ДИ 0,97–1,06) [34]. В актуальном систематическом обзоре D. Paragiannis и соавт. (2024 г.), посвященном изучению вакцинации от гриппа и ПКИ у пациентов с СН, представлены убедительные данные об уменьшении смертности и риска повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, после вакцинации от вируса гриппа, в то же время авторами не обнаружено исследований, оценивающих эффект от применения пневмококковой вакцины на исходы ХСН [35]. Однако в русскоязычной литературе представлено несколько работ, посвященных положительному фармакоэкономическому эффекту вакцинации у пациентов с ХСН и показывающих снижение частоты летальных исходов при ВП у пациентов с СН [36, 37].

Острое нарушение мозгового кровообращения

Как отмечено ранее, у пациентов, находящихся на госпитализации по поводу ВП, повышен риск ОНМК [7]. Однозначного мнения врачебного сообщества по поводу церебропротективного эффекта вакцинопрофилактики ПКИ в настоящее время нет. В первом крупном метаанализе, посвященном этой проблеме, в частности в работе C. Vlachopoulos и соавт. (2015 г.), выявлено снижение частоты цереброваскулярных событий, но только в группе пожилых

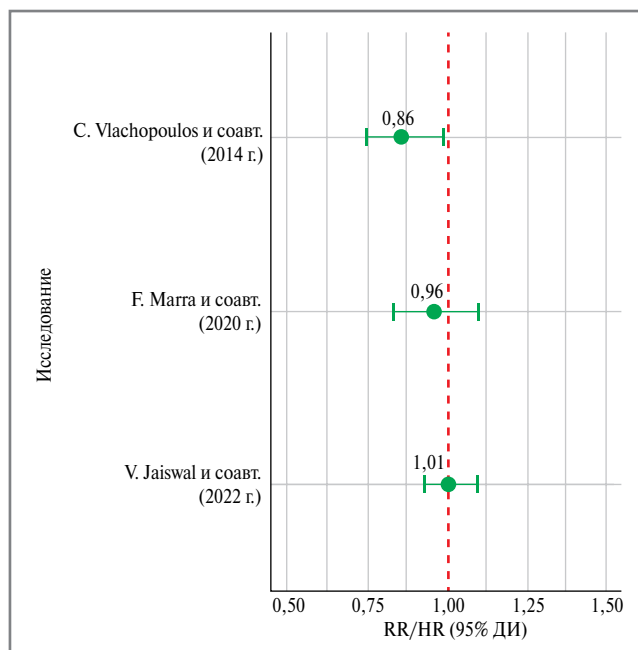


Рис. 2. RR/HR развития ОНМК у пациентов, вакцинированных от *S. pneumoniae* (адапт. из [32, 33, 38]).

Fig. 2. RR/HR of cerebrovascular accident in patients vaccinated against *S. pneumoniae* (adapted from [32, 33, 38]).

пациентов высокого риска (RR 0,86; 95% ДИ 0,75–0,99) [38]. В то же время результаты последующих крупных метаанализов, полученные V. Jaiswal и соавт. (2020 г.), F. Marra и соавт. (2022 г.), не подтверждают статистически значимого снижения/повышения частоты ОНМК после вакцинации от *S. pneumoniae* (рис. 2) [32, 33].

Сердечно-сосудистые события

Для оценки влияния вакцинопрофилактики на частоту всех сердечно-сосудистых событий стоит также обратиться к метаанализу F. Marra и соавт., в котором показано, что частота любых сердечно-сосудистых событий после вакцинации снижалась в общей возрастной группе (RR 0,91; 95% ДИ 0,84–0,99) [32]. Раздельный анализ по возрастным группам показал снижение риска только среди лиц в возрасте 65 лет и старше (RR 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99). Полученные результаты хорошо соотносятся с более ранними обобщающими работами по теме, в частности в метаанализе C. Vlachopoulos и соавт. выявлено снижение риска сердечно-сосудистых событий на 14% среди вакцинированных пациентов [38]. Напротив, в метаанализе M. Antunes и соавт. (2021 г.), включавшем только исследования пациентов с подтвержденными ССЗ и пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, статистически значимого изменения числа сердечно-сосудистых событий не выявлено (HR 1,07; 95% ДИ 0,80–1,44); рис. 3 [39]. Однако в последней работе авторы предупреждают о невысоком качестве включенных в анализ исследований.

Сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин

Согласно упомянутым результатам метаанализа M. Antunes и соавт. иммунизация против пневмококка среди лиц очень высокого риска и лиц с известными ССЗ ассоциирована также со снижением смертности от всех причин на 22% (HR 0,78; 95% ДИ 0,73–0,83) [39]. В работах

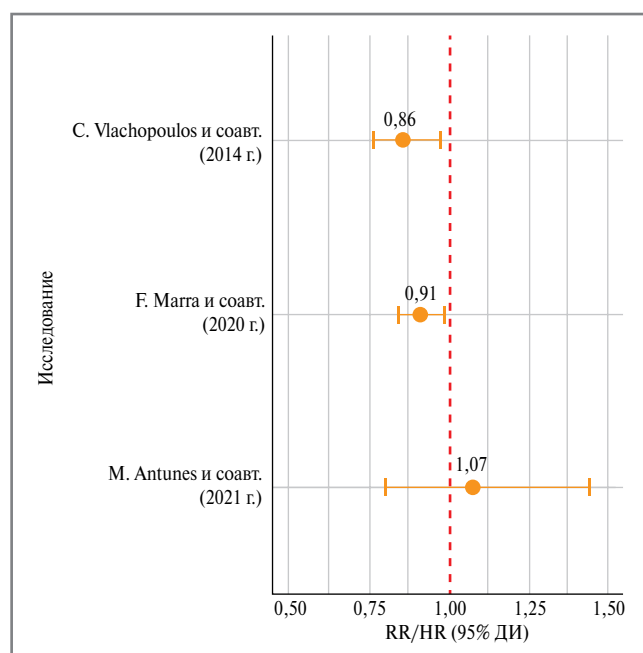


Рис. 3. RR/HR возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов, вакцинированных от *S. pneumoniae* (адапт. из [32, 38, 39]).

Fig. 3. RR/HR of cardiovascular events in patients vaccinated against *S. pneumoniae* (adapted from [32, 38, 39]).

других исследователей продемонстрировано положительное влияние вакцинации на уровень смертности от всех причин, в частности в труде F. Marra и соавт. – снижение смертности на 22% (RR 0,78; 95% ДИ 0,68–0,88), V. Jaiswal и соавт. (2022 г.) – на 24% (HR 0,76; 95% ДИ 0,66–0,87); **рис. 4** [32, 33].

По данным тех же метаанализов F. Marra и соавт., V. Jaiswal и соавт., снижение сердечно-сосудистой смертности при вакцинации выражено несколько меньше (RR 0,92; 95% ДИ 0,86–0,98; HR 0,87; 95% ДИ 0,72–1,07); **рис. 5** [32, 33]. Интересен и тот факт, что применение пневмококковой вакцины в старшей возрастной группе (65 лет и старше) по сравнению с общей возрастной группой более заметно уменьшало смертность от всех причин, однако не имело статистически значимого влияния на уровень сердечно-сосудистой смертности [32, 33].

Место вакцинопрофилактики ПКК при ССЗ в КР

По мнению авторов, вакцинация против пневмококка не находит должного отражения в КР по ССЗ, применяемых на территории Российской Федерации. Действующие рекомендации Минздрава России содержат упоминания о необходимости вакцинопрофилактики ПКК только у лиц с ХСН, легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и у перенесших острый миокардит [40–42]. Важно отметить, что даже указанные документы имеют относительно небольшую доказательную базу. Например, КР Минздрава России 2024 г. рекомендуют вакцинопрофилактику ПКК у лиц с ХСН [41], основываясь только на упомянутом ранее метаанализе M. Antunes и соавт., включившем несколько исследований пациентов с подтвержденными ССЗ, в том числе с ХСН. У вакцинированных пациентов отмечалось снижение риска смертности от всех причин, однако в указанном исследовании не анализировалась частота декомпенсации

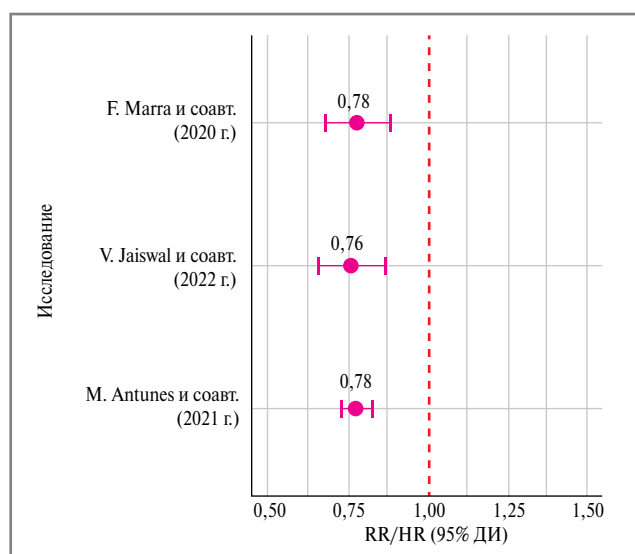


Рис. 4. RR/HR смертности от всех причин у пациентов, вакцинированных от *S. pneumoniae* (адапт. из [32, 33, 39]).

Fig. 4. RR/HR of all-cause mortality in patients vaccinated against *S. pneumoniae* (adapted from [32, 33, 39]).

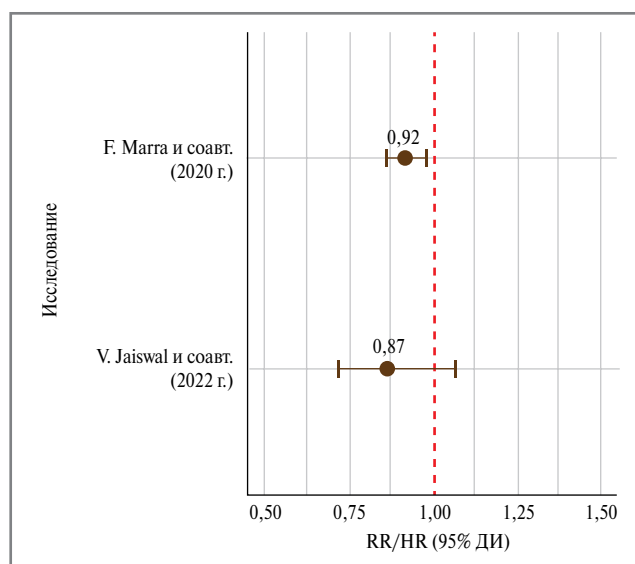


Рис. 5. RR/HR смертности от сердечно-сосудистой патологии у пациентов, вакцинированных от *S. pneumoniae* (адапт. из [32, 33]).

Fig. 5. RR/HR of cardiovascular mortality in patients vaccinated against *S. pneumoniae* (adapted from [32, 33]).

ХСН/повторной госпитализации у вакцинированных пациентов. Кроме того, высокий риск систематических ошибок, признаваемых авторами работы, уменьшает ценность полученного результата [39].

«Доказательная база» вакцинопрофилактики в современных КР по легочной гипертензии Минздрава России расширяется за счет упоминания российских, евразийских, европейских рекомендаций предыдущих лет [40]. Наиболее ранние российские КР 2014 г. предлагают рассматривать необходимость вакцинации от *S. pneumoniae* пациентов с ЛАГ как мнение экспертов (без ссылок на соответствующие статьи и иную научную литературу).

Европейские клинические рекомендации 2022 г. также не содержат ссылок на источники. Рекомендации 2015 г. упоминают необходимость вакцинопрофилактики у пациентов с ЛАГ, ссылаясь на статью S. Rich и соавт. (1987 г.), согласно которой они чувствительны к возникновению пневмонии, являющейся причиной летального исхода в 7% случаев [43]. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии 2020 г. экстраполируют данные по вакцинации для пациентов с ЛАГ и на этот вариант легочной гипертензии [44].

Действующие КР Минздрава России по лечению миокардита предлагают вакцинировать от *S. pneumoniae* всех лиц, перенесших острый миокардит (без подтверждающих литературных данных – мнение экспертов) [42]. В соответствующих КР европейских или американских коллег указания на необходимость вакцинации от пневмококка после перенесенного миокардита отсутствуют.

Одновременно с этим, согласно КР по лечению эндокардита Европейского общества кардиологов, при развитии поражения селезенки как осложнения эндокардита показано выполнение спленэктомии с последующей вакцинацией против инкапсулированных бактерий, в том числе от *S. pneumoniae* [45]. Необходимость проведения иммунизации обуславливается высоким риском возникновения инфекционных осложнений при асплении [46, 47]. Данный подход не представлен в российских КР по лечению эндокардита, однако важность вакцинации иммунокомпрометированных лиц, к которым относятся пациенты с врожденной или приобретенной асплией, подтверждается соответствующими рекомендациями по вакцинопрофилактике ПКИ [48, 49].

Перспективы дальнейших исследований

В 2016 г. зарегистрировано первое рандомизированное двойное слепое исследование AUSPICE, которое должно дать более точный ответ на вопрос о том, влияет ли применение пневмококковой вакцины на развитие сердечно-сосудистых событий, а именно фатального и нефатального ИМ и ишемического инсульта [31]. В настоящее время в исследование включены 4725 пациентов в возрасте 55–60 лет без предшествующих сердечно-сосудистых событий в анамнезе, но имеющих как минимум 2 фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (артериальную гипертензию, гиперлипидемию или ожирение). В 2022 г. ученые опубликовали первые данные, в которых представлены результаты изучения механизма развития кардиопротективного эффекта вакцинации от *S. pneumoniae* (включен 1001 пациент). По результатам двухгодичного наблюдения выявлено значимое повышение антипневмококковых антител, в том

числе иммуноглобулина G, к окисленному липопротеину низкой плотности. Тем не менее при анализе изменений суррогатных показателей прогрессирования атеросклероза (высокочувствительного С-реактивного белка, скорости пульсовой волны, толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях) вакцинированные пациенты не получили статистически значимого преимущества [50].

Заключение

Пневмококковая ВП – одна из наиболее распространенных патологий органов дыхания, ассоциированных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Особое внимание к этому варианту ВП связано с ее потенциальной предотвратимостью за счет доступной вакцинации, а также с доказанным положительным эффектом в плане снижения сердечно-сосудистых рисков и смертности. Недостаток научных данных эффекта вакцинации при различных ССЗ показывает необходимость проведения дальнейших исследований в данной области, в том числе с целью возможного расширения показаний к пневмококковой вакцинопрофилактике. В то же время большое практическое значение для увеличения охвата целевых групп имеет внесение стройности и согласованности в уже существующие КР, требующие разработки совместной позиции кардиологов, пульмонологов и терапевтов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВП – внебольничная пневмония
ДИ – доверительный интервал
ИМ – инфаркт миокарда
КР – клинические рекомендации
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПКИ – пневмококковая инфекция
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
HR (hazard ratio) – отношение рисков
RR (relative risk) – относительный риск

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Здравоохранение в России. 2023. Статистический сборник. М. 2023 [Zdravookhraneniye v Rossii. 2023. Statisticheskii sbornik. Moscow. 2023 (in Russian)].
- Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: <https://spulmo.ru/upload/KR-vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslykh-2024.pdf>. Ссылка активна на 18.04.2025 [Avdeev SN, Dekhnich AV, Zaitsev AA, et al. Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslykh-2024.pdf>. Accessed: 18.04.2025 (in Russian)].
- Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Медведев И.Д., и др. Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5875 [Podzol'kov VI, Dragomiretskaya NA, Medvedev ID, et al. Levels of cardiac biomarkers and three-year survival rate in hospitalized patients with heart failure and community-acquired pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5875 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5875
- Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125(6):773-81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):847-54. DOI:10.1001/archinte.168.8.847
- Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):158-65. DOI:10.1086/518849
- Chen LF, Chen HP, Huang YS, et al. Pneumococcal pneumonia and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *PLoS One*. 2012;7(12):e51452. DOI:10.1371/journal.pone.0051452
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25. DOI:10.1056/NEJMoa1408544
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21 [Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12-21 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2015.5.12-21
- Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):28-42 [Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):28-42 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1404
- Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*. 2020;12(11). DOI:10.1186/s41479-020-00074-3
- Захаренков И.А., Рачина С.А., Дехнич Н.Н., и др. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):36-42 [Zakharenkov IA, Rachina SA, Dekhnich NN, et al. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(1):36-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000491
- Brown AO, Mann B, Gao G, et al. Streptococcus pneumoniae translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. *PLoS Pathog*. 2014;10(9):e1004383. DOI:10.1371/journal.ppat.1004383
- Gilley RP, González-Juarbe N, Shenoy AT, et al. Infiltrated Macrophages Die of Pneumolysin-Mediated Necroptosis following Pneumococcal Myocardial Invasion. *Infect Immun*. 2016;84(5):1457-69. DOI:10.1128/IAI.00007-16
- Alhamdi Y, Neill DR, Abrams ST, et al. Circulating Pneumolysin Is a Potent Inducer of Cardiac Injury during Pneumococcal Infection. *PLoS Pathog*. 2015;11(5):e1004836. DOI:10.1371/journal.ppat.1004836
- Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, et al. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(5):609-20. DOI:10.1164/rccm.201701-0104OC
- Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(6):e1001048. DOI:10.1371/journal.pmed.1001048
- Bazaz R, Francis S, Dockrell D. 215 Increased Atherosclerotic Plaque Macrophage Content following Streptococcus Pneumoniae Pneumonia. *Heart*. 2015;101(Suppl. 4):A117.2-A118. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308066.215
- Restrepo MI, Reyes LF, Anzueto A. Complication of Community-Acquired Pneumonia (Including Cardiac Complications). *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):897-904. DOI:10.1055/s-0036-1593754
- Nel JG, Durandt C, Mitchell TJ, et al. Pneumolysin Mediates Platelet Activation In Vitro. *Lung*. 2016;194(4):589-93. DOI:10.1007/s00408-016-9900-5
- Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313(3):264-74. DOI:10.1001/jama.2014.18229
- Mamcarz A, Welnicki M, Drożdż J, et al. The role of pneumococcal vaccination in reducing cardiovascular risk in cardiac patients: Expert opinion of the Prevention Committee of the Polish Cardiac Society supported by the Polish Vaccinology Society. *Kardiol Pol*. 2023;81(10):1038-106. DOI:10.33963/v.kp.96718
- Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169368. DOI:10.1371/journal.pone.0169368
- Diao WQ, Shen N, Yu PX, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine*. 2016;34(13):1496-503. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.02.023
- Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(2):83-92. DOI:10.1016/S1473-3099(09)70331-7
- Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018;36(2):202-10. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.11.078
- Hörkkö S, Bird DA, Miller E, et al. Monoclonal autoantibodies specific for oxidized phospholipids or oxidized phospholipid-protein adducts inhibit macrophage uptake of oxidized low-density lipoproteins. *J Clin Invest*. 1999;103(1):117-28. DOI:10.1172/JCI4533
- Shaw PX, Hörkkö S, Chang MK, et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1731-40. DOI:10.1172/JCI8472
- Ren S, Hure A, Peel R, et al. Rationale and design of a randomized controlled trial of pneumococcal polysaccharide vaccine for prevention of cardiovascular events: The Australian Study for the Prevention through Immunization of Cardiovascular Events (AUSPICE). *Am Heart J*. 2016;177:58-65. DOI:10.1016/j.ahj.2016.04.003
- Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П., и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020 [Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, et al. Immunizatsiya vzroslykh. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: FGBU «NMITs TPM» Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
- Коршунов В.А., Брико Н.И., Полибин Р.В., и др. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых групп риска в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2025;23(6):13-23 [Korshunov VA, Briko NI, Polibin RV, et al.

- Pneumococcal Vaccination Coverage Among Adults at Risk in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;23(6):13-23 (in Russian)]. DOI:10.31631/2073-3046-2024-23-6-13-23
32. Marra F, Zhang A, Gillman E, et al. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:204-13. DOI:10.1016/j.ijid.2020.07.038
 33. Jaiswal V, Ang SP, Lnu K, et al. Effect of Pneumococcal Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(13):3799. DOI:10.3390/jcm11133799
 34. Bhatt AS, Liang L, DeVore AD, et al. Vaccination Trends in Patients With Heart Failure: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(10):844-55. DOI:10.1016/j.jchf.2018.04.012
 35. Papagiannis D, Kourek C, Briasoulis A, et al. Pneumococcal and Influenza Vaccination Coverage in Patients with Heart Failure: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024;13(11):3029. DOI:10.3390/jcm13113029
 36. Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2023;63(5):19-26 [Rudakova AV, Brico NI, Lobzin YV, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination among patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2023;63(5):19-26 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2023.5.n2378
 37. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Анализ влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на течение коморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):53-62 [Ignatova GL, Antonov VN. Analysis of the influence of vaccination against pneumococcal infection on the course of comorbid pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2018;90(8):53-62 (in Russian)].
 38. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, et al. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(9):1185-99. DOI:10.1177/2047487314549512
 39. Antunes M, Duarte GS, Brito D, 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;7(1):97-106. DOI:10.1093/ehjqcco/qcaa030
 40. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6161 [Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6161
 41. Галаявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162 [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162
 42. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4790 [Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4790
 43. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216-23. DOI:10.7326/0003-4819-107-2-216
 44. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(1):6-43 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian association of cardiology (eac) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(1):6-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
 45. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44(39):3948-4042. DOI:10.1093/eurheartj/ehad193
 46. Waghorn DJ, Mayon-White RT. A study of 42 episodes of overwhelming post-splenectomy infection: is current guidance for asplenic individuals being followed? *J Infect*. 1997;35(3):289-94. DOI:10.1016/s0163-4453(97)93232-1
 47. Casciani F, Trudeau MT, Vollmer CM Jr. Perioperative Immunization for Splenectomy and the Surgeon's Responsibility: A Review. *JAMA Surg*. 2020;155(11):1068-77. DOI:10.1001/jamasurg.2020.1463
 48. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233 [Demin AA, Kobalava ZD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233
 49. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Russian Pulmonology*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
 50. Ren S, Hansbro PM, Srikusalanukul W, et al. Generation of cardioprotective antibodies after pneumococcal polysaccharide vaccine: Early results from a randomised controlled trial. *Atherosclerosis*. 2022;346:68-74. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Миксома левого предсердия в сочетании с гамартмным полипом пищевода и лентигинозом: заболевания, имеющие общее происхождение и различную локализацию

С.А. Чепурненко^{✉1,2}, Г.В. Шавкута¹, М.С. Чепурненко¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

²ГБУЗ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Миксома относится к доброкачественным новообразованиям и составляет до 50% всех первичных опухолей сердца. Обычно приводятся случаи миксомы как самостоятельного заболевания. В представленном клиническом случае миксома левого предсердия сочеталась с лентигинозом: множеством папулезных высыпаний черного цвета на коже лица, головы, всей поверхности туловища и конечностей, а также вкраплениями черного цвета на поверхности губ и гамартмным полипом пищевода. Данные изменения могут быть проявлением синдрома множественных гамартм, что является редко диагностируемой патологией. Другой особенностью случая является дебют миксомы клиникой острого инфаркта миокарда задней стенки с подъемом сегмента ST и патологическим зубцом Q у пациента 29 лет. По данным коронарографии стенозов коронарных артерий не выявлено. Обнаружен выраженный вазоспазм левой коронарной артерии. Наблюдалось повышение уровня лактатдегидрогеназы 808,11 ед/л и тропонина I при поступлении до 433,8 нг/мл, с увеличением до 19 010 нг/мл. Приведенный клинический пример показывает важность комплексного обследования пациентов с миксомами для исключения других наследственно опосредованных синдромов, особенно при наличии кожной пигментации.

Ключевые слова: инфаркт миокарда 2-го типа, миксома сердца, эхокардиограмма, лентиго, длительный вазоспазм, гамартмный полип пищевода

Для цитирования: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Чепурненко М.С. Миксома левого предсердия в сочетании с гамартмным полипом пищевода и лентигинозом: заболевания, имеющие общее происхождение и различную локализацию. Терапевтический архив. 2025;97(9):800–805. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203347

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Left atrial myxoma in combination with hamartoma polyp of the esophagus and lentiginosis: diseases that have a common origin and different localization. Case report

Svetlana A. Chepurnenko^{✉1,2}, Galina V. Shavkuta¹, Margarita S. Chepurnenko¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Myxoma refers to benign tumors and accounts for up to 50% of all primary neoplasms of the heart. Usually cases of myxoma as an independent disease are given. In the presented clinical case, left atrial myxoma was combined with lentiginosis: a lot of black papular rashes on the skin of the face, head, entire surface of the trunk and extremities, as well as black patches on the surface of the lips and a hamartoma polyp of the esophagus. These changes may be a manifestation of multiple hamartoma syndrome, which is a rarely diagnosed pathology. Another feature of the case is the onset of myxoma by the clinic of acute posterior myocardial infarction with ST segment elevation and pathological Q wave in a 29-year-old patient. According to coronary angiography, stenoses of the coronary arteries were not detected. A pronounced vasospasm of the left coronary artery was found. There was an increase in the level of lactate dehydrogenase 808.11 units/l and troponin I at admission up to 433.8 ng/ml with an increase to 19 010 ng/ml. The given clinical example shows the importance of a comprehensive examination of patients with myxomas to exclude other hereditarily mediated syndromes, especially in the presence of skin pigmentation.

Keywords: myocardial infarction of the second type, cardiac myxoma, echocardiogram, lentigo, prolonged vasospasm, hamartoma polyp of the esophagus

For citation: Chepurnenko SA, Shavkuta GV, Chepurnenko MS. Left atrial myxoma in combination with hamartoma polyp of the esophagus and lentiginosis: diseases that have a common origin and different localization. Case report. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(9):800–805. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203347

Информация об авторах / Information about the authors

✉Чепурненко Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, доц., доц. каф. общей врачебной практики (семейной медицины; с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ, врач-кардиолог кардиологического диспансерного отделения ГБУЗ РО РОКБ. E-mail: ch.svet2013@yandex.ru

Шавкута Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики (семейной медицины; с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ

Чепурненко Маргарита Сергеевна – лаборант каф. общей врачебной практики (семейной медицины; с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ

✉Svetlana A. Chepurnenko. E-mail: ch.svet2013@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3834-4699

Galina V. Shavkuta. ORCID: 0000-0003-4160-8154

Margarita S. Chepurnenko. ORCID: 0009-0008-3169-8380

Введение

Миксома является доброкачественным новообразованием и составляет до 50% всех первичных опухолей сердца [1, 2]. Преимущественным ее расположением является левое предсердие – ЛП (75% случаев). На правое предсердие (ПП) приходится 20% случаев. В остальных ситуациях миксома может находиться в желудочках сердца или в клапанном аппарате [3]. Миксома является гамартомой – моногистиоидной доброкачественной эмбриональной эндотелиомой эндокарда. В результате продолжающейся пролиферации в постнатальном периоде эмбриональной гамартрии и формируется первичная опухоль [4].

Обычно приводятся случаи миксомы как самостоятельного заболевания [5]. В нашем клиническом случае миксома явилась проявлением синдрома множественных гамартром, что является редко диагностируемой патологией.

Клинический случай

Пациент Г., 29 лет, работает курьером, обратился на прием к кардиологу кардиологического диспансерного отделения ГБУ РО РОКБ с жалобами на одышку.

Анамнез заболевания: считает себя больным несколько лет, когда стал отмечать появление незначительной одышки, дискомфорт за грудиной, не имеющий связи с физической нагрузкой, эпизоды подъема артериального давления. К врачам длительно не обращался, не лечился. В марте 2023 г. после эмоционального и физического перенапряжения (много бегал по этажам по работе) на фоне гипертонического криза отметил появление выраженной

боли за грудиной, иррадиирующей в левую лопаточную область, одышку, слабость. На электрокардиограмме (ЭКГ), сделанной скорой помощью, которую вызвал пациент, выявлены признаки острого инфаркта миокарда (ОИМ) задней стенки с подъемом сегмента ST и патологическим зубцом Q (рис. 1).

Госпитализирован в больницу скорой медицинской помощи. По данным коронарографии от 05.03.2023: (рис. 2) стенозов коронарных артерий не выявлено. Выраженный вазоспазм левой коронарной артерии (ЛКА).

По результатам эхокардиоскопии (ЭхоКС) от 05.03.2023 в полости ЛП обнаружено объемное образование. ЛП – 37 мм, левый желудочек (ЛЖ): конечный диастолический размер – 55 мм, объем – 149 мл, фракция выброса по Симпсону – 61%. В проекции ЛП, пролабируя за переднюю створку в полость ЛЖ, лоцируется гиперэхогенное образование 44×24 мм. Тромб? Миксома? Выраженный гипокинез базального переднебокового сегмента миокарда ЛЖ.

Лабораторные показатели приведены из выписного эпикриза, сравнивались с референсными значениями, представленными в дальнейшем в скобках. Изменения лабораторных параметров носили следующий характер. На момент обращения в 18:13 выявлено повышение тропонина I до 433,8 нг/мл (0–11) в динамике 06.03.2023 в 6:34 уровень составил 19 010 нг/мл. Кроме того, оставался повышенным уровень лактатдегидрогеназы – 808,11 ед/л (230–460 ед/л). Уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови начинает расти через 8–10 ч от момента развития ОИМ, становится максимальным через 24–28 ч. В течение первой недели он

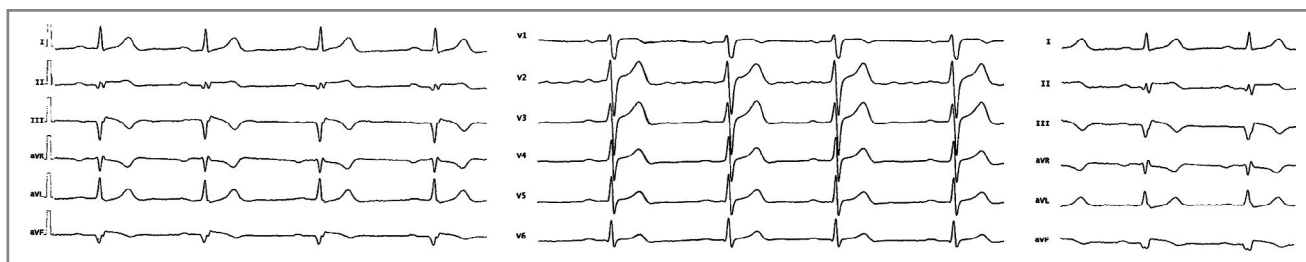


Рис. 1. ЭКГ от 05.03.2023 – в отведениях II, III avf зарегистрирован QS и подъем сегмента ST.

Fig. 1. ECG drawing dated 5.03.23 – QS and ST-segment elevation were registered in leads II, III avf.

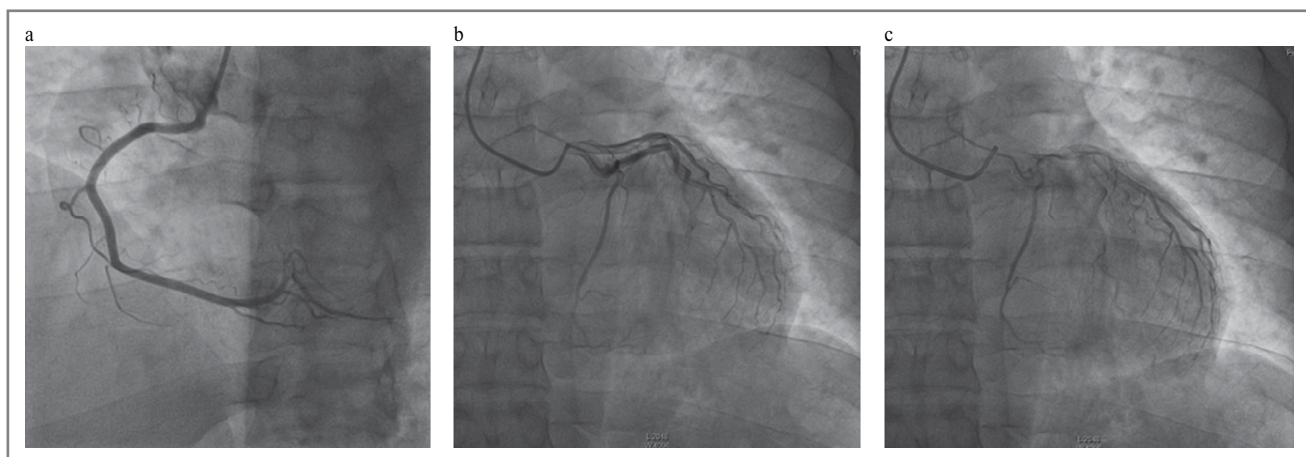


Рис. 2. Коронарография: а – правая коронарная артерия без значимых стенозов; б, с – вазоспазм ЛКА.

Fig. 2. Coronary angiography: a – absence of stenoses in the right coronary artery; b, c – left coronary artery vasospasm pattern.



Рис. 3. Кожные проявления.

Fig. 3. Skin manifestations.

сохраняется увеличенным и возвращается к норме к 8–9-м суткам. По данным общего анализа крови от 05.03.2023 выявлен повышенный уровень лейкоцитов $10,4 \times 10^9/\text{л}$ (6–9) со снижением до $8,1 \times 10^9/\text{л}$ 6.03. Количество лейкоцитов увеличивается со 2-го часа после развития ОИМ и достигает пика на 2–4-е сутки. В липидограмме содержание липопротеидов высокой плотности оказалось низким: 0,68 ммоль/л (целевой уровень у мужчин >1 ммоль/л) при повышенном уровне липопротеидов низкой плотности – 3,75 ммоль/л. Индекс атерогенности составил 5,3 ед. Уровень триглицеридов (1,09 ммоль/л) не выходил за пределы целевых значений (1,7 ммоль/л). Общий холестерин – 4,25 ммоль/л. Креатинин – 105,12 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD PI – 82 мл/мин/1,73 м², что соответствовало хронической болезни почек II стадии – умеренное снижение СКФ. Содержание мочевины – 6,1 ммоль/л. Остальные лабораторные показатели находились в пределах нормы.

Установлен следующий диагноз. Основное заболевание: ОИМ нижней стенки с подъемом ST-T от 02.03.2023. Риск по шкале GRACE – 155 баллов (высокий). Тромб? Миксома? Полости ЛП. Осложнение: острая сердечно-сосудистая недостаточность 1 Killip. Фоновый: гипертоническая болезнь 3-й степени; неконтролируемая артериальная гипертензия 1-й степени; риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий); целевое артериальное давление ниже 130/80 мм рт. ст.; СКФ – 81,30 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI. Из особенностей ведения больного обращалось внимание на «застывшую» в динамике ЭКГ.

Пациент переведен в кардиохирургический стационар для оперативного лечения.

Из анамнеза жизни: с рождения на коже головы, рук и туловища определялись папулезные образования черного цвета. После случайного повреждения образования имели тенденцию к росту. В ГБУЗ МНПЦДК, куда обратились родители вместе с пациентом, установлен диагноз: синдром Пейтца–Егерса (СПЕ).

По данным объективного осмотра – состояние пациента удовлетворительное. Рост – 176 см, масса тела – 96 кг, индекс массы тела – 30,99 кг/м². На коже лица головы, всей поверхности туловища и конечностей обнаружено большое количество папулезных высыпаний черного цвета, представленных на **рис. 3**, на поверхности губ – множество вкраплений черного цвета.

По данным ЭхоКС, выполненной в условиях кардиохирургического центра, выявлено дополнительное подвижное образование в полости ЛП размером 54×27 мм, фиксированное к центральной части межпредсердной перегородки (миксома), в диастолу пролабирующее в полость ЛЖ, с при-

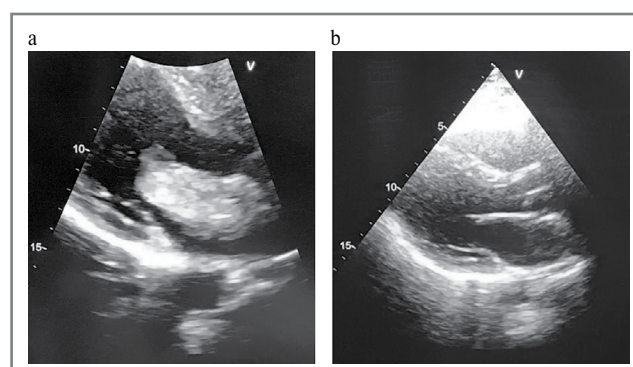


Рис. 4. ЭхоКС: а – миксома в области ЛП с пролабированием в полость ЛЖ; б – состояние после удаления миксомы.

Fig. 4. Echocardiography: а – myxoma in the region of the left atrium with prolapse into the cavity of the left ventricle; б – condition after removal of myxoma.

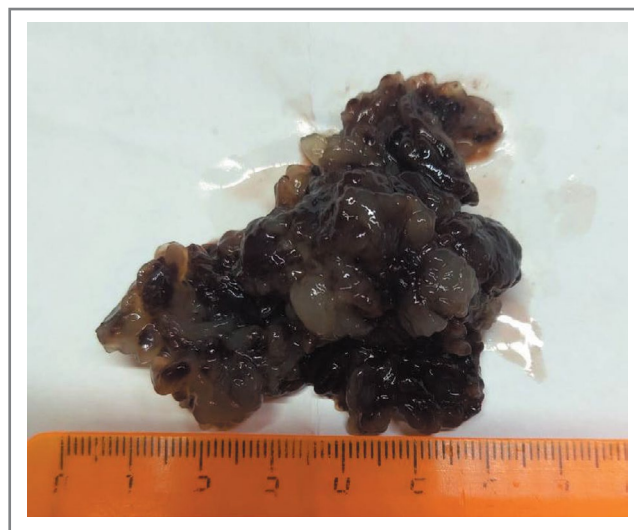


Рис. 5. Макропрепарат миксомы ЛП.

Fig. 5. Macropreparation of left atrial myxoma.

знаками обструкции без значимого градиента обструкции на митральном клапане, представленное на **рис. 4**.

Пациенту выполнено оперативное вмешательство: удаление объемного образования из полости ЛП в условиях искусственного кровообращения. На **рис. 5** представлен макропрепарат миксомы ЛП.

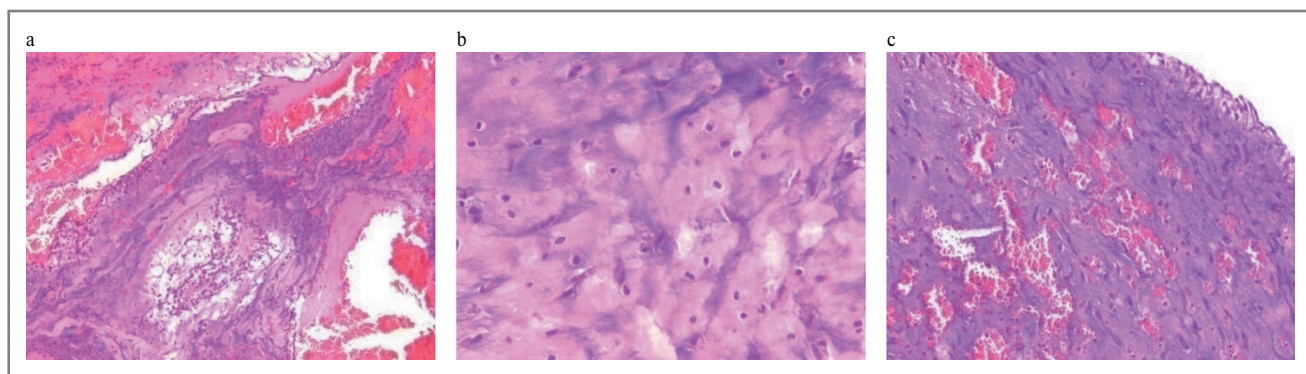


Рис. 6. Гистологическая картина миксомы: а – $\times 10$; б, с – $\times 20$.

Fig. 6. Histological picture of myxoma: a – $\times 10$; b, c – $\times 20$.

По результатам гистологического анализа (рис. 6) обнаружены фрагменты опухолевого материала с миксоматозной рыхловолокнистой стромой, мелкими очагами и цепочками из мелких полигональных опухолевых клеток с эозинофильной цитоплазмой с мелкими гиперэхогенными ядрами, обширные кровоизлияния с отложением гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов, лимфоцитарная и гистиоцитарная инфильтрация, многочисленные сосуды капиллярного и синусоидного типа, часть из них резко расширена, содержит кровь, участки фиброза. Заключение: миксома ЛП.

В ходе дополнительного обследования после выписки из стационара у пациента обнаружен полип нижней трети пищевода, который удален. Гистологическая картина соответствовала гамартмному полипу.

Гамартмные полипы в разных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются проявлением СПЕ. Пациенту рекомендовано проведение фиброколоноскопии для выявления полипов в кишечнике и своевременного их удаления. Пациент временно воздержался.

Обсуждение

СПЕ – редкое заболевание, передающееся по наследству аутосомно-доминантным путем. При СПЕ наблюдается развитие множественных гамартматозных полипов в ЖКТ с повышенным риском малигнизации, а также пигментированных участков на коже и слизистых [6].

Частота встречаемости периорального лентигиноза при СПЕ составляет 95%. Пигментация проявляется уже с 5 лет и остается на всю жизнь в области ладоней, пальцев рук и ног, вокруг естественных «отверстий»: носа, рта, перианальной области. После полового созревания пигментация может бледнеть и даже исчезать.

В основе патогенеза пигментации лежит повышение выработки мелатонина базальными клетками. Это может быть вызвано блокадой вследствие воспаления в ходе перемещения меланина в кератиноциты из меланоцитов. В то же время периоральный лентигиноз не является характерным признаком только СПЕ. Он также встречается при синдроме LEOPARD и комплексе Карнея [7]. Миксома сердца выявляется у пациентов с комплексом Карнея в 20–40% случаев [8].

Комплекс Карнея – редкая множественная эндокринная неоплазия и синдром лентигиноза, характеризующийся аномальной пигментацией кожи и слизистых оболочек, миксомами преимущественно сердца, кожи и молочной железы, эндокринными новообразованиями, псаммомато-

тозными меланотическими шванномами, аденомами протоков молочной железы, остеохондромиксомами и другими неэндокринными опухолями [9]. У нашего пациента наблюдались синдром лентигиноза и миксома ЛП, однако отсутствовали множественная эндокринная неоплазия и другие его проявления. Кроме того, для комплекса Карнея не характерно образование множественных полипов в ЖКТ, а в описываемом случае выявлен полип нижней трети пищевода [9].

Лентиго – наиболее характерная черта синдрома LEOPARD, распространенность которого достигает 80% [10]. Кроме пигментных пятен в этот синдром входят электрокардиографические изменения в виде отклонения электрической оси, удлинения интервала PR, блокады левой передней ветви пучка Гиса, полной блокады левой ножки пучка Гиса. Электрокардиографические нарушения проявляются в 80% случаев синдрома LEOPARD. Наиболее часто регистрируемой анатомической аномалией является гипертрофическая кардиомиопатия [11].

Другие проявления синдрома LEOPARD – стеноз легочной артерии, аномалии гениталий, а также нейросенсорная тугоухость (20%) [12].

Однако у нашего пациента отсутствовали стеноз легочной артерии, аномалии гениталий, нейросенсорная тугоухость, гипертрофическая кардиомиопатия и описанные выше электрокардиографические изменения. В синдром LEOPARD не входят миксома сердца и полипы ЖКТ.

В 1976 г. японскими авторами высказано предположение о том, что миксома сердца может быть проявлением синдрома множественных гамартм [13]. Данный синдром назван синдромом Коудена (синдром множественных гамартм) – это болезнь, при которой возникают фиброзно-кистозная опухоль молочной железы, опухоль щитовидной железы, полипоз ЖКТ, аномалия нервной системы, фиброма, ангиома, липома и костная киста в дополнение к изменениям кожи. Следует отметить, что эти различные гамартмные изменения указывают на сущностную природу данного заболевания и что они поразительно похожи по своей структуре на миксому сердца. Это дает возможность предположить, что миксома сердца может являться проявлением синдрома множественных гамартм [13]. Данный синдром наиболее соответствует изменениям, выявленным у нашего пациента.

Еще одной интересной особенностью клинического случая стал дебют миксомы клиникой ОИМ. В литературе представлен дебют миксомы ЛП с клиникой острого коронарного синдрома у пациентки 62 лет [14]. Катеризация сердца

выявила чистые коронарные сосуды и большую гипертрофизированную массу в ПП, которая кровоснабжалась левой огибающей артерией. Катетеризация сердца определила, что большая часть крови из левой огибающей артерии уходила на кровоснабжение миксомы, напоминая фистулу левой огибающей артерии. Это вызывало феномен коронарного обкрадывания зоны миокарда, которую должна была кровоснабжать левая огибающая артерия. После выполнения перевязки шунта и иссечения миксомы ПП симптомы стенокардии у пациентки полностью исчезли, что подтвердило наличие феномена коронарного обкрадывания. Симптомы обструкции кровотока у пациентки отсутствовали [14].

В другом клиническом случае миксома ЛП также дебютировала ОИМ без патологического подъема ST-T из-за эмболии коронарных артерий фрагментом миксомы [15]. Следует отметить, что эмболия в коронарные артерии является крайне редким осложнением миксомы и встречается всего в 0,06% [15]. В нашем клиническом случае наиболее вероятной причиной ОИМ явился длительный вазоспазм, приведший к повреждению миокарда, подтвержденному лабораторными показателями.

Обращало внимание наличие вазоспазма ЛКА и наличие по данным ЭхоКС при обращении в стационар выраженного гипокинеза базального переднебокового сегмента миокарда ЛЖ в бассейне кровоснабжения именно ЛКА, где наблюдался вазоспазм. В то же время на ЭКГ при поступлении в отделения II, III avf зарегистрированы QS и подъем сегмента ST в области задней стенки ЛЖ, в зоне кровоснабжения правой коронарной артерии. Однако в выписном эпикризе написано, что характерной особенностью случая являлась застывшая в динамике ЭКГ. Пациенту выдана ЭКГ-пленка на руки для сравнения в случае развития болевого синдрома. Возможно, изменения в области задней стенки появились раньше.

Заключение

Случай представляет интерес дебютом миксомы клиникой ОИМ 2-го типа у пациента 29 лет. Другой интерес-

ной особенностью является наличие миксомы не как самостоятельного заболевания, а как проявления синдрома множественных гамартом, что является крайне редкой патологией. Приведенный клинический пример показывает важность комплексного обследования пациентов с миксомами для исключения других наследственно опосредованных синдромов: Карнея, LEOPARD, Коудена, особенно при наличии пигментации на коже.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
ОИМ – острый инфаркт миокарда

ПП – правое предсердие
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПЕ – синдром Пейтца-Егерса
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКС – эхокардиоскопия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gribo-rio-Guzman AG, Aseyev OI, Shah H, Sadreddini M. Cardiac myxomas: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart*. 2022;108(11):827-33. DOI:10.1136/heartjnl-2021-319479
- Фомин В.В., Коган Е.А., Морозова Н.С., и др. Миксома сердца: сложности диагностики. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):470-7 [Fomin VV, Kogan EA, Morozova NS, et al. Cardiac myxoma: challenge in diagnostics. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):470-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.4.200685
- Фурсов А.А., Гордеев В.В., Демко И.В., и др. Миксома сердца – сложности диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(11):87-9 [Fursov AA, Gordeev VV, Demko IV, et al. Cardiac myxoma – challenge in diagnostics. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(11):87-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-11-87-89
- Рогов К.А., Кактурский Л.В., Михайлова Л.П. К вопросу о гистогенезе миксомы сердца. *Архив патологии*. 2018;80(3):3-10 [Rogov KA, Kakturskii LV, Mikhailova LP. On the histogenesis of cardiac myxoma. *Arkhir Patologii*. 2018;80(3):3-10 (in Russian)]. DOI:10.17116/ptol20188033-10
- Islam AKMM. Cardiac myxomas: A narrative review. *World J Cardiol*. 2022;14(4):206-19. DOI:10.4330/wjc.v14.i4.206
- Klimkowski S, Ibrahim M, Ibarra Rovira JJ, et al. Peutz-Jeghers Syndrome and the Role of Imaging: Pathophysiology, Diagnosis, and Associated Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5121. DOI:10.3390/cancers13205121
- Савельева Т.А., Пикунев Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(2):85-96 [Savelyeva TA, Pikunov DYU, Kuzminov AM, Tsukanov AS. Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). *Koloproktologia*. 2021;20(2):85-96 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96

8. Chatzikonstantinou S, Kazis D, Giannakopoulou P, et al. Carney complex syndrome manifesting as cardioembolic stroke: a case report and review of the literature. *Int J Neurosci*. 2022;132(7):649-55. DOI:10.1080/00207454.2020.1834393
9. Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):156-64. DOI:10.1055/a-0753-4943
10. Cançado FH, Silva LC, Taitson PF, et al. Do you know this syndrome? Leopard syndrome. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):127-9. DOI:10.1590/abd1806-4841.20174505
11. Porciello R, Divona L, Strano S, et al. Leopard Syndrome. *Dermatology Online Journal*. 2008;14(3):7. DOI:10.5070/D34p76479r
12. Габрусенко С.А., Сайдова М.А., Стукалова О.В., и др. Синдром LEOPARD. *Кардиология*. 2020;60(3):137-41 [Gabrasenko SA, Saidova MA, Stukalova OV, et al. LEOPARD syndrome. *Kardiologiia*. 2020;60(3):137-41 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.3.n944
13. Kaneko H, Murohashi T, Katano A, et al. Atrial myxoma associated with multiple hamartomas. *Acta Pathol Jpn*. 1976;26(5):603-10. DOI:10.1111/j.1440-1827.1976.tb00517.x
14. Eftekharzadeh P, Ahmed S. Acute Coronary Syndrome or Right Atrial Cardiac Myxoma? An Atypical Presentation. *Cureus*. 2021;13(10):e19116. DOI:10.7759/cureus.19116
15. Nepal S, Caicedo Murillo ML, Ojha K, et al. A Left Atrial Myxoma Masquerading As Acute Coronary Syndrome. *Cureus*. 2022;14(9):e29300. DOI:10.7759/cureus.29300

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

Трансплантация сердца при транстиретиновом амилоидозе. Клинический случай

С.Н. Насонова^{✉1}, И.В. Жиров¹, А.А. Шошина¹, Ю.Ф. Осмоловская¹, О.Я. Чайковская¹, С.В. Добровольская¹, М.А. Саидова¹, Е.А. Буторова¹, А.А. Аншелес¹, М.С. Казиева², Д.А. Гришина², Л.Б. Круглый³, Н.П. Можейко³, Н.Н. Колоскова³, С.Н. Терешенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, России

Аннотация

Амилоидная кардиомиопатия – инфильтративное заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. В настоящее время появляются новые методы лечения, однако их действие направлено не на элиминацию имеющихся депозитов амилоида, а на предотвращение отложения новых. Учитывая трудности диагностики заболевания на ранней стадии, зачастую пациенты попадают в поле зрения специалистов уже на далеко зашедшей стадии амилоидоза с терминальной сердечной недостаточностью. В подобных случаях эффективность назначения патогенетической терапии крайне низка, в связи с чем остро встает вопрос лечения продвинутой стадии заболевания. В статье обсуждается возможность трансплантации сердца пациентам с амилоидной кардиомиопатией. Представлен клинический случай пациента с наследственным транстиретиновым амилоидозом, которому выполнена биатриальная ортотопическая трансплантация сердца.

Ключевые слова: транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия, трансплантация сердца

Для цитирования: Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Чайковская О.Я., Добровольская С.В., Саидова М.А., Буторова Е.А., Аншелес А.А., Казиева М.С., Гришина Д.А., Круглый Л.Б., Можейко Н.П., Колоскова Н.Н., Терешенко С.Н. Трансплантация сердца при транстиретиновом амилоидозе. Клинический случай. Терапевтический архив. 2025;97(9):806–813. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203367

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Heart transplantation for transthyretin amyloidosis. Clinical case

Svetlana N. Nasonova^{✉1}, Igor V. Zhiron¹, Anastasia A. Shoshina¹, Yulia F. Osmolovskaya¹, Olga Ya. Tchaikovskaya¹, Svetlana V. Dobrovolskaya¹, Marina A. Saidova¹, Ekaterina A. Butorova¹, Alexey A. Ansheles¹, Maria S. Kazieva², Daria A. Grishina², Lev B. Krougly³, Natalia P. Mozheiko³, Nadegda N. Koloskova³, Sergey N. Tereshchenko¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

³Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia

Abstract

Amyloid cardiomyopathy is an infiltrative disease with extremely adverse prognosis. New treatments are now emerging, however they are not aimed at eliminating the existing deposits of amyloid, but at preventing new ones. Given the difficulties of diagnosing the disease at an early stage, patients often end up in the hospital with advanced heart failure. In such cases, the efficacy of a pathogenic therapy is extremely low, which makes the treatment of an advanced stage of the disease very important. The article discusses the possibility of heart transplantation for patients with amyloid cardiomyopathy. A clinical case of a patient with hereditary transthyretin amyloidosis who was performed biatrial orthotopic heart transplantation is presented.

Keywords: transthyretin amyloid cardiomyopathy, heart transplantation

For citation: Nasonova SN, Zhiron IV, Shoshina AA, Osmolovskaya YF, Tchaikovskaya OYa, Dobrovolskaya SV, Saidova MA, Butorova EA, Ansheles AA, Kazieva MS, Grishina DA, Krougly LB, Mozheiko NP, Koloskova NN, Tereshchenko SN. Heart transplantation for transthyretin amyloidosis. Clinical case. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(9):806–813. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203367

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: dr.nasonova@mail.ru

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Шошина Анастасия Александровна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

[✉]Svetlana N. Nasonova. E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Anastasia A. Shoshina. ORCID: 0000-0002-9519-7373

Yulia F. Osmolovskaya. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Введение

Амилоидная кардиомиопатия (АКМП) – инфильтративное заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом [1]. Несмотря на системность поражения органов при амилоидозе, именно поражение сердца обуславливает неблагоприятный прогноз и зачастую ассоциируется с ожиданием скорого фатального исхода вне зависимости от типа амилоидоза [2].

В настоящее время появляются новые перспективные методы лечения АКМП, белком-предшественником которой является транстиретин (ATTR-АКМП): селективные стабилизаторы транстиретина [3, 4], препараты на основе РНК-интерференции [5]. Однако стоит отметить, что весь существующий спектр специфических препаратов направлен на предотвращение прогрессирования заболевания и никак не влияет на уже имеющиеся депозиты амилоида в тканях органов. В связи с этим остро встает вопрос ранней диагностики заболевания и лечения продвинутой стадии заболевания.

К сожалению, многие пациенты попадают в поле зрения специалистов уже на далеко зашедшей стадии с терминальной сердечной недостаточностью (СН), когда эффективность патогенетического лечения оказывается крайне низкой [6]. В подобных случаях применение в качестве долгосрочной терапии устройств механической поддержки левого желудочка (ЛЖ) из-за малого объема полости ЛЖ ограничено и единственной опцией терапевтической стратегии остается трансплантация сердца [7].

В мировой практике существуют противоречивые мнения относительно трансплантации сердца у пациентов с АКМП. В ранних исследованиях амилоидоз рассматривал-

ся как противопоказание вследствие гипотезы о возможности поражения амилоидом уже и донорского сердца [8]. При анализе данных 24 центров у 10 пациентов диагностирован амилоидоз сердца после трансплантации по данным гистологического исследования биоптатов сердец реципиентов. При последующем наблюдении у 4 из 10 пациентов диагностировано амилоидное поражение аллотрансплантата, у двоих – бессимптомное [8]. В настоящее время назначение в послеоперационном периоде препаратов, замедляющих амилоидогенез, позволяет решить эту проблему.

Другим существенным ограничением является проблема дефицита донорских органов, что в совокупности с худшим прогнозом пациентов с АКМП делает этот подход спорным. Так, например, Испанский регистр по трансплантации сердца включает 25 пациентов с АКМП. Выживаемость пациентов с АКМП сердца после трансплантации сопоставима с выживаемостью пациентов без амилоидоза в ранние сроки, однако уже через 5 лет она значительно снижается (46% против 78%; $p < 0,02$) – как правило, вследствие прогрессирования системных проявлений [9]. В большинстве случаев летальные исходы отмечались у пациентов с амилоидозом легких цепей (AL-амилоидозом) в эпоху до появления эффективной специфической терапии.

В 2024 г. клиникой Мэйо опубликованы результаты наблюдения пациентов с АКМП, перенесших трансплантацию сердца за период с 1 января 2007 по 31 декабря 2020 г. ($n=55$). Выживаемость пациентов оказалась сопоставима с выживаемостью пациентов без амилоидоза, перенесших трансплантацию сердца за аналогичный период ($n=1436$). Так, в когорте пациентов с АКМП выживаемость через 1, 3, 5, 10 лет составила 96,4, 90,8, 84,3, 64,4% соответственно.

Информация об авторах / Information about the authors

Чайковская Ольга Ярославна – врач функциональной диагностики отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Добровольская Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Буторова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Аншелес Алексей Аркадьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Казиева Мария Сергеевна – врач-невролог ФГБНУ НЦН

Гришина Дарья Александровна – канд. мед. наук, рук. Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН

Круглый Лев Борисович – канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения кардиологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова»

Можейко Наталья Павловна – канд. мед. наук, зав. отделением патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова»

Колоскова Надежда Николаевна – д-р мед. наук, зав. отделением кардиологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова»

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Olga Ya. Tchaikovskaya. ORCID: 0000-0002-2251-1675

Svetlana V. Dobrovolskaya. ORCID: 0000-0003-0580-393X

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Ekaterina A. Butorova. ORCID: 0000-0001-9706-7049

Alexey A. Ansheles. ORCID: 0000-0002-2675-3276

Maria S. Kazieva. ORCID: 0009-0007-5683-0934

Daria A. Grishina. ORCID: 0000-0002-7924-3405

Lev B. Krougly. ORCID: 0000-0002-1365-3970

Natalia P. Mozheiko. ORCID: 0000-0002-4841-7070

Nadegda N. Koloskova. ORCID: 0000-0002-5819-9046

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

В когорте пациентов без амилоидоза – 92,9, 88,0, 83,8, 67,7%. Статистически значимых различий не получено (55 vs 1436; $p=0,816$). Худшая выживаемость пациентов с AL-амилоидозом нивелирована применением комбинированной высокодозовой химиотерапии [10].

Таким образом, трансплантация сердца у пациентов с АКМП с появлением препаратов, замедляющих амилоидогенез, является перспективным направлением. В связи с этим нам представляется интересным описать клинический случай наблюдения пациента после ортотопической трансплантации сердца с диагнозом наследственного транспретинового амилоидоза.

Клинический случай

Пациент Б., 61 год. Заболевание манифестировало в 2018 г. в виде нарушений ритма сердца: пароксизмальной тахисистолической формы фибрилляции предсердий. С этого же времени стала беспокоить одышка при физических нагрузках, появились отеки нижних конечностей. Медикаментозная антиаритмическая терапия эффекта не имела, в последующем наблюдался синдром тахикардии-брадикардии, потребовавший имплантации постоянной системы электрокардиостимуляции.

Неоднократно госпитализировался в стационар в связи с явлениями декомпенсации СН. В 2019 г. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) обращали на себя внимание утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) до 28 мм, нарушения диастолической функции по рестриктивному типу. Выставлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии. Несмотря на проводимую терапию, состояние продолжало ухудшаться, и в 2020 г. на фоне очередного эпизода декомпенсации СН у пациента развивается кардиогенный шок. В экстренном порядке в апреле 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» пациенту выполнена биатриальная ортотопическая трансплантация сердца. По настоящее время регулярно проходит ежегодное обследование. Таким образом, наиболее вероятно, у пациента имела место АКМП, протекавшая по гипертрофическому фенотипу, в связи с чем в дальнейшем выполнена трансплантация сердца. Проведено гистологическое исследование биоптатов сердца реципиента – выявлены глыбки амилоида, однако типирование амилоида не проводилось.

В 2021 г. отметил появление и постепенное нарастание «мурашек», покалывания, жжения, онемения в стопах, а затем и в кистях. С 2022 г. возникла слабость в ногах, появились трудности при ходьбе, вплоть до потребности в дополнительной односторонней опоре. Через год нарушилась мелкая моторика в кистях (трудности при застегивании пуговиц, пересчитывании монет), в них появилась мышечная слабость. Пациент неоднократно консультирован неврологами, диагностирована сенсомоторная дистальная полинейропатия верхних и нижних конечностей неуточненного генеза. В качестве лечения использовалась нейрометаболическая и противоболевая терапия. Однако явления полинейропатии продолжили прогрессировать. С 2024 г. присоединилась клиника поражения вегетативной нервной системы в виде атонии мочевого пузыря, ортостатической гипотензии с синкопальными эпизодами. У пациента также наблюдается клиника поражения желудочно-кишечного тракта: за время болезни масса тела снизилась на 30 кг, с 2024 г. присоединилось частое ощущение тошноты. Запоры пациента беспокоят около 10 лет, однако этому не придавалось особого значения.

Осенью 2024 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование: методом прямого секвенирования всей

кодирующей последовательности нуклеотидов в экзоне 2 гена *TTR* выявлен патогенный вариант – с.157T>C (p.(Phe53Leu), p. F53L) в гетерозиготном состоянии. В связи с выявленной мутацией направлен в Экспертный центр по амилоидозу сердца ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» для уточнения степени вовлечения донорского сердца в амилоидный процесс. Пациент обследован согласно существующему алгоритму каскадной диагностики АТТР-АКМП. Анамнез представлен на **рис. 1**.

Следует отметить, что семейный анамнез по линии матери по кардиомиопатиям, хронической СН, неврологическим заболеваниям, внезапной сердечной смерти не отягощен, а со стороны отца семейный анамнез собрать не удалось.

При поступлении – состояние средней степени тяжести. Объективно признаков декомпенсации хронической СН не выявлено.

В лабораторных анализах отмечалось повышение концентрации N-концевого натрийуретического пропептида до 1003 пг/мл, тропонина – до 38,53 пг/мл.

На электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 95 уд/мин (**рис. 2**).

Выполнена ЭхоКГ, по результатам которой утолщения стенок донорского сердца не выявлено (толщина МЖП и задней стенки ЛЖ 9 мм), глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Расширение полостей предсердий. Нарушение диастолической функции по 1-му типу. Признаков отторжения трансплантата не выявлено. По данным speckle-tracking ЭхоКГ – глобальная продольная деформация снижена (-15%), сегментарное распределение не типично для амилоидоза (**рис. 3**).

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов – визуализируется деформация левого предсердия – ЛП (состояние после ортотопической трансплантации сердца). Стенка ЛП утолщена до 4 мм в верхних отделах на уровне устьев легочных вен (**рис. 4**). ЛЖ небольших размеров: конечно-диастолический объем ЛЖ – 72,4 мл/м² (N 103–192 мл), индекс конечно-диастолического объема ЛЖ – 32 мл/м² (N 49–97 мл/м²). Правое предсердие (ПП) расширено: поперечный размер ПП – 56 мм. Данных за гипертрофию миокарда желудочков не получено. Грудная аорта имеет ровные контуры, отмечается однородный сигнал от кровотока в ее просвете. Ветви легочной артерии расширены.

При кино-МРТ нарушение локальной сократимости миокарда желудочков не выявлено. Глобальная сократимость несколько снижена: фракция выброса ЛЖ ~51%.

Проведена МРТ сердца с контрастированием. После введения контрастного препарата данных за его патологическое накопление миокардом желудочков не получено. Отмечается накопление контрастного препарата в утолщенной стенке верхних отделах ЛП (в остаточной части предсердия реципиента) в сравнении с частью предсердия (трансплантированной части) на уровне атриовентрикулярного кольца (**рис. 5**). Тромбы в камерах сердца не выявлены.

Заключение: состояние после ортотопической трансплантации сердца от 2020 г. Деформация ЛП (постоперационные изменения), небольшое утолщение стенки ЛП в верхних отделах с накоплением контрастного препарата (в остаточной части предсердия реципиента). Накопление контрастного препарата в ЛП – неопределенного характера: с учетом клинко-лабораторных данных может соответствовать амилоидной инфильтрации, а также нельзя исключить накопление контраста в фиброзно изменен-



Рис. 1. Анамнез заболевания пациента Б.

Примечание. ЭКС – электрокардиостимулятор, ОДСН – острая декомпенсация СН, ФП – фибрилляция предсердий, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Fig. 1. Patient B's medical history.

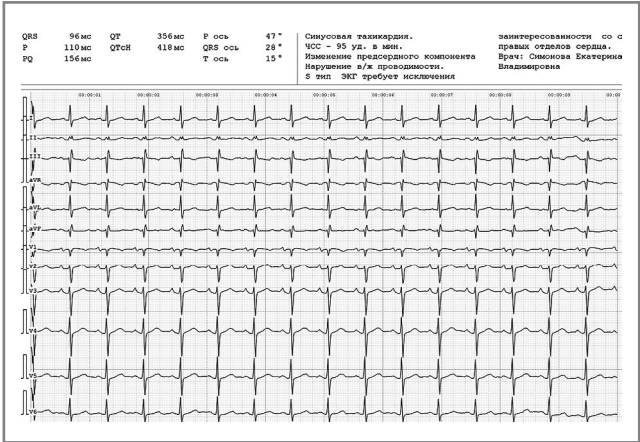


Рис. 2. ЭКГ пациента Б.

Fig. 2. Patient B's ECG.

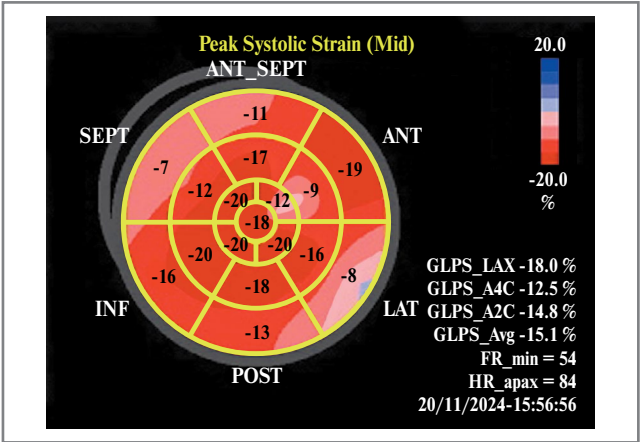


Рис. 3. Параметры деформации миокарда пациента Б.

Fig. 3. Patient B's myocardial deformation parameters.

ном миокарде ЛП постоперационного генеза. Данных за очаговое поражение трансплантированных желудочков сердца не получено. Расширение ПП. Умеренное снижение сократимости миокарда ЛЖ. Расширение ветвей легочной артерии.

По данным радиоизотопного исследования с технеция пирофосфатом (^{99m}Tc-РФП) соотношение накопления радиофармпрепарата (РФП) в миокарде относительно контралатеральной зоны (Н/СЛ) составило <1. При оценке скинтиграмм в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ/КТ) визуализируется пул крови левого и правого желудочка, накопление РФП в стенках левого и правого желудочка не визуализируется. Полуколичественная оценка по данным ОЭКТ – Grade 0 (рис. 6, 7).

По данным МРТ сердца с контрастированием обращает на себя внимание накопление гадолиния, характерное для амилоидоза, в области собственных предсердий, в донорском сердце признаков накопления контрастного препарата на момент исследования нет. По данным ЭхоКГ признаков утолщения МЖП, задней стенки ЛЖ нет, по данным спекл-трекинг ЭхоКГ паттерн не типичен. По данным скинтиграфии миокарда с пирофосфатным комплексом также накопления РФП не выявлено. Отмечается повышение маркеров повреждения миокарда, СН, что может являться следствием трансплантации сердца в отдаленные сроки. Выполнена эндомикардиальная биопсия донорского сердца, при гистологическом исследовании амилоида не выявлено. В настоящее время убедительных

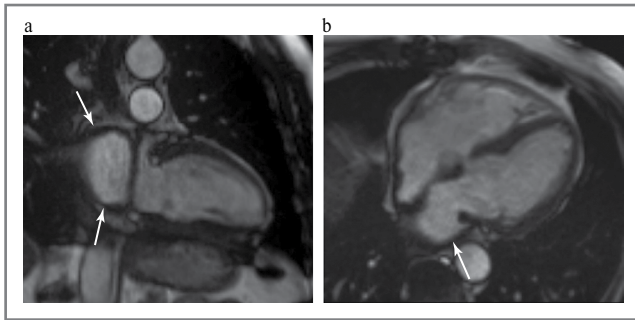


Рис. 4. МРТ сердца. Кино-последовательность: *a* – двухкамерная длинная ось сердца, конечно-диастолическая фаза; *b* – четырехкамерная ось сердца, конечно-систолическая фаза. Стрелками указано деформированное ЛП с утолщенной стенкой.

Fig. 4. Cardiac MRI. Cine-MRI sequence: *a* – two-chamber long axis of the heart, end-diastolic phase; *b* – four-chamber axis of the heart, end-systolic phase. The arrows indicate a deformed LA with a thickened wall.

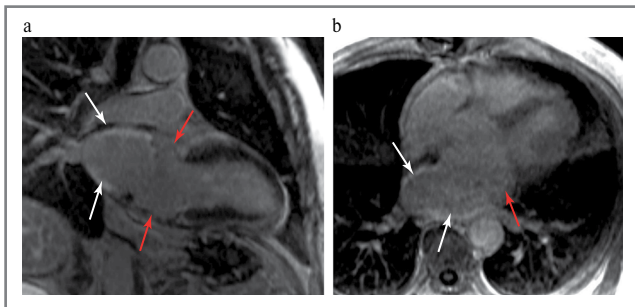


Рис. 5. МРТ сердца с контрастным усилением. Последовательность с отсроченным контрастированием: *a* – длинная ось сердца; *b* – четырехкамерная ось сердца. Белыми стрелками указано накопление контрастного препарата в верхних отделах ЛП (в остаточной части предсердия реципиента). Красными стрелками указано отсутствие накопления в миокарде ЛП нижних отделов на уровне атриовентрикулярного кольца (трансплантированной части).

Fig. 5. Contrast-enhanced cardiac MRI. Sequence with delayed contrast enhancement: *a* – long axis of the heart; *b* – four-chamber axis of the heart. The white arrows indicate the contrast agent uptake in the upper parts of the LA (in the residual part of the recipient's atrium). The red arrows indicate the absence of uptake in the myocardium of the lower parts of the LA at the level of the atrioventricular ring (transplanted part).

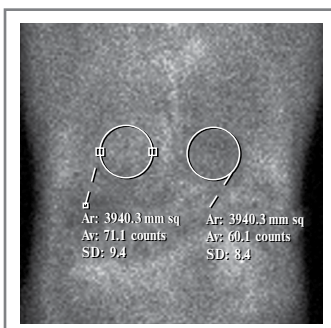


Рис. 6. Сцинтиграмма пациента Б. в режиме планарного исследования.
Fig. 6. Patient B.'s scintigram in planar imaging mode.

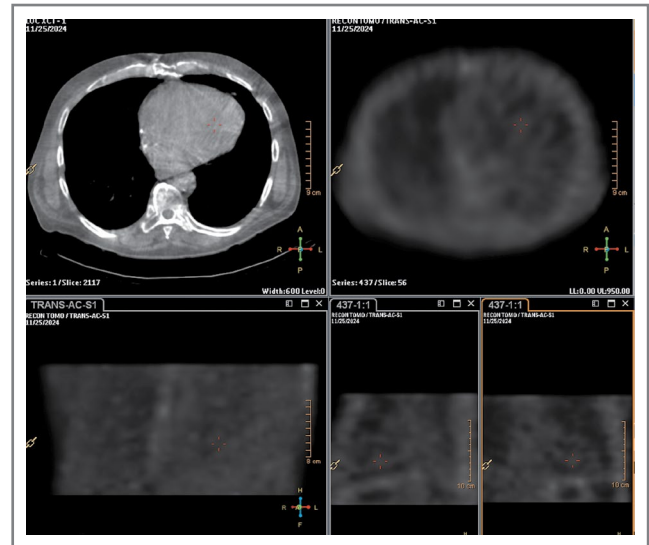


Рис. 7. Сцинтиграмма пациента Б. в режиме ОЭКТ/КТ.
Fig. 7. Patient B.'s scintigram in SPECT mode.

данных за вовлечение донорского сердца в амилоидный процесс нет.

Таким образом, на первое место в клинической картине выступает тяжело инвалидизирующий синдром прогрессирующей полинейропатии, значимо ухудшающий качество жизни пациента.

В неврологическом статусе у пациента присутствует вялый тетрапарез со снижением силы (измерялась по шкале MRC, Medical Research Council, где 0 – полное отсутствие движения; 1 – только минимально заметное сокращение мышцы; 2 – движение, осуществляемое тестируемой мышцей, возможно только при устранении силы тяжести; 3 – движение, осуществляемое тестируемой мышцей, возможно против силы тяжести; 4 – мышечная сила снижена, но движение против сопротивления возможно; 5 – сила мышцы не снижена): в проксимальных отделах рук – до 4 баллов, в проксимальных отделах ног – до 3 баллов, в дистальных отделах рук – до 3 баллов, в дистальных отделах ног – до 1 балла. Отмечается полное выпадение глубоких рефлексов в ногах и стилирадиальных рефлексов, снижение глубоких рефлексов, вызываемых с проксимальных отделов рук. Поверхностная чувствительность нарушена в руках и ногах по полиневритическому типу, преимущественно в стопах, где выявляется анальгезия. Глубокая чувствительность (суставно-мышечное чувство и вибрационная чувствительность) умеренно нарушена в ногах. В пробе Ромберга не стоит из-за слабости в ногах и неустойчивости. На носки и пятки не встает. С положения сидя на стуле встает при помощи рук. Пациент передвигается на расстояние до 50 м с односторонней опорой, на более дальние расстояния использует ходунки или инвалидное кресло.

По данным электронейромиографии (сентябрь 2024 г.) выявляются нейрофизиологические признаки грубого сенсомоторного невралгического поражения длинных нервов верхних и нижних конечностей (более грубо в нижних конечностях) первично аксонального характера (рис. 8).

Кроме поражения сердечно-сосудистой системы и периферической нервной системы, у пациента имеются признаки вовлечения вегетативной нервной системы (ортостатическая гипотензия, атония мочевого пузыря, запоры), признаки системности в виде поражения желудочно-

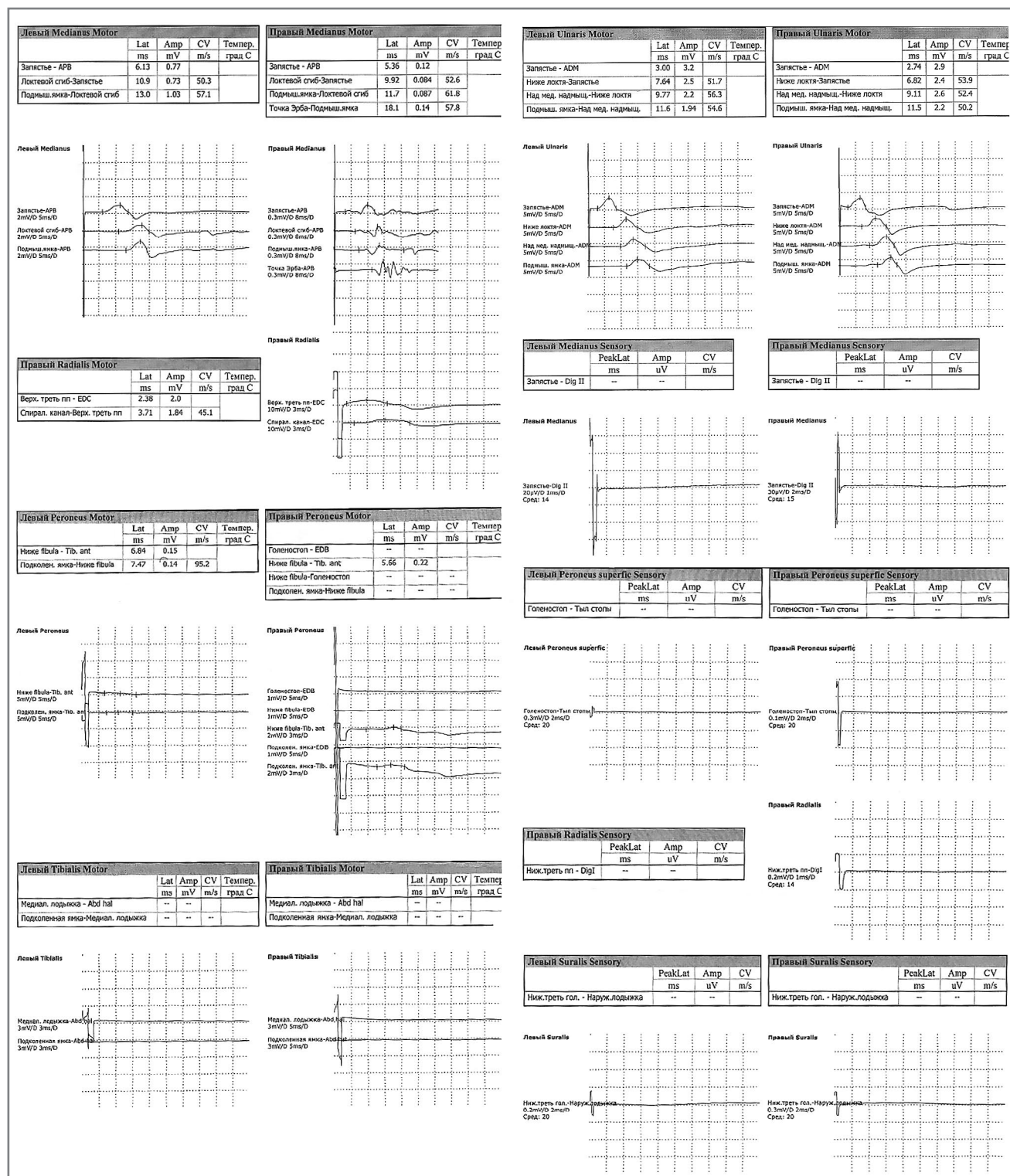


Рис. 8. Данные электронейромиографии пациента Б.
Fig. 8. Patient B's electroneuromyography data.

кишечного тракта (увеличение жесткости печени по данным эластографии, тошнота, потеря массы тела более 30 кг).

В связи с наличием патогенной мутации в гене транстиретина обследованы близкие родственники пациента: мать, единоутробный брат, племянник. Мутаций у обследованных родных не выявлено.

Обсуждение

Данный клинический пример демонстрирует возможность трансплантации сердца у пациентов с АКМП. Несомненно, такие пациенты требуют более тщательного скрининга, в особенности при наличии гипертрофического или смешанного фенотипа, а также персонализированного

подхода к отбору кандидатов. Существуют ограничения в виде системного поражения органов, в особенности при AL-амилоидозе. Однако в настоящее время применение новых методов лечения с достижением гематологической ремиссии, проведение трансплантации стволовых клеток позволяют нивелировать эти ограничения.

Нельзя не подчеркнуть важность междисциплинарного взаимодействия врачей-специалистов. В данном случае появление неврологической симптоматики стало ключом к правильному диагнозу пациента.

В случае пациентов с ATTR-АКМП наибольшую важность после трансплантации приобретает вопрос о назначении селективного стабилизатора транстиретина – тафамидиса [11]. В настоящее время в зависимости от наличия/отсутствия поражения основным патологическим процессом сердца назначаются разные дозы этого препарата.

Наш пациент имеет патогенную мутацию в гене транстиретина, в связи с чем в печени синтезируется мутантный нестабильный белок – транстиретин, распад которого приводит к формированию и отложению амилоидных фибрилл [12]. Решение о рекомендуемой дозе препарата основано на следующих соображениях. На момент обследования признаков поражения донорского сердца амилоидозом не выявлено, поэтому, учитывая преобладание клиники полинейропатии, назначен тафамидис в дозе 20 мг/сут.

С другой стороны, есть понимание, что основное звено патогенеза по-прежнему не устранено, в связи с чем отложение амилоида в донорском сердце – вопрос времени. В мировой практике вопрос профилактического назначения тафамидиса в дозе 61 мг не изучался, в связи с этим назначение такой дозы не является обоснованным. Пациенту рекомендовано прохождение регулярного обследования в отношении амилоидоза сердца для своевременного принятия решения об увеличении суточной дозы тафамидиса до 61 мг.

Заключение

Пациентам с далеко зашедшей стадией АКМП, терминальной СН может быть рассмотрена трансплантация сердца с учетом персонализированного подхода. Как показывает представленный клинический случай, трансплантат сердца после операции пациенту с семейной АКМП может функционировать достаточно эффективно. Тем не менее, когда в основе заболевания лежит генетический дефект, основной патологический процесс продолжает прогрессировать. В представленном нами случае это реализовалось в присоединении неврологической симптоматики в виде дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии.

Продemonстрировано отсроченное установление корректного диагноза пациенту. На момент выполнения трансплантации сердца по поводу АКМП в стране отсутствовала возможность выполнения соответствующих генетических тестов. Только через несколько лет, когда стала прогрессировать неврологическая симптоматика, проведено сопоставление всех имеющихся системных проявлений. Применен алгоритм отбора пациентов на генетических скрининг TTR-САП по системе «красных флагов»: прогрессирующая полинейропатия в сочетании с кардиомиопатией. Только на этом этапе диагноз наследственного амилоидоза установлен, и назначена патогенетическая терапия. Как показывает представленный клинический случай, трансплантация сердца продлила пациенту жизнь и обеспечила ее лучшее качество. Требуются дальнейшие исследования для детального изучения данного вопроса.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АКМП – амилоидная кардиомиопатия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПП – правое предсердие

РФП – радиофармпрепарат

СН – сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

AL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей

ATTR-АКМП – транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart*. 2023;18(1):59. DOI:10.5334/gh.1262
2. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020;324(1):79-89. DOI:10.1001/jama.2020.5493
3. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. DOI:10.1056/NEJMoa1805689
4. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;390(2):132-42. DOI:10.1056/NEJMoa2305434
5. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025;392(1):33-44. DOI:10.1056/NEJMoa2409134
6. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806. DOI:10.1093/eurheartj/ehx589
7. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, et al. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):317-27. DOI:10.1007/s10741-017-9601-z
8. Hosenpud JD, DeMarco T, Frazier OH, et al. Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. Follow-up results of a multicenter survey. *Circulation*. 1991;84(5 Suppl.):III338-43.
9. Roig E, Almenar L, González-Vílchez F, et al., Spanish Register for Heart Transplantation. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(6):1414-9. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02643.x
10. Lyle MA, Farina JMM, Wiedmeier-Nutor E, et al. Amyloidosis and Heart Transplantation in a New Era. *Clin Transplant*. 2025;39(1):e70070. DOI:10.1111/ctr.70070
11. Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, et al. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(6):101667. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.101667
12. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res*. 2023;118(18):3517-35. DOI:10.1093/cvr/cvac119

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Лечение желудочковых аритмий при инфаркте миокарда: история вопроса

Е.А. Окишева^{✉1}, Е.С. Пятигорец¹, Д.Н. Окишев², О.Ю. Трушина¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Желудочковые аритмии являются распространенным и опасным для жизни осложнением инфаркта миокарда. В статье описана история изучения и внедрения в практику методов лечения желудочковых аритмий при инфаркте миокарда, а также обсуждаются возможные перспективы развития данного направления в будущем.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аритмии, желудочковые аритмии, антиаритмические препараты, электрокардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, диагностика, прогноз, история медицины

Для цитирования: Окишева Е.А., Пятигорец Е.С., Окишев Д.Н., Трушина О.Ю. Лечение желудочковых аритмий при инфаркте миокарда: история вопроса. Терапевтический архив. 2025;97(9):814–818. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203348

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

Treatment of ventricular arrhythmias in patients with myocardial infarction: timeline

Elena A. Okisheva^{✉1}, Evgenia S. Pyatigorets¹, Dmitry N. Okishev², Olga Iu. Trushina¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

Ventricular arrhythmias are common and life-threatening complications of myocardial infarction. The article describes the evolution of the research and implementation of methods for treating ventricular arrhythmias in myocardial infarction into clinical practice, and discusses possible trends in the future development of this area.

Keywords: myocardial infarction, arrhythmias, ventricular arrhythmias, antiarrhythmic drugs, pacemaker, implantable cardioverter-defibrillator, diagnostics, prognosis, history of medicine

For citation: Okisheva EA, Pyatigorets ES, Okishev DN, Trushina Olu. Treatment of ventricular arrhythmias in patients with myocardial infarction: timeline. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(9):814–818. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203348

Введение

История изучения аритмий, развивающихся при инфаркте миокарда (ИМ), насчитывает более 100 лет. Первые сообщения о нарушениях ритма при ИМ являлись в основном описательными: авторы отмечали связь между ИМ и аритмиями, но не могли раскрыть механизм и предложить эффективные способы лечения. Одно из первых таких сообщений опубликовано в 1896 г. немецким врачом Людвигом Траубе: в своей статье «Ueber Herzbewegungsstörungen bei Herzkrankheiten» («Об изменениях сердечного ритма при пороках сердца») он описал пациента с ИМ и желудочковыми экстрасистолами [1]. В 1906 г. английский врач Т. Льюис опубликовал описание пациентов с ИМ, желудочковыми экстрасистолами и фибрилляцией желудочков [2].

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие знаний о патофизиологической связи аритмий с ИМ, в 1899 г. неза-

том Траубе: в своей статье «Ueber Herzbewegungsstörungen bei Herzkrankheiten» («Об изменениях сердечного ритма при пороках сердца») он описал пациента с ИМ и желу-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Окишева Елена Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: e.okisheva@gmail.com

Пятигорец Евгения Сергеевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Окишев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»

Трушина Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉Elena A. Okisheva. E-mail: e.okisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2977-7203

Evgenia S. Pyatigorets. ORCID: 0000-0003-2296-3900

Dmitry N. Okishev. ORCID: 0000-0003-0815-5624

Olga Iu. Trushina. ORCID: 0000-0002-5820-1759

висимые исследования итальянских физиологов Ж. Прево и Ф. Баттелли, а также Р. Каннингема из Колумбийского университета продемонстрировали, что сильные удары электрическим током останавливали сердца подопытных животных, а у некоторых из них с фибрилляцией желудочков синусовый ритм восстанавливался при нанесении дополнительного разряда через электроды во рту и тонкой кишке; фактически это стало первой демонстрацией дефибрилляторов [3].

Однако только в XX в., после изобретения электрокардиографии (ЭКГ), стало возможным более подробно изучать особенности нарушений ритма при ИМ и разрабатывать методы их лечения. Так, в 1928 г. американский врач Дж. Херрик опубликовал статью, посвященную клиническому значению ЭКГ при диагностике болезней сердца, где описал пациентов с ИМ, желудочковыми тахикардиями и фибрилляцией желудочков [4]. Эти публикации, хотя и не содержали эффективных рекомендаций по лечению, помогли понять, что желудочковые нарушения ритма являются частым осложнением после ИМ и могут представлять серьезную угрозу для жизни пациентов.

Медикаментозное лечение

Патофизиологию ИМ первым описал Дж. Херрик в 1912 г. [5], указав, что у одного из пациентов при патологоанатомическом исследовании обнаружена тромботическая окклюзия коронарной артерии (КА). В то время патологоанатомы считали ИМ «ранами» сердца, и в качестве лечения предписывался строгий постельный режим продолжительностью несколько недель. Через несколько лет к рекомендациям добавились применение морфина для обезболивания, ограничение потребления жидкости, а в 1929 г. впервые описаны применение хинидина при желудочковой тахикардии и внутримышечное введение адреналина при атриовентрикулярной блокаде (АВ-блокаде) [6]. В тот период мониторинг ЭКГ еще широко не распространился, и аритмии предлагалось выявлять с помощью частой аускультации сердца пациента.

В середине XX в. американский кардиолог П. Золл предложил использовать для лечения нарушений ритма при ИМ такие препараты, как хинидин и прокаинамид, а также описал возможность купирования фибрилляции желудочков с помощью электрической дефибрилляции [7]. В то время уже стало ясно, что желудочковые аритмии являются самой частой причиной смерти пациентов с ИМ, однако в целом лечение ИМ все еще оставалось «выжидательным» – с постельным режимом, обезболиванием, назначением антикоагулянтов (варфарина и гепарина) для предотвращения повторного ИМ, тромбозов и эмболий и применением нитроглицерина для дилатации КА – но все эти методы имели сомнительную пользу, и смертность пациентов оставалась крайне высокой [8, 9].

В 1961 г. создан антиаритмический препарат амиодарон, который начал применяться для лечения стенокардии. В дальнейшем аргентинский врач М. Розенбаум стал использовать амиодарон для успешного лечения своих пациентов с наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями [10]. Кроме того, в 1971 г. Б. Лаун и М. Вольф предложили систему классификации желудочковых аритмий при ишемической болезни сердца (ИБС) для определения степени риска сердечной смерти у этих пациентов, а позже описано влияние электролитных нарушений, в частности гипокалиемии, на риск развития фибрилляции желудочков [11], что способствовало дополнительному улучшению тактики лечения желудочковых аритмий при ИМ [12].

В 1969 г. Д. Зайпс опубликовал статью, где указал, что желудочковые аритмии развиваются у 90% пациентов с ИМ и предложил использовать в качестве начальной терапии внутривенное введение лидокаина, так как этот препарат «обладает преимуществами перед хинидином или новокаиномидом, которые заключаются в следующем: он метаболизируется в печени и поэтому не противопоказан пациентам с заболеваниями почек; действие начинается почти сразу и длится всего от 10 до 20 минут; и он оказывает менее отрицательный инотропный и гипотензивный эффект, чем прокаинамид или хинидин» [13]. Позднее рекомендовано вводить лидокаин внутримышечно на догоспитальном этапе, чтобы снизить риск развития желудочковых аритмий [14], а при брадикардиях или блокадах указывалось на необходимость вводить атропин. Однако отмечено, что увеличение частоты сердечных сокращений под действием атропина усугубляет ишемию за счет значительного увеличения потребности миокарда в кислороде, что снижало порог фибрилляции желудочков и повышало вероятность возникновения желудочковых аритмий. К этому времени уже разработаны методики электрокардиостимуляции, и рекомендовалось использовать ее у всех пациентов с ИМ и АВ-блокадами [9].

Дефибрилляция и электрокардиостимуляция

В 1939 г. группа отечественных ученых во главе с Н.Л. Гурвичем создала первый дефибриллятор постоянного тока. В отличие от западных коллег, в то время использующих в своих экспериментах для дефибрилляции переменный ток, Гурвич являлся сторонником импульсной дефибрилляции, считая, что в ее основе лежит прерывание механизма re-entry и «перезагрузка» сердца под возбуждающим воздействием электричества [15]. Дефибрилляция с переменным током характеризуется более высоким напряжением и большей длительностью электрического импульса по сравнению с импульсной дефибрилляцией и, следовательно, может быть сопряжена с большим риском повреждающего действия на миокард и проводящую систему сердца. В этом же году провели первую серию экспериментов по импульсной дефибрилляции желудочков у животных, что заложило теоретические основы дефибрилляции сердца, а в 1952 г. запущено первое в мире массовое производство импульсного дефибриллятора [15].

В 1960-х годах показана эффективность трансвенозной эндокардиальной электрокардиостимуляции при полных АВ-блоках у пациентов с ИМ [16], а в 1970-х разработана новая техника лечения желудочковых аритмий – имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), и в 1980 г. выполнена первая имплантация ИКД пациентке с ИБС, перенесшей несколько эпизодов фибрилляции желудочков [13]. Первые устройства оказались громоздкими и требовали проведения открытых операций для имплантации электродов [17] (рис. 1). Через несколько лет для лечения желудочковых нарушений ритма стали применять радиочастотную абляцию (РЧА) с хорошим эффектом [18]. Безопасность и эффективность РЧА при желудочковой тахикардии у пациентов с ИБС впервые описаны F. Morady и соавт. [19], и в последующие годы данную методику внедряли в широкую практику [20].

В это же время по инициативе Е.И. Чазова начали создаваться палаты интенсивной терапии для пациентов с ИМ, позволявшие непрерывно контролировать ЭКГ, осуществлять эффективную дефибрилляцию и сердечно-легочную реанимацию, что привело к резкому снижению внутрибольничной летальности при ИМ – с 26 до 12% [22].

После внедрения в практику ранней и полной ревазкуляризации КА и своевременной адекватной фарма-

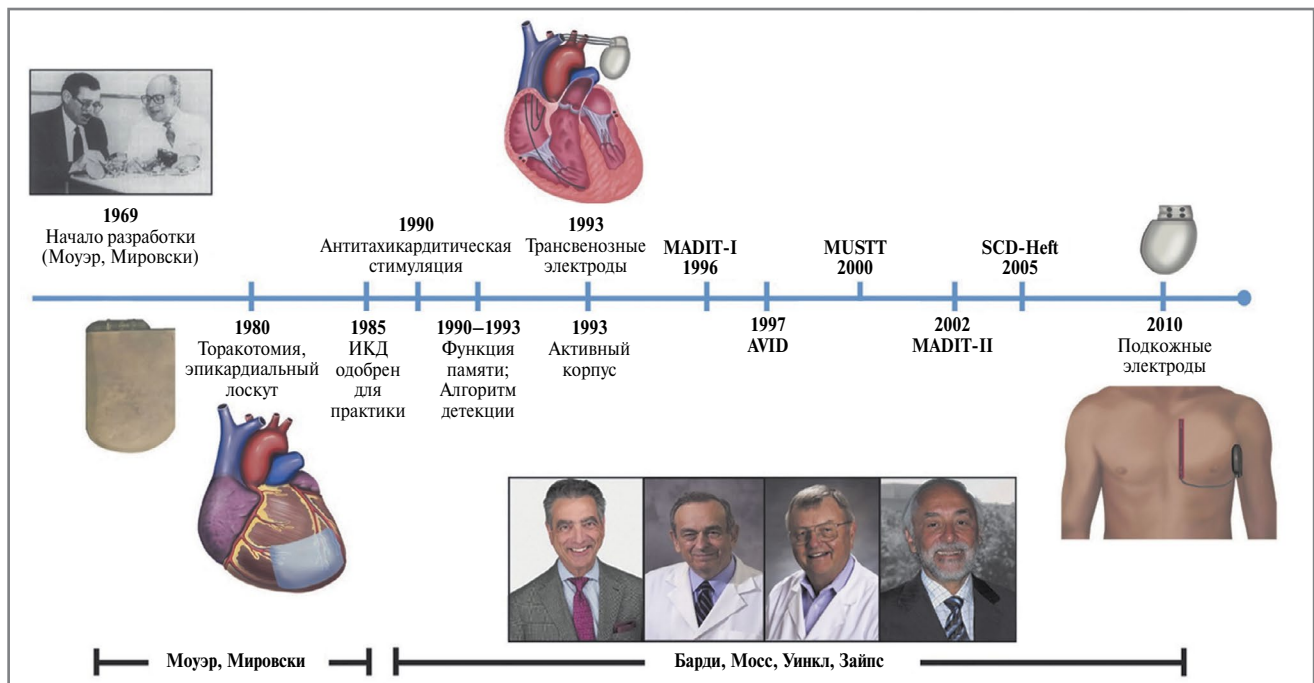


Рис. 1. Эволюция разработки ИКД (с изменениями по [21]).

Fig. 1. History of the implantable cardioverter-defibrillators development (adapted from [21]).

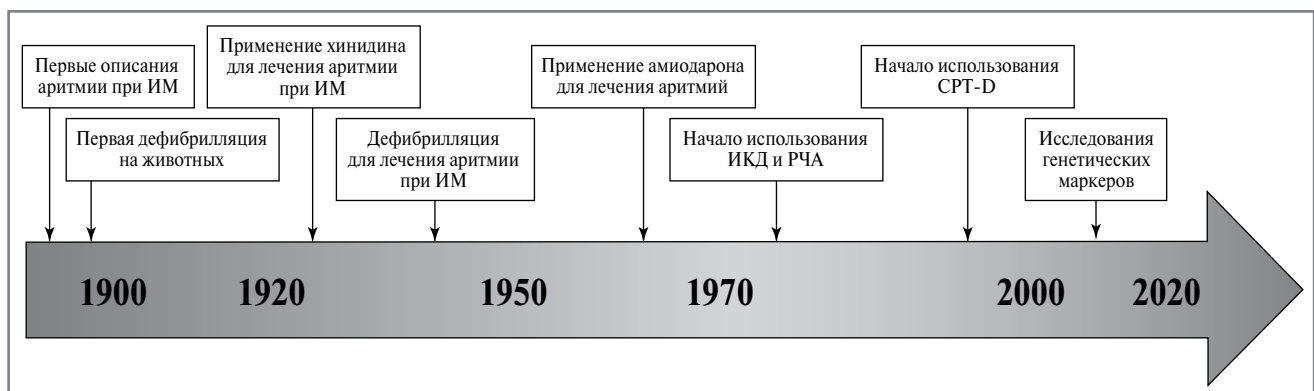


Рис. 2. Хронология изучения и внедрения в практику методов лечения аритмий при ИМ.

Fig. 2. Timeline of the research and implementation of methods of arrhythmias treatment in myocardial infarction.

котерапии отмечено снижение частоты возникновения желудочковых нарушений ритма при ИМ [23, 24]. Тем не менее желудочковые аритмии, возникающие в течение 48 ч после развития ИМ, характеризуются 5-кратным повышением риска госпитальной смертности, а потому в качестве медикаментозной профилактики данных осложнений рекомендуют назначать β -адреноблокаторы [25]. Они снижают частоту сердечных сокращений и ограничивают проявления ишемии, что в свою очередь уменьшает риск возникновения аритмий [26, 27]. Если же у пациента развивается желудочковая тахикардия, которая сопровождается нарушениями гемодинамики, то возможно внутривенное назначение амиодарона. Более того, показано, что прием амиодарона и его комбинации с β -адреноблокаторами в течение 2 лет после перенесенного ИМ снижает риск внезапной сердечной смерти в группе пациентов с часто рецидивирующими желудочковыми аритмиями [26].

Параллельно с эволюцией медикаментозной терапии применение электрического тока в терапии жизнеугрожающих желудочковых аритмий проделало колоссальный путь – от возможности использования лишь при проведении открытых кардиохирургических операций до создания имплантируемых устройств и попыток внедрения программ общедоступной дефибрилляции. Не меньшее внимание уделялось и технологическому усовершенствованию ИКД (рис. 2). В настоящее время существуют одно-, двух- и трехкамерные ИКД. Все эти устройства рекомендованы в качестве основного средства первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти в различных клинических ситуациях [27, 28]. Также разработаны системы ИКД исключительно с подкожными электродами. Имплантация подобных устройств может быть рекомендована тем пациентам, у которых отсутствуют показания к кардиостимуляции или ресинхронизации, в качестве альтернативы стандартным системам, содержащим эндокардиальные электроды [29, 30].

В настоящее время продолжают исследования в области генетических маркеров, которые могут прогнозировать риск развития аритмий после ИМ. Такие генетические тесты, включающие анализ не только экспрессии ионных каналов, но и различных полигенных комбинаций, способны помочь в индивидуализации лечения и выборе наиболее подходящих терапевтических стратегий, в том числе индивидуализации медикаментозной терапии и применения имплантируемых устройств [21].

Заключение

Желудочковые нарушения ритма при ИМ – главным образом желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков – являются одной из основных причин летального исхода. Желудочковые аритмии могут развиваться в разные фазы ИМ: во время ишемического события, во время фазы заживления и после формирования рубца. Лечение желудочковых аритмий при ИМ является важной задачей, позволяющей уменьшить летальность и улучшить прогноз пациентов, и должно представлять собой комплексный подход, включающий медикаментозную терапию, интервенционные методы и использование имплантируемых устройств.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.А. Окишева – курация данных, исследование, методология, формальный анализ, визуализация, написание – рецензирование и редактирование; Е.С. Пятигорец – написание (первоначальный вариант), исследование; Д.Н. Окишев – курация данных, исследование, формальный анализ, визуализация, написание – рецензирование и редактирование; О.Ю. Трушина – концептуализация, курация данных, методология, надзор, написание (рецензирование и редактирование).

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.A. Okisheva – data curation, investigation, methodology, formal analysis, visualization, writing – review, editing; E.S. Pyatigorets – writing (original version), investigation; D.N. Okishev – data curation, investigation, formal analysis, visualization, writing – review & editing; O.Iu. Trushina – conceptualization, data curation, methodology, supervision, writing (review, editing).

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ – инфаркт миокарда

КА – коронарная артерия
РЧА – радиочастотная абляция
ЭКГ – электрокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Traube L. Ueber Herzbewegungsstörungen bei Herzkrankheiten. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1896;33:285-8.
2. Lewis T. On the disturbances of the heartbeat in myocardial disease. *Lancet*. 1906;1:1249-52.
3. Cunningham RH. The cause of death from industrial accidents. *NY Med J*. 1899;70:581-7;615-22.
4. Herrick JB. Comments on the treatment of heart disease. *JAMA*. 1928;91(23):1761-3. DOI:10.1001/jama.1928.02700230001001
5. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*. 1912;LIX(23):2015-22. DOI:10.1001/jama.1912.04270120001001
6. Levine SA. Coronary thrombosis: its various clinical features. Baltimore: Williams & Wilkins, 1929.
7. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med*. 1956;254:727-32. DOI:10.1056/NEJM195604192541601
8. Harrison TR, Resnik WH. Etiologic aspects of heart disease (including treatment of the different etiologic types). In: Harrison TR, Beeson PB, Thorn GW, et al. (eds). *Principles of internal medicine*. New York: Blackiston, 1950; p. 1287-9.
9. Braunwald E. The treatment of acute myocardial infarction: the Past, the Present, and the Future. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(1):9-12. DOI:10.1177/2048872612438026.
10. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol*. 1976;38(7):934-44. DOI:10.1016/0002-9149(76)90807-9
11. Hohnloser SH, Verrier RL, Lown B, et al. Effect of hypokalemia on susceptibility to ventricular fibrillation in the normal and ischemic canine heart. *Am Heart J*. 1986;112(1):32-5. DOI:10.1016/0002-8703(86)90674-5
12. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*. 1971;44(1):130-42. DOI:10.1161/01.cir.44.1.130
13. Zipes DP. Treatment of arrhythmias in myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1969;124(1):101-9. DOI:10.1001/archinte.1969.00300170103020
14. Killip T. Arrhythmias in Myocardial Infarction. *Med Clin North Am*. 1976;60(2):233-44. DOI:10.1016/s0025-7125(16)31907-1
15. Исаев Г.О., Васин А.А., Миронова О.Ю. Дефибрилляция: история и перспективы. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1138-43 [Isaev GO, Vasin AA, Mironova OI. History and perspectives of the defibrillation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1138-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201030
16. Чазов Е.И., Николаева Л.Ф., Руда М.Я. Некоторые новые аспекты лечения больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 1977;(2):5-11 [Chazov EI, Nikolaeva LF, Ruda MYa. Some new aspects of the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya*. 1977;(2):5-11 [(in Russian)]].
17. Matchett M, Sears S, Hazelton G, et al. The implantable cardioverter defibrillator: its history, current psychological impact and future. *Expert Rev Med Devices*. 2009;6(1):43-50. DOI:10.1586/17434440.6.1.43
18. Stevenson WG, Desai AS, Almendral JM, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation*. 2004;109(2):160-6.
19. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1993;87:363-72. DOI:10.1161/01.cir.87.2.363
20. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHR/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular

- arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(1):145-298. DOI:10.1007/s10840-019-00663-3
21. Scrocco C, Bezzina CR, Ackerman MJ, et al. Genetics and genomics of arrhythmic risk: current and future strategies to prevent sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(11):774-84. DOI:10.1038/s41569-021-00555-y
22. Чазов Е.И., ред. Инфаркт миокарда: Монография. М.: Медицина, 1971 [Chazov EI, red. Infarkt miokarda: Monografia. Moscow: Meditsina, 1971 (in Russian)].
23. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В., и др. Внутрикородное назначение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив.* 1976;48(4):8-17 [Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, et al. Intracoronary fibrinolysin administration in acute myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 1976;48(4):8-17 (in Russian)].
24. Шахнович Р.М., Руда М.Я. Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова. *Терапевтический архив.* 2019;91(6):25-33 [Shakhnovich RM, Ruda MYa. The evolution of myocardial infarction treatment over the past decades. The significance of E.I. Chazov works. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(6):25-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000291
25. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Nemiuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4600 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600
26. Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias After Acute Myocardial Infarction. *Yale J Biol Med.* 2023;96(1):83-94. DOI:10.59249/LSWK8578
27. Campbell RW, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction. Natural history study. *Br Heart J.* 1981;46(4):351-7. DOI:10.1136/hrt.46.4.351
28. Winkle RA, Thomas A. The Automatic implantable cardioverter defibrillator: The U.S. experience. In: P. Brugada, H.J. Wellens, eds. Cardiac arrhythmias: where to go from here? Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, New York; 1987; p. 663-80.
29. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262
30. Maron BJ, Estes NAM, Rowin EJ, et al. Development of the Implantable Cardioverter-Defibrillator: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(4):353-73. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.056

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2025



OMNIDOCTOR.RU