

# Терапевтические аспекты кардиологической практики

## ТОМ ПЕРВЫЙ

1. Хроническая сердечная недостаточность и гиперфункция щитовидной железы: особенности клиники, диагностики, лечения
2. Внегоспитальная пневмония у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: диагностика, лечение, прогноз
3. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания
4. Старение артериальной стенки
5. Современная реабилитация пациентов после ОКС и коронарного шунтирования





# Терапевтические аспекты кардиологической практики

## Содержание

1. Хроническая сердечная недостаточность и гиперфункция щитовидной железы: особенности клиники, диагностики, лечения.....05
2. Внегоспитальная пневмония у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: диагностика, лечение, прогноз..... 45
3. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания..... 92
4. Старение артериальной стенки..... 119
5. Современная реабилитация пациентов после ОКС и коронарного шунтирования ..... 163

Терапевтические аспекты кардиологической практики:  
сб. лекций: в 2 т. / под ред. Г.П. Арутюнова, Е.В. Тарловской.  
– М.: Издательство «Российское кардиологическое общество»,  
2020. – Т. 1. – 200 с.  
ISBN 978-5-6044101-0-3

Сборник лекций предназначен для практических врачей — кардиологов, терапевтов, врачей общей практики. В сборнике представлены лекции ведущих российских кардиологов и терапевтов, содержащие современную информацию по наиболее сложным проблемам диагностики и лечения коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На основании полученных знаний врачи смогут планировать профилактические и лечебные мероприятия у пациентов с полиморбидной патологией с сердечно-сосудистыми заболеваниями, планировать диагностические мероприятия и использовать результаты лабораторных и инструментальных методов исследования для оценки прогноза пациентов. Сборник лекций «Терапевтические аспекты кардиологической практики» предполагается издавать на постоянной основе один раз в год.

**Председатели рабочей группы:**

**Арутюнов Григорий Павлович** — член-корреспондент РАН, вице-президент Российского кардиологического общества, Президент Евразийской ассоциации терапевтов, главный внештатный специалист-терапевт ДЗ г. Москвы, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, председатель рабочей группы РКО «Терапевтические аспекты кардиологической практики»;

**Тарловская Екатерина Иосифовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии Приволжского исследовательского медицинского университета, член правления РКО, член правления ОССН, член правления ЕАТ, секретарь рабочей группы РКО «Терапевтические аспекты кардиологической практики»

# 1

## **Хроническая сердечная недостаточность и гиперфункция щитовидной железы: особенности клиники, диагностики, лечения**

А. И. Чесникова, Е. В. Пашенко



## Авторы

**Анна Ивановна Чесникова**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

**Екатерина Владимировна Пашенко**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

## Содержание

Актуальность проблемы .....	08
Влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему .....	09
Современные подходы к диагностике сердечной недостаточности у полиморбидных пациентов с тиреотоксикозом .....	12
Особенности нарушений ритма сердца и variability сердечного ритма у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза .....	15
Оценка диагностической значимости маркеров сердечной недостаточности у полиморбидных пациентов с тиреотоксикозом .....	19
Особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом .....	26
Особенности лечения пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим тиреотоксикозом .....	30
Литература .....	36

## Актуальность проблемы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается значимой проблемой современного здравоохранения, поскольку является наиболее тяжелым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с высокой частотой госпитализаций и неблагоприятным прогнозом [1–5]. Распространенность ХСН в Российской Федерации, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, составляет 7–10 %, в США и странах Европы — от 0,4 до 2,5 % [1, 4, 6]. Несмотря на затраты на лечение, утрата трудоспособности, инвалидизация и смертность пациентов с СН по-прежнему высокие [7]. Основными причинами сердечной недостаточности в РФ являются артериальная гипертензия (АГ) — в 95,5 % случаев, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 69,7 % случаев, сахарный диабет (СД) — в 15,9 % случаев. К частым причинам СН также относятся: хроническая обструктивная болезнь легких — в 13 % случаев, хроническая и пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) — в 12,8 % [6, 8].

Усугубляет проблему увеличение с возрастом количества полиморбидной патологии [9–12]. Нарушения функции щитовидной железы (и гипотиреоз, и тиреотоксикоз), причем даже субклинические варианты дисфункции, оказывают значимое влияние на сердечно-сосудистую систему, а при сочетании с уже имеющейся кардиоваскулярной патологией могут изменять как клинические проявления заболеваний, так и прогноз у таких пациентов [13–15].

Нередко у пациентов средней и старшей возрастных групп встречается сочетание ИБС и гиперфункции щитовидной железы. По данным ряда исследований (Framingham Heart Study, Wickham survey, NHANES III), тиреотоксикоз встречается с частотой 0,2–3,9 % случаев, у пациентов пожилого возраста — до 15 % за счет функциональной автономии на фоне узлового зоба [16]. Распространенность субклинического тиреотоксикоза составляет 0,6–16 % [17].

По данным литературы, наиболее частыми причинами развития тиреотоксикоза являются диффузный токсический зоб (ДТЗ), узловой и многоузловой зоб [18]. Частота выявления ДТЗ (болезни Грейвса) составляет от 30 до 200 новых случаев на 100 тысяч населения в год [19]. В районах йодного дефицита отмечается более высокая распространенность функциональной автономии щитовидной

железы на фоне узлового и многоузлового зоба, частота ее составляет до 60 % всех причин тиреотоксикоза [16]. Интерес к тиреотоксикозу не ослабевает в связи с многообразием эффектов тиреоидных гормонов. Особенно выраженное влияние они оказывают на деятельность сердечно-сосудистой системы, определяя в подавляющем большинстве случаев тяжесть состояния пациентов, их трудоспособность и прогноз.

Доказано, что миокардиальный и сосудистый эндотелий имеет рецепторы гормонов щитовидной железы и чувствителен к изменениям концентрации циркулирующих гормонов. Даже незначительные изменения концентрации гормонов щитовидной железы при субклиническом гипертиреозе отрицательно влияют на сердечно-сосудистую систему (ССС) и ассоциируются с ростом сердечно-сосудистой смертности. Согласно результатам ряда исследований, лечение субклинических заболеваний щитовидной железы способствует снижению сердечно-сосудистых событий [20].

Объединенные данные 6 проспективных когортных исследований показали, что у больных с субклиническим гипертиреозом риск развития СН выше на 46 % [1,46 (ДИ 0,94—2,27)], а у пациентов с манифестным гипертиреозом — на 94 % [1,94 (ДИ 1,01—3,72)] по сравнению с частотой у лиц с эутиреозом (648 пациентов при медиане наблюдения 10,4 лет) [21].

## Влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему

Известно, что на фоне как манифестного, так и субклинического тиреотоксикоза вследствие гиперактивации симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) происходит увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), развиваются нарушения сердечного ритма, формируется ремоделирование левых отделов сердца [16]. Сочетание тиреотоксикоза и ИБС может затруднять раннюю диагностику ХСН вследствие их взаимного влияния на клинические симптомы и структурно-функциональные параметры сердца.

В литературе подробно описано воздействие тиреоидных гормонов на ССС, показана их роль в ремоделировании миокарда левых отделов сердца при гиперфункции щитовидной железы [13, 22]. Однако структурно-функциональные особенности сердца у больных ХСН при сочетании ИБС и тиреотоксикоза недостаточно изучены.

В ряде исследований показано, что длительное понижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) менее 0,5 мЕд/л ассоциировалось с повышенной смертностью, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [15, 22–24]. Действие тиреоидных гормонов на ССС может быть либо прямым, вследствие связывания с рецепторами кардиомиоцитов, либо опосредованным, при активации симпатического звена ВНС и нарушении периферического кровотока, что, в свою очередь, может оказывать влияние на пред- и постнагрузку на сердце [25].

Существует два механизма влияния гормонов щитовидной железы на кардиомиоциты. Один из них, нуклеарный, заключается в стимулирующем влиянии трийодтиронина (Т3) на синтез контрактильных белков (на уровне генома), что приводит к повышению скорости сокращения — положительное инотропное действие [14, 25].

При другом, экстрануклеарном механизме тиреоидные гормоны оказывают влияние на транспорт глюкозы, катионов и аминокислот через цитоплазматическую мембрану кардиомиоцитов, изменяя их энергообразующую функцию: увеличиваются количество митохондрий и их активность. При манифестации тиреотоксикоза этот механизм важен для обеспечения повышенной потребности миокарда в кислороде. Однако при тяжелом и/или длительно не компенсированном тиреотоксикозе нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, возникают дегенеративные изменения в митохондриях, синтез белка замедляется [14].

Непрямое действие гормонов щитовидной железы на миокард осуществляется через автономную нервную систему за счет увеличения количества  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренергических рецепторов на поверхности кардиомиоцитов, таким образом усиливая чувствительность сердца к  $\beta$ -адренергической стимуляции. Некоторые авторы предполагают, что трийодтиронин оказывает и косвенное действие,

направленное на снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), в результате происходит рефлекторное увеличение ЧСС. Доказано, что в предсердиях и желудочках сердца плотность  $\beta$ -адренорецепторов различна, что, возможно, объясняет более частые наджелудочковые аритмии у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы [25].

Известно, что наиболее частыми проявлениями тиреотоксического поражения сердца являются: наджелудочковые нарушения ритма сердца (НРС), в том числе фибрилляция предсердий (ФП), гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), легочная гипертензия, диастолическая дисфункция (ДДЛЖ), развитие сердечной недостаточности [13, 14]. Так, по имеющимся в литературе данным, ФП при тиреотоксикозе встречается с частотой от 4,8% до 15% случаев, ХСН — от 7 до 25% [14].

В исследовании А. Р. Макар с соавт. (2013) показано, что в группе пациентов с ИБС и тиреотоксикозом в сравнении с пациентами с ИБС без гиперфункции щитовидной железы значительно чаще выявлялись нарушения ритма (экстрасистолия, ФП), течение ССЗ было более тяжелым, а декомпенсация сердечной деятельности наблюдалась достоверно в 3 раза чаще [26].

Заслуживают внимания результаты клинического рандомизированного исследования SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), в котором принял участие 2521 пациент с ХСН II—III функционального класса (ФК) и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 35% и ниже, ишемической и неишемической этиологии. На фоне разных схем лечения (терапия СН + плацебо, или терапия СН + амиодарон, или терапия СН + имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД)) оценивали частоту развития основной конечной точки — общей смертности. Исходно у 1% пациентов был выявлен гипертиреоз, у 12% — гипотиреоз. На фоне терапии (чаще приема амиодарона,  $p < 0,0001$ ) у 89 (3,1%) пациентов определялся низкий уровень ТТГ, у 341 (13,5%) — повышенный уровень ТТГ. Пациенты с нарушенной функцией щитовидной железы имели более высокую смертность, чем пациенты с нормальной функцией щитовидной железы: при гипертиреозе — на 85% (1,85; ДИ 95%: от 1,21 до 2,83,  $p = 0,0048$ ), при гипотиреозе — на 58% (1,58; ДИ 95%: от 1,29 до 1,94,  $p < 0,0001$ ) [27].

Следует отметить, что влияние тиреоидных гормонов на ССС при тиреотоксикозе к настоящему времени изучено довольно подробно. Вместе с тем частота встречаемости тиреотоксикоза и ССЗ у больных пожилого возраста определяет необходимость изучения особенностей клинических проявлений и структурно-функционального ремоделирования сердца, а также оценки диагностической значимости маркеров сердечной недостаточности у больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом.

## Современные подходы к диагностике сердечной недостаточности у полиморбидных пациентов с тиреотоксикозом

Согласно современным рекомендациям, диагностика ХСН базируется на выявлении типичных симптомов (одышка, ортопноэ, снижение толерантности к физической нагрузке, учащение сердцебиения, повышенная утомляемость и др.) и признаков (аускультативных, связанных с задержкой жидкости и др.), которые рекомендовано оценивать в баллах по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Ю. В. Мареева (2000) (таблица 1) [8]. Для анализа переносимости физической нагрузки проводится тест 6-минутной ходьбы (6МТХ), результаты которого используются для уточнения ФК ХСН: I ФК — 426—550 метров, II ФК — 301—425 метров, III ФК — 150—300 метров, IV ФК — менее 150 метров.

**Таблица 1.** Шкала оценки клинического состояния при ХСН (модификация В. Ю. Мареева, 2000)

### Клинические симптомы в баллах

1. Одышка: 0 — нет, 1 — при нагрузке, 2 — в покое.
2. Изменилась ли за последнюю неделю масса тела:  
0 — нет, 1 — увеличилась.
3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 — нет, 1 — есть.

- 
4. В каком положении находится в постели: 0 — горизонтально, 1 — с приподнятым головным концом (+2 подушки), 2 — сидя.
- 
5. Набухшие шейные вены: 0 — нет, 1 — лежа, 2 — стоя.
- 
6. Хрипы в легких: 0 — нет, 1 — нижние отделы (до 1/3), 2 — до лопаток (до 2/3), 3 — над всей поверхностью легких.
- 
7. Ритм галопа: 0 — нет, 1 — есть.
- 
8. Печень: 0 — не увеличена, 1 — до 5 см, 2 — более 5 см.
- 
9. Отеки: 0 — нет, 1 — пастозность, 2 — отеки, 3 — анасарка.
- 
10. Уровень систолического АД: 0 — более 120, 1 — от 100 до 120, 2 — менее 100.
- 

Всего баллов:

---

Следует отметить, что особенности клинических проявлений ХСН часто связаны с наличием полиморбидной патологии. Сочетание ИБС и тиреотоксикоза требует оценки взаимного влияния ИБС и гиперфункции щитовидной железы на течение ХСН.

Известно, что при гипертиреозе развивается сердечная недостаточность High-output (с высоким сердечным выбросом). Причины увеличенного сердечного выброса: стойкая тахикардия, увеличение преднагрузки на сердце, уменьшение системного сосудистого сопротивления, повышение давления заполнения желудочка, увеличение артериального давления в малом круге кровообращения (МКК). Следует подчеркнуть, что симптомы и признаки СН развиваются в условиях повышенного сердечного выброса и при низком сосудистом сопротивлении. Снижение системного сосудистого сопротивления способствует снижению почечного перфузионного давления и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14].

По мнению ряда авторов, нарушенная толерантность к физической нагрузке может быть первым симптомом СН у пациентов с гипертиреозом, т.к. сердечный выброс не может еще в большей степени увеличиваться в ответ на нагрузку. Клинические проявления и выраженность СН у больных с гипертиреозом зависят от множества факторов: возраста пациента, тяжести тиреотоксикоза, сопутствующих ССЗ.

Для изучения особенностей ХСН у полиморбидных больных с тиреотоксикозом нами было проведено открытое сравнительное клиническое исследование, включавшее 131 пациента (средний возраст  $58,3 \pm 5,6$  лет) [28]. В зависимости от наличия ХСН, ИБС и тиреотоксикоза были сформированы 4 группы больных: основная — 30 пациентов с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН II—III ФК и 3 группы сравнения (1-я группа — 35 пациентов с ИБС и ХСН II—III ФК без патологии щитовидной железы; 2-я группа — 35 пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ; 3-я группа — 31 пациент с тиреотоксикозом и ИБС, без клинических симптомов и признаков ХСН). Группу контроля составили 15 человек без признаков ССЗ и патологии щитовидной железы. Во 2-ю, 3-ю и основную группы включали пациентов с манифестным тиреотоксикозом на фоне диффузного токсического зоба или узлового/многоузлового зоба с функциональной автономией. Все пациенты с ИБС имели II—III ФК стенокардии напряжения. Диагностика и лечение ИБС, ХСН и тиреотоксикоза проводились в соответствии с современными рекомендациями.

**Рисунок 1.** Показатели ШОКС и 6МТХ у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом и у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы



Примечание: \* —  $p < 0,05$  — при сравнении с 1-й группой.

В проведенном нами исследовании при сравнительном анализе показателей ШОКС не выявлено достоверной разницы в выраженности клинических симптомов сердечной недостаточности у пациентов с ИБС, ХСН и сопутствующим тиреотоксикозом и у больных ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы [29]. Вместе с тем детальный анализ симптомов и признаков показал, что пациенты с ХСН ишемического генеза и манифестным тиреотоксикозом чаще предъявляли жалобы на одышку в покое, учащенное сердцебиение и перебои в работе сердца, у них достоверно чаще определялись отеки, хрипы в легких при аускультации, увеличение размеров печени. Важно отметить, что толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза оказалась статистически значимо более низкой ( $p = 0,01$ ), что обусловлено более выраженной потребностью миокарда в кислороде на фоне гиперактивации СНС и увеличения ЧСС при наличии сопутствующей гиперфункции щитовидной железы (рисунок 1).

## Особенности нарушений ритма сердца и вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза

Результаты выполненных ранее исследований свидетельствуют о наличии связи между уровнем тиреоидных гормонов и ЧСС, особенно в ночные часы, что, возможно, характеризует их непосредственное влияние на синоатриальный узел, побуждая вначале к частой ритмичной пульсации. Вместе с тем избыток тиреоидных гормонов может способствовать истощению функции синусового узла и, в последующем, формированию патологического ритма [16].

Среди НРС при тиреотоксикозе наиболее часто встречается синусовая тахикардия — у 42–78 % пациентов, реже выявляется суправентрикулярная экстрасистолия — 5–7 %, трепетание предсердий — 1,4 % и желудочковые нарушения ритма — менее 1 % [16]. Наибольшую клиническую значимость имеет фибрилляция предсердий (ФП) [13, 16]. У лиц 60 лет и старше даже субклинический тиреотоксикоз повышает риск развития ФП в 3 раза по сравнению с частотой у той же возрастной группы, но в состоянии эутиреоза. С возрастом у пациентов с тиреотоксикозом риск ФП увеличивается до 10–20 %, а при сочетании с ИБС — до 20–35 % [14, 30, 31]. Многофакторный анализ показал, что фибрилляция

предсердий — независимый предиктор застойной СН (37.4 ОШ 95 % ДИ 9.72—144.90;  $p < 0.001$ ) [32].

Более частое выявление предсердных аритмий при гиперфункции щитовидной железы, по мнению ряда авторов, связано с более высокой плотностью  $\beta$ -адренорецепторов в предсердиях и, следовательно, с их повышенной возбудимостью в условиях тиреотоксикоза и особенностями автономной иннервации [16]. Этим же можно объяснить более редкие желудочковые нарушения ритма, выявляемые чаще у лиц с сопутствующей кардиальной патологией.

Ф. К. Рахматуллово и соавт. (2012), оценивая электрофизиологические показатели сердца у больных ИБС на фоне дисфункции щитовидной железы, в том числе субклинического тиреотоксикоза, пришли к выводу, что пусковым механизмом возникновения ФП является не только изменение количества, плотности и чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов, но и дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим звеньями ВНС [33].

Несмотря на многочисленные исследования влияния тиреоидных гормонов на ССС, существуют неоднозначные суждения о роли тиреотоксикоза в формировании нарушений ритма, а также об особенностях вариабельности ритма при сочетании тиреотоксикоза и ИБС.

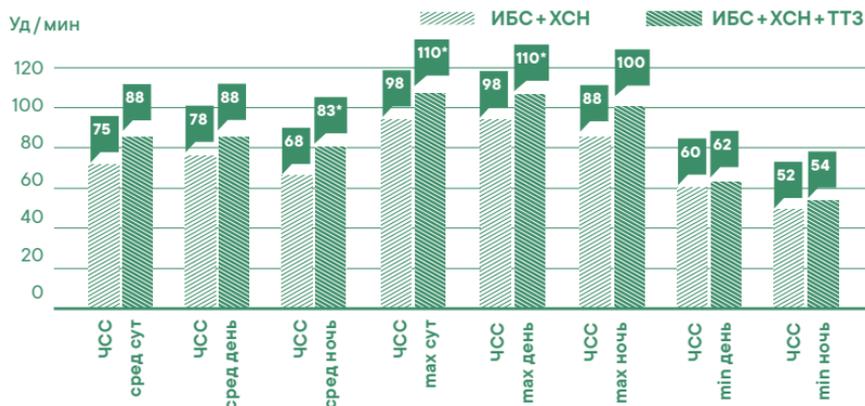
По нашим данным, основными нарушениями ритма у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ оказались: наджелудочковая экстрасистолия — в 76,7 %, желудочковая экстрасистолия — в 43,3 %, ФП — в 13,3 % случаев. К особенностям пациентов с сочетанием ИБС, ХСН и тиреотоксикоза следует отнести более частую встречаемость фибрилляции предсердий (в 32 % случаев) по сравнению с частотой у больных с тиреотоксикозом без ССЗ (13,3 %,  $p = 0,001$ ) и у больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (в 20 % случаев,  $p = 0,01$ ). Кроме того, в группе пациентов с сочетанной патологией по сравнению с результатом у пациентов с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза достоверно чаще выявлялись синусовая тахикардия — в 36 % случаев ( $p = 0,01$ ) и наджелудочковая экстрасистолия — в 31 % случаев ( $p = 0,01$ ) [28].

Согласно результатам исследований, опубликованных ранее, наиболее частым проявлением влияния избытка тиреоидных гормонов на ССС является синус-

совая тахикардия с отсутствием урежения ЧСС в ночные часы [16, 34]. В нашем исследовании наиболее высокая ЧСС за сутки отмечена именно в группе пациентов с манифестным тиреотоксикозом без ССЗ, причем показатель превышал аналогичный у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом на 43,2% ( $p = 0,0002$ ) и на 60,7% ( $p = 0,0001$ ) у больных с ИБС и ХСН без сопутствующей гиперфункции щитовидной железы [28].

Следует подчеркнуть, что все пациенты с ХСН на момент включения в исследование уже получали  $\beta$ -адреноблокаторы в соответствии с рекомендациями РКО и ESC по диагностике и лечению ХСН [8, 35]. Вместе с тем при анализе результатов суточного мониторирования ЭКГ отмечены более высокие значения максимальной дневной и суточной ЧСС, а также средней ночной ЧСС у пациентов с ХСН на фоне сочетания ИБС и тиреотоксикоза в сравнении с аналогичными показателями у больных с ХСН ишемического генеза без гиперфункции щитовидной железы. Кроме того, выявлено отсутствие урежения ЧСС в ночные часы у пациентов основной группы, что является признаком суточного десинхроноза и свидетельствует о значительном преобладании активности симпатической ВНС над парасимпатической в условиях сочетания гиперфункции щитовидной железы и ХСН ишемического генеза (рисунок 2) [28].

**Рисунок 2.** Показатели ЧСС у пациентов исследуемых групп

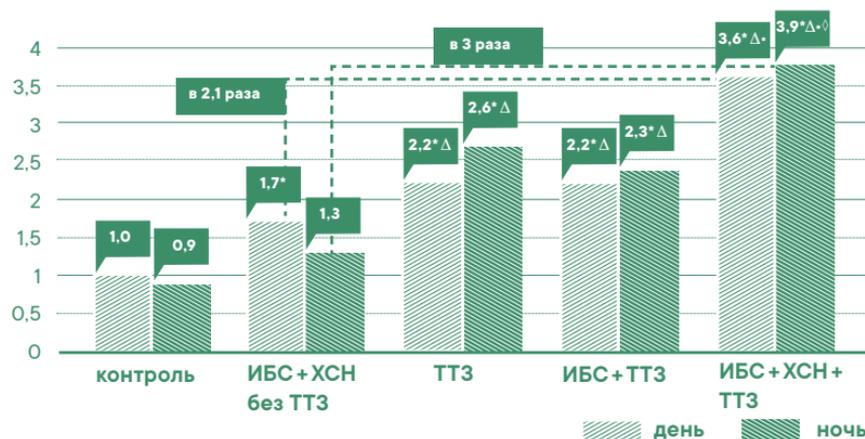


Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ( $p < 0,001$ ); \* —  $p < 0,0085$  при сравнении попарно.

Временные и спектральные характеристики variability сердечного ритма (ВСР) позволяют оценить баланс симпатической и парасимпатической ВНС и их влияние на ССС. Спектральные методы анализа ВСР широко применяются в настоящее время, поскольку отражают количественное соотношение различных частотных составляющих колебаний ритма сердца и позволяют оценить вклад симпатического и парасимпатического звеньев ВНС в регуляцию деятельности ССС.

Оценивая показатели спектрального анализа, выявили наименьшее значение общей мощности спектра (TP) у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом за счет снижения мощности волн всех частот, особенно высокой частоты (HF), характеризующей активность парасимпатической ВНС, а также наиболее высокий показатель вагосимпатического баланса (LF/HF) (рисунок 3), который превышал в 2,1 раза в дневное время и в 3 раза в ночное время значение у больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы, что свидетельствует о более выраженной активности симпатического звена ВНС и об усилении вегетативного дисбаланса в регуляции ритма сердца при развитии сопутствующего тиреотоксикоза [28].

**Рисунок 3.** Сравнительная оценка показателя вагосимпатического баланса (LF/HF) в дневное и ночное время у пациентов исследуемых групп



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ( $p < 0,001$ ) при  $p < 0,0085$  различия статистически значимы при сравнении попарно: \* — с группой контроля; Δ — с 1-й группой; • — с 2-й группой; ◊ — с 3-й группой.

Следует подчеркнуть, что у пациентов с ХСН при сочетании ИБС и тиреотоксикоза (основной группы) отмечены также и наиболее низкие значения временных показателей ВСП. Так, стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR (NN), отражающее общую вариабельность ритма (SDNN), составило 105 мс. Значения квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между смежными NN интервалами (rMSSD) и процент разницы между смежными NN интервалами, отличающимися более чем на 50 мс (pNN 50), характеризующие парасимпатическую активность, оказались наименьшими у больных основной группы среди результатов всех групп сравнения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие тиреотоксикоза на фоне ХСН ишемического генеза значительно усиливает дисбаланс между звеньями ВНС в регуляции ритма сердца с преобладанием симпатического тонуса, таким образом повышая риск сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти у полиморбидных пациентов. Данный вывод подтверждает выявленная корреляционная связь между уровнем гормонов щитовидной железы и мощностью волн высокой частоты (HF), характеризующих парасимпатическую активность: повышение концентрации свободного тироксина (св.Т4) и подавление секреции ТТГ сопряжено со снижением мощности HF ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,045$  и  $r = 0,38$ ,  $p = 0,041$  соответственно) [28].

## Оценка диагностической значимости маркеров сердечной недостаточности у полиморбидных пациентов с тиреотоксикозом

С уверенностью судить о наличии у пациента сердечной недостаточности возможно при выявлении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 40 % в сочетании с симптомами и клиническими признаками. Однако, учитывая неспецифичность большинства симптомов и признаков ХСН, увеличение в последние годы числа больных с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, очевидна необходимость дополнительных диагностических критериев СН.

В связи с этим, согласно современным рекомендациям, наряду с выявлением симптомов и признаков ХСН, выполнением эхокардиографического исследования

(ЭхоКГ) с оценкой структуры, систолической и диастолической функции миокарда, показано определение концентрации натрийуретических пептидов (НУП), а именно — BNP и NT-proBNP, для ранней диагностики ХСН у больных с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ [8, 35].

Как известно, секреция НУП повышается в ответ на увеличение объемной нагрузки на миокард предсердий (atrial natriuretic peptide — ANP) и желудочков (brain natriuretic peptide — BNP). Вырабатываются BNP и NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) в равных концентрациях. Однако более длительный период полувыведения (около 120 мин), устойчивость *in vitro*, влияющие на точность результата, объясняют, почему исследователи отдают предпочтение определению уровня NT-proBNP для ранней диагностики ХСН [36].

Британское исследование UK Natriuretic Peptide Study (2005) продемонстрировало высокую прогностическую ценность уровня NT-proBNP выше 125 нг/мл для диагностики ХСН [37]. Однако следует принимать во внимание зависимость концентрации НУП от пола и возраста. Известно, что с возрастом уровень показателей, соответствующий физиологической норме, повышается; кроме того, для мужчин характерны более высокие значения НУП, чем для женщин [36, 38]. При избыточном весе и ожирении, напротив, концентрация НУП снижается [39, 40]. Тем не менее многие исследователи в своих работах активно используют BNP и NT-proBNP в качестве маркеров ХСН, а также для оценки прогноза сердечно-сосудистой смертности [41–47]. Диагностическая значимость НУП подтверждена в многочисленных исследованиях, эксперты рекомендуют определение натрийуретических пептидов в крови для ранней диагностики ХСН [8, 35, 48].

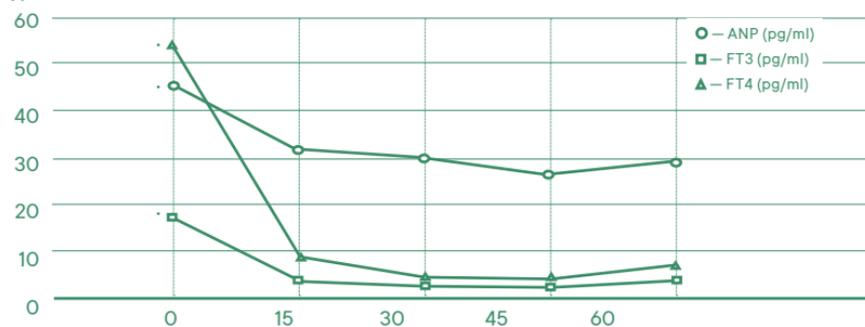
Особого внимания заслуживает оценка диагностической ценности данного маркера в условиях полиморбидности. Так, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что при повышенной секреции тиреоидных гормонов также отмечается увеличение концентрации натрийуретических пептидов, что может привести к ошибочной гипердиагностике ХСН [49–51]. По имеющимся в доступной литературе данным нет единого мнения, повышается ли уровень НУП в ответ на структурно-функциональные изменения миокарда при гиперфункции щитовидной железы, или тиреоидные гормоны оказывают прямое стимулирующее действие на секрецию НУП [19, 52, 53].

В клиническом исследовании, проведенном G. Koukoulis et al. (2002), выявили, что средние исходные показатели концентрации НУП (ANP) в плазме крови были достоверно выше в группе пациентов с гипертиреозом и достоверно ниже в группе пациентов с гипотиреозом по сравнению с контрольной группой. А сравнительный анализ динамики средних значений уровня ANP, концентрации свободных трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в плазме крови на фоне лечения в течение 60 дней показал, что уровень НУП возвращался к нормальным значениям после достижения эутиреоидного состояния (рисунок 4) [54].

**Рисунок 4.** Динамика средних значений уровня ANP, свободных Т3 и Т4 в плазме крови на фоне лечения

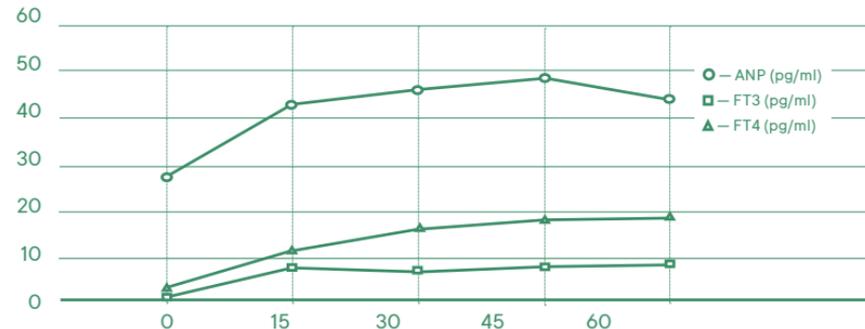
**А — при гипертиреозе**

уровень плазмы



**В — при гипотиреозе**

дни лечения



Аналогичные данные получили и датские ученые, оценивая уровень NT-proBNP у больных с манифестной или субклинической формой гипотиреоза ( $n=38$ ) и гипертиреоза ( $n = 19$ ) до и после лечения. При анализе результатов обращено внимание, что все больные не имели признаков СН. Уровень NT-proBNP был более чем в 4 раза выше при гипертиреозе, чем при гипотиреозе ( $p < 0,001$ ), и коррелировал с уровнем свободного T4 ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,0001$ ), свободного T3 ( $p < 0,001$ ). Лечение заболеваний щитовидной железы привело к значительному увеличению уровня NT-proBNP в обеих группах больных с гипотиреозом и к его уменьшению в обеих группах больных с гипертиреозом. Авторы сделали вывод, что уровень NT-proBNP сыворотки зависит от функции щитовидной железы, и, по-видимому, имеет место прямое стимулирующее действие тиреоидных гормонов на секрецию НУП [55].

В пользу этой же теории свидетельствуют и результаты исследования M. Schultz et al. (2007), в котором прием *per os* трийодтиронина ежедневно в течение 7 дней индуцировал не только увеличение свободного T3 в 3,3 раза ( $p < 0,0001$ ) и подавление ТТГ ( $p < 0,0001$ ), но и повышение уровня NT-proBNP у здоровых женщин без какой-либо связи с изменением нагрузки на сердце. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о прямом влиянии T3 на секрецию NT-proBNP [56].

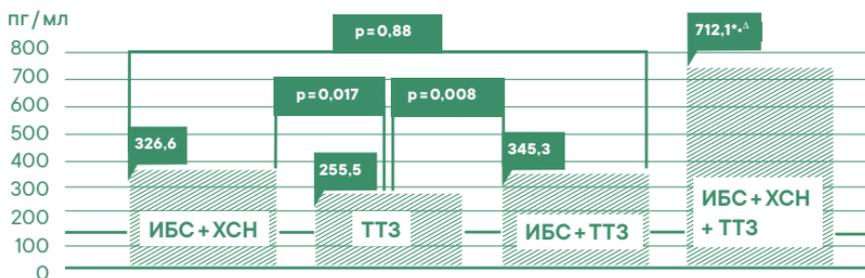
В противоположность этому существует и другое мнение, согласно которому увеличение концентрации НУП может быть следствием структурно-функциональных изменений миокарда при тиреотоксикозе. Целью исследования T. Wei et al. (2005) было изучение уровня предсердного НУП (ANP) и показателей ЭхоКГ у 32 здоровых лиц и 67 пациентов с клиническими проявлениями гипертиреоза. Следует отметить, что повышенный уровень НУП определялся в основном у пациентов с гипертиреозом и признаками дисфункции левого желудочка, тогда как уровень НУП у пациентов с гипертиреозом, но с нормальной функцией левого желудочка не отличался от показателей в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). На основании полученных результатов исследователи сделали заключение, что повышенный уровень НУП у пациентов с гипертиреозом в значительной степени обусловлен гипертиреоз-индуцированной дисфункцией левого желудочка, и определение уровня BNP в плазме можно использовать для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с клиническими проявлениями гипертиреоза [57].

В исследовании Xiaoping Li, Xinwei Yang и соавт. (2014) при наблюдении за пациентами с кардиомиопатией на фоне нарушений функции щитовидной железы определяли концентрацию NT-proBNP для диагностики ХСН [58]. Huang Chenggang et al. (2009) предложили исследовать уровень NT-proBNP даже с целью определения выраженности тиреотоксикоза и для контроля за адекватностью проводимой терапии [59].

Таким образом, продолжают изучаться механизмы повышения уровня НУП в сыворотке крови больных гипертиреозом, сохраняются спорные суждения о возможности использования маркера NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с сочетанием ССЗ и гиперфункции щитовидной железы. Очевидно, рекомендованное пороговое значение NT-proBNP — 125 пг/мл не может быть использовано у больных с исходно повышенной концентрацией НУП вследствие других причин. Актуальным является вопрос, на какой уровень NT-proBNP следует ориентироваться в таких случаях.

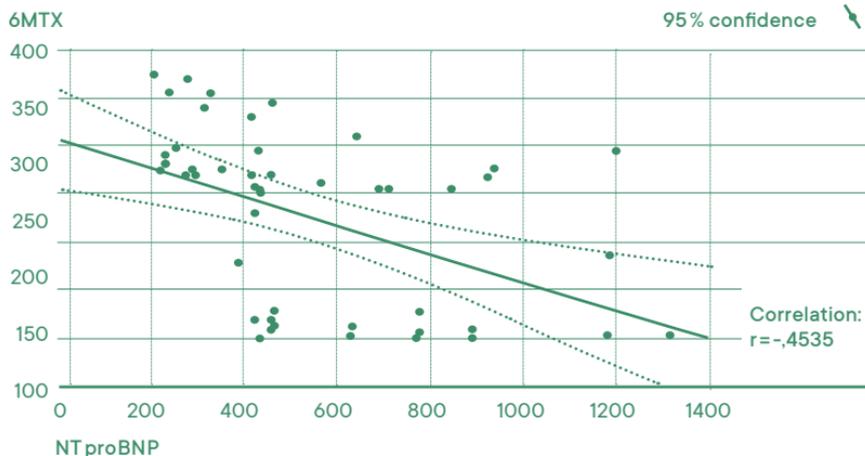
Поиск ответа на этот вопрос побудил к проведению исследования в данном направлении [60]. Проведенный нами сравнительный анализ концентрации NT-proBNP выявил повышенные значения показателя у пациентов всех исследуемых групп, причем даже в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ он более чем в 2 раза превышал пороговый уровень (рисунок 5).

**Рисунок 5.** Сравнительный анализ концентрации NT-proBNP у пациентов исследуемых групп



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ( $p < 0,001$ ); при  $p < 0,013$  различия статистически значимы при сравнении попарно: \* — с группой больных ИБС и ХСН; — с группой больных с тиреотоксикозом без ССЗ;  $\Delta$  — с группой больных с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН.





Полученные данные позволили судить о низкой диагностической значимости рекомендованного уровня NT-proBNP для выявления ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в условиях гиперфункции щитовидной железы и побудили к пересмотру порогового значения для данной категории больных.

Для реализации поставленной задачи применили ROC-анализ. На основании рассчитанных значений диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) построили характеристическую кривую (Receiver Operator Characteristic curve, или ROC-кривую), определили дифференциальную точку разделения или порог отсека (максимальную сумму значений ДЧ+ДС). Таким образом, с помощью ROC-анализа был определен диагностический уровень NT-proBNP для выявления ХСН у полиморбидных пациентов с ИБС и тиреотоксикозом — 556,4 пг/мл. Согласно полученным результатам, у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом при уровне NT-proBNP более 556,4 пг/мл принимается решение в пользу наличия ХСН с диагностической чувствительностью 72%, диагностической специфичностью 100% и диагностической точностью 87,2% ( $p < 0,001$ ). Значения NT-proBNP менее 556,4 пг/мл не позволяют подтвердить наличие ХСН с помощью данного критерия. По-видимому, в таких случаях необходима более тщательная оценка клинических симптомов и признаков, а также структурно-функциональных параметров ЛЖ с учетом особенностей ремоделирования в условиях полиморбидности.

Диагностическую эффективность рассчитанного показателя оценивали путем определения площади под ROC-кривой (AUC). В описываемом исследовании площадь под ROC-кривой составила  $0,942 \pm 0,0298$  ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об отличном качестве модели и возможности ее использования в клинической практике [60].

## Особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом

Тиреотоксикоз чаще приводит к развитию ХСН у пациентов старшего возраста, у которых имеются ССЗ. У пожилых людей нередко наблюдается сочетание тиреотоксикоза и ИБС, что определяет особенности структурно-функционального ремоделирования сердца.

Как известно, гормоны щитовидной железы оказывают влияние на внутрисердечную гемодинамику. Отмечена обратная корреляционная зависимость инотропных эффектов тиреоидных гормонов от уровня ТТГ. В дебюте тиреотоксикоза влияние избытка гормонов щитовидной железы на ССС приводит к усилению фракции выброса с высокой ЧСС, ударного объема (УО) и сердечного индекса (СИ), увеличению преднагрузки, снижению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [61].

Вышеуказанные патологические процессы в миокарде, возникающие в условиях гиперпродукции тиреоидных гормонов, могут привести к формированию тиреотоксической кардиомиопатии. Выделяют 3 стадии: I стадия — гиперкинетическая — характеризуется повышением сократительной функции миокарда с развитием умеренной гипертрофии. II стадия — нормокинетическая, при которой вследствие постепенного развития миокардиодистрофии и дилатации полостей сердца сократительная способность миокарда начинает снижаться, но еще остается в пределах сохраненной ФВ. На этой стадии нарушения ритма, в том числе фибрилляция предсердий, могут быть как пароксизмальными, так и постоянной

формы. Изменения обратимы частично. III стадия — гипокинетическая, характеризуется нарастанием дистрофии миокарда, дилатацией полостей сердца, при этом ФП приобретает постоянную форму, что приводит к развитию ХСН со снижением сократительной способности миокарда ЛЖ. Указанные изменения формируются при длительном и тяжелом течении заболеваний щитовидной железы, протекающих с ее гиперфункцией, и, по данным литературы, являются необратимыми [25, 34].

В ряде исследований показано, что и субклинический, и манифестный тиреотоксикоз может приводить к выраженным структурно-функциональным изменениям параметров сердца [14, 30, 62, 63]. Так, например, длительный манифестный тиреотоксикоз способствует развитию гипертрофии с увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 30—50 %, расширению левого предсердия (ЛП), формированию диастолической дисфункции левого желудочка [14, 16]. Причинами гипертрофии левого желудочка могут быть как повышенный синтез протеинов, так и стимуляция миокарда нагрузкой под действием избытка тиреоидных гормонов.

В работе С. Anakwue Raphael et al. (2015) описано изменение толщины стенок ЛЖ, появление ДДЛЖ, развитие ХСН как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы [64]. Авторами отмечено, что развитие тиреотоксикоза на фоне уже имеющихся заболеваний ССС может усиливать проявления сердечной недостаточности или изменять привычную картину заболевания.

Известно, что в формировании ремоделирования ЛЖ важную роль играет повышение активности симпатoadреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Логично было бы предположить, что структурно-геометрические изменения ЛЖ у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с тиреотоксикозом будут наиболее выраженными. В нашем исследовании при сравнении линейных и объемных показателей ЛЖ у больных с ИБС и ХСН на фоне тиреотоксикоза и у пациентов с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы установлено, что в основной группе значения индексированного конечного диастолического размера (ИКДР), индексированных конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка (ИКДО, ИКСО) были достоверно

меньшими ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,01$  и  $p = 0,03$  соответственно), что, вероятно, обусловлено усилением сердечного выброса на фоне гиперактивации симпатической ВНС при тиреотоксикозе [65].

Как известно, процесс ремоделирования ЛЖ включает в себя и формирование гипертрофии миокарда как компенсаторного процесса адаптации к гемодинамической нагрузке. Однако при длительных постоянных перегрузках объемом и/или давлением данный процесс приобретает характер патологического и повышает риск ССЗ и смертности у пациентов с ИБС и АГ [64]. Представляет интерес изучение геометрической адаптации миокарда к изменениям гемодинамики на фоне активации САС и РААС у пациентов с сочетанием гиперфункции щитовидной железы, ИБС и ХСН.

По нашим данным, развитие тиреотоксикоза у больных с ХСН ишемического генеза, несмотря на более выраженную активацию симпатической ВНС в условиях избыточной секреции тиреоидных гормонов, не привело к прогрессированию гипертрофии ЛЖ, что, возможно, обусловлено длительным приемом препаратов (прежде всего, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА)), способных оказывать положительное влияние на структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ [65].

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы между ИММЛЖ и толщиной стенок (МЖП и ЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТС) у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза оказался статистически значимо большим, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы ( $p = 0,01$ ), что, по-видимому, связано с меньшим КДР у пациентов данной группы [65].

Ремоделирование ЛЖ у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом и у больных ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы представлено двумя прогностически наиболее неблагоприятными типами: концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ). Известно, что КГЛЖ ассоциируется с наибольшим риском сердечно-сосудистых осложнений (Framingham Heart Study) [64]. Данный тип гипертрофии ЛЖ преобладал в обеих группах с ХСН, однако значительно чаще выявлялся у пациентов с ХСН на фоне ИБС

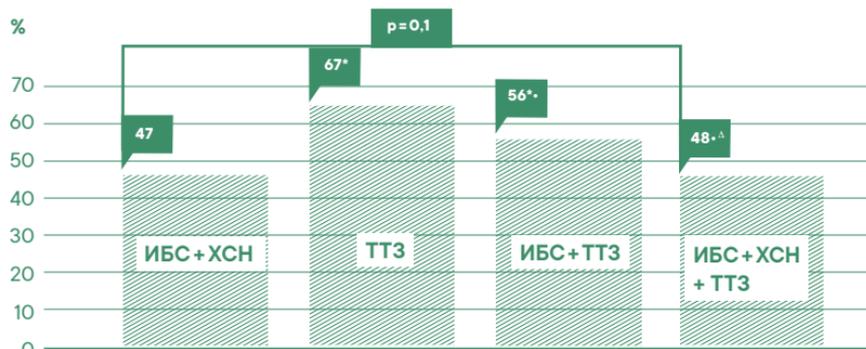
и тиреотоксикоза — в 84,0 % случаев, по сравнению с результатом у больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы — в 70,0 % случаев ( $p = 0,012$ ). Вместе с тем ЭГЛЖ чаще встречалась у пациентов с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза — в 30,0 % случаев, практически в 2 раза превышая показатель у лиц с ИБС, ХСН в сочетании с тиреотоксикозом (16,0 %,  $p = 0,01$ ) [65].

Особый интерес вызывает анализ показателей, характеризующих сократительную способность миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп. Известно, что ремоделирование ЛЖ, особенно с дилатацией его полости, приводит к снижению сократительной способности миокарда и, следовательно, систолической дисфункции. В нашем исследовании значения ударного объема (УО), ударного индекса (УИ), показателя ударного выброса (ПУВ) достоверно не отличались у пациентов, включенных в исследование.

Сравнительный анализ результатов ФВ ЛЖ показал, что пациенты 2-й и 3-й групп сравнения имели ФВ более 50 % (рисунок 7).

Более высокое значение (67,0 %) выявлено у лиц с ТТЗ без ССЗ, что соответствует гиперкинетической стадии тиреотоксического поражения сердца.

**Рисунок 7.** Показатели фракции выброса ЛЖ у пациентов исследуемых групп



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ( $p < 0,001$ ); при  $p < 0,013$  различия статистически значимы при сравнении попарно: \* — с группой пациентов с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза; <sup>Δ</sup> — с группой пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ; Δ — с группой пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН.

Важно отметить, что в обеих группах пациентов с ХСН (и на фоне ИБС и тиреотоксикоза, и у больных ИБС без патологии щитовидной железы) значения ФВ ЛЖ соответствовали промежуточному типу, причем достоверных различий между показателями выявлено не было ( $p = 0,1$ ).

При анализе параметров трансмитрального потока отмечено, что у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом в 100% случаев определялась ДДЛЖ I типа, причем отношение пиков Е/А было достоверно меньшим, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы ( $p = 0,01$ ). Вместе с тем у больных с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза (1-я группа сравнения) ДДЛЖ I типа встречалась в 86,7% случаев, ДДЛЖ II типа (псевдонормализация) — в 10% случаев, ДДЛЖ III типа (рестриктивное расслабление) — в 3,3% случаев [65].

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты позволили выделить особенности ремоделирования левых отделов сердца у полиморбидных пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза: более низкие значения линейных и объемных параметров ЛЖ, развитие диастолической дисфункции ЛЖ I типа (нарушение релаксации) в 100% случаев, более частая встречаемость КГЛЖ (в 84% случаев) по сравнению с показателями у пациентов с ХСН и ИБС без патологии щитовидной железы.

## Особенности лечения пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим тиреотоксикозом

В ряде исследований доказано, что изменения сердечно-сосудистой системы у больных с тиреотоксикозом обратимы на фоне своевременно назначенной адекватной терапии. При достижении стойкого эутиреоза снижается ЧСС, уменьшаются частота и выраженность НРС вплоть до восстановления синусового ритма, улучшаются показатели ВСР и диастолической функции, возвращается к исходному значению фракция выброса ЛЖ [66].

Оценивая эффекты терапии у больных с сочетанной патологией, необходимо прежде всего учитывать действие основных (базисных) препаратов, приме-

няемых для лечения каждого из заболеваний. Согласно Национальным клиническим рекомендациям (2017), к основным препаратам, снижающим смертность у больных ХСН, относятся иАПФ, АРА (при непереносимости иАПФ), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ),  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [8].

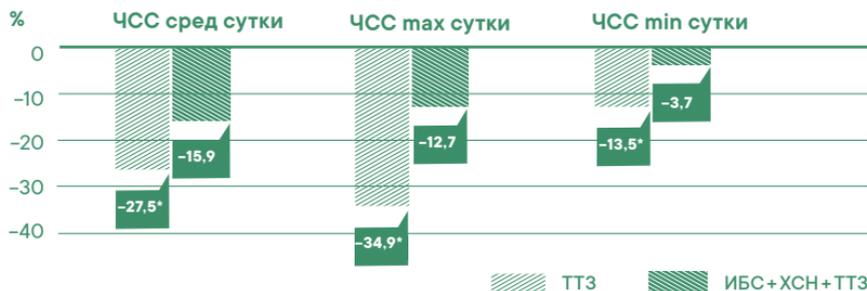
Как известно,  $\beta$ -адреноблокаторы, рекомендованные для лечения ИБС и ХСН, уменьшают проявления симпатикотонии, что приводит к урежению ЧСС и ВСР, способствуют снижению потребности миокарда в кислороде, повышению толерантности к физической нагрузке. ИАПФ играют ведущую роль в регрессе ремоделирования сердца, тем самым повышая функциональный резерв, сердечный выброс [8].

В этой связи представлялось интересным изучить динамику концентрации NT-proBNP, показателей холтеровского ЭКГ-мониторирования и эхокардиографического исследования, а также оценить выраженность клинических симптомов у больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом через 6 месяцев комбинированной терапии, включающей тиреостатики. Один из разделов нашего исследования был посвящен этой проблеме [29]. Все больные с тиреотоксикозом (основной группы и группы пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ) получали тиамазол в начальной дозе 30–40 мг/сутки, с последующим снижением до поддерживающей 10 мг/сутки.

К концу периода наблюдения, т.е. через 6 месяцев лечения, на фоне достижения стойкого эутиреоидного состояния отмечалась достоверная положительная динамика по данным суточного мониторинга ЭКГ. Следует подчеркнуть, что показатели ЧСС в обеих группах за все временные периоды наблюдения статистически значимо снизились. Однако степень снижения у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ оказалась более выраженной, что, вероятно, объясняется исходно более высокими значениями показателей на фоне выраженной симпатикотонии (рисунок 8).

Следует отметить, что достижение эутиреоза и прием  $\beta$ -адреноблокаторов, бесспорно, оказали положительное влияние и на параметры ВСР у пациентов обеих групп. Так, положительная динамика значений спектральных характеристик

**Рисунок 8.** Динамика показателей ЧСС у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии



Примечание: \* —  $p < 0,05$  — при сравнении показателей основной и 2-й группы.

(повышение общей мощности спектра (TP), мощности волн высокой частоты (HF), снижение соотношения (LF/HF)), временных показателей ВСР (увеличение SDNN, rMSSD, pNN 50) свидетельствует о повышении тонуса парасимпатической ВНС и уменьшении доминирующего влияния симпатического звена, о восстановлении баланса в регулировании ритма сердца.

Анализ динамики морфофункциональных параметров сердца у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ показал, что на фоне оптимальной комбинированной терапии и достижения медикаментозного эутиреоза наблюдалось уменьшение ИКДО ( $p = 0,01$ ), ММЛЖ ( $p = 0,001$ ), ТМЖП ( $p = 0,04$ ). Кроме того, статистически значимое уменьшение показателей миокардиального стресса (МС) ( $p = 0,01$ ), УО ( $p = 0,01$ ), увеличение ПУВ ( $p = 0,04$ ) у пациентов с тиреотоксикозом свидетельствовало об улучшении функциональной активности миокарда в условиях нормализации функции щитовидной железы.

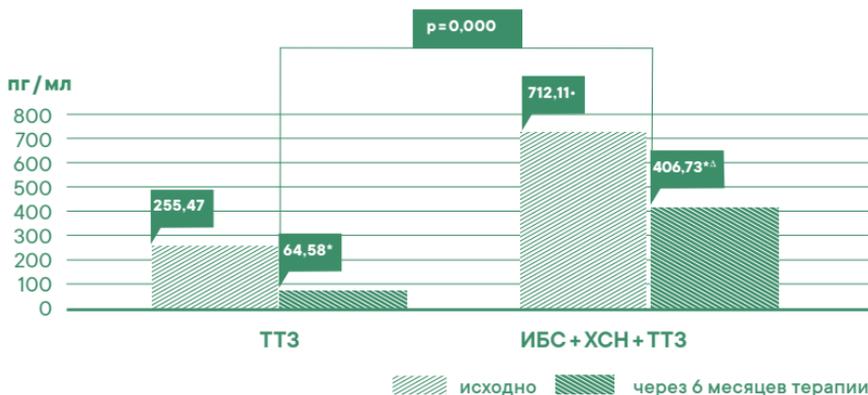
В литературе встречаются предположения о том, что одним из основных факторов, влияющих на секрецию натрийуретических пептидов, может быть миокардиальный стресс, как при ХСН со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [67].

У пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ в нашем исследовании определялся повышенный уровень NT-proBNP (выше значения 125 пг/мл, рекомендованного

для диагностики ХСН). На фоне терапии тиреостатиками концентрация NT-proBNP достигла референтных значений, что можно объяснить нормализацией уровня тиреоидных гормонов и снижением пред- и постнагрузки на волокна миокарда камер сердца (т.е. снижением ЧСС, ОПСС, регрессом ремоделирования ЛЖ). Влияние функциональной активности щитовидной железы на секрецию НУП подтверждают и выявленные у пациентов данной группы корреляционные связи между динамикой уровня ТТГ и концентрации NT-proBNP ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,000$ ), св.Т4 и NT-proBNP ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,001$ ), св. Т3 и NT-proBNP ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,022$ ) на фоне достигнутого эутиреоза, что согласуется с результатами других исследователей [28, 51].

У пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом (основной группы) через 6 месяцев комбинированной терапии с включением тиреостатика также выявлена статистически значимая положительная динамика в виде уменьшения концентрации NT-proBNP ( $p = 0,001$ ). Однако значение NT-proBNP на фоне терапии у больных этой группы оставалось выше порогового, поскольку, несмотря на нормализацию гормонального профиля, сохранялись морфофункциональные изменения ЛЖ, обусловленные ИБС и ХСН (рисунок 9). Установленные корреляционные связи между динамикой концентрации ТТГ и NT-proBNP ( $r = -0,53$ ;

**Рисунок 9.** Динамика концентрации NT-proBNP через 6 месяцев терапии



Примечание: \* — различия достоверны при сравнении с исходными показателями; • — различия достоверны между исходными показателями основной группы и 2-й группы сравнения; Δ — различия достоверны между показателями основной группы и 2-й группы сравнения через 6 месяцев терапии.

$p = 0,000$ ), свободного Т4 и NT-proBNP ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,001$ ), свободного Т3 и NT-proBNP ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ) свидетельствуют о влиянии функциональной активности щитовидной железы на уровень НУП у полиморбидных больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом.

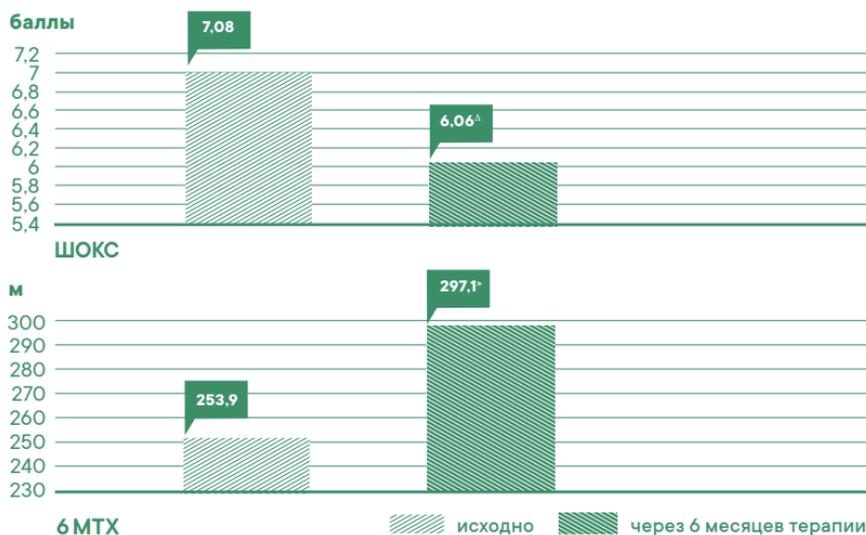
Оценивая динамику эхокардиографических параметров у пациентов с ИБС, ХСН и сопутствующим тиреотоксикозом через 24 недели лечения, включающего тиреостатики, следует отметить статистически значимое увеличение показателей УО ( $p = 0,03$ ), ПУВ ( $p = 0,04$ ), ФВ ( $p = 0,01$ ) и снижение значения МС ( $p = 0,02$ ) на фоне эутиреоза. Безусловно, столь выраженная положительная динамика является результатом комплексного лечения, включающего как оптимальную терапию ИБС и ХСН, так и применение тиреостатиков.

Полученные результаты свидетельствуют не только о важной роли своевременного проведения тиреостатической терапии, но, главное, о необходимости достижения стойкого эутиреоидного состояния. Подтверждением этому служит положительная динамика клинического состояния пациентов основной группы, а именно: уменьшение среднего балла по ШОКС ( $p = 0,001$ ) и увеличение пройденной дистанции по результатам 6МТХ ( $p = 0,001$ ) через 6 месяцев терапии (рисунок 10) [28].

Таким образом, обобщая литературные данные и результаты нашего исследования, можно сделать вывод, что для пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим тиреотоксикозом характерны достоверно более низкая толерантность к физической нагрузке и более частая встречаемость НРС (фибрилляции предсердий, наджелудочковой экстрасистолии, синусовой тахикардии) по сравнению с показателями у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы, а также более выраженное преобладание симпатического звена ВНС в регуляции ритма сердца, свидетельствующее об усилении вегетативного дисбаланса при развитии сопутствующего тиреотоксикоза.

Определен более высокий пороговый уровень NT-proBNP (556,4 пг/мл) для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом, что обусловлено влиянием на его секрецию не только ремоделирования ЛЖ, но и гиперфункции щитовидной железы.

**Рисунок 10.** Динамика клинических симптомов ХСН и толерантности к физической нагрузке у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии



Примечание: Δ –  $p < 0,05$  при сравнении с исходным показателем.

Выявлены особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом: достоверно более низкие значения ИКДР, ИКДО, ИКСО, развитие ДДЛЖ I типа в 100% случаев, более частая встречаемость КГЛЖ (84% случаев) по сравнению с показателями у пациентов с ИБС и ХСН без патологии ЩЖ.

Применение тиреостатиков в составе комбинированной терапии и достижение медикаментозного эутиреоза у больных с сочетанием ИБС, ХСН и тиреотоксикоза способствует достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, уменьшению частоты развития НРС, снижению активности симпатической нервной системы (СНС) и восстановлению вегетативного баланса в регуляции ритма сердца, уменьшению уровня NT-proBNP, улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ.

## Литература

1. Фомин И. В. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова, М. И. -оглы Фарзалиев [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.— 2018.— Т. 2, № 1.— С. 221—229.
2. Шаварова Е. К. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика / Е. К. Шаварова, Л. А. Бабаева, С. С. Пада-рьян [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.— 2016.— Т. 12, № 6.— С. 631—637.
3. Lauritsen J. Characteristics and longterm prognosis of patients with heart failure and midrange ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and metaanalysis / J. Lauritsen, F. Gustafsson, J. Abdulla // ESC Heart Failure.— 2018.— Vol. 5, Issue 4.— P. 685—694.
4. Savarese G. Global public health burden of heart failure / G. Savarese, L. H. Lund // Cardiac failure review.— 2017.— Vol. 3, N.1.— P. 7.
5. Shin M. S. Attitude toward advance directives and heart failure prognosis among patients with heart failure: a pilot study / M. S. Shin [et al.] // European Journal of Heart Failure.— 2018.— Vol. 20.— P. 614—615.
6. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал.— 2016.— № 8.— С. 7—13.
7. Ambrosy A. P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure / A. P. Ambrosy, G. C. Fonarow, J. Butler [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.— 2014.— Vol. 63.— P. 1123—1133.
8. Клинические рекомендации ОССН–РКО–PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология.— 2018.— 58 (S 6).— С. 1—164.

9. Bohm M. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial) / M. Bohm, M. Robertson, I. Ford [et al.] // *Am J Cardiol.*— 2015.— Vol. 116.— P. 1890—1897.
10. Dunlay S. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / S. M. Dunlay, V. L. Roger, M. M. Redfield // *Nature Reviews Cardiology.*— 2017.— Vol. 14, N. 10.— P. 591.
11. Iorio A. Prevalence and prognostic impact of noncardiac comorbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community based study / A. Iorio et al. // *European journal of heart failure.*— 2018.
12. Vargas-Uricoechea H. Thyroid Dysfunction and Heart Failure: Mechanisms and Associations / H. Vargas-Uricoechea, A. Bonelo-Perdomo // *Curr Heart Fail Rep.*— 2017.— T. 14, N.1.— P. 48—58.
13. Biondi B. (пер. Фадеева В. В.) Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания // *Thyroid international.*— 2013, № 3.— С. 1—8.
14. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction / B. Biondi // *European Journal of Endocrinology.*— 2012.— Vol. 167, N. 5.— P. 609—618.
15. Collet T. H. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / T. H. Collet, J. Gussekloo, D. C. Bauer, W.P. den Elzen, A. R. Cappola [et al.] // *Arch Intern Med.*— 2012.— Vol. 172.— P. 799—809.
16. Марусенко И. М. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий / И. М. Марусенко, Е. Г. Петрова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.*— 2017.— Т. 13, № 3.— С. 398—402.

17. Kim Y.A. Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease / Ye An Kim and Young Joo Park // *Endocrinol Metab* (Seoul).— 2014.— Vol. 29(1).— P. 20—29.
18. Biondi B. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism / B. Biondi, L. Bartalena, D. S. Cooper, et al. // *European Thyroid Journal*.— 2015.— Vol. 4(3).— P. 149—163.
19. Тарбеева Н. С. Комплексный подход в выявлении кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом / Н. С. Тарбеева, Е. Н. Смирнова // *Современные проблемы науки и образования*.— 2015.— № 3 [Электронный ресурс].— Электрон. дан.— Режим доступа: [www.science-education.ru/ru/article/view?id=19851](http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19851)
20. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S. H., Zaman A., Iervasi G., Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*.— 2017.— 14(1).— P. 39—55.
21. Wiersinga W. M. Cardiovascular risks in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Ned Tijdschr Geneesk*.— 2012.— 156(49).— A5477.
22. Демидова Т. Ю. Влияние субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему / Т. Ю. Демидова, И. Н. Дроздова // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*.— 2015.— Т. 11, № 2.— С. 33—37.
23. Faber J. Cardiovascular disease and thyroid function / J. Faber, C. Selmer // *Front Horm Res*.— 2014.— Vol. 43.— P. 45—56.
24. Gencer B. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies / B. Gencer, T. H. Collet, V. Virgini, R. Auer, N. Rodondi // *EndocrMetab Immune Disord Drug Targets*.— 2013.— Vol. 13.— P. 4—12.
25. Hernando V. U. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System / V. U. Hernando, M. S. Eliana // *Endocrinol Metab Synd*.— 2015.— Vol. 4.— P. 166.

26. Макар А. Р. Влияние тиреотоксикоза на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний / А. Р. Макар, Р. Д. Макар // Международный эндокринологический журнал.— 2013.— № 6 (54) [Электронный ресурс].— Электрон. дан.— Режим доступа: [www.mif-ua.com/archive/article/3779](http://www.mif-ua.com/archive/article/3779)
27. Mitchell J. E. Thyroid function in heart failure and impact on mortality / Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, Anderson J, Johnson GW, Poole JE, Lee KL, Bardy GH. // JACC Heart Fail.— 2013.— 1(1).— P. 48—55.
28. Пашенко Е. В. Особенности диагностики сердечной недостаточности и ремоделирования левых отделов сердца у больных с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Е. В. Пашенко. Ростов-н/Д, 2019.— 158 с.
29. Пашенко Е. В. Клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом / Е. В. Пашенко, А. И. Чесникова, В. И. Кудинов, В. П. Терентьев // Архивъ внутренней медицины.— 2017.— Т. 7, № 5.— С. 378—385.
30. Biondi V. How could we improve the increased cardiovascular mortality in patients with overt and subclinical hyperthyroidism? / V. Biondi // European Journal of Endocrinology.— 2012.— Vol. 167, N. 3.— P. 295—259.
31. Бабенко А. Ю. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе — детерминанты развития и сохранения / Бабенко А. Ю., Гринева Е. Н., Солнцев В. Н. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.— 2013.— Т. 9, № 1.— С. 29—37
32. Siu C. W. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism / C. W. Siu, C. Y. Yeung, C. P. Lau et al. // Heart.— 2007.— Vol. 93, N.4.— P. 483—487.

33. Рахматуллоев Ф. К. Влияние субклинических дисфункций щитовидной железы на гемодинамические и электрофизиологические показатели сердца у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / Ф. К. Рахматуллоев, С. В. Климова, Л. Е. Рудакова [и др.] // Клиническая медицина. 2012.— № 10.— С. 31—34.
34. Иванов В. С. Степень обратимости поражения сердца после лечения у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с диффузным токсическим зобом / В. С. Иванов, Л. И. Левина, С. Н. Иванов, В. С. Василенко // Современные проблемы науки и образования.— 2014.— № 3 [Электронный ресурс].— Электрон. дан.— Режим доступа: [www.science-education.ru/ru/article/view?id=13033](http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13033)
35. ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J.— 2016.— N. 37.— P. 2129—2200.
36. Федотова И. Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И. Н. Федотова, А. А. Белопольский, Н. В. Стуров // Трудный пациент.— 2013.— Т. 11, № 7.— С. 22—32.
37. Zaphiriou A. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study / A. Zaphiriou, S. Robb, T. Murray-Thomas et al. // Eur J Heart Failure.— 2005.— Vol. 7.— P. 537—541.
38. Wang T. J. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy et al. // Am J Cardiol.— 2002.— Vol. 90.— P. 254—258.
39. Clerico A. The paradox of low BNP levels in obesity / A. Clerico, A. Giannoni, S. Vittorini et al. // Heart Fail Rev.— 2012.— Vol. 1.— P. 81—96.

40. Nadruz W. Jr. Impact of Body Mass Index on the Accuracy of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide for Predicting Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From the PARADIGM-HF Study / W. Jr. Nadruz, B. L. Claggett, J. J. McMurray [et al.] // *Circulation*.— 2016.— Vol. 134.— P. 1785—1787.
41. Бурнашева Г.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии / Г.А. Бурнашева, Д.А. Напалков // *Вестник РАМН*.— 2015.— Т. 70, № 5.— С. 568—572.
42. Исраилова В.К. Значение тестов на определение показателей натрийуретического гормона (В-типа) в кардиологической практике (Литературный обзор) / В.К. Исраилова, Т.С. Джолдыбеков, Д.Ж. Батырбаева [и др.] // *Вестник КазНМУ*.— 2016, № 4.— С. 314—316.
43. Мясоедова Е.И. Уровень сердечного NT-проBNP и показатели шкалы оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, Г.Н. Мухамбетова, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина // *Кубанский научный медицинский вестник*.— 2016.— № 3 (158).— С. 91—96.
44. Booth R. A. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review / R. A. Booth, S. A. Hill, A. Don-Wauchope [et al.] // *Heart Fail Rev*.— 2014.— Vol. 19.— P. 439—451.
45. Brozaitiene J. Relationship and prognostic importance of thyroid hormone and N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide for patients after acute coronary syndromes: a longitudinal observational study / J. Brozaitiene, N. Mickuviene, Podlipskyte [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*.— 2016.— Vol. 16(1).— P. 45.
46. Son C. S. Decision-making model for early diagnosis of congestive heart failure using rough set and decision tree approaches / C. S. Son, Y. N. Kim, H. S. Kim [et al.] // *J Biomed Inform*.— 2012.— Vol. 45.— P. 999—1008.

47. Zile M. R. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure / M. R. Zile, B. L. Claggett, M. F. Prescott [et al.] // *J Am Coll Cardiol.*— 2016.— Vol. 68.— P. 2425—2436.
48. Никитина Т. Г. Результаты хирургического лечения больных с клапанными пороками сердца с оценкой уровня мозгового натрийуретического пептида в раннем и отдаленном послеоперационном периоде / Т. Г. Никитина, К. С. Гулян, И. Б. Нежданова [и др.] // *Креативная кардиология.*— 2015.— № 2.— С. 30—39.
49. Chiaki Kishida. A Case of Heart Failure with Hyperthyroidism Demonstrating Discrepancy between the Clinical Course and B-type Natriuretic Peptide Levels / Chiaki Kishida, Ryo Naito, Hiroki Kasuya [et al.] // *Internal Medicine.*— 2018.— Vol. 57, N. 12.— P. 1747—1749.
50. Ozmen B. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism / B. Ozmen, D. Ozmen, Z. Parildar, [et al.] // *Journal Endocr. Res.*— 2007.— Vol. 32, N.1—2.— P. 1—8.
51. Ertugrul D. T. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide Levels in Hyperthyroidism and Hypothyroidism / D. T. Ertugrul, A. GURSOY, M. Sahin [et al.] // *Journal of the National Medical Association.*— 2008.— Vol. 100, N 4.— С. 401—405.
52. Kato K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis / K. Kato, H. Murakami [et al.] // *Endocrine Journal.*— 2009.— T. 56, N1.— С. 17—27.
53. Pakuła D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism / D. Pakuła, B. Marek, D. Kajdaniuk // *Endokrynol Pol.*— 2011.— Vol. 62, N 6.— P. 523—528.
54. Koukoulis G. Normalization of thyroid hormone levels in patients with either hyper- or hypothyroidism results in a profound change of atrial natriuretic peptide (ANP) levels / G. Koukoulis, A. Polymeris [et al.] // *Hormones.*— 2002.— Vol. 1(2).— P. 104—112.

55. Schultz M. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states / M. Schultz, J. Faber [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf).— 2004.— Vol. 60, N.1.— P. 54—59.
56. Schultz M. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in acute hyperthyroidism / M. Schultz, C. Kistorp, B. Langdahl, I. Raymond, P. Hildebrandt, J. Faber // Thyroid.— 2007.— Vol. 17(3).— P. 237—241.
57. Wei T. B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism / T. Wei, C. Zeng [et al.] // Endocrinol J Invest.— 2005.— Vol. 28 (1).— P. 8—11.
58. Xiaoping Li. The Prevalence and Prognostic Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy Patients: A Single-Center Cohort Study / Xiaoping Li, Xinwei Yang [et al.] // Journal of Cardiac Failure.— 2014.— T. 20, N. 7.— P. 506—512.
59. Huang Chenggang. Value of the NT-ProBNP in ~(131) I-Treating Patients with Hyperthyroid and Thyrotoxic Heart Disease / Huang Chenggang, Chen Xiaoyan, Zhang Haiyan // Chinese Journal of Microcirculation.— 2009.— Vol. 2.
60. Пащенко Е. В. Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью / Е. В. Пащенко, А. И. Чесникова, В. И. Кудинов, В. П. Терентьев, О. Е. Коломацкая // Медицинский вестник Юга России.— 2018.— Т. 9, № 4.— С. 73—80.
61. Pearce E. N. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study / E. N. Pearce, Q. Yang, E. J. Benjamin [et al.] // Thyroid.— 2010.— Vol. 20(4).— P. 369—373.

62. Смирнова Н. Н. Особенности формирования «тиреотоксического сердца» у пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом, вклад психоэмоциональных характеристик в кардиоваскулярную дисфункцию / Е. Н. Смирнова, Н. С. Тарбеева // Врач-аспирант.— 2014.— № 5(66).— С. 100—106.
63. Gencer B. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events: An Individual Participant Data Analysis from Six Prospective Cohorts / B. Gencer, T. H. Collet, V. Virgini [et al.] // Circulation.— 2012.— Vol. 126.— P. 1040—1049.
64. Anakwue R. C. Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease / R. C. Anakwue, B. J. Onwubere, V. Ike [et al.] // Ther Clin Risk Manag.— 2015.— Vol. 11.— P. 189—200.
65. Пашенко Е. В. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе / Е. В. Пашенко, А. И. Чесникова, В. П. Терентьев, В. И. Кудинов, Е. А. Девятьярова // Кубанский научный медицинский вестник.— 2018.— Т. 25, № 4.— С. 68—74.
66. Kaminski G. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism / G. Kaminski, D. Michalkiewicz, K. Makowski [et al.] /Clinical endocrinology.— 2011.— T. 74, N. 4.— P. 501—507.
67. Губарева И. В. Изучение взаимосвязи миокардиального стресса и натрий-уретических пептидов у больных с различными типами диастолической дисфункции левого желудочка / И. В. Губарева, Н. Н. Крюков // Вестник ВолгГМУ.— 2014.— Т. 49, № 1.— С. 108—110.

# 2

## **Внегоспитальная пневмония у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: диагностика, лечение, прогноз**

А. Г. Арутюнов, А. С. Симбирцева,  
Н. А. Былова, С. Ю. Симбирцев



## Авторы

### Арутюнов Александр Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

### Симбирцева Анна Сергеевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

### Былова Надежда Александровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, декан международного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

### Симбирцев Сергей Юрьевич

ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

## Содержание

Определение .....	49
Эпидемиология .....	49
Клиническая диагностика .....	50
Оценка риска неблагоприятного исхода .....	55
Шкала CURB / CRB-65.....	58
Этиология ВП.....	60
Данные о резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.....	62
<i>H.influenzae</i> .....	63
Резистентные штаммы .....	64
Анализ смертности пациентов с ВП и декомпенсацией кровообращения .....	65
Эмпирическая терапия антибактериальными препаратами .....	72
Оценка эффективности стартового режима антибактериальной терапии и ее продолжительность .....	83
Продолжительность антибактериальной терапии.....	84
Профилактика ВП.....	85
Литература.....	87

По данным регистра «ОРАКУЛ-РФ» [1], а также Павловского регистра [2], количество пневмоний у пациентов в момент декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) превышает 40%, что значительно выше, чем в мировых регистрах, например, OPTIMIZE-HF [3]. Таким образом, можно говорить о том, что пневмония является отличительной чертой российской популяции пациентов с декомпенсацией ХСН.

Несмотря на повсеместное использование в терапии пневмонии антибактериальных препаратов, смертность от пневмонии занимает восьмое место в мире среди причин смертности [4]. Высокий уровень смертности характерен не только для острого периода болезни, он сохраняется и в течение последующего года, достигая в отдельных популяциях пациентов уровня смертности до 40% [2]. Ранее было доказано, что смертность в отдаленном периоде внегоспитальной пневмонии не связана с резистентностью флоры. Таким образом, пневмония должна рассматриваться клиницистом как маркер тяжести основного заболевания и как триггер последующей прогрессии основного заболевания. Иными словами, любая пневмония в контексте коморбидности ухудшает течение всех сопутствующих заболеваний, что в конечном итоге повышает риск летального исхода [5]. Также крайне интересным является факт, что у пациентов с внегоспитальной пневмонией имеет место «парадокс ожирения»: в исследовании N. Braun и др. было доказано, что ожирение у пациентов с пневмонией приводит к более низкой частоте летальности по всем причинам в течение 6 лет наблюдения [6]. Анализ некардиальных причин смертности у больных ХСН показал, что инфекционные и неинфекционные заболевания легких являются ведущей причиной летальных исходов, причем как непосредственной, так и обусловленной прогрессией коморбидных состояний [7].

Сочетание ХСН и пневмонии в значительной степени затрудняет диагностику и лечение, так как оказывает выраженное негативное влияние на отдаленный и ранний прогноз, а также видоизменяет типичную клиническую картину.

## Определение

Внегоспитальная пневмония (ВП) — это острая пневмония, возникающая во внебольничных условиях (вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированная в первые 48 ч от момента госпитализации), сопровождающаяся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

## Эпидемиология

Заболеваемость ВП в 2012 г. составила 4,59 % среди всего населения и 3,74 % у лиц в возрасте  $\geq 18$  лет, согласно официальным статистическим данным Минздрава России. Однако общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек, а истинная заболеваемость приближается к 14–15 %. В развитых странах Европы данный показатель варьирует от 1 до 44 % в разных возрастных группах, составляя менее 1 % всех случаев госпитализации. У лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний летальность при данном заболевании не превышает 1–3 %. При наличии серьезной коморбидной патологии и других факторов риска у пациентов старше 60 лет этот показатель приближается к 15–30 %. По данным регистра ОРАКУЛ-РФ, пневмония была зафиксирована у 43,07 % пациентов с декомпенсацией кровообращения: из них внегоспитальная — 92,28 %, госпитальная — 7,72 %. ХСН является одним из ведущих преморбидных факторов, ассоциированных с тяжелым течением и неблагоприятным исходом ВП [1].

В разных возрастных группах анамнестические сведения о наличии ХСН выявляются у 9,5–34 % больных с ВП, что достоверно повышает риск развития данного заболевания. Летальность при ВП у этой категории пациентов в зависимости от этиологии ХСН увеличивается до 21,5–27,4 %. Сочетание ВП и ХСН у одного пациента характеризуется ухудшением общего прогноза в сравнении с вероятностью неблагоприятного исхода по каждой нозологии отдельно. В свою очередь, ВП может вызвать возникновение различных нарушений функций

сердечно-сосудистой системы, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Лидирующие позиции среди них занимают впервые манифестирующая недостаточность кровообращения и декомпенсация длительно существующей ХСН, значительно реже встречаются аритмии, нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда [8–10].

## Клиническая диагностика

Клиническая картина ВП, возникшей на фоне ХСН, крайне разнообразна и может меняться от классической (манифестной) до атипичной (стертой). Наличие недостаточности кровообращения нередко маскирует клиническую картину основного заболевания и затрудняет его своевременную верификацию, таким образом, диагностика ВП на фоне ХСН представляет определенные трудности. Этот факт обусловлен как тем, что большинство больных — лица пожилого и старческого возраста, так и тем, какое непосредственное влияние оказывают гемодинамические нарушения на течение ВП.

Неспецифичность основных симптомов, быстрое прогрессирование заболевания в части случаев и более серьезный прогноз у пациентов с ХСН заставляют врача в кратчайшие сроки с момента подозрения на наличие ВП предпринять усилия, направленные на подтверждение или исключение диагноза.

К «классической триаде» симптомов ВП относят лихорадку, кашель и одышку. Однако в описываемой популяции данные симптомы одновременно выявляются не более чем у трети исследуемых. Сочетание таких жалоб, как кашель, плевральная боль и экспекторация мокроты, регистрируется лишь в 30% случаев. Следует помнить, что ВП у пожилых лиц может сопровождаться гастроинтестинальным синдромом (тошнота, рвота, диарея), а также манифестировать нарушениями психического статуса (делирий, спутанность, отсутствие сознания), которые регистрируются в 45% случаев.

Возможные проявления недостаточности кровообращения, включающие одышку, кашель, утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, спутанность сознания, тахикардию, тахипноэ, хрипы (крепитацию) в легких при аускультации, притупление перкуторного звука (скопление жидкости

в плевральной полости), могут быть обусловлены и течением ВП, что может вызвать определенные трудности дифференциальной клинической диагностики ВП и декомпенсации ХСН. Например, приблизительно в 50% случаев внезапно возникшая одышка у пожилых пациентов ассоциирована с декомпенсацией ХСН, а в 30% — с инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП).

Прием антибактериальных препаратов до поступления в стационар (что наблюдается в значительном проценте случаев) приводит к изменению классической картины заболевания и возможному появлению симптомов, связанных с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР).

Как гипердиагностика вследствие некорректной интерпретации значимости кардиальных и респираторных жалоб, так и гиподиагностика, обусловленная атипичной клинической картиной основного заболевания, могут вызывать значительные трудности верификации ВП у больных с ХСН пожилого и старческого возраста.

В случае наличия ХСН в качестве сопутствующей патологии процесс диагностического поиска усложняется многократно. Это показано в исследованиях, включавших анализ большой базы данных пациентов с ВП: в значительном проценте случаев было выявлено отсутствие симптомов и их комбинаций, а также анамнестических сведений, которые позволяют как безошибочно установить диагноз пневмонии, так и, напротив, исключить его.

Не стоит занижать ценность тщательно собранного анамнеза, жалоб и полноценного осмотра больного, несмотря на вышеперечисленные ограничения. Помимо помощи в верификации диагноза, это может быть полезным в уточнении этиологии ВП у пациентов с ХСН [11–13].

Особенности клинической картины ВП и ее вариабельности при декомпенсации кровообращения позволили сформировать клинические фенотипы пациентов, позволяющие осуществлять ранний прогноз и определиться с тактикой ведения пациента [14]. В [таблице 1](#) представлены наиболее частые фенотипы пациентов (исследование, в которое было включено 284 пациента с ХСН ишемического генеза, декомпенсацией кровообращения и ВП). Наиболее тяжелые клинические

фенотипы, связанные с высокой вероятностью летального исхода, выявлены в группе с верифицированной микст-инфекцией в посеве мокроты. У 14,4% пациентов выявлено сочетание микст-инфекции и дефицита ТМТ более 10%, у 15,5% пациентов — сочетание микст-инфекции и дефицита ТМТ 5–10%, у 6% пациентов — сочетание ХОБЛ и микст-инфекции. Различные сочетания клинических фенотипов с другими результатами посевов мокроты составляли менее 5%.

Определение клинического фенотипа позволяет высказаться о вероятности наличия конкретной флоры у пациента с определенной степенью вероятности, имеющей наибольшую достоверность в отношении пациентов с микст-инфекцией (таблица 2).

**Таблица 1.** Встречаемость наиболее значимых клинических фенотипов в зависимости от выселяемой флоры (n=284)

Клинический фенотип	Str. Pneumonia, n (%)	Микст-инфекция, n (%)	Klebsiella, n (%)	E. Coli, n (%)	Отрицательный посев, n (%)
Дефицит ТМТ > 10%	-	41 (14,4)	-	2 (0,7)	2 (0,7)
Дефицит ТМТ 5–10%	9 (3,1)	44 (15,5)	2 (0,7)	5 (1,8)	12 (4,2)
ХОБЛ	2 (0,7)	17 (6,0)	1 (0,4)	3 (1,2)	4 (1,4)
Дефицит ТМТ > 10%+ХОБЛ	-	8 (2,8)	-	1 (0,4)	1 (0,4)
Дефицит ТМТ 5–10%+ХОБЛ	1 (0,4)	10 (3,5)	1 (0,4)	2 (0,7)	3 (1,2)
Дефицит ТМТ 5–10%+ХОБЛ + Частые госпитализации	1 (0,4)	9 (3,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (1,2)

Клинический фенотип	Str. Pneumonia, n (%)	Микст-инфекция, n (%)	Klebsiella, n (%)	E. Coli, n (%)	Отрицательный посев, n (%)
Дефицит ТМТ 5–10% + ХОБЛ + СКФ 40–60 мл/мин Частые госпитализации	-	8 (2,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)
Дефицит ТМТ > 10% + ХОБЛ + Частые госпитализации	-	8 (2,8)	-	-	-
Дефицит ТМТ > 10% + ХОБЛ + СКФ 40–60 мл/мин + Частые госпитализации	-	8 (2,8)	-	-	-

**Таблица 2.** Расчет отношения шансов (ДИ = 95 %) встречаемости наиболее значимых фенотипов в зависимости от высеянной флоры (n = 284)

Клинический фенотип	Str. Pneumonia	Микст- Klebsiella инфекция		E. Coli	Отрицательный посев
Дефицит TMT > 10 %	-	RR=1,658; OR=7,053; p=4,351	-	RR=0,083; OR=0,041; p=0,020	RR=0,071; OR=0,029; p=0,014
Дефицит TMT 5–10 %	RR=0,229; OR=0,119; p=0,082	RR=1,143; OR=1,368; p=0,884	RR=0,055; OR=0,028; p=0,014	RR=0,133; OR=0,068; p=0,043	RR=0,275; OR=0,130; p=0,094
ХОБЛ	RR=0,134; OR=0,065; p=0,031	RR=1,122; OR=1,331; p=1,056	RR=0,073; OR=0,038; p=0,013	RR=0,212; OR=0,113; p=0,061	RR=0,242; OR=0,110; p=0,063
Дефицит TMT > 10 % + ХОБЛ	-	RR=1,406; OR=3,029; p=1,367	-	RR=0,190; OR=0,100; p=0,035	RR=0,163; OR=0,069; p=0,024
Дефицит TMT 5–10 % + ХОБЛ	RR=0,106; OR=0,051; p=0,018	RR=1,295; OR=1,716; p=1,037	RR=0,116; OR=0,061; p=0,022	RR=0,224; OR=0,121; p=0,057	RR=0,288; OR=0,135; p=0,071
Дефицит TMT 5–10 % + ХОБЛ + Частые госпитализации	RR=0,121; OR=0,058; p=0,020	RR=1,056; OR=1,140; p=0,668	RR=0,132; OR=0,070; p=0,025	RR=0,127; OR=0,064; p=0,023	RR=0,326; OR=0,157; p=0,082
Дефицит TMT 5–10 % + ХОБЛ + СКФ 40–60 мл/мин Частые госпитализации	-	RR=1,278; OR=2,019; p=1,020	RR=0,180; OR=0,098; p=0,034	RR=0,173; OR=0,090; p=0,031	RR=0,148; OR=0,063; p=0,022

## Оценка риска неблагоприятного исхода

Риск неблагоприятного исхода при ВП рекомендуется оценивать по индексу тяжести пневмонии (PSI), или шкале PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), а также шкале CURB/CRB-65.

Индекс PSI/шкала PORT содержит 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП. Класс риска определяется путем стратификации больного в одну из пяти групп. Для этого используется 2-ступенчатая система подсчета баллов, основанная на анализе значимых с точки зрения прогноза демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков.

Одним из критериев стратификации риска является наличие ХСН, повышающей сумму итоговой оценки на 10 баллов.

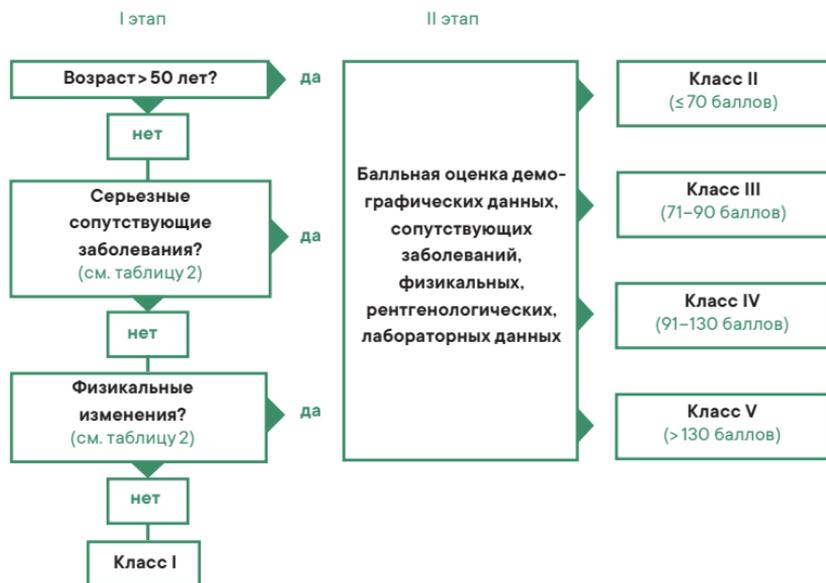
В ходе разработки и дальнейшей валидации шкалы исследователи установили, что показатели летальности составляют: для I класса — 0,1–0,4%; II класса — 0,6–0,7%; III класса — 0,9–2,8%; IV класса — 8,2–9,3%. Максимальными (27,0–31,1%) являются показатели летальности пациентов с ВП, относящихся к V классу риска.

PSI/шкала PORT широко используется при оценке риска летального исхода у пациентов с ВП в странах Северной Америки (рисунки 1, таблицы 3, 4).

**Ограничения шкалы:**

- Трудоемкость: требует использования ряда биохимических параметров а также анализа газов артериальной крови, которые рутинно определяются не во всех отделениях ЛПУ РФ.
- Не всегда точно позволяет установить показания для направления больного в отделение реанимации и интенсивной терапии.
- Характерны гипердиагностика тяжелой ВП у пациентов пожилого возраста и гиподиагностика у молодых людей, не страдающих сопутствующей патологией.
- Не учитывает социальные факторы и ряд значимых сопутствующих заболеваний, например, наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или некоторые иммунные нарушения.

**Рисунок 1.** Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза по шкале PORT (PSI)



**Таблица 3.** Балльная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза по шкале PORT (PSI)

<b>Параметр</b>	<b>Баллы</b>
<b>Демографические характеристики</b>	
Мужчина	возраст (лет)
Женщина	возраст (лет) -10
Пребывание в доме престарелых / учреждении длительного ухода	+10
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Злокачественное новообразование	+30
Серьезные хронические заболевания печени	+20
Застойная сердечная недостаточность	+10
Цереброваскулярные заболевания	+10
Серьезные хронические заболевания почек	+10
<b>Физикальные признаки</b>	
Нарушение сознания	+20
Частота дыхания > 30/мин	+20
Систолическое давление < 90 мм рт. ст.	+20
Температура < 35°C или > 40°C	+15
Пульс > 125/мин	+10
<b>Лабораторные и рентгенологические данные</b>	
pH артериальной крови < 7,35	+30
Мочевина сыворотки крови > 10,7 ммоль/л	+20
Натрий сыворотки крови < 130 ммоль/л	+20
Глюкоза сыворотки крови > 14 ммоль/л	+10
Гематокрит < 30%	+10
PaO <sub>2</sub> < 60 мм рт. ст. или SaO <sub>2</sub> < 90%	+10
Плевральный выпот	+10

**Таблица 4.** Классы риска и клинический профиль больных с ВП

Класс риска	I	II	III	IV	V
Число баллов	-	<70	71–90	91–130	> 130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Кратковременная госпитализация	Стационар	Стационар (ОРИТ)

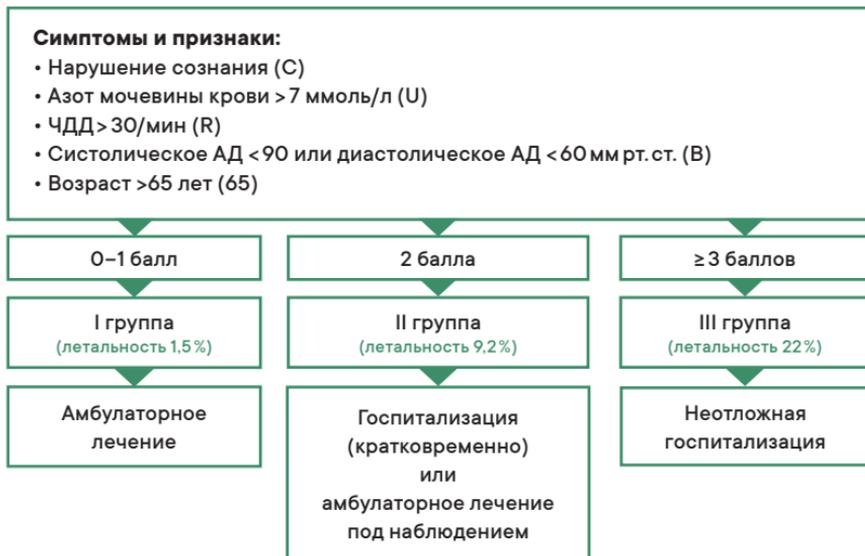
## Шкала CURB / CRB-65

Более простой подход к оценке риска неблагоприятного исхода при ВП — шкала CURB-65 (рисунок 2). Метод предлагает анализировать 5 признаков:

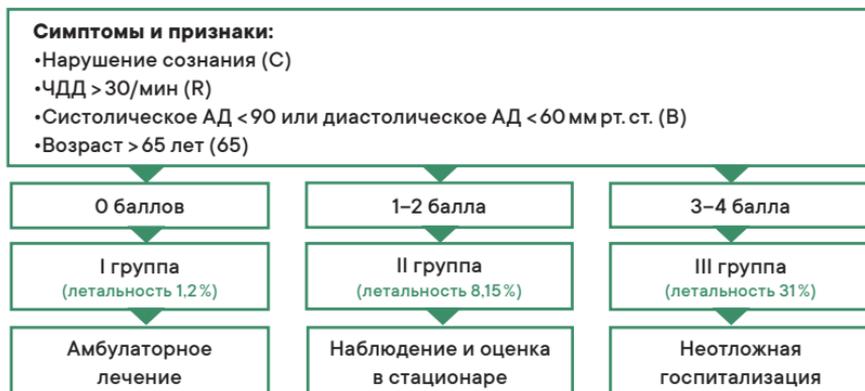
1. нарушение сознания, обусловленное пневмонией;
2. повышение уровня азота мочевины > 7 ммоль/л;
3. тахипноэ  $\geq 30$ /мин;
4. снижение систолического артериального давления < 90 мм рт. ст. или диастолического  $\leq 60$  мм рт. ст.;
5. возраст больного  $\geq 65$  лет.

Наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может варьироваться от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов. CRB-65 отличается отсутствием в критериях оценки лабораторного параметра — азота мочевины, что упрощает использование данной шкалы у амбулаторных больных или в приемном отделении ЛПУ до получения результатов анализов крови (рисунок 3).

**Рисунок 2.** Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65



**Рисунок 3.** Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП по шкале CRB-65



## Этиология ВП

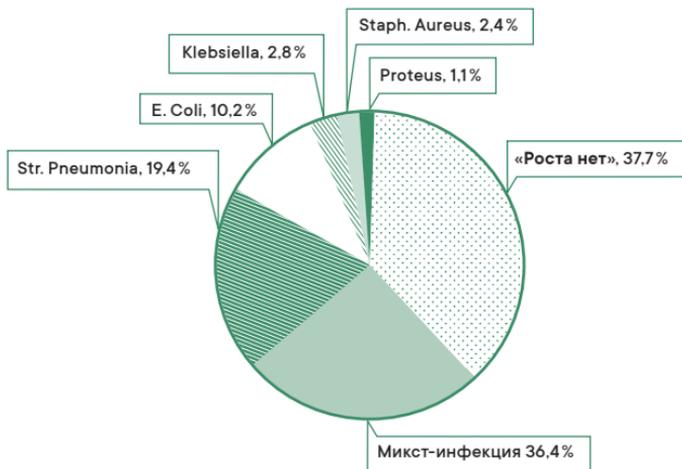
В настоящий момент не получено доказательств влияния ХСН на этиологию ВП. *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) является наиболее распространенным возбудителем ВП у данной категории больных, следует отметить, что его выявляемость имеет тенденцию к увеличению с возрастом: у лиц 75 лет и старше пневмококковая ВП встречается в 11,2 раза чаще, чем у пациентов моложе 45 лет, и в 2 раза чаще, чем в группе 65–74 лет.

В рамках регистра ОРАКУЛ–РФ посевы мокроты осуществлялись в 47 лабораториях клинических больниц, в микробиологической лаборатории НИИ геронтологии и гематологического центра им. Димы Рогачева. Данные посевов представлены на рисунках 4, 5 и показывают, что *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) и микст-инфекция доминируют, встречаясь в 31,5 и 27,3% случаев соответственно. При проведении одномоментных посевов мокроты и биоптатов бронхов было выявлено, что в трети случаев флора в посевах не совпадает.

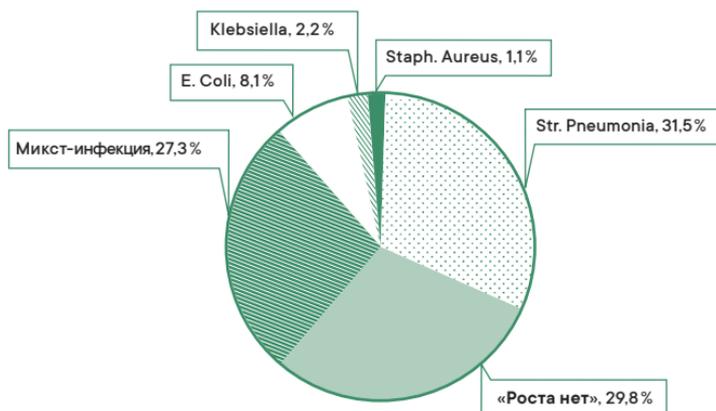
«Атипичных» возбудителей ВП (*Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) и *Chlamydomphila pneumoniae* (*C.pneumoniae*)) были выявлены в мокроте у пожилых пациентов с ХСН в существенно меньшем количестве случаев, чем в субпопуляции более молодых лиц. Также следует отметить, что у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами расстроенного сознания при судорожном синдроме, некоторых неврологических заболеваниях (остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), дегенеративных изменениях в центральной нервной системе), дисфагии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни может возрастать вероятность инфицирования анаэробами. Эти патологические состояния значительно чаще встречаются в когорте пожилых пациентов.

Как у пациентов старших возрастных групп, так и в остальной популяции при ВП может выявляться коинфекция двумя и более возбудителями. Она может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами. ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу [15; 16].

**Рисунок 4.** Частота выявления возбудителей внегоспитальной пневмонии у пациентов с декомпенсацией ХСН n=701. Неконтролируемые посевы (47 лабораторий)



**Рисунок 5.** Частота выявления возбудителей внегоспитальной пневмонии у пациентов с декомпенсацией ХСН n=359. Контролируемые посевы



## Данные о резистентности возбудителей к антимикробным препаратам

По данным многоцентрового исследования Церберус [17], устойчивость пневмококков к пенициллинам и аминопенициллинам в РФ остается достаточно низким (3,6 % и 1,7 % нечувствительных изолятов соответственно) (Таблица 5). Частота выявления *S.pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону, составляет 1,9 %, а доля умеренно резистентных — 0,9 %. Все пневмококки, включая пенициллинорезистентные, сохраняли чувствительность к цефтаролину, который проявлял наиболее высокую активность в отношении данного возбудителя *in vitro*.

**Таблица 5.** Чувствительность полученных от пациентов с ИНДП клинических изолятов *S.pneumoniae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования Церберус, 2008–2012 гг., n=702)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Амоксициллин	98,3%	1,4%	0,3%	0,03	0,125
Цефтаролин	99,9%	0	0	0,008	0,03
Цефтриаксон	97,3%	0,9%	1,9%	0,015	0,25
Клиндамицин	92,2%	0	7,8%	0,03	0,06
Эритромицин	87,5%	1,1%	11,4%	0,03	2
Левофлоксацин	100 %	0	0	0,5	1
Линезолид	100 %	0	0	0,5	1
Моксифлоксацин	100 %	0	0	0,06	0,125
Пенициллин	96,4%	2,7%	0,9%	0,03	0,5
Тетрациклин	65,2%	3,1%	31,6%	0,25	16
Ванкомицин	100 %	0	0	0,25	0,5

Примечание: Ч — чувствительные, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные (критерии CLSI, 2013 г.)

## H.influenzae

Рост устойчивости *H.influenzae* к аминопенициллинам имеет наибольшее клиническое значение в мире и чаще всего обусловлен продукцией бактериями β-лактамаз, гидролизующих данную группу антимикробных препаратов.

По данным исследования ПеГАС IV, уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H.influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными инфекциями респираторного тракта, остается невысоким (10% нечувствительных изолятов для ампициллина), выявлено 0,9% устойчивых штаммов к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (Таблица 6).

**Таблица 6.** Чувствительность клинических изолятов *H.influenzae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС IV, 2010–2013 гг., n=110)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Азитромицин	100%	нп*	нп	1,00	2,00
Амоксициллин-клавулановая кислота	99,1%	нп	0,9%	0,25	0,50
Ампициллин	90%	0	10,0%	0,125	1,00
Кларитромицин	91,8%	8,2%	0	8,00	8,00
Левифлоксацин	100%	нп	нп	0,015	0,03
Моксифлоксацин	100%	нп	нп	0,015	0,125
Тетрациклин	98,2%	0	1,8%	0,50	0,50
Ко-тримоксазол	66,4%	4,5%	29,1%	0,25	16,00
Цефиксим	99,1%	0	0	0,03	0,03
Цефотаксим	100%	нп	нп	0,008	0,03
Цефтаролин	99,1%	нп	нп	0,008	0,015
Цефтибутен	98,2%	нп	нп	0,015	0,125
Ципрофлоксацин	100%	нп	нп	0,008	0,015
Эртапенем	100%	нп	нп	0,03	0,25

Примечание: Ч — чувствительные, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные (критерии CLSI, 2013 г.); \*нп — неприменимо (нет критериев интерпретации).

## Резистентные штаммы

Факторами риска выявления пенициллинорезистентного *S.pneumoniae* являются возраст старше 65 лет, недавняя ( $\leq 3$  мес.) терапия  $\beta$ -лактамами антибиотиками, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит и/или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения. Частота встречаемости пенициллинорезистентного *S.pneumoniae* увеличивается при недавнем использовании макролидов и котримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S.pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов, при применении данной группы АМП в ближайшие 3 месяца, недавнем использовании пенициллинов или котримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами.

Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S.pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе.

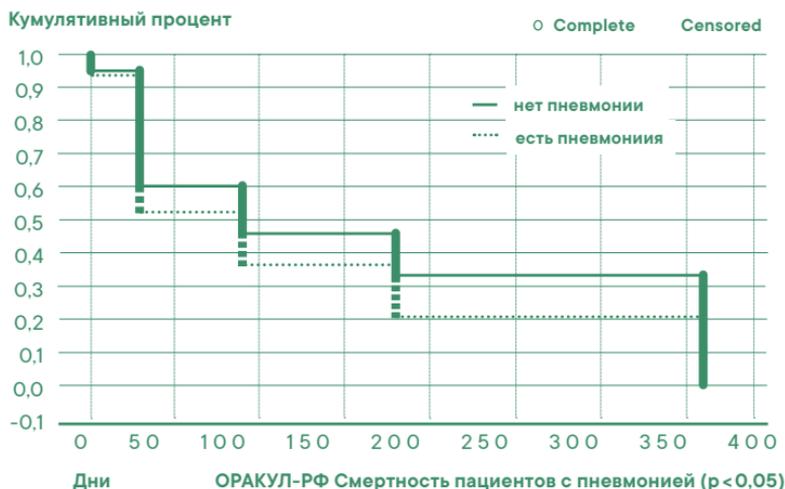
Потенциальной проблемой, способной оказать влияние на стратегию эмпирической антибактериальной терапии тяжелой ВП, является распространение во внебольничных условиях метициллинорезистентных *S.aureus* (MRSA).

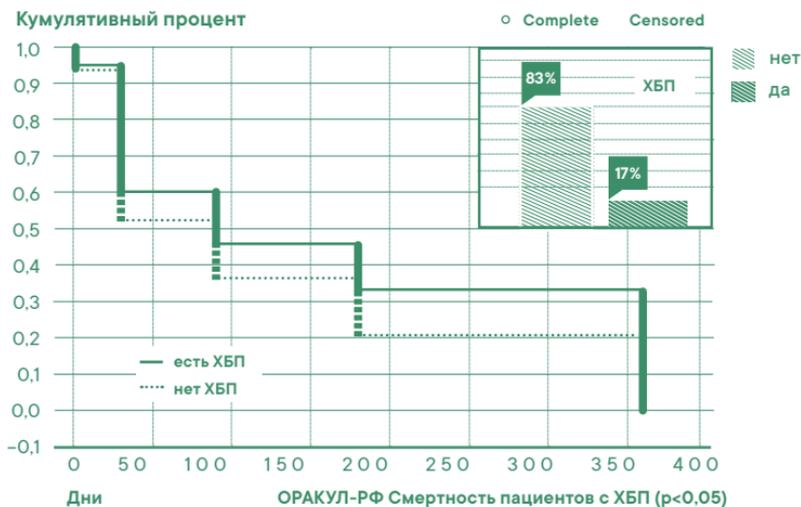
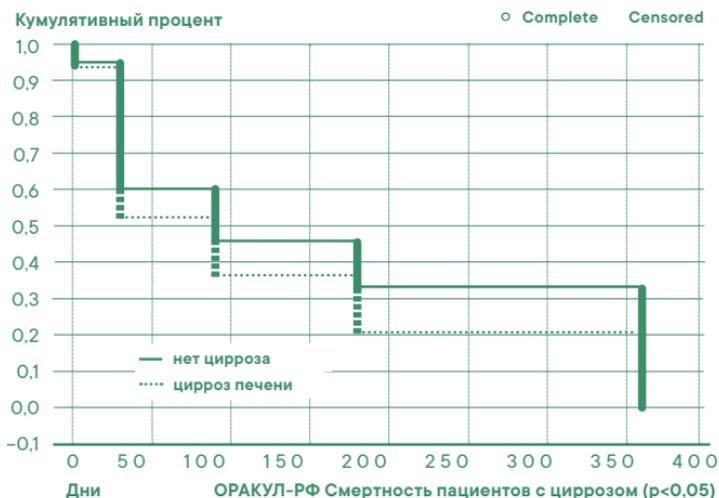
Распространенность MRSA среди взрослых с тяжелой ВП в РФ, по имеющимся на сегодняшний день данным, невелика, хотя этот вопрос требует дополнительного изучения. Факторами риска инфицирования MRSA являются инфекция, вызванная данным возбудителем в анамнезе, недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ, предшествующая антибактериальная терапия.

## Анализ смертности пациентов с ВП и декомпенсацией кровообращения

В остром периоде ВП у пациентов с декомпенсацией кровообращения, по данным регистра ОРАКУЛ-РФ, общая смертность составила 13%, что достоверно выше аналогичного показателя в группе пациентов без ВП. В течение первых 90 дней после выписки смертность оставалась высокой, достигая 27% и превышая этот показатель в группе пациентов без ВП (рисунок 6). Наличие у пациента хронической болезни почек (ХБП) и цирроза печени (рисунки 7, 8) достоверно увеличивало риск развития летального исхода.

**Рисунок 6.** Смертность пациентов в зависимости от наличия пневмонии

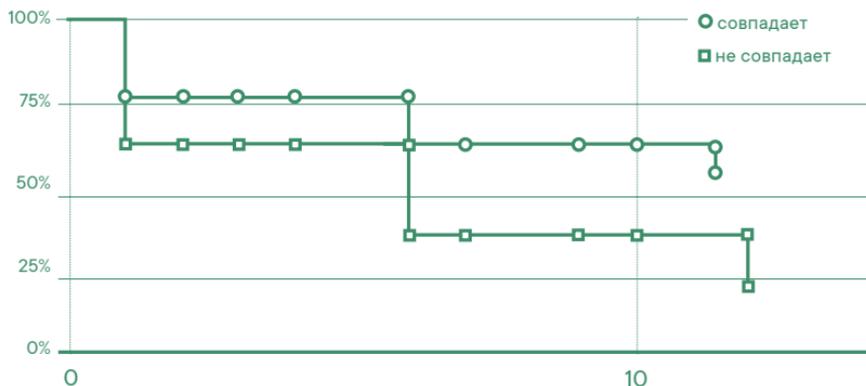


**Рисунок 7. Смертность в зависимости от наличия ХБП****Рисунок 8. Смертность пациентов в зависимости от цирроза печени**

При сравнении результатов бактериологического исследования мокроты и биоптатов бронхов был выявлен ряд важных закономерностей. Риск развития летального исхода также возрастал в 2,7 раза при несовпадении флоры в биоптатах главных бронхов и мокроте (рисунок 9). При этом большинство результатов в группе с несовпадением флоры было представлено микст-инфекцией в посевах биоптатов бронхов. Эти данные позволяют говорить о тяжести течения пневмонии при декомпенсации ХСН именно при несовпадении флоры.

Пациенты, у которых при бактериологическом исследовании не выявлено совпадения флоры в мокроте и биоптатах бронхов, являются крайне интересным объектом изучения. У таких пациентов (в отличие от тех, у кого результаты посевов мокроты и биоптатов идентичны) в анамнезе выявлено более двух госпитализаций в предшествующем году, дефицит ТМТ более 5 или 10%, при лабораторном исследовании отмечаются лимфопения и быстрый прирост уровня креатинина. При выявлении комбинации данных показателей, определяемых в первые сутки госпитализации, в отличие от результатов бактериологических исследований, у этих пациентов выявляется несовпадение флоры мокроты и биоптатов бронхов с достоверно большей вероятностью. Например, при фенотипе «Дефицит ТМТ 5–10% + ХОБЛ + Частые госпитализации» отношение шансов OR составляет

**Рисунок 9.** Годичная выживаемость пациентов в зависимости от совпадения верифицированной флоры мокроты и биоптатов бронхов



3,63 (95% ДИ 2,29 — 5,74), при фенотипе «Дефицит ТМТ >10% + ХОБЛ + Частые госпитализации» OR увеличивается до 5,64 (95% ДИ 3,10 — 10,26).

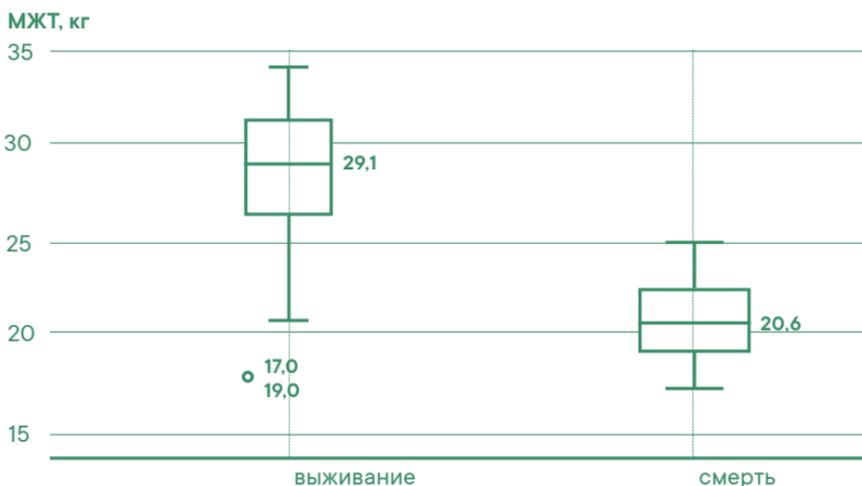
Декомпенсация занимает одно из лидирующих мест среди причин госпитализации пациента с длительно текущей ХСН в стационар [18, 19]. Среди пациентов с высеянной микст-флорой в сравнении с пациентами с высеянным типичным возбудителем *Str. Pneumonia* достоверно выше число госпитализаций за предшествующий год, связанных как с декомпенсацией ХСН, так и с некардиальными причинами (такими, как обострение ХОБЛ, хронического пиелонефрита, декомпенсация сахарного диабета, а также плановая госпитализация для обследования в стационаре). Сам факт госпитализации пациента в стационар является независимым прогностическим параметром, влияющим на риск смерти пациента [20–22]. При этом частые госпитализации обусловлены как высокой коморбидностью (сопутствующими ХОБЛ, анемией и т.д.), так и неадекватной терапией в период до госпитализации, что также может быть обусловлено низким комплаенсом (так как существуют сведения, что риск повторной госпитализации и смерти достоверно ниже у тех пациентов, которые на амбулаторном этапе получали терапевтические дозы рекомендованных препаратов). Частые госпитализации могут иметь место в патогенезе изменения флоры (в том числе — присоединение микст-инфекции), однако пневмония у таких пациентов может рассматриваться как нозокомиальная только при соблюдении временных сроков, типичных для внутригоспитальной пневмонии.

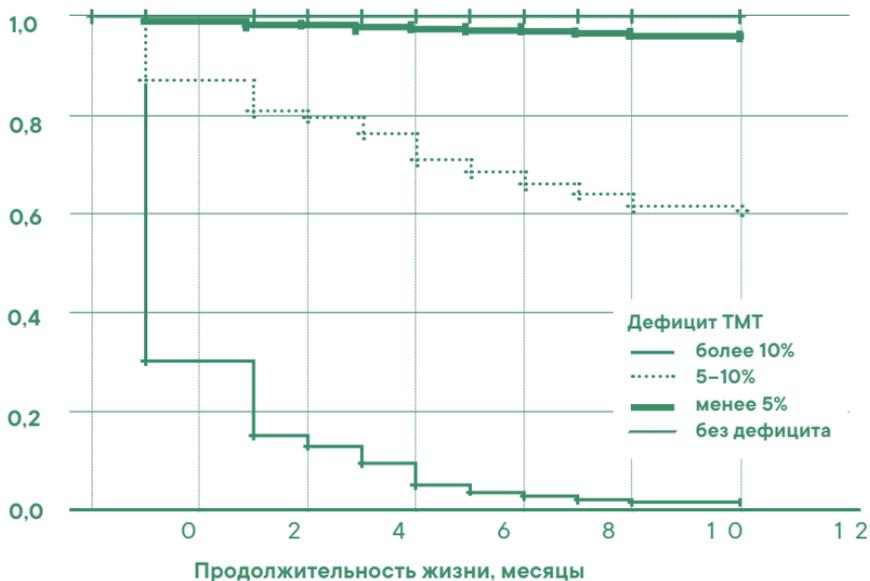
Композиция тела пациентов с декомпенсацией ХСН и ВП также может оказывать значительное влияние на прогноз. Снижение массы жировой ткани (МЖТ) и/или тощей массы тела (ТМТ), определить которые можно при использовании биоимпедансного анализа состава тела, говорит о предрасположенности или о наличии у пациента кахексии. Синдромом сердечной кахексии при ХСН называют непреднамеренную потерю более 6% массы тела в течение 6 месяцев при ИМТ <24 кг/м<sup>2</sup> и исключении других заболеваний, связанных с потерей веса, при отсутствии динамики отечного синдрома [23]. К причинам развития сердечной кахексии относят анорексию, развитие мальабсорбции вследствие отека и избыточного отложения коллагена в стенке кишечника [24], в ряде случаев — дигиталисную интоксикацию и т.д. Нормальными значения ИМТ остаются из-за задержки жидкости в виде отеков и свободной жидкости в серозных полостях.

При оценке выживаемости пациентов с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ, 18,5–24,99 кг/м<sup>2</sup>, n=286) в течение года в зависимости от значения МЖТ была выявлена обратная сильная (по шкале Чеддока) статистически значимая корреляционная связь между величиной МЖТ и летальным исходом в течение года для пациентов, включенных в исследование ( $r_{xy}=-0,776$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 10) [25].

В этой же группе пациентов (n=286) дефицит ТМТ различной степени выявлен у 90,3% пациентов. Дефицит менее 5% выявлен у 29,2% пациентов, дефицит ТМТ 5–10% — у 50,5%, дефицит ТМТ более 10% — у 10,6%. Внутригоспитальная летальность отмечалась у пациентов с дефицитом ТМТ более 10% — 65,5% (19 из 29 пациентов) и с дефицитом ТМТ 5–10% — 34,5% (10 из 29 пациентов). Все пациенты без дефицита ТМТ (21 пациент) прожили более года после настоящей госпитализации. Выживаемость пациентов в зависимости от величины ТМТ представлена на рисунке 11. Выявлена обратная, средней силы (по шкале Чеддока), статистически значимая корреляционная связь между величиной дефицита ТМТ и продолжительностью жизни пациентов, включенных в исследование ( $r_{xy}=-0,601$ ;  $p < 0,001$ ).

**Рисунок 10.** Выживаемость пациентов в течение года в зависимости от МЖТ (n=286)



**Рисунок 11. Выживаемость пациентов в зависимости от дефицита ТМТ****Доля кумулятивного выживания**

При построении уравнения линейной регрессии с использованием обоих факторов: и дефицита ТМТ, и величины МЖТ, увеличивается коэффициент детерминации. Это означает, что следующая ниже модель учитывает 67,6% факторов, определяющих продолжительность жизни пациентов. Зависимость описывается следующим уравнением регрессии:

$$Y_{\text{прод.ж.}} = 4,718 + 0,305 \cdot X_{\text{МЖТ}} - 0,578 \cdot X_{\text{Деф.ТМТ}}$$

Таким образом, при уменьшении МЖТ на 1 кг следует ожидать уменьшения продолжительности жизни на 0,3 года, увеличение дефицита ТМТ на 1% ведет к уменьшению продолжительности жизни на 0,58 года. Уровень значимости составил  $p < 0,001$ .

Риск летального исхода в течение года при декомпенсации ХСН и пневмококковой пневмонии среди пациентов с любой степенью дефицита ТМТ в 1,56 раза

выше, чем среди пациентов без дефицита TMT (OR = 1,56; 95% ДИ: 1,3–1,88), различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

В многоцентровых рандомизированных исследованиях было доказано, что снижение массы тела при ХСН приводит к достоверному увеличению количества госпитализаций и смертности больных. По данным исследования ELITE II [26], сердечная кахексия широко распространена в популяции больных с ХСН и выявляется у 12,6 %, а та или иная степень недостаточности питания — у 85 % пациентов, что подтверждается данными российских исследователей.

Пациенты с ХСН и признаками кахексии характеризуются более высоким уровнем провоспалительных цитокинов [27, 28]. Иммунный профиль пациентов с ХСН и пневмонией характеризуется снижением уровня общих лимфоцитов, Т-лимфоцитов, В-клеток, величины Ig A, M, а также снижением фагоцитарного числа, значений фагоцитарного показателя [29]. Доказано, что пациенты с признаками сердечной кахексии характеризуются более высоким уровнем показателей маркеров воспаления (ФНО-, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), чем пациенты с нормальной массой тела, причем в выработке провоспалительных цитокинов принимает участие и жировая ткань [30]. Жировая ткань — это особая разновидность соединительной ткани со специальными свойствами, важнейшим из которых является выработка различных биологически активных веществ — лептин, адипонектин, ФНО ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10, которые, вероятнее всего, играют роль в развитии системного воспаления и кахексии при ХСН [31]. У пациентов с ХСН ишемического генеза длительностью более пяти лет с увеличением функционального класса (NYHA) повышается уровень адипонектина. При этом наибольший уровень адипонектина (который предположительно оказывает провоспалительное действие у пациентов с высоким функциональным классом ХСН) выявлен у пациентов с кахексией; уровень лептина у пациентов с кахексией снижается, что связано с уменьшением размеров адипоцитов [32]. При изучении морфологии висцеральной и подкожной жировой клетчатки было выявлено, что при высоких функциональных классах ХСН (III–IV по NYHA) в большей степени уменьшается масса висцеральной жировой ткани, а также отмечается нарастание отложения коллагена и лимфоидной инфильтрации висцеральной жировой ткани, коррелирующее с функциональным классом ХСН (у пациентов с IV функциональным классом по NYHA до 15,2% коллагена при морфометрии и до 55%

лимфоидной инфильтрации) [33]. Схожие морфологические изменения отмечены при изучении биоптатов кишечника у пациентов с декомпенсацией ХСН: отмечен отек стенки кишечника, сопровождающийся венозным застоем, с увеличением числа сидерофагов, а также инфильтрации ткани кишечника лимфоцитами [34], при этом прослеживается закономерный рост уровня грамотрицательных бактерий, эндотоксина крови и концентрации провоспалительных цитокинов по мере увеличения функционального класса ХСН.

Таким образом, на прогноз пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, оказывает влияние ряд факторов: комплаенс, наличие сопутствующей патологии (ХОБЛ, ХБП, пневмония), количество предшествующих госпитализаций и др. В ряде исследований статистически значимым фактором для определения прогноза пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации ХСН был дефицит тощей массы тела (ТМТ), а также возбудитель пневмонии.

## Эмпирическая терапия антибактериальными препаратами

### **β-лактамы антибиотиков**

Ведущая роль в лечении ВП на фоне ХСН принадлежит β-лактамам антибиотикам, что обусловлено их мощным действием в отношении ряда ключевых возбудителей ВП, в первую очередь *S.pneumoniae*, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост минимальной подавляющей концентрации (МПК) пенициллина для *S.pneumoniae*, при адекватном дозировании препарат сохраняет высокую эффективность в отношении подавляющего большинства клинических изолятов данного возбудителя.

Ампициллин, помимо высокой активности в отношении *S.pneumoniae*, действует на штаммы *H.influenzae*, не продуцирующие β-лактамазы. Преимуществом ингибиторозащищенных аминопенициллинов является активность в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *H.influenzae*, метициллиночувствительных *S.aureus*, энтеробактерий и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих

чувствительные к ингибиторам  $\beta$ -лактамазы. Оксациллин может назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S.aureus*.

Ключевыми препаратами для эмпирической терапии ВП у пациентов с сопутствующей ХСН в группе цефалоспоринов являются цефотаксим и цефтриаксон, которые сохраняют активность в отношении большинства штаммов *S.pneumoniae*, характеризуются высокой активностью против *H.influenzae* и ряда энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Одним из недостатков цефалоспоринов III поколения является низкая природная активность в отношении *S.aureus*.

Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам), а также цефепим используются при инфицировании *P.aeruginosa*; цефазолин может назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S.aureus*.

В 2012 г. в РФ для лечения ВП у взрослых зарегистрирован новый цефалоспорин из группы антиMRSA цефемов — цефтаролин. Ключевыми преимуществами препарата являются высокая активность в отношении *S.pneumoniae*, в т. ч. изолятов, резистентных к аминопенициллинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA и представителей семейства энтеробактерий (за исключением продуцирующих БЛРС), а также гемофил, включая штаммы, способные продуцировать  $\beta$ -лактамазы. Активность в отношении пенициллино- и макролидорезистентных пневмококков (как и «перспективная» активность против не встречающихся пока в России фторхинолонорезистентных штаммов) обусловлена высоким сродством препарата ко всем имеющимся ПСБ патогена. По клинической и микробиологической эффективности у госпитализированных пациентов с ВП, нуждающихся в парентеральной АБТ, препарат не уступал цефтриаксону, а у пациентов с пневмококковой ВП превосходил последний. Как и «классические» цефалоспорины III поколения, препарат не действует на неферментирующие микроорганизмы, в т. ч. *P.aeruginosa* и энтеробактерии, вырабатывающие БЛРС. Все указанные качества позволяют предположить высокую эффективность цефтаролина в лечении ВП бактериальной этиологии.

Среди карбапенемов ключевое место в режимах эмпирической антибактериальной терапии ВП принадлежит эртапенему, обладающему высокой активностью в отношении большинства «типичных» бактериальных возбудителей, за исключением MRSA и *P.aeruginosa*. Эртапенем показан пожилым пациентам с высоким риском неблагоприятного прогноза ВП и сопутствующей ХСН. Имипенем и меропенем являются препаратами выбора при подозрении на инфицирование *P.aeruginosa*. Все карбапенемы могут быть использованы у пациентов с факторами риска аспирации, данная группа АМП сохраняет активность против энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра.

Для всех  $\beta$ -лактаменных антибиотиков характерно отсутствие клинически значимой активности в отношении «атипичных» бактериальных возбудителей (*L.pneumophila*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*).

### Макролиды

Основным преимуществом макролидов при лечении пациентов с ВП и ХСН является высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов, в первую очередь *L.pneumophila*. Макролиды используются при лечении легионеллезной пневмонии, являются препаратами выбора при ВП, вызванной *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *C.pittaci*.

Необходимо отметить, что применение макролидов в комбинации с  $\beta$ -лактамами улучшает прогноз при ВП, включая пациентов с пневмококковой бактериемией, что может быть связано с наличием у макролидов дополнительных неантимикробных эффектов (противовоспалительная, иммуномодулирующая активность). В нескольких наблюдательных исследованиях и основанном на их результатах метаанализе у пациентов с ВП, находящихся в критическом состоянии, комбинация  $\beta$ -лактама АМП с макролидом обеспечивала лучший прогноз в сравнении с комбинацией  $\beta$ -лактама + фторхинолон.

Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) хорошо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них концентрации, превышающие таковые в сыворотке крови, характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с  $\beta$ -лактамами антибиотиками.

### Фторхинолоны

Среди препаратов данной группы наибольшее значение при ВП имеют респираторные фторхинолоны — моксифлоксацин и левофлоксацин, которые активны в отношении большинства ключевых возбудителей, включая *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, энтеробактерии, метициллиночувствительные *S.aureus* (MSSA), «атипичные» бактериальные патогены. Необходимо отметить, что у препаратов есть ряд особенностей: в частности, моксифлоксацин обладает более высокой активностью в отношении *S.pneumoniae*, неспорообразующих анаэробов, левофлоксацин активнее против *P.aeruginosa*.

Хорошие микробиологические характеристики препаратов сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани).

При нетяжелой ВП у пациентов с ХСН монотерапия респираторными фторхинолонами является терапевтической альтернативой β-лактамам + макролиду. Левофлоксацин и моксифлоксацин в комбинации с цефалоспоридами III поколения являются альтернативным режимом эмпирической терапии тяжелой ВП. Следует отметить, что эффективность монотерапии респираторными фторхинолонами у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральной антибактериальной терапии, изучалась в ряде клинических исследований. В частности, в наиболее крупном исследовании MOTIV у госпитализированных пациентов, относящихся к III–V классам риска по шкале PORT, моксифлоксацин по клинической и микробиологической эффективности не уступал комбинации левофлоксацина с цефтриаксоном [35]. Однако в данное исследование не включались пациенты с ВП, находящиеся в критическом состоянии, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких и назначении вазопрессоров. В связи с этим возможность рутинного использования респираторных фторхинолонов в монотерапии при тяжелой ВП требует дополнительного изучения.

Фторхинолоны являются препаратами выбора при болезни легионеров, наряду с макролидами могут использоваться при лечении ВП, вызванной *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *C.psittaci*. Ципрофлоксацин применяется у пациентов с факторами риска/подтвержденным инфицированием *P.aeruginosa*.

### Препараты других групп

Аминогликозиды II–III поколения (амикацин, гентамицин и др.) могут применяться у пациентов с ХСН при тяжелом течении ВП, т.к. они обладают значимой активностью против неферментирующих микроорганизмов (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Следует отметить, что аминогликозиды не активны в отношении *S.pneumoniae*, создают низкие концентрации в бронхиальном секрете и мокроте, для них характерно развитие ряда серьезных НЛР (нефро- и ототоксическое действие, нервно-мышечная блокада). В связи с этим показания к применению данной группы ЛС у пожилых пациентов с ХСН и тяжелой ВП должны быть строго ограничены — они могут назначаться как компонент эмпирической терапии у пациентов с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa* либо использоваться для этиотропной терапии инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* (также в комбинации с  $\beta$ -лактамами или фторхинолонами).

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S.pneumoniae*, с чем связаны основные возможности применения препарата у пациентов с тяжелой ВП. Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, вызванной полирезистентными *S.pneumoniae*. Следует отметить, что ванкомицин отличается вариабельная фармакокинетика, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S.aureus* с минимальной подавляющей концентрацией  $\geq 1,5$  мкг/мл возрастает риск клинической неудачи при стандартном режиме дозирования.

Линезолид является единственным доступным в настоящее время в клинической практике оксазолидиноном. Основное клиническое значение препарата при тяжелой ВП, как и ванкомицина, связано с высокой активностью в отношении *S.pneumoniae* (в т.ч. пенициллинорезистентного) и MRSA. Наряду с ванкомицином линезолид может использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, включая случаи инфицирования пенициллинорезистентным *S.pneumoniae*, а также назначаться пациентам с MRSA-инфекцией. Преимуществами линезолида в случае инфицирования MRSA по сравнению с ванкомицином является меньший риск нефротоксического эффекта, более

предсказуемая фармакокинетика, а также наличие пероральной ЛФ с высокой биодоступностью, что позволяет использовать препарат в режиме ступенчатой терапии.

Линкозамиды (в первую очередь клиндамицин) могут использоваться при подтвержденном инфицировании MSSA, а также предполагаемой аспирации (в составе комбинированной терапии); альтернативой клиндамицину при аспирационной ВП может быть метронидазол. Сравнительная активность антибактериальных препаратов в отношении ключевых бактериальных возбудителей ВП представлена в [таблицах 7 и 8](#).

**Таблица 7.** Активность различных антибиотиков в отношении ключевых возбудителей ВП

Название антибактериального препарата	<i>S. pneumoniae</i> (пенициллино-чувствительный)	<i>S. pneumoniae</i> (пенициллино-резистентный)	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella</i> spp.	Enterobacteriaceae
Бензилпенициллин	+++	0	+	0	0
Аминопенициллины	+++	++	++	0	0
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	+++	++	+++	0	+
Пиперациллин/тазобактам	+++	0	+++	0	+++
Оксациллин	+	0	0	0	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	++
Цефтазидим	+	0	+++	0	++
Цефоперазон/сульбактам	+	0	+++	0	+++
Цефепим	+++	++	+++	0	++
Цефтаролин	+++	+++	+++	0	++
Эртапенем	+++	++	+++	0	+++

Название антибактериального препарата	<i>S. pneumoniae</i> (пенициллино-чувствительный)	<i>S. pneumoniae</i> (пенициллино-резистентный)	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella</i> spp.	Enterobacteriaceae
Имипенем, меропенем	+++	++	+++	0	+++
Макролиды	++	+	+	+++	0
Моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	++
Левифлоксацин	++	++	+++	+++	++
Ципрофлоксацин	+	+	+++	+++	+++
Ванкомицин	++	++	0	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	0
Аминогликозиды II-III	0	0	+	0	+++
Клиндамицин	++	+	+	0	0

## Примечание:

+++ высокая активность, подтвержденная клиническими данными, может быть препаратом выбора;

++ активность, подтвержденная клиническими данными, может быть препаратом альтернативы, + низкая активность antimicrobного препарата;

0 отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях активность только in vitro);

<sup>1</sup> при отсутствии активности против грам(-) анаэробов препарат расценивается как неактивный.

**Таблица 8.** Активность различных антибиотиков в отношении ключевых возбудителей ВП

Название антибактериального препарата	S. aureus (MRSA)	Enterobacteriaceae	P. aeruginosa	Анаэробы <sup>1</sup>
Бензилпенициллин	0	0	0	+
Аминопенициллины	0	0	0	+
Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/ сульбактам	0	+	0	+++
Пиперациллин/ тазобактам	0	+++	+++	+++
Оксациллин	0	0	0	0
Цефотаксим, цефтриаксон	0	++	0	+
Цефтазидим	0	++	+++	+
Цефоперазон/ сульбактам	0	+++	++	++
Цефепим	0	++	+++	+
Цефтаролин	++	++	0	0
Эртапенем	0	+++	0	+++
Имипенем, меропенем	0	+++	+++	+++
Макролиды	0	0	0	0
Моксифлоксацин	+	++	+	++
Левифлоксацин	+	++	++	0
Ципрофлоксацин	0	+++	+++	0
Ванкомицин	+++	0	0	0
Линезолид	+++	0	0	0
Аминогликозиды II-III	0	+++	++	0
Клиндамицин	+	0	0	+++

**Госпитализация при подтвержденном диагнозе ВП у пациента со стабильной ХСН необходима при наличии как минимум одного из следующих признаков:**

1. Данные физического обследования: частота дыхания  $\geq 30$ /мин; диастолическое АД  $\leq 60$  мм рт. ст.; систолическое АД  $< 90$  мм рт. ст.; частота сердечных сокращений  $\geq 125$ /мин; температура  $< 35,5^\circ\text{C}$  или  $\geq 39,9^\circ\text{C}$ ; нарушение сознания.
2. Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови  $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$  или  $> 20,0 \times 10^9/\text{л}$ ;  $\text{SaO}_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст. и/или  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови  $> 176,7$  мкмоль/л или азот мочевины  $> 7,0$  ммоль/л (азот мочевины = мочевина, ммоль/л/2,14); пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации  $> 50\%$  в течение ближайших 2 суток); гематокрит  $< 30\%$  или гемоглобин  $< 90$  г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ( $\text{pH} < 7,35$ ), коагулопатией.
3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

**При наличии ХСН стабильного течения, а также возраста старше 60 лет (возрастная категория, к которой относится большинство лиц с недостаточностью кровообращения) выбор стационарного лечения ВП является более предпочтительным.**

**К дополнительным независимым критериям предпочтительности стационарного лечения ВП у пациентов с ХСН относятся:**

1. Другие сопутствующие заболевания (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания).
2. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.

В **таблицах 9 и 10** приведена эмпирическая антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии у амбулаторных и госпитализированных пациентов.

**Таблица 9.** Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов с ХСН

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующей ХСН	<i>S.pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь ± макролид (азитромицин, кларитромицин) внутрь или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь
	<i>H.influenzae</i>	
	<i>C.pneumoniae</i>	
	<i>S.aureus</i>	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	

**Таблица 10.** Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов с ХСН

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония нетяжелого течения	<i>S.pneumoniae</i>	Ампициллин/сульбактам в/в, в/м, Амоксициллин/клавуланат в/в, Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м, Цефотаксим в/в, в/м, Цефтриаксон в/в, в/м, Эртапенем в/в, в/м ± макролид (азитромицин, кларитромицин) внутрь или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
	<i>H.influenzae</i>	
	<i>C.pneumoniae</i>	
	<i>S.aureus</i>	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	

**Таблица 10.** Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов с ХСН (продолжение)

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония тяжелого течения без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> <sup>1</sup> и аспирации	<i>S.pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S.aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + макролид (азитромицин или кларитромицин) в/в или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
Пневмония тяжелого течения с факторами риска инфицирования <i>P.aeruginosa</i> <sup>1</sup>	<i>S.pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S.aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> +	Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + цiproфлоксацин или левофлоксацин в/в <sup>2</sup> или
	<i>P.aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения <sup>3</sup> в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения <sup>3</sup> в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в

Пневмония тяжелого течения с подтверж- денной/ предполагаемой аспирацией	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>S.aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
--	---	---

Примечание: <sup>1</sup>длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антимикробных препаратов

<sup>2</sup>левофлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сутки

<sup>3</sup>могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных / локальных данных чувствительности *P.aeruginosa*

<sup>2</sup> у пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру.

## Оценка эффективности стартового режима антибактериальной терапии и ее продолжительность

Первоначальная оценка эффективности стартового режима антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения.

Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, степени дыхательной недостаточности, недостаточности кровообращения и других систем. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, антибактериальная терапия расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим антибактериальной терапии.

При неэффективности антибактериальной терапии на втором этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

При положительной динамике у пациентов, получавших стартовую антимикробную терапию парентерально, следует рассмотреть возможность перевода на пероральный прием антибактериальных препаратов в рамках ступенчатой терапии.

Ступенчатая антибактериальная терапия предполагает двухэтапное применение антибактериальных препаратов, при котором терапия начинается с внутримышечного или внутривенного введения антибиотика с последующим переходом на пероральный прием того же препарата, либо антибактериального препарата со сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента.

Цель ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной антибактериальной терапии, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре и риска осложнений.

## Продолжительность антибактериальной терапии

Выбор оптимальной продолжительности антибактериальной терапии у пациентов с ВП и ХСН определяется возрастом, состоянием иммунной системы, наличием других сопутствующих заболеваний, осложнений, скоростью «ответа» на стартовую антибактериальную терапию, характеристикой назначенного антибактериального препарата, результатами этиологической верификации диагноза.

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7 дней.

Оптимальная продолжительность применения антибактериальной терапии при тяжелой ВП до настоящего времени не определена. Метаанализ исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с ВП относительно коротким (<7 дней) и более длительным (>7 дней) курсом антибактериальной терапии,

не выявил различий между группами, однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ.

По мнению экспертов, при тяжелой ВП неуточненной этиологии продолжительность антибактериальной терапии должна составлять 10 дней. Более длительные курсы антибактериальной терапии (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (таких как эмпиема плевры, абсцесс легкого), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S.aureus*, *Legionella spp.*, *P.aeruginosa* и др. Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.

При решении вопроса об отмене антибиотиков рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела  $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$ ;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД  $< 20$  в мин);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $< 80\%$ , «юных» форм  $< 6\%$ ;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки (при ее выполнении в указанные сроки).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации.

## Профилактика ВП

Наиболее эффективными средствами профилактики ВП в настоящее время является использование пневмококковых и гриппозных вакцин.

С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмококковой ВП с бактериемией у взрослых, в РФ используется 23-валентная неконъюгированная вакцина, содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S.pneumoniae*, и 13-валентная

пневмококковая конъюгированная вакцина. Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется всем пациентам с ХСН, особенно в возрасте 65 лет и старше, так как они относятся к группе высокого риска развития инвазивных пневмококковых инфекций [36, 37].

Поскольку композиция тела оказывает прогностическое влияние на течение пневмонии и выживание пациентов (как внутригоспитальное, так и в течение года), важной является оценка трофологического статуса, а в качестве профилактики возникновения ВП и ее осложнений могут использоваться поддержание нормальных показателей МЖТ и профилактика дефицита ТМТ. Вероятнее всего, наиболее эффективными в достижении данных целей будут рациональные физические упражнения, сбалансированная диета, при необходимости — с использованием дополнительной нутритивной поддержки.

В исследованиях также доказано, что нутритивная поддержка может являться одним из методов коррекции системного воспаления при сердечной кахексии, особенно при использовании смесей для энтерального питания, содержащих специфические противовоспалительные агенты. Наблюдаемое снижение веса пациентов и ТМТ в течение первого месяца госпитализации может быть объяснено уменьшением застойных явлений, однако затем при использовании дополнительного энтерального питания значения ТМТ и МЖТ нарастали в течение года, при этом отмечено снижение уровней С-реактивного белка, ИЛ-6 и ФНО-альфа [38].

Для улучшения прогноза пациентов с ВП и декомпенсацией ХСН важными являются не только своевременная диагностика пневмонии и выбор эмпирической антибактериальной терапии с адекватной оценкой ее эффективности, расчет индекса тяжести пневмонии по шкале PSI (PORT) и риска летального исхода по CURB-65, но и оценка композиции тела пациентов и ее коррекция при необходимости.

## Литература

1. Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К. В. [и др.]. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации СН и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12–21.
2. Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал «Сердечная недостаточность». 2014;15(1):23–32.
3. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH [et al.]. Age- and gender-related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol.* 2009;104(1):107–15. doi:10.1016/j.amjcard.2009.02.057
4. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А. [и др.]. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Consilium Medicum.* 2015;17(3):8–37.
5. Calvillo-King L, Arnold D, Eubank KJ, Lo M, Yunyongying P, Stieglitz H, Halm EA. Impact of social factors on risk of readmission or mortality in pneumonia and heart failure: systematic review. *J Gen Intern Med.* 2013;28(2):269–82.
6. Braun N, Hoess C, Kutz A, Christ-Crain M, Thomann R, Henzen C [et al.]. Obesity paradox in patients with community-acquired pneumonia: Is inflammation the missing link? *Nutrition.* 2017;33:304–10. doi:10.1016/j.nut.2016.07.016
7. Sjoding MW, Iwashyna TJ, Dimick JB, Cooke CR. Gaming hospital-level pneumonia 30-day mortality and readmission measures by legitimate changes to diagnostic coding. *Crit Care Med.* 2015;43(5):989–95. doi:10.1097/CCM.0000000000000862

8. Lindenauer PK, Lagu T, Rothberg MB, Avrunin J, Pekow PS, Wang Y, Krumholz HM. Income inequality and 30 day outcomes after acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ*. 2013;346:f521
9. Suter LG, Li SX, Grady JN, Lin Z, Wang Y, Bhat KR [et al.]. National patterns of risk-standardized mortality and readmission after hospitalization for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia: update on publicly reported outcomes measures based on the 2013 release. *J Gen Intern Med*. 2014;29(10):1333–40.
10. McNaughton CD, Cawthon C, Kripalani S, Liu D, Storrow AB, Roumie CL. Health literacy and mortality: a cohort study of patients hospitalized for acute heart failure. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(5). doi:10.1161/JAHA.115.001799
11. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, AvinaZubieta JA. Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104519.
12. Prieto-Centurion V, Gussin HA, Rolle AJ, Krishnan JA. Chronic obstructive pulmonary disease readmissions at minorityserving institutions. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(6):680–4.
13. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazyn P, Facila L, Cosín J, Bertomeu-González V [et al.]. Patients with cardiac disease: changes observed through last decade in out patient clinics. *World J Cardiol*. 2013;5(8):288–94.
14. Симбирцева А. С., Рылова Н. В. Прогностическая роль клинических фенотипов и верифицированной флоры у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации ХСН. Журнал «Сердечная недостаточность». 2015;16 (6):331–338.
15. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI [et al.]. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h411.

16. Faverio P, Aliberti S, Bellelli G, Suigo G, Lonni S, Pesci A, Restrepo MI. The management of communityacquired pneumonia in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2014;25(4):312–9.
17. Козлов Р. С., Сухорукова М. В., Сивая О. В. Отчет по проекту Церберус. Смоленск: НИИИХ, 2014.
18. Blecker S., Paul M., Taksler G., Ogedegbe G., Katz S. Heart failure associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1259–67.
19. Blair JE, Huffman M, Shah SJ. Heart failure in North America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):128–46.
20. McIlvennan CK, Eapen ZJ, Allen LA. Hospital readmissions reduction program. *Circulation.* 2015;131(20):1796–803.
21. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, Kuo YF, Sharma G. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(5):685–94.
22. Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):391–403.
23. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349(9058):1050–3.
24. Арутюнов Г. П., Былова Н. А., Румянцев С. А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. М.: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, 2013. 171 с.
25. Симбирцева А. С., Арутюнов Г. П., Былова Н. А., Арутюнов А. Г., Симбирцев С. Ю. Значение массы жировой ткани в клиническом течении пневмонии на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2018;58(10S):61–68. doi.org/10.18087/cardio.2513

26. Aronow WS. The ELITE Study. What are its implications for the drug treatment of heart failure? Evaluation of Losartan in the Elderly Study. *Drugs Aging*. 1998;12 (6):423–8.
27. Freedman JE, Larson MG, Tanriverdi K, O'Donnell CJ, Morin K, Hakanson AS [et al.]. Relation of platelet and leukocyte inflammatory transcripts to body mass index in the Framingham heart study. *Circulation*. 2010;122 (2):119–29. doi:10.1161/CIRCULATION.NAHA.109.928192
28. Niiranen TJ, Vasana RS. Epidemiology of cardiovascular disease: recent novel outlooks on risk factors and clinical approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(7): 855–69. doi:10.1080/14779072.2016.1176528
29. Nakagomi A., Seino Y., Nema S., Kohashi K., Kosugi M., Kato K. [et al.]. Relationships between the serum cholesterol levels, production of monocyte proinflammatory cytokines and long-term prognosis in patients with chronic heart failure. *Intern Med*. 2014;53(21):2415–24.
30. Nakagomi A, Kohashi K, Morisawa T, Kosugi M, Endoh I, Kusama Y [et al.]. Nutritional status is associated with inflammation and predicts a poor outcome in patients with chronic heart failure. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23 (6):713–27.
31. Loncar G, Omersa D, Cvetinovic N, Arandjelovic A, Lainscak M. Emerging biomarkers in heart failure and cardiac cachexia. *Int J Mol Sci*. 2014; 15 (12): 23878–96. doi:10.3390/ijms151223878
32. Арутюнов Г.П., Шавгулидзе К. Б., Былова Н.А. Роль жировой ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Журнал «Сердечная недостаточность»*. 2008;9 (3):128–36.
33. Шавгулидзе К. Б., Чхобадзе Г.Д. Изменение подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с ХСН различных функциональных классов. *Журнал «Сердечная недостаточность»*. 2011;12 (2):79–85.

34. Былова Н. А. Особенности течения ХСН в зависимости от изменения микробиоценоза и структуры стенки толстой кишки: дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
35. Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J [et al.]. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study – a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1499–509. doi:10.1086/587519
36. Костинов М. П., Чучалин А. Г., Коровкина Е. С. Инновационная вакцина против пневмококковой инфекции в профилактике обострений хронических заболеваний у взрослых. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2015;59(5):49–53.
37. Чучалин А. Г., Онищенко Г. Г., Колосов В. П., Курганова О. П., Тезиков Н. Л., Манаков Л. Г. [и др.]. Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье. *Пульмонология.* 2015;25(3):303–11.
38. Шавгулидзе К. Б. Клиническое значение динамики жировой ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Пути коррекции: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.

# 3

## Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания

А. П. Ребров



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Автор

Ребров Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой  
госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО  
Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России

## Содержание

Смертность/заболеваемость от сердечно-сосудистых заболеваний при РА.....	94
Патогенез сердечно-сосудистых факторов риска при ревматоидном артрите.....	95
Воспаление.....	95
Эндотелиальная дисфункция.....	96
Окислительный стресс.....	97
Врожденный иммунитет, сигнализация типа «Толчок как рецептор» (TLR) и активация NLRP3 Inflammasome.....	98
Накопление макрофагов.....	99
Провоспалительные цитокины.....	100
Семейный анамнез и генетические факторы.....	101
Традиционные факторы риска: курение, гипертония, диабет, гиперлипидемия, ожирение.....	102
Сердечно-сосудистые проявления, осложнения ревматоидного артрита.....	107
Влияние методов лечения ревматоидного артрита на риск сердечно-сосудистых заболеваний.....	110
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.....	113
В качестве заключения.....	115
Литература.....	116

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое системное воспалительное заболевание, которое приводит к повреждению суставов и инвалидности. По сравнению с общей популяцией у пациентов с РА наблюдается значительно более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гиперлипидемия, сахарный диабет, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и индекс массы тела являются факторами риска, связанными с риском сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов, однако эти традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний не полностью объясняют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с РА [1,2].

Возникает целый ряд вопросов: а насколько закономерны взаимосвязи между ревматоидным артритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями? Каковы роль и значение воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний? Какие механизмы лежат в основе развития и прогрессирования ревматоидного артрита и ССЗ? Влияет ли терапия самого РА на развитие и прогрессирование ССЗ?

## Смертность/заболеваемость от сердечно-сосудистых заболеваний при РА

РА связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний почти в два раза, величина риска сравнима с таковой при сахарном диабете. У пациентов с РА имеется 50-процентный повышенный риск смерти от ССЗ, повышен риск развития инфаркта миокарда по сравнению с пациентами без РА, большее количество коронарных бляшек даже при отсутствии клинического анамнеза ишемической болезни сердца. Хотя относительный риск и показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с РА могут различаться в разных источниках из-за различий в популяции пациентов, продолжительности наблюдения, особенностей получения результатов и отсутствия информации о конкретной причине смерти, существующие данные свидетельствуют о существенном увеличении ССЗ и смертности среди пациентов с РА. Этот повышенный риск не зависит от традиционных факторов риска, таких как возраст, курение, пол, гипертония и гиперлипидемия [1, 2, 3, 4].

## Патогенез сердечно-сосудистых факторов риска при ревматоидном артрите

Повышенный риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА является многофакторным. Традиционные факторы риска, такие как курение, гипертония и гиперлипидемия, конечно, по-прежнему важны, но наличие РА создает дополнительный независимый риск. Сегодня становится очевидным, что у больных РА имеется целый ряд факторов, механизмов, вызывающих дисфункцию эндотелия и повреждение сосудов, приводящих к сердечно-сосудистым заболеваниям. Давайте остановимся на основных механизмах.

### Воспаление

Ревматоидный артрит и атеросклероз считаются хроническими воспалительными состояниями. На доклинических стадиях РА снижается самостоятельная толерантность иммунной системы с продукцией аутоантител с последующей активацией иммунной системы и инфильтрацией синовиальных суставов иммунными клетками на клинической/симптоматической фазе. Процесс довольно сложный, с участием множества цитокинов, включая различные ФНО и интерлейкины (ИЛ). Считается, что провоспалительные цитокины, ФНО, ИЛ-1В и ИЛ-6, играют центральную роль в патогенезе РА. Точно так же цитокины участвуют и в патогенезе атеросклероза. Роль ИЛ-6 в развитии атеросклероза остается спорной, но тем не менее это один из наиболее распространенных цитокинов, обнаруженных в атеросклеротических бляшках, и есть данные, что и ФНО-а, и ИЛ-6 являются проатерогенными цитокинами. Другие сходства в патогенезе РА и атеросклероза включают активацию NLRP3-воспаления как потенциального участника воспалительного процесса при обоих заболеваниях [4, 5, 6, 7].

## Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция является необходимым условием развития атеросклероза. Эндотелий является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза и низкого окислительного стресса, поскольку он способен реагировать на физические и химические сигналы путем производства широкого спектра факторов, которые регулируют тонус сосудов, клеточную адгезию, тромборезистентность, пролиферацию гладких мышц и воспаление стенки сосуда. Эндотелий модулирует вазодилатацию путем выделения сосудорасширяющих веществ, а именно оксида азота (NO) и простаглицина (PGI<sub>2</sub>), а также через сосудосуживающие средства, такие как эндотелин, и путем превращения ангиотензина I в ангиотензин II на поверхности эндотелия. Оксид азота обычно поддерживает сосудистую стенку в спокойном состоянии путем ингибирования воспаления, клеточной пролиферации и тромбоза.

Аутоиммунно-воспалительные механизмы при РА включают накопление воспалительных молекул (лимфоцитов и макрофагов), наличие аутоантител и секрецию провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, которые имеют системные сосудистые последствия и снижают синтез NO, инициируя каскад событий, приводящих к эндотелиальной дисфункции и ССЗ.

В настоящее время основное внимание уделяется взаимосвязям между биомаркерами, которые указывают на эндотелиальную дисфункцию и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с РА, и на то, как биологическая терапия влияет на эти маркеры, связанные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что у пациентов с РА уровни VCAM-1 в сыворотке ассоциированы с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий и наличием бляшек, ИЛ-6 независимо связан с активацией эндотелия, а нарушенная вазодилатация связана с уровнями ИФН – у [1, 2, 6, 7, 8].

## Окислительный стресс

Это еще один потенциально общий механизм патогенеза при РА и ССЗ. Дисбаланс активных форм кислорода и антиоксидантов у пациентов с РА связан с напряжением миокарда, нарушением функции липопротеинов высокой плотности, с дисфункцией эндотелия. Это свидетельствует о сложных процессах и механизмах, связывающих сердечно-сосудистые заболевания и ревматоидный артрит.

Окислительный стресс отражает дисбаланс между образованием реакционно-способных видов кислорода (ROS) и нарушенной антиоксидантной способностью, что, в свою очередь, вызывает повреждение клеток путем прямого окисления клеточного белка, липида и ДНК или посредством сигнальных путей смерти клеток. Показано, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе атеросклероза, особенно путем стимулирования окислительной модификации ЛПНП. Окисленный ЛПНП участвует во многих фазах атерогенеза: стимулирует связывание моноцитов с эндотелием, образование пенных клеток, развитие бляшек, дестабилизацию бляшек и тромботические осложнения. Окислительный стресс и воспаление взаимосвязаны, и это взаимодействие способствует образованию бляшек и их разрыву. Считается, что повышенный окислительный стресс играет роль в патофизиологии РА, что способствует дисрегуляции иммунной системы и аутоиммунитету. У пациентов с РА повышение уровня ФНО-а является основным фактором увеличения выделения ROS, и это связано с активностью болезни. ROS сохраняет окислительный стресс, способствуя, таким образом, повреждению клеток и атерогенезу. Более того, окислительная модификация ЛПНП была связана с действием ФНО-а, а компоненты ЛПНП могут быть изменены воспалением, теряя способность удалять холестерин из атеросклеротических поражений и снижая их антиоксидантную активность [1, 2, 6, 7, 8].

## Врожденный иммунитет, сигнализация типа «Толчок как рецептор» (TLR) и активация NLRP3 Inflammasome

Врожденные иммунные механизмы играют центральную роль в атерогенезе, включая активацию рецепторов распознавания образов (PRR), особенно связанных с повреждением молекулярных структур (DAMPs), на поверхности эндотелиальных клеток, а также индукцию воспалительных процессов и атерогенеза. Рецепторы макрофагов распознают специфические эпитопы окисленного ЛПНП и опосредуют клиренс липопротеинов и накопление внутриклеточного холестерина, тем самым способствуя образованию пенных клеток. Сигнализация через путь Toll like receptor (TLR) вовлечена в патогенез РА и атеросклероза. TLR представляют собой PRR мембранных гликопротеинов, которые распознают как PAMP, так и DAMP, и инициируют сложные пути передачи сигналов, которые опосредуют сильные воспалительные реакции. Они широко выражены во многих типах клеток, таких как эндотелиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты и сосудистые гладкомышечные клетки, которые участвуют в развитии атеросклеротического поражения. При атеросклеротическом поражении выявлена повышенная экспрессия специфических TLR, особенно TLR2 и TLR4, на поверхности эндотелиальных клеток. При атеросклерозе окисленный ЛПНП может вызывать сигнализацию TLR, опосредуя накопление макрофагов и инфильтрацию, индукцию провоспалительных цитокинов, активацию воспалительных клеток и снижение присутствия регуляторных Т-клеток в атеросклеротических поражениях.

При РА имеется патогенная экспрессия воспалительных цитокинов, включая ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, синовиальными макрофагами, и все большее число доказательств роли TLR в персистирующей прогрессирующей активации макрофагов. Продемонстрировано увеличение экспрессии различных TLR клетками в суставе при РА, а также повышенная чувствительность синовиальных фибробластов РА и синовиальных макрофагов РА к микробиальным TLR-лигандам.

Таким образом, как РА, так и атеросклероз характеризуются хроническим воспалением, накоплением макрофагов, дендритных клеток и В и Т-лимфоцитов, вызванных локальной экспрессией TLR и потенциальными эндогенными

TLR-лигандами. Высвобождение эндогенных TLR-лигандов, цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, из воспаленной синовиальной ткани может дополнительно активировать макрофаги в атеросклеротической бляшке и частично объяснить быстрое развитие и тяжесть атеросклероза при РА.

В настоящее время показано, что активация NLRP3, являющаяся важным компонентом воспалительного процесса, имеет большое участие в развитии РА. Так, у больных с активным РА повышены экспрессия гена NLRP3 и уровни каспазы-1 и ИЛ-1 [1, 2, 6, 7, 8].

## Накопление макрофагов

Макрофаги являются фундаментальными факторами в развитии и прогрессировании атеросклероза. Атеросклероз начинается с жировой полоски, которая почти полностью состоит из макрофагов, полученных из моноцитов. Макрофаги и моноциты поглощают окисленный ЛПНП, трансформируют в пенные клетки и рекрутируют на стенку сосуда дополнительные моноциты и макрофаги. Развитие атеромы продолжается по мере того, как другие воспалительные клетки проникают в интиму, а гладкие мышечные клетки пролиферируют, тем самым увеличивая размер поражения. Накопление макрофагов в месте воспаления, продуцирующих воспалительные медиаторы, служит проявлением как системного воспаления, так и атеросклероза. При активации макрофагов при РА повышается концентрация неоптерина в сыворотке. Более низкие концентрации неоптерина, обнаруженные у пациентов с РА, принимающих метатрексат, свидетельствуют о том, что этот препарат может ингибировать активацию моноцитов и макрофагов.

## Провоспалительные цитокины

Провоспалительные цитокины участвуют во всех стадиях атеросклероза и поэтому считаются ключевыми медиаторами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. От активации эндотелия и рекрутирования иммунных клеток к дифференцировке моноцитов, образования пенных клеток, разрывов бляшек и тромбоза цитокины организуют весь воспалительный процесс; как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ. Показано, что дислипидемия способствует устойчивому воспалению, поскольку определенные цитокины, а именно ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, оказывают влияние на уровни липидов, перекладывая их на атерогенный профиль. Другие цитокины, такие как ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , могут модулировать проницаемость сосудистых эндотелиальных клеток к макромолекулам и активированным эндотелиальным клеткам, высвобождающим хемокины и другие цитокины с целью привлечения иммунных клеток, особенно моноцитов и Т-лимфоцитов, в зону поражения. Продемонстрированы клеточные и окислительные механизмы передачи сигналов ИЛ-6 в сосудистой сети, включая активацию эндотелия, проницаемость сосудов, рекрутирование иммунных клеток, дисфункцию эндотелия, а также гипертрофию сосудов и фиброз.

При РА многие из местных и системных проявлений, по-видимому, возникают в результате производства различных цитокинов в воспаленной синовиальной области, в частности, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6. Ингибирование этих цитокинов биологическими агентами в настоящее время является основным терапевтическим подходом в лечении больных РА. Интересно, что по провоспалительным цитокинам, участвующим в патогенезе РА, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, независимо предсказаны последующие сердечно-сосудистые события. Сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов при РА может быть причиной ускоренного риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6, 7, 8].

## Семейный анамнез и генетические факторы

Существуют противоречивые данные о том, как семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА по сравнению с пациентами без РА. Некоторые исследования показывают, что нет никакого влияния, а другие сообщают, что история сердечно-сосудистых заболеваний со смертельным исходом у родителей имеет дополнительный эффект помимо уже увеличенного риска.

Тем не менее генетическая связь между этими двумя условиями показана. Существует множество исследований, посвященных изучению специфических полиморфизмов, и, по-видимому, вместо того чтобы отвечать за один ген, существует многократное и сложное взаимодействие между генами и окружающей средой, которое приводит к этой ассоциации. Ярким примером является человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) и родственные ему гены, которые являются основными генетическими факторами, связанными с воспалительными иммунными заболеваниями, включая РА. Пациенты с РА, которые несут две копии определенного аллеля эпитопа, общего аллеля эпитопа HLA-DRB1\*04, имеют 2-кратное увеличение смертности от ишемической болезни сердца.

Другие генетические ассоциации включают гены суперсемейства ФНО, особенно те, которые кодируют цитокины ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$ . Предполагается, что они являются факторами риска развития РА и связаны с воспалением сосудов. Было показано, что наличие специфических аллелей у пациентов с РА увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 9, 10].

## Традиционные факторы риска: курение, гипертония, диабет, гиперлипидемия, ожирение

### Артериальная гипертония (АГ)

Артериальная гипертония является общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Сегодня имеются данные о широком диапазоне распространенности гипертонии у пациентов с РА в диапазоне от 3,8% до 73%. Как и в общей популяции, артериальная гипертензия негативно влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА и является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациентов с РА и АГ выявлен 84-процентный повышенный риск инфаркта миокарда по сравнению с пациентами без АГ с РА.

Множественные факторы могут влиять на артериальное давление у пациентов с РА, включая воспаление, отсутствие физической активности и лекарства (ГК, НПВП, циклоспорин, лефлуноמיד). У пациентов с РА установлены увеличение артериальной жесткости и снижение эластичности кровеносных сосудов на ранних этапах развития основного заболевания. Несмотря на высокую распространенность АГ и связанный с ней сердечно-сосудистый риск, АГ при ревматоидном артрите недостаточно диагностируется, контролю за АГ уделяется недостаточное внимание, а лечение, как правило, является субоптимальным. Кроме того, между ревматологами и врачами терапевтической сети существует разрыв в скоординированной помощи при лечении артериальной гипертонии у пациентов с РА [10, 11].

### Инсулинорезистентность / метаболический синдром

Метаболический синдром был определен в общей популяции как наличие трех из пяти элементов, включая ожирение, повышенные уровни триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), высокое систолическое и диастолическое артериальное давление и повышенный уровень глюкозы натощак. Метаболический синдром увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза в общей популяции. Распространенность метаболического синдрома у пациентов с РА составляет около 30%.

Инсулинорезистентность является ключевым фактором для развития риска сердечно-сосудистых заболеваний при метаболическом синдроме. У больных РА резистентность к инсулину и СД 2-го типа связаны с повышением маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ и активность заболевания. Показано, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 участвуют в развитии резистентности к инсулину, а блокирование активности ФНО- $\alpha$  анти-ФНО препаратами приводит к улучшению чувствительности к инсулину. Более того, применение метотрексата ассоциировано со снижением развития метаболического синдрома, а долгосрочное применение ГК не ассоциируется с более высокой распространенностью метаболического синдрома. Однако имеет значение принимаемая доза ГК: каждое увеличение дозы пероральных ГК на 5 мг связано с повышением на 25–30 % риска развития сахарного диабета [12, 13].

### Вес тела / ожирение

Индекс массы тела (ИМТ) широко используется для определения состава тела. Люди с ожирением ( $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) имеют смертность в два-три раза выше, чем люди с нормальным весом. Ожирение независимо связано с бременем сердечно-сосудистых заболеваний, а также с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как гипертония, дислипидемия, резистентность к инсулину и т.д., связано с эндотелиальной дисфункцией и развитием атеросклероза. Как и в общей популяции, ожирение способствует сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов с РА. У пациентов с РА он независимо связан с другими факторами риска ССЗ, а также с 10-летним риском развития ССЗ. Жировая ткань является источником воспалительных факторов, в том числе ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и СРБ, которые вызывают состояние слабого воспаления, способствующее риску развития ССЗ.

Как это ни парадоксально, низкий ИМТ при РА ( $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>) также связан с высоким риском ССЗ. Возможным объяснением этого явления является ревматоидная кахексия. Хроническое воспаление при РА может вызывать изменения в составе тела — пациенты могут терять мышечную массу и накапливать лишний жир. Это затрудняет использование ИМТ в качестве маркера состава тела, потому что он не может различить пропорцию жировой ткани и мышц. Остается неясным, как лучше идентифицировать пациентов с РА, у которых непропорциональное соотношение жировой ткани и мышц. Высказано предложение снизить значение ИМТ

у пациентов с РА до  $23 \text{ кг/м}^2$  при избыточном весе и до  $28 \text{ кг/м}^2$  при ожирении соответственно. В настоящее время эти пороговые значения не использовались широко в популяционных когортах, чтобы определить, действительно ли они являются прогностическими для случаев ССЗ у пациентов с РА. Альтернативные меры, которые были предложены, включают окружность талии и отношение талии к бедрам, но до сих пор не доказана их большая информативность при оценке сопутствующей ожирению патологии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальный способ определения ожирения у пациентов с РА [1, 2, 12, 13].

### Курение

У курящих пациентов с РА отмечено более агрессивное течение заболевания с худшими клиническими исходами. При этом распространенность курения у пациентов с РА выше, чем в популяции. Хотя среди пациентов с РА влияние курения на сердечно-сосудистые заболевания менее ясно, чем у людей в общей популяции, некоторые исследования показали наличие слабой связи у пациентов с РА между курением и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Известно, что курение сигарет связано с позитивностью ревматоидного фактора, продукцией антицитруллинированных антител (АЦЦП), повышенной тяжестью заболевания и плохим ответом на лечение, которые были связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью у пациентов с РА. Показано, что «текущее курение» у больных с РА связано с повышенным риском инфаркта миокарда на 42% по сравнению с пациентами, которые «никогда не курили»; продемонстрировано 50-процентное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами с РА. Значительное число пациентов с РА продолжают курить, поэтому следует применять меры по прекращению курения не только для улучшения активности заболевания РА, но и для снижения общего риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 12, 13].

### Липиды

В общей популяции считается, что атерогенным липидным профилем является высокий уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). У пациентов с РА обычно наблюдается дислипидемия, связанная с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Однако

необходимо учитывать тот факт, что липидные изменения (более высокий ОХ, более низкий уровень ЛПНП, более высокий уровень триглицеридов) могут присутствовать и до начала РА. У пациентов с РА также отмечено повышение уровня липопротеина (а), который структурно сходен с ХС-ЛПНП и является атерогенным по природе.

Взаимосвязь липидов у пациентов с РА является более сложной. Уровень холестерина снижается при наличии активного воспаления: у пациентов с РА, которые не принимали базисные противовоспалительные препараты (DMARD) или глюкокортикоиды, отмечен более низкий уровень ХС-ЛПНП. Низкие уровни ОХ и ХС-ЛПНП наблюдались у пациентов с активным РА, в то время как частота инфаркта миокарда оставалась в 1,6 раза выше, чем у пациентов без РА. Это было определено как «парадокс липидов РА». Высокий уровень СРБ среди пациентов с РА с высоким уровнем воспаления коррелирует с более низким ОХ, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПНП, в то время как высокий уровень СРБ связан с повышенным риском развития ССЗ. Хотя точный механизм возникновения парадокса липидов остается неизвестным, генетические факторы, сниженный синтез липидов, повышенный клиренс, а также потребление холестерина в качестве основного субстрата для развития воспалительной реакции рассматриваются в качестве причин низких уровней холестерина. Также было отмечено, что на фоне терапии РА повышается уровень липидов при одновременном уменьшении воспаления. Эти изменения привлекли особое внимание во время клинических испытаний тоцилизумаба, блокатора рецепторов интерлейкина-6. Аналогичная картина изменений липидов наблюдалась и при других методах лечения РА, таких как DMARD и ингибиторы ФНО, что свидетельствует о том, что эти изменения являются не только результатом внутреннего механизма действия (ИЛ-6 блокады), но и связано с уменьшением воспаления.

Помимо количественных изменений в липидах, воспаление также влияет на структуру холестерина. Уровень воспаления может определять, какое влияние ХС-ЛПНП оказывает на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Например, ХС-ЛПНП оказывал больше влияния на риск сердечно-сосудистых заболеваний, когда СОЭ составляла более 30 мм/час. Кроме того, воспаление также влияет на антиоксидантную способность ЛПНП. ХС-ЛПНП в нормальных условиях ответственен за ингибирование окисления ХС-ЛПНП и оттока холестерина

из стенок сосудов. При воспалении ХС-ЛПНП изменяется, теряя свои позитивные способности. У пациентов с РА также снижается уровень ХС-ЛПНП, что приводит к высокому атерогенному индексу. Лечение РА улучшает функцию ХС-ЛПНП вследствие уменьшения воспаления, что подчеркивает важность контроля активности заболевания РА для улучшения липидных профилей и снижения общего риска ССЗ.

Особым аспектом лечения больных РА является применение статинов, которые, помимо улучшения липидного профиля и снижения атеросклеротической нагрузки, обладают противовоспалительными свойствами, способствующими еще большему снижению риска ССЗ. К сожалению, у больных РА статины назначаются в 2 раза реже, чем у пациентов без РА, применяемые дозы существенно ниже, а пациенты в 2 раза чаще и быстрее прекращают прием препаратов, хотя была продемонстрирована не только эффективность статинов у больных РА, но и безопасность их применения. У больных РА рекомендовано применение статинов по тем же показаниям и в тех же дозах, как для лиц в общей популяции [1, 2, 12, 13].

### Недостаточная физическая активность

Недостаточная физическая активность связана с более высоким риском инфаркта миокарда в общей популяции. У пациентов с РА физическая активность существенно снижена: частично это связано с болью и усталостью, с отсутствием мотивации и отсутствием понимания пациентом негативного влияния низкой физической активности.

Первые исследования свидетельствуют, что после поправки на возраст, вес, пол, статус курения и активность заболевания физически активные пациенты с РА имели значительно более низкое систолическое артериальное давление, уровни холестерина, ХС-ЛПНП, гомоцистеина, аполипопротеина В, фактора фон Виллебранда и плазминогена I типа. Видимо, профиль риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА может быть улучшен путем повышения физической активности. Применение программ физических упражнений среди пациентов с РА продемонстрировало, что физические упражнения улучшают аэробную и мышечную силу у этих пациентов. Показано и значительное улучшение параметров функции эндотелия у пациентов на фоне физических упражнений. По-видимому, физические упражнения могут снизить риск сердечно-сосудис-

тых заболеваний, влияя на эндотелиальную дисфункцию, хотя длительный эффект от физических упражнений на этот параметр требует дальнейшей оценки. Другие исследования показывают, что физические упражнения могут снижать уровни СРБ, оказывают антиатерогенное действие, что дополнительно уточняет влияние физических упражнений на риск сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15].

Помимо развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом и влияющих на продолжительность жизни пациентов с РА, необходимо учитывать и развитие других вариантов поражения сердечно-сосудистой системы в рамках ревматоидного артрита.

## Сердечно-сосудистые проявления, осложнения ревматоидного артрита

### Перикардит

Перикардит является одним из наиболее распространенных сердечных проявлений при РА. Хотя частота перикардита, по данным эхокардиографических или посмертных исследований, составляет 30–50 %, клинически это наблюдается менее чем у 10 % пациентов с тяжелой формой РА. Перикардит чаще всего встречается у пациентов мужского пола с активным РА и другими внесуставными проявлениями. Диагноз обычно устанавливается по эхокардиографии. Лечение легкой формы — НПВП, а ГК назначаются при средней и тяжелой формах. В тяжелых случаях, связанных с тампонадой сердца, гемодинамически значимым выпотом перикарда или констриктивным перикардитом, может потребоваться хирургическое лечение, которое может включать перикардиоцентез, перикардиэктомию или перикардиотомию.

### Миокардит

Миокардит редко встречается при РА и обычно связан с высокой активностью заболевания и другими внесуставными проявлениями РА. Фракция выброса левого желудочка может быть оценена с помощью эхокардиографии, и редко может потребоваться биопсия желудочка. Магнитно-резонансная томография сердца является полезной неинвазивной альтернативой биопсии для диагностики миокардита. Глюкокортикоиды являются предпочтительным лечением.

Иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн и циклофосфамид, могут применяться у пациентов, которые не реагируют на ГК. Использование анти-ФНО агентов является спорным, так как они могут увеличить смертность при использовании у больных с тяжелой сердечной недостаточностью.

### Хроническая сердечная недостаточность

Существует повышенная частота застойной сердечной недостаточности (ЗСН) у пациентов с РА по сравнению с общей популяцией. Воспалительный процесс как таковой и длительное сохранение активности заболевания играют важную роль в развитии ХСН у пациентов с РА. Диагностика и лечение ХСН при РА аналогичны таковым у пациентов без РА.

### Кардиомиопатия и выпот в перикарде

Пациенты с РА имеют более высокий риск развития выпота в перикарде по сравнению с контролем. Хотя выпот в перикарде является частым сердечным осложнением РА, в большинстве случаев он является легким и бессимптомным. Кроме того, обнаружено, что систолическая функция миокарда левого желудочка снижается у пациентов с активным процессом, а повышенная частота застойной сердечной недостаточности у пациентов с РА является основной причиной смертности, отдельной от таковой при ишемической болезни сердца.

### Инфаркт миокарда

В настоящее время показано повышение риска инфаркта миокарда (ИМ) у больных РА. У пациентов с РА высока частота безболевого форм ишемии, что требует использования современных диагностических методов.

Пациенты с РА имеют повышенный риск инфаркта миокарда после серьезных хирургических вмешательств в течение 3 месяцев. У пациентов с РА и с острым коронарным синдромом повышена смертность как в течение 7 суток, так и в течение 30 суток по сравнению с пациентами с ОКС, но без РА.

### Аритмии

Аритмии также чаще наблюдаются у пациентов с РА, особенно повышен риск развития фибрилляции предсердий. Даже после поправки на инфаркт миокарда у пациентов с РА риск внезапной сердечной смерти в два раза выше по сравнению с общей популяцией. Также имеются данные о нарушениях интервала

QT и дисфункции сердечно-сосудистой вегетативной нервной системы, наблюдаемой у пациентов с РА чаще, чем в общей популяции.

### **Поражение клапанов**

Наличие хронического воспаления у пациентов с РА повышает риск развития клапанных поражений более чем в десять раз по сравнению с общей популяцией. Утолщение створок клапана связано с четырехкратным повышенным риском, и другие патологии клапана (стеноз, недостаточность или пролапс) также более распространены у пациентов с РА.

### **Инсульт**

У пациентов с РА в 2 раза повышен риск ишемического инсульта. Этот риск значительно выше у молодых людей (молоче 50 лет) с РА. Отмечено, что у пациентов с РА повышен риск рецидивов ишемических инсультов до 47% и преходящих ишемических приступов до 41%, независимо от других факторов.

### **Поражение периферических сосудов**

Поражение периферических сосудов чаще встречается у пациентов с РА, чем среди населения в целом. Отмечено повышение поражения периферических артерий у пациентов с тяжелыми внесуставными признаками РА. У пациентов с РА частота развития венозной тромбоэмболии в 2 раза выше.

### **Другие сердечные осложнения**

Одним из редких проявлений амилоида А, связанного с системным РА, является амилоидоз сердца. Золотой стандарт диагностики — биопсия миокарда, но она инвазивна, поэтому все чаще используются другие методы, такие как магнитно-резонансная томография сердца. Прогноз обычно плохой из-за тяжелой и прогрессирующей сердечной недостаточности. Цитотоксические препараты и DMARD могут временно улучшить функцию сердца, но прогрессирующая недостаточность органов возникает, несмотря на агрессивное лечение.

Неинфекционный или аутоиммунный эндокардит является редким, но тяжелым осложнением РА, которое может привести к эмболии или дисфункции клапанов и потребовать замены клапана. Ишемия миокарда, связанная с васкулитом, также может возникать у пациентов с РА в дополнение к атеросклеротическому поражению коронарных артерий [1, 2].

## Влияние методов лечения ревматоидного артрита на риск сердечно-сосудистых заболеваний

Лечение РА является многофакторным и обычно следует поэтапному подходу в зависимости от фазы заболевания и реакции на лечение. Первоначальное лечение фокусируется на контроле заболевания с помощью обычных модифицирующих заболевание противоревматических препаратов (DMARD) в качестве монотерапии. Если болезнь не контролируется, сохраняется активность, то требуется увеличение дозы с потенциальным добавлением биологических или других лекарств. Биологические препараты подразделяются на ингибиторы ФНО (анти-ФНО), ингибиторы некоторых других цитокинов, путей передачи сигнала или клетки. Новый препарат тофацитиниб включает новый тип фармакологического класса, называемый пероральными низкомолекулярными ингибиторами.

Каждый отдельный класс фармакологических агентов по-разному влияет на сердечно-сосудистый риск. Некоторые способны повышать риск, а другие, по-видимому, снижают риск до уровней, сопоставимых с популяциями, не относящимися к РА. Биологические препараты связаны с лучшими исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Так, прогрессирование атеросклероза у пациентов с РА, у которых достигнута ремиссия, и у пациентов без РА было сопоставимым.

### Нестероидные противовоспалительные препараты

Связь между нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и риском сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается на протяжении многих лет. Результаты и выводы различных исследований и метаанализов бывают порой диаметрально противоположными. Связано это с большой неоднородностью выборки пациентов, участвующих в анализе, с различными заболеваниями, по поводу которых пациенты принимают НПВП, с наличием различных коморбидных состояний, разным исходным сердечно-сосудистым риском, разной выраженностью воспаления и неодинаковой эффективностью противовоспалительной терапии и т.д. У пациентов с РА не выявлено повышения риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) на применения НПВП.

Ответы на многие вопросы, связанные с приемом НПВП и сердечно-сосудистым риском, возможно получить лишь при организации и проведении специальных клинических исследований, что в настоящее время представляется маловероятным.

### Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды (ГК) часто назначают пациентам с РА при обострении заболевания с высокой активностью в качестве промежуточного этапа между болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (DMARD). Данные о риске сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА по всем типам сердечных событий, включая ОИМ, принимающих ГК, также неоднозначны.

На основании различных обсервационных исследований можно говорить, что даже низкие дозы (5–10 мг) преднизолона в день могут нести дополнительный риск. Не исключена связь между ГК и смертностью от любых причин, которая зависит от дозы, с порогом, начинающимся с 8 мг/сутки преднизолона. Но при этом очень сложно выделить вклад ГК и вклад высокой активности заболевания, во многом определяющей различные негативные аспекты воздействия на организм пациента, и по поводу которой пациенты вынуждены применять ГК.

### Модифицирующие заболевание противоревматические препараты

Наиболее распространенным и наиболее важным DMARD является метотрексат. Также применяются сульфасалазин, гидроксихлорохин, лефлуномид и циклоспорин. Метотрексат, по-видимому, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний при РА. Имеются сообщения о влиянии метотрексата на холестерин и свободные радикалы, о блокировании эффектов проатеросклеротических цитокинов (ИЛ-11, ИЛ-6 и ФНО-α), что приводит к улучшению эндотелиальной функции и гомеостаза сосудов.

Сульфасалазин рекомендуется в качестве монотерапии у пациентов, которые не могут получать метотрексат, и в качестве комбинированной терапии с метотрексатом. Исследования на пациентах с ишемической болезнью сердца и анкилозирующим спондилитом указывают на положительный эффект в отношении сердечно-сосудистого риска. Потенциальным механизмом действия сульфасалазина является ингибирование функции тромбоцитов.

Гидроксихлорохин используется в сочетании с другими DMARD. Положительный эффект препарата связан с улучшением метаболического профиля и снижением заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В некоторых исследованиях прослежена связь лефлуномида и циклоспорина с гипертонией, хотя циклоспорин защищает от развития атеросклероза. Фактический профиль сердечно-сосудистого риска этих препаратов все еще остается неопределенным.

### **Ингибиторы фактора некроза опухоли (анти-ФНО)**

Эти биопрепараты действуют как рецепторы (этанерцепт) или как антитела против ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб). Ингибирование действия ФНО приводит к уменьшению воспаления, что должно снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Было установлено, что риск инфаркта миокарда у пациентов, получающих препараты против ФНО, по сравнению с пациентами, не получающими такого лечения, снижается, даже по сравнению с обычными DMARD.

### **Другие биопрепараты**

Эти препараты имеют различные механизмы действия, которые включают анти-CD28-терапию (абатацепт), анти-В-клеточную терапию (ритуксимаб), анти-ИЛ-6 (тоцилизумаб) и анти-ИЛ-1 терапию (анакинра). У пациентов, получающих такую терапию, отмечено снижение сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, которые либо не получают биопрепараты, либо прекратили прием соответствующего препарата.

Были высказаны некоторые опасения в отношении тоцилизумаба, потому что на фоне терапии отмечено повышение уровня липидов в сыворотке. Однако было продемонстрировано уменьшение сердечно-сосудистого риска по сравнению с другими биологическими препаратами. Считается, что позитивную роль играет способность этого препарата регулировать уровни хемерина и адипонектина в сыворотке у пациентов с РА. Они классифицируются как адипокины, медиаторы, которые синтезируются в жировой ткани и вовлечены в патофизиологию воспаления, инсулинорезистентности и даже атерогенеза.

### Тофацитиниб

Тофацитиниб — новое лекарственное средство, синтетическая пероральная малая молекула. Хотя у пациентов с РА, которым назначают этот препарат, уровень холестерина повышается, но индекс атерогенности не изменяется. В объединенном анализе нескольких исследований частота сердечно-сосудистых событий была низкой, сравнимой с плацебо и метотрексатом [1, 2, 16, 17, 18, 19].

## Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

### Оценка риска

Оценка сердечно-сосудистого риска является сложной из-за различных факторов. Чтобы уменьшить сложность расчета риска в клинической практике, были разработаны несколько инструментов оценки риска, которые могут рассчитать общий риск ССЗ для населения в целом. Одним из таких инструментов является SCORE, который оценивает 10-летний риск смертельного исхода сердечно-сосудистых заболеваний. Другие включают оценку Фреймингема, QRISK1 и QRISK2 и PROCAM, которые также рассчитывают 10-летний риск сердечно-сосудистых событий.

За исключением QRISK2, ни один из инструментов не учитывает наличие РА, и все они недооценивают риск сердечно-сосудистых заболеваний у этой когорты пациентов. Поскольку ревматоидный артрит повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других факторов, то у пациентов с РА рекомендуется при использовании SCORE применять коэффициент умножения 1,5 [20].

В связи с тем, что риск зависит от активности заболевания, рекомендуется проводить оценку риска ССЗ каждые пять лет, а также после серьезных изменений в противоревматической терапии.

### Общие профилактические меры

При РА риск сердечно-сосудистых заболеваний выше, но при этом нет достаточных доказательств для разработки надежных рекомендаций, специфичных для пациентов с РА, поэтому рекомендуется следовать национальным

рекомендациям по управлению риском сердечно-сосудистых заболеваний с использованием антигипертензивных средств и статинов, как в общей популяции. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина связаны со снижением частоты инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией с РА, возможно, вследствие как противовоспалительного, так и антигипертензивного действия.

В настоящее время имеются данные, что статины у пациентов с РА могут оказывать противовоспалительное действие, а также снижать уровень липидов, при этом розувастатин и аторвастатин снижают активность заболевания больше, чем симвастатин. Принимая во внимание, что некоторые специфические препараты РА также влияют на липидный профиль пациентов, рекомендуется, чтобы скрининг липидов проводился у всех пациентов с РА, как только они достигли низкой активности болезни.

Курение связано не только с риском сердечно-сосудистых заболеваний, но также с прогрессированием заболевания РА и снижением эффективности препарата.

Упражнения также полезны для пациентов с РА. К сожалению, при РА клиническая применимость рекомендаций по физической активности может быть ограничена.

Влияние выбора терапевтического препарата для лечения ревматоидного артрита на риск сердечно-сосудистых заболеваний: для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний антиревматические препараты были нацелены на оптимальный контроль активности заболевания, ГК должны быть сведены к минимуму, а НПВП следует назначать с той же осторожностью, что и при назначении в общей популяции [1, 2, 20].

## В качестве заключения

Увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА является многофакторной и актуальной проблемой. Пациенты с РА имеют более высокий риск ССЗ и субоптимальный контроль за традиционными и специфическими, связанными с самим заболеванием, факторами риска ССЗ.

С позиций лечения РА рекомендовано лечение до цели (концепция T2T), снижение уровня глюкокортикоидов и тщательное рассмотрение лекарств, влияющих на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя до сих пор существуют противоречивые сообщения о влиянии различных противоревматических препаратов на риск сердечно-сосудистых заболеваний, тем не менее целью лечения должно быть максимальное снижение активности РА, поскольку это, по-видимому, оказывает положительное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки индивидуального риска ССЗ рекомендации EULAR предлагают всестороннюю индивидуальную оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний с расчетом риска не реже одного раза в пять лет или чаще при серьезных изменениях в терапии.

В дополнение к контролю активности заболевания РА обязательным является контроль за традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: прекращение курения, контроль уровня артериального давления, контроль уровня липидов и соответствующая терапия статинами. Для решения существующих задач необходимо реализовывать междисциплинарный подход, когда практикующие врачи, ревматологи и кардиологи могут работать вместе для улучшения сердечно-сосудистых исходов и снижения смертности среди пациентов с РА. Ревматологи должны консультировать пациентов по поводу изменений образа жизни и физической активности как минимум раз в год и регулярно общаться с терапевтами, кардиологами относительно риска сердечно-сосудистых заболеваний. До тех пор, пока не будет проведено дальнейшее исследование о том, требуют ли пациенты с РА более специфического подхода к контролю за риском сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендуется следовать национальным рекомендациям в отношении населения в целом [20].

## Литература

1. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2019;57(1):27–36. doi:10.5114/reum.2019.83236. Epub 2019 Feb 28. Review.PMID: 30858628
2. Aprajita Jagpal, Iris Navarro-Millán. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment//*BMC Rheumatol*. 2018;2:10.
3. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(10):1510–1518. doi:10.1002/acr.23171
4. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1301–1308. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204715
5. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PL. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):998–1003. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204531
6. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121(10 Suppl 1):S21–S31. doi:10.1016/j.amjmed.2008.06.014
7. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40.
8. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1797–1804. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203617

9. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Mortality following new-onset rheumatoid arthritis: has modern rheumatology had an impact? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):85–91. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212131
10. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi:10.1371/journal.pone.0117952
11. Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Yalcin CE, Covic A [et al.]. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertens Res*. 2016;39(8):567–573. doi: 10.1038/hr.2016.35
12. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, Khoramdad M, Izadi N, Almasi-Hashiani A [et al.]. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0170361. doi:10.1371/journal.pone.0170361
13. Boo S, Oh H, Froelicher ES, Suh CH. Knowledge and perception of cardiovascular disease risk among patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176291. doi:10.1371/journal.pone.0176291
14. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA [et al.]. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653–e699. doi:10.1161/CIR.0000000000000461
15. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van PLCM R, Popa CD. Low disease activity (DAS28 $\leq$ 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1693–9. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210997
16. Ursini F, Leporini C, Bene F, D'Angelo S, Mauro D, Russo E [et al.]. Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):5346. doi:10.1038/s41598-017-05759-2

17. O'Neill F, Charakida M, Topham E, McLoughlin E, Patel N, Sutill E [et al.]. Anti-inflammatory treatment improves high-density lipoprotein function in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2017;103(10):766–773. doi:10.1136/heartjnl-2015-308953
18. Roubille C, Richer V, Starnino T [et al.]. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480–489.
19. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK [et al.]. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37:1723–1732.
20. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S [et al.]. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17–28.

# 4

## Старение артериальной стенки

И. Д. Стражеско, Я. А. Орлова



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Авторы

Отдел возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М. В. Ломоносова

### Стражеско Ирина Дмитриевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

### Орлова Яна Артуровна

доктор медицинских наук, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М. В. Ломоносова, заведующий кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова

## Содержание

Резюме.....	121
Основные инструментальные методы оценки возраст-ассоциированных изменений артерий .....	130
Связь ФР ССЗ с параметрами, характеризующими состояние артериальной стенки.....	132
Длина теломер, активность теломеразы и состояние артериальной стенки.....	148
Литература.....	155

## Резюме

Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки создают ферментативно и метаболически благоприятную среду для развития сердечно-сосудистых заболеваний и имеют важное прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Возраст-ассоциированные изменения крупных артерий представлены, в первую очередь, повышением жесткости и утолщением стенок артерий. Скорость распространения пульсовой волны, важнейший показатель жесткости артерий, и толщина комплекса интима-медиа имеют независимое прогностическое значение для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Понимание сути процессов, лежащих в основе старения артерий, может открыть новые возможности для более эффективных профилактических усилий.

### Ключевые слова:

возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки, скорость пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, артериосклероз.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире [1]. Ежегодно от ССЗ умирает более 17 млн человек, что составляет 31,5% всех смертей на планете [2]. В России ССЗ также остаются основной причиной смерти, в 2014 г. они послужили причиной смерти в 44,9% случаев у мужчин, в 55,4% случаев у женщин [3]. Эффективность профилактики ССЗ связана с точным выявлением лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Научный базис для определения факторов риска ССЗ существенно обогатился за последние годы. На основании данных проспективных исследований, таких как Фремингемское, были выделены ключевые факторы риска (ФР) развития ССЗ, что послужило основанием для разработки популяционных стратегий предупреждения ССЗ, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС). Одним из важнейших ФР ССЗ признан возраст. Тем не менее основные усилия исследователей направлены на так называемые «модифицируемые» ФР, такие как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, курение и т.д., в то время как возраст рассматривается как «немодифицируемый», а значит, не поддаю-

щийся предупреждению и лечению ФР. До последнего времени было принято считать, что его роль в развитии ССЗ связана в первую очередь с более длительным воздействием других известных кардиоваскулярных ФР, а специфическое влияние старения как такового понималось недостаточно глубоко. На самом деле возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки создают ферментативно и метаболически благоприятную среду для развития ССЗ и имеют важное прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Понимание сути процессов, лежащих в основе старения артерий, может открыть новые возможности для более эффективных профилактических усилий.

Сосудистая стенка состоит из трех сложно устроенных слоев: интимы, меди и адвентиции. Внутренняя часть интимы представлена монослоем специализированных эндотелиальных клеток, за которыми следуют субэндотелиальное пространство и базальная мембрана. Гладкомышечные клетки (ГМК) меди окружены соединительнотканым матриксом, состоящим в основном из эластина и коллагена. Наружную оболочку сосудов — адвентицию — составляют волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов, питающих саму сосудистую стенку, и нервные волокна. С возрастом каждый из этих слоев претерпевает сложные изменения, приводящие к двум основным последствиям: утолщению стенки и повышению ее жесткости [4].

### Старение эндотелия

Благополучие артерий в наибольшей степени зависит от состояния эндотелия. Он контролирует практически все процессы, протекающие в артериях, и в наибольшей степени страдает с возрастом. Эндотелий выполняет следующие важнейшие функции:

1. Является антикоагулянтным барьером между кровотоком и сосудистой стенкой
2. Регулирует избирательную миграцию клеток из кровотока и обратно
3. Регулирует кровоток, влияя на процессы сокращения/расслабления ГМК
4. Участвует в ангиогенезе и тканевом ремоделировании.

Эндотелиальные клетки благодаря множеству рецепторов воспринимают механические сигналы, такие как давление крови и скорость кровотока, химические сигналы, например, напряжение кислорода, уровни гормонов, медиаторов,

метаболитов, изменения внутренней среды организма, например, температуры. В ответ на эти сигналы эндотелиальные клетки секретируют цитокины и хемокины, факторы роста и другие вещества, которые регулируют структуру и функцию артерий. Основными признаками старения эндотелия следует считать развитие его дисфункции и повышение проницаемости. Кроме того, отмечается появление большого количества клеток с полиплоидными ядрами, нарушение в организации и единстве цитоскелета, выработка биомаркера старения  $\beta$ -галактозидазы, экспрессия ингибиторов клеточного цикла.

Возрастает продукция ингибитора активатора плазминогена-I, что способствует тромбообразованию. Увеличивается выработка сосудосуживающих факторов роста, таких как ангиотензин II (АТII) и эндотелин, при падении секреции сосудорасширяющих (оксида азота (NO), простациклина). NO играет ключевую роль в поддержании здоровья эндотелия, обеспечивая поддержание эластичности артерий, стимулируя процессы расширения и расслабления сосудов, препятствуя адгезии тромбоцитов и лейкоцитов. Эта молекула сдерживает разрастание гладкомышечных клеток и тем самым препятствует утолщению стенки артерии. Без должного количества биодоступного NO эндотелиальные клетки не могут функционировать нормально. Большинство исследователей считают, что именно уменьшение NO в эндотелии является одним из ранних признаков старения сосудов и лежит в основе развития атеросклероза и АГ. Основными причинами уменьшения биодоступности NO следует считать действие активных форм кислорода (АФК) и накопление в эндотелии конечных продуктов гликирования (КПГ). Для синтеза NO необходима аминокислота L-аргинин и фермент NO синтаза (NOS). В норме в эндотелиальных клетках имеется достаточное количество L-аргинина и NOS. Но с возрастом количество NOS уменьшается. К тому же образуется модифицированная аминокислота — асимметричный диметиларгинин (ADMA), которая блокирует продукцию оксида азота из L-аргинина. Но даже в случае образования достаточного количества NO он может быть инактивирован АФК, образуясь при активном участии АТII.

С возрастом в утолщенной интиме под влиянием повышенной симпатической активности и ряда гемодинамических факторов, таких как сдвиг напряжения, отмечается усиление экспрессии АТII. АТ II уменьшает продукцию NO, увеличивает продукцию свободных радикалов и стимулирует воспаление сосудов,

вызывает их спазм и повышение артериального давления (АД). В основном повреждающее действие АТ II проявляется в его тесном сотрудничестве с ферментом NADPH-оксидазой, основным источником свободных радикалов в сосудах. После активации АТII NADPH-оксидаза вызывает продукцию свободного радикала супероксида. Супероксид, соединяясь с NO, образует еще более разрушительный свободный радикал пероксинитрит. Пероксинитрит, связываясь с нитритами и белками, разрушает их. Эта цепь событий крадет биодоступный NO из эндотелиальных клеток, делая их более уязвимыми к повреждению.

Значимую роль в нарушении функции эндотелия играют и КПП, накопление которых происходит с возрастом. Гликирование или присоединение глюкозы к белку — основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем. На фоне сахарного диабета (СД) гликирование белков усиливается, что связано с повышением уровня глюкозы и производных сахаридов как в плазме крови, так и в поврежденных сосудах. Наиболее ранним продуктом присоединения глюкозы к белку является Не-фруктозил-лизин, при медленной деградации которого образуются КПП. Эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы, к которым присоединяются КПП, и запускается процесс экспрессии молекул адгезии и трансмиграции воспалительных клеток, агрегации тромбоцитов, повышения проницаемости эндотелия и, что наиболее важно, уменьшения биодоступности NO.

В норме повреждение эндотелия в результате хронического вялотекущего воспаления (ХВВ) и окислительного стресса (ОС) должно сопровождаться его восстановлением. Эта функция лежит в основном на эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПК). Именно они обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов за счет эндогенного механизма регенерации. Эндотелиальные клетки происходят из клеток-предшественников, гемангиобластов, которые дают начало как гемопоэтическим, так и эндотелиальным клеткам [5]. Раньше предполагалось, что эндотелий обладает невысоким потенциалом самообновления, но в последние два десятилетия эта концепция существенно пошатнулась. Сейчас считается, что эндотелий постоянно самообновляется, особенно активно в ответ на стресс. Впервые о ЭПК заговорили в 1963 году, когда в ходе экспериментов на свиньях обнаружили, что имплантированный в грудную артерию протез был покрыт клетками, морфологически напоминавшими эндотелиальные, но

лишенными тромбогенных свойств. В серии последующих работ было показано, что ЭПК представлены несколькими фенотипически различными субпопуляциями, у которых был единый источник — костный мозг и общие свойства — способность дифференцироваться в эндотелиоциты и участвовать в ангиогенезе. Мобилизация ЭПК происходит в ответ на гипоксию и повреждение тканей в результате выработки цитокинов и хемоаттрактантов, стимулирующих ангиогенез и репарацию эндотелия [6]. Но если в условиях острого повреждения количество ЭПК растет, то при хронических дегенеративных состояниях, каковым и является старение, количество этих клеток снижается. Нехватка ЭПК при хронических воспалительных заболеваниях является одной из причин того, что репаративные процессы протекают неполноценно, еще более усугубляя ход болезни. Снижение количества ЭПК связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПК медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов.

### Старение меди

Старение меди характеризуется структурными и функциональными нарушениями матричных белков — эластина и коллагена, отложением кальция, миграцией ГМК из меди в интиму. С возрастом под влиянием механической «усталости» и ферментативных процессов происходят истончение и фрагментация эластина. Ведущую роль в этих процессах играют матричные металлопротеиназы (ММП) и высокая активность трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-β). С другой стороны, в ГМК усиливается продукция коллагена. Этот процесс стимулируется АТII, разрушительное действие которого не ограничивается интимой, но играет большую роль в возраст-ассоциированных изменениях меди. Свободные радикалы, образование которых обеспечивается NADPH-оксидазой под влиянием АТII, вызывают повреждение клеточных мембран и ДНК не только в эндотелиальных клетках, но и в ГМК, приводя в итоге к нарушению функционирования клеток и, в конечном счете, к их смерти. Гибель части ГМК меди приводит к гипертрофии и нарушению функции оставшихся. С возрастом ГМК начинают производить избыточное количество белков и других матричных веществ, приводящих к нарушению баланса эластина и коллагена в меди. По мере увеличения количества молекул коллагена происходит их соединение с молекулами глюкозы с образованием поперечных связей, представленных КПП, что существенно повышает его ригидность и нарушает нормальные

процессы его превращения. В результате коллаген становится жестче. Процессу гликирования может подвергнуться и эластин. ММП-2, активируемая АТII, участвует не только в разрушении эластина, но и ключевых составляющих базальной мембраны, приводя к повышению ее проницаемости. Взаимодействие АТII с ММП-2 привлекает ГМК к миграции из меди в интиму. Перемещаясь в интиму, ГМК размножаются, вырабатывают коллаген и другие вещества. В ответ на это эндотелиальные клетки сигнализируют клеткам крови о повреждении, и те начинают приклеиваться к стенке сосуда. Результатом этого становится утолщение интимы-меди, что способствует повышению жесткости и создает благоприятные условия для развития атеросклероза.

Важнейшим аспектом возрастных изменений сосудистой стенки является ее кальцинирование. Следует отметить, что кальцификация может независимо затрагивать как интиму, так и медию сосуда. В ходе ряда исследований было установлено, что существует четкая обратная зависимость между степенью кальцинирования сосудов и уровнем минерализации костей. Это явление получило название кальцификационного парадокса. И хотя до настоящего времени понимание этого вопроса остается неполным, некоторые факты уже известны. Так, обнаружены белки, влияющие как на процессы резорбции кости, так и на состояние сосудов. Одним из ключевых участников парадокса кальцификации считается остеопротегерин. Роль кальцификационного парадокса в развитии старения сосудов была подчеркнута и в исследовании, посвященном изучению гена *Klotho*. Наблюдения за мышами с мутациями этого гена показали, что у животных развивается синдром, напоминающий синдром старения у людей: уменьшение продолжительности жизни, бесплодие, атрофия кожи, эмфизема, атеросклероз с выраженной кальцификацией меди и сопутствующим этому остеопорозом. Считается, что вариант гена *Klotho*, названный *KL-VS*, является независимым фактором риска развития субклинического коронарного атеросклероза [7] и связан с уменьшением продолжительности жизни у гомозиготных носителей.

Основным механизмом медиакальциноза считается фенотипическая трансформация ГМК и эндотелиальных клеток. ГМК в условиях гиперфосфатемии могут превращаться в остеобласт-подобные клетки, экспрессирующие маркеры остеогенеза. Свой вклад в кальцинирование вносят и расположенные суб-

эндотелиально стволовые прогениторные клетки — перициты. У пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией была отмечена способность и эндотелиальных клеток за счет молекулярной и фенотипической перестройки становиться мезенхимальными клетками, остеобластами и хондроцитами, результатом чего становилась кальцификация сосудов [8].

### Старение адвентиции

Адвентиция представляет собой слабо организованный наружный слой стенки сосуда, состоящий из фибробластов, соединительной ткани и периваскулярных нервов. Исследования последних лет показывают, что адвентиция является нишей стволовых клеток и клеток-предшественников в стенке артерии и реагирует на ее повреждение. За счет *vasa vasorum*, которые обеспечивают ворота для миграции макрофагов и лейкоцитов в интиму, она участвует в воспалительном ответе. Кроме того, адвентиция соприкасается с окружающей сосуд тканью и активно участвует в обмене сигналами и клетками между ними [9]. Адвентициальный слой не только поддерживает артериальную стенку в ответ на повышение артериального давления, но также участвует в образовании неоинтимы и дестабилизации атероматозных бляшек. С возрастом происходит нарушение функции *vasa vasorum*, иннервации сосуда, повышение уровня цитокинов в периваскулярной жировой ткани.

### Артериосклероз и атеросклероз — два возраст-ассоциированных процесса в артериальной стенке

В результате описанных выше изменений в артериальной стенке с возрастом развиваются два ключевых процесса: повышение жесткости артериальной стенки и ее утолщение.

Повышение жесткости артерий эластического типа, получившее название артериосклероза, считается самым главным признаком старения сосудов. Свой вклад в этот процесс вносят все описанные ранее патологические процессы: отложение кальция в стенке сосуда, увеличение количества коллагена с образованием прочных перемычек между его волокнами, фрагментация и уменьшение содержания эластина, эндотелиальная дисфункция (ЭД). Повышение жесткости артерий является кульминацией сложных взаимодействий и нарушений и приводит к серьезным гемодинамическим последствиям. Результатом

уплотнения крупных артерий эластического типа является увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) и соответственно более раннее (в поздней систоле, а не в ранней диастоле) возвращение отраженной волны обратно к восходящей аорте. В результате систолическое давление в аорте растет, диастолическое падает, пульсирующий, а неоднородный кровоток сдвигается дальше к мелким артериям. Это приводит к повышению постнагрузки для левого желудочка с последующей его гипертрофией, ухудшению условий коронарной перфузии, дегенерации мелких артерий, особенно в почках и мозге (мелкие артерии этих органов в наибольшей степени расширены по сравнению с другими органами и поэтому неравномерные пульсации передаются к их капиллярам сильнее). Результатом этого, наряду с ухудшением работы сердца, становятся когнитивные нарушения и снижение почечной функции [10].

Диффузное утолщение интимы и медики происходит за счет накопления в них белков экстрацеллюлярного матрикса, коллагена, гликизаминогликанов, миграции ГМК, усиления экспрессии молекул адгезии и, как следствие этого, усиления адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности. Толщина стенки артерий увеличивается линейно с возрастом даже у субъектов, у которых не развиваются атеросклеротические бляшки (АСБ), поэтому считается, что увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) может рассматриваться как физиологическое ремоделирование, сопровождающее старение, маркером связанного с возрастом воспаления, а не атеросклероза как такового. Вопрос о том, является ли появление АСБ проявлением старения артерий или болезнью на фоне генетической предрасположенности и длительного воздействия ФР, до сих пор окончательно не решен.

Хотя артериосклероз и атеросклероз имеют общие черты (ферментативные, метаболические, воспалительные и клеточные изменения), общие ФР, общие последствия (сердечная недостаточность, мозговой инсульт), часто сосуществуют и ускоряют друг друга, они являются разными процессами [11]. Основное отличие заключается в том, что артериосклероз развивается в медики крупных артерий эластического типа, атеросклероз представляет собой накопление липидов, воспалительных клеток и кальция в интима. Более детальное описание различий этих процессов представлено в таблице [10].

Субклинические изменения артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ встречаются достаточно часто, особенно в старшей возрастной группе. Начинаются же они уже в молодом возрасте. Результаты Guimaraes/Vizela Study [12], которое проводилось в Северной Португалии с 2010 г., показали, что распространенность раннего сосудистого старения (повышение СГВ в возрасте моложе 40 лет) составила 12,5%, у 26,1% людей до 30 лет значение СГВ превышало 97,5 процентиль средних значений для этой возрастной группы. Португалия при этом относится к странам с низким риском развития ССЗ.

### Раннее сосудистое старение

Важно, что повышение жесткости артерий, утолщение их стенки, эндотелиальная дисфункция у разных людей происходят с разной скоростью, определяя индивидуальный для каждого человека профиль старения, который может оцениваться как благоприятный или неблагоприятный. Традиционные кардиоваскулярные ФР (АГ, дислипидемия, диабет, курение), взаимодействуя с возрастными изменениями, модулируют их и активируют образование АСБ. Таким образом, атеросклероз, развивающийся в молодом возрасте, может быть результатом не только воздействия традиционных ФР, но и раннего сосудистого старения. Концепция раннего сосудистого старения (так называемого Early Vascular Aging — EVA синдрома) была разработана совсем недавно [13]. Ее авторы считают, что КВР зависит не только от влияния известных ФР, но и от программы, заложенной во внутриутробном периоде. Структура и функция сосудов программируются определенным образом во время ранних периодов жизни. Так, замедленное развитие плода связано с уменьшением плотности капиллярной сети, развитием ЭД, меньшим диаметром артерий. Одна из гипотез связывает раннее сосудистое старение с ранним биологическим старением в целом под влиянием неблагоприятных условий. Это предположение подтверждается тем, что артериальная жесткость является предиктором не только сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности, но и общей смертности [14].

**Таблица 1.** Различия артериосклероза и атеросклероза

	Артериосклероз	Атеросклероз
Основная локализация	Аорта	Коронарные артерии Каротидные артерии
Гистологическая локализация	Медиа	Интима
Просвет сосуда	Расширен	Сужен
Распространение	Диффузное	Локальное
Факторы риска	Возраст и АД	Холестерин и курение
Последствие	Нарушение демпфирующей функции	Нарушение проводящей функции

## Основные инструментальные методы оценки возраст-ассоциированных изменений артерий

### Оценка функции эндотелия

Состояние эндотелия оценивается на основании определения физических и механических свойств сосудистой стенки, биомаркеров, выделяющихся из эндотелиоцитов, способности сосудов расширяться в ответ на увеличение кровотока. Одним из наиболее широко используемых методов оценки функции эндотелия считается определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Этот метод основан на оценке изменения диаметра поверхностной бедренной или плечевой артерии в ответ на вызванную пережатием манжетой реактивную гиперемию. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного ее диаметра [15]. Метод ЭЗВД используется для выявления дисфункции эндотелия при старении, а также при различных заболеваниях: хронической болезни почек, ревматоидном артрите СД.

### Оценка признаков субклинического атеросклероза

Толщина сосудистой стенки оценивается при дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий путем измерения ТКИМ. Измерение ТКИМ проводится по задней стенке в дистальной трети общей сонной артерии на расстоянии 1 см от бифуркации. Нормальным значением ТКИМ считается < 0,9 мм [16]. АСБ определяется как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50 % по сравнению с окружающими участками или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда [17]. Увеличенная ТКИМ и наличие АСБ являются признаками атеросклероза, но не всегда развиваются одновременно. Бляшки могут отражать более позднюю стадию или другой фенотип изменений, не связанный с утолщением стенки.

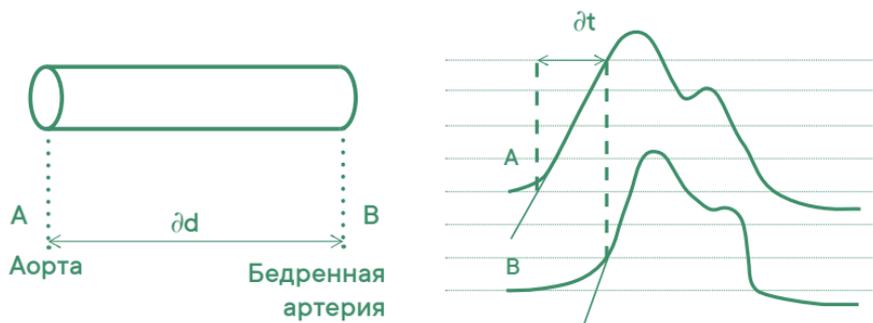
### Оценка жесткости крупных артерий эластического типа

Наиболее признанным в настоящее время методом оценки жесткости артерий является определение каротидно-фemorальной СПВ. В основе метода лежит использование апplanationного тонометра для получения пульсовых волн каротидной и феморальной артерий. Каротидно-феморальная СПВ рассчитывается как отношение расстояния между двумя точками регистрации и времени запаздывания прихода волны по отношению к зубцу R электрокардиограммы. Чрескожным датчиком измеряются время задержки между двумя пульсовыми волнами на правой общей сонной и правой бедренной артериях и расстояние между точками регистрации пульсовой волны. Расстояние измеряется от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области. Время (t) распространения пульсовой волны по этому участку оценивается с помощью зубца R на электрокардиограмме (определяется время между зубцом R на ЭКГ и появлением пульсации в точках регистрации сигналов)

СПВ определяется по формуле  $СПВ = D \times 0,8 / \Delta t$ . Нормальным считается значение СПВ < 10 м/с [18].

Другим возможным методом оценки СПВ является определение плече-лодыжечной СПВ, которая оценивает СПВ на более длинном участке, который включает артерии как эластического, так и мышечного типа и в меньшей степени связана с прогнозом ССЗ [19].

Рисунок 1. Принцип определения СПВ



## Связь ФР ССЗ с параметрами, характеризующими состояние артериальной стенки

Факторы, связанные с риском развития клинических проявлений ССЗ, к настоящему времени изучены достаточно хорошо. По данным исследования INTERHEART, девять ФР в наибольшей степени связаны с риском развития инфаркта миокарда (положительно — дислипидемия (апоВ/апоА1), курение, АГ, абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные факторы и СД, отрицательно — употребление достаточного количества овощей и фруктов, регулярное употребление малых доз алкоголя и регулярная физическая активность [20]. Эти ФР называют традиционными, основные из них, а именно возраст, пол, АД, уровень липидов, СД2, используются в наиболее распространенных моделях оценки кардиоваскулярного риска (КВР) — Фремингемской и SCORE. Эти системы стратификации риска имеют, к сожалению, ряд ограничений. В частности, они объясняют не более 50% случаев сердечно-сосудистой смертности. Для улучшения стратификации КВР, по мнению ряда авторов, необходимо оценивать не только традиционные, но и так называемые «новые» ФР ССЗ, патогенетически связанные с развитием АС. К их числу относятся С-реактивный белок (С-РБ),

адипонектин, гомоцистеин, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фибриноген (ФБГ), альбуминурия (АУ), липопротеин(а) (Лп(а)), фактор Виллебранда (ФВБ) и некоторые другие [21].

Поскольку повышение жесткости артериальной стенки — основной признак старения артерий, особый интерес вызывает влияние ФР, как традиционных, так и новых, именно на этот параметр. К сожалению, работ, посвященных изучению этого вопроса, крайне недостаточно.

### **Особенности возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки у мужчин и женщин**

Мужчины и женщины отличаются между собой этиологией, патогенезом, клиническими проявлениями и исходами ССЗ [22]. В нескольких исследованиях было показано, что у мужчин наблюдается линейное увеличение риска ССЗ с возрастом, тогда как женщины демонстрируют криволинейный возрастной тренд с резким ростом частоты ССС после менопаузы, т.е. наблюдается постепенная, но заметная потеря с возрастом «защитного эффекта» женского пола в отношении развития ССЗ.

В развитии субклинических и клинических проявлений атеросклероза и артериосклероза большую роль играют половые гормоны. Помимо непрямого действия на ФР ССЗ, половые гормоны оказывают прямое действие на артериальную стенку. Эстрогены препятствуют образованию и прогрессии АСБ, повышают соотношение эластин/коллаген, снижают активность ММП-9 и общее сосудистое сопротивление, восстанавливают и улучшают эндотелиальную функцию в коронарных и периферических артериях. Рецепторы к половым гормонам существуют в аорте, ушке левого предсердия, внутренней сонной, внутренней маммарной и коронарных артериях, как у мужчин, так и у женщин, но количество этих рецепторов у женщин выше.

Существенную роль в поддержании здоровья артериальной стенки играет тестостерон. Рецепторы к тестостерону экспрессируются в эндотелии и ГМК многих сосудов. При этом данные о влиянии тестостерона на артериальную стенку противоречивы. Исследования на модельных животных показали, что тестостерон замедляет образование АСБ у кроликов, получавших богатую жиром диету.

Механизм благотворного влияния тестостерона на коронарное кровообращение и коронарный атеросклероз неясен. Возможно, 17-бета-эстрадиол, в который тестостерон превращается под воздействием ароматазы, отвечает за благотворные сосудистые эффекты тестостерона. Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что низкий уровень тестостерона независимо от других ФР связан с увеличением сердечно-сосудистой смертности [23].

### Артериальная гипертензия и старение артериальной стенки

Согласно современным представлениям, АГ связана не только с развитием атеросклеротического процесса, но и с повышением артериальной жесткости. При этом причинно-следственные связи носят двусторонний характер. Как известно, повышение АД вызывает значимую гемодинамическую нагрузку на стенку сосуда и приводит к его повреждению и ремоделированию [14]. В ответ на постоянное и пульсирующее растяжение сосуда в нем проявляется эффект «усталости», в основе которого лежит разрушение волокон эластина, изменение экспрессии генов в ГМК с последующим изменением фенотипа ГМК и темпов их роста. «Усталость материала» вследствие периодического циклического напряжения зависит как от количества циклов (т.е. от возраста и частоты сердечных сокращений), так и от амплитуды каждого цикла, которое определяется ПД. По данным магнитно-резонансной томографии восходящего отдела аорты, более высокие значения ПД связаны с большим диаметром восходящей аорты, большей длиной, шириной и меньшим радиусом кривизны дуги аорты. Повышение артериальной жесткости может развиваться и на фоне нормальных цифр АД и быть, в свою очередь, предиктором дальнейшего развития АГ. Роль СПВ как предиктора повышения систолического АД (САД) и развития АГ с возрастом изучалась в Балтиморском продольном исследовании старения (BLSA). Исходно СПВ измеряли у 449 не получавших лечение добровольцев (возраст  $53 \pm 17$  лет) с нормальным и повышенным АД. Повторные измерения проводились через  $4,9 \pm 2,5$  лет. В подгруппе из 306 человек с исходно нормальным АД гипертензия развилась у 105 человек (34%) в течение 2–12 лет. Результаты линейного регрессионного анализа (с поправкой на ФР ССЗ) показали, что СПВ является независимым предиктором увеличения САД. Важно, что скорость увеличения СПВ и АД у различных людей отличалась, а факторы, определяющие эти различия, в основном остались неизвестными. Темпы роста СПВ ускорялись с возрастом у мужчин в большей степени, чем у женщин, что привело к половым

различиям в СПВ после 50-летнего возраста и к более широкому разбросу значений у мужчин [24]. Диссоциация продольных изменений СПВ, САД, ПД, выявленная в BLSA, указывает на то, что СПВ не может считаться суррогатным маркером величины АД, и меры, предпринимаемые для снижения жесткости, не могут быть направлены лишь на нормализацию АД.

Очевидно, не только уровень АД, но и другие факторы определяют повышение артериальной жесткости. В любом случае оценка состояния артериальной стенки, в частности измерение СПВ, может помочь выявить лиц с пока еще нормальным АД, но повышенным риском развития АГ. Очевидно, что у людей с увеличенной СРПВ в первую очередь должны проводиться профилактические вмешательства, направленные на предотвращение или замедление повышения артериальной жесткости и возникновения АГ.

Другим признаком возрастного ремоделирования артериальной стенки, тесно связанным с уровнем АД, является утолщение стенки крупных артерий эластического типа. Считается, что оно является компенсаторной реакцией артериальной стенки на вызванное АГ расширение артерий и увеличение кругового напряжения стенки [25].

Важно, что пульсирующая нагрузка на стенку сосуда (определяется ПД) играет более важную роль в этих процессах, чем постоянная нагрузка (определяется средним АД). Было показано, что именно локальное ПД в общей сонной артерии было независимой детерминантой расширения артерии и утолщения ее стенки, тогда как плечевое ПД и среднее АД такой связи не продемонстрировали. При этом в проксимальных артериях эластического типа у лиц с АГ утолщение интимы не способно компенсировать повышение АД, и круговое напряжение стенки остается достаточно высоким, вследствие чего внутренний диаметр артерий расширяется. В дистальных артериях (плечевой, лучевой) утолщение стенки компенсирует повышение АД, диаметр просвета не увеличивается, а круговое напряжение стенки не отличается у лиц с и без АГ. У пациентов с ХБП увеличение кругового напряжения стенки связано не с утолщением, а с истончением стенки.

### Нарушения углеводного обмена и состояние артериальной стенки

Двумя основными механизмами повреждения артерий при СД являются гипергликемия (ГГЛ), общая для СД 1-го типа (СД 1) и СД 2-го типа (СД 2), и инсулинорезистентность (ИР). ГГЛ вызывает эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию ГМК сосудов и усиление воспаления [26].

Она вызывает образование КПГ, увеличивает экспрессию разрушающих эластин ММП-2 и ММП-9 и рецепторов АП II в сосудистой стенке. Гиперинсулинемия (ГИ) на фоне ИР усиливает синтез липопротеинов очень низкой плотности, увеличивает перенос холестерина в ГМК артерий, стимулирует пролиферацию ГМК, усиливает синтез коллагена и активирует гены, участвующие в воспалении. ИР также связана с уменьшением синтеза NO и усилением образования АФК [27], а также с высвобождением свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани. Увеличение циркулирующих СЖК нарушает функцию эндотелия и индуцирует ХВВ (посредством активации NF- $\kappa$ B). У пациентов с СД 2 и СД 1 наблюдается снижение количества эндотелиальных клеток-предшественников. Перечисленные метаболические и молекулярные процессы могут быть причиной дисфункции эндотелия, повышения жесткости артерий, утолщения ее стенки и образования АСБ. ИР связана с кластером метаболических и сердечно-сосудистым нарушений (центральное ожирение, АГ, дислипидемия), каждый из которых является независимым ФР ССЗ.

ГГЛ главным образом является ФР микрососудистых осложнений, а ИР — макрососудистых. Уменьшение длительного воздействия ГГЛ снижает частоту развития нефропатии, ретинопатии и нейропатии. Роль ГГЛ в развитии атеросклероза и других макрососудистых осложнений остается темой для дискуссий. С одной стороны, недавно проведенный метаанализ 26 проспективных исследований показал, что повышение гликированного гемоглобина (HbA1c) среди пациентов с СД 2 на 1% связано с увеличением риска развития ССЗ, ИБС, инсульта, заболеваний периферических артерий на 17, 15, 11 и 29% соответственно [28]. С другой стороны, результаты крупных клинических испытаний, таких как ACCORD и ADVANCE, демонстрируют, что вклад снижения уровня глюкозы в уменьшение выраженности макрососудистых осложнений минимален [29]. Слабая связь между ГГЛ и макрососудистыми осложнениями выявилась также в ходе эпидемиологических исследований. Прием статинов и снижение

уровня АД играли бóльшую роль в снижении риска ИБС и инсульта, чем гипогликемическая терапия [30]. Таким образом, оба фактора, ГГЛ и ИР, могут вызывать структурные и функциональные изменения в сосудистой стенке множественным способом.

### Нарушения липидного обмена и состояние артериальной стенки

Окисленные липопротеиды низкой плотности (окЛНП) оказывают прямое неатерогенное воздействие на артериальную стенку, приводящее к повышению ее жесткости. Взаимосвязь уровня липидов с эластическими свойствами артерий можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, они вызывают образование пероксинитрита и генерализованное усиление ОС и ХВВ. Системное воспаление приводит к повреждению эластина. Цитокины вызывают приток воспалительных клеток в артериальную стенку, усиливают синтез ферментов, повреждающих структурные компоненты артериальной стенки, в частности ММП-9. Окисленные липиды могут способствовать отложению кальция в артериальной стенке. По мнению некоторых авторов, аполипопротеины apoB и apoA1 могут быть более надежными предикторами риска ССЗ [31]. ApoB является главной составляющей частью белкового компонента атерогенных липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) и ЛНП, каждый из которых включает одну молекулу апобелка. Уровень apoB в плазме отражает общее число атерогенных частиц. ApoB необходим для связывания частиц ЛНП с их рецептором для проникновения внутрь клетки и последующей деградациии.

ApoA1 — это основной аполипопротеиновый компонент антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП). ApoA1 участвует в удалении избыточного ХС из тканей путем его включения в состав ЛВП для обратного транспорта в печень. Высокий уровень apoB, высокое значение apoB / apoA1 и низкий уровень apoA1 в плазме указывают на высокий риск ССЗ, и наоборот. При состояниях, которые характеризуются повышенным уровнем холестерина ЛНП (например, семейная гиперхолестеринемия), увеличивается концентрация apoB. Обычно состояния, при которых снижается уровень холестерина ЛВП (например, СД 2), сопровождаются уменьшением apoA1. Однако это не всегда так.

Исключением является гипертриглицеридемия при ИР на фоне центрального ожирения, когда уровни холестерина ЛНП «нормальные», но концентрация apoB повышена. В этой ситуации печень обеспечивает гиперпродукцию богатых триглицеридами (ТГ) ЛОНП, которые содержат apoB. ЛОНП с помощью печеночной липазы превращаются в бедные холестерином ЛНП. В итоге в плазме циркулируют частицы, богатые apoB, но бедные ХС. Определение apoB особенно информативно при оценке пациентов с гипертриглицеридемией либо со смешанной гиперлипидемией. ApoB следует измерять при дислипидемии, связанной с метаболическим синдромом, ожирением, СД2, ХБП, семейной гипербеталипопротеинемией, поскольку у таких пациентов будет повышен в плазме уровень apoB. Таким образом, можно утверждать, что нарушения липидного обмена ответственны не только за развитие атеросклероза, но и артериосклероза.

### Ожирение и состояние артериальной стенки

Ожирение — хорошо известный ФР ССЗ. В большинстве экспериментальных и клинических работ показана его связь с морфофункциональными изменениями артериальной стенки. Так, у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров и углеводов, ожирение привело к повышению СПВ и в дальнейшем — к развитию АГ [32].

В клиническом исследовании Malmö Diet and Cancer study было показано, что индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) как исходно, так и через 17 лет наблюдения были положительно связаны с артериальной жесткостью [33]. Связь между ожирением и артериальной жесткостью подтверждают и результаты метаанализа, показавшие снижение артериальной жесткости после потери веса на 8% вследствие диетических вмешательств или физических упражнений [34]. И все же вопрос о независимой связи ожирения с повышением артериальной жесткости на сегодняшний день остается спорным. В исследовании В. Corden с соавт. только у людей старше 50 лет с ИМТ от нормальной до соответствующей ожирению 1-й стадии отмечалась прямая связь между содержанием жира в организме и СПВ, тогда как у более молодых участников наблюдалась обратная связь между этими показателями [35]. В любом случае в основе связи ожирения и состояния артериальной стенки лежит ХВВ. Жировая ткань — эндокринный орган, экспрессирующий и секретирующий множество эндокринных, аутокринных и паракринных факторов. Жировая ткань регулирует целый

ряд процессов, определяющих метаболическую функцию, включая адипогенез, метаболизм глюкозы, выработку гормонов и ферментов, ангиогенез, иммунный ответ и гемостаз. Она выделяет цитокины и хемокины, которые могут приводить к метаболическим нарушениям, привлекать провоспалительные Т-лимфоциты, тучные клетки и макрофаги. Провоспалительные цитокины, определяющие развитие ХВВ, синтезируются преимущественно в гипертрофированных адипоцитах, преадипоцитах и макрофагах. Адипоциты происходят из плюрипотентных стволовых клеток предшественников. Когда потребление энергии превышает расход и/или адипогенез несовершенен, происходит образование гипертрофированных адипоцитов, имеющих существенно более высокую гормональную и провоспалительную активность. Ключевую и до последнего времени недооцененную роль в патогенезе воспаления играют преадипоциты. По мере увеличения степени дифференциации преадипоцитов экспрессия медиаторов воспаления в них падает. Преадипоциты, кроме того, могут вызывать ИР в соседних адипоцитах, передавая им паракринные сигналы. Существенную роль в синтезе патологического спектра провоспалительных цитокинов играют и макрофаги, наводняющие жировую ткань при ожирении. Мобилизация макрофагов в жировую ткань происходит вследствие того, что, во-первых, они участвуют в уничтожении избытка некротизированных адипоцитов, во-вторых, макрофаги активируются благодаря действию избытка свободных жирных кислот (СЖК) на их рецепторы к липополисахаридам TLR4. TLR4 на адипоцитах и макрофагах являются сенсорами повышенного содержания СЖК. Активированные макрофаги усиливают провоспалительное состояние. Помимо этого, секретлируемые макрофагами вещества индуцируют выделение СЖК из адипоцитов, что, в свою очередь, нарушает дифференциацию преадипоцитов в зрелые клетки и вызывает дисдифференциацию мезенхимальных прогениторных клеток, еще больше усугубляя развитие провоспалительного фенотипа. Активатором TLR4 являются и эндотоксины — циркулирующие липополисахариды, которые продуцируются грамм-отрицательными микроорганизмами в кишечнике и поступают в кровь в составе хиломикронов. В эксперименте на мышах и клинических исследованиях было показано, что этот механизм усиливается на фоне диеты, богатой жирами. Эндотоксемия, способствуя воспалению в жировой ткани, может служить триггером развития ИР. Это в наибольшей степени касается пожилых людей, т.к. воспалительный ответ на эндотоксемию у них усилен. Еще одним последствием избыточного потребления животных

жиров можно считать структурные изменения фосфолипидов мембран клеток и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, что в итоге приводит к развитию ИР. Периваскулярная жировая ткань также играет роль в патогенезе атеросклероза, усиливая воспаление в артериальной стенке [36]. Поскольку трудно отделить влияние ожирения как такового на структуру и функцию артерий от влияния сопутствующих ему АГ и метаболических нарушений, требуется дальнейшее изучение этого вопроса, особенно у метаболически здоровых молодых людей с избыточной массой тела и ожирением.

### Курение и состояние артериальной стенки

Курение — важнейший ФР ССЗ. Риск развития ИБС у активных курильщиков на 80% выше по сравнению с некурящими. У курильщиков количество АСБ и их размер больше, чем у некурящих. При этом возможная роль курения в повышении артериальной жесткости остается до конца не выясненной. В Malmo Diet and Cancer study [33] изучалась связь между СПВ и традиционными ФР ССЗ с поправкой на среднее АД и ЧСС. Результаты продемонстрировали связь ГЛЛ, абдоминального ожирения (АО) и дислипидемии с артериальной жесткостью и не выявили связи между СПВ и курением и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Эти результаты послужили основанием для предположения о существовании разных кластеров ФР в отношении атеросклероза и артериосклероза. В Whitehall II Cohort study центральное ожирение (часто соседствующее с воспалением) было надежным предиктором жесткости аорты, наряду с ЧСС у мужчин и уровнем адипонектина у женщин [37]. Объяснением отсутствия связи между курением и повышением артериальной жесткости может служить тот факт, что кластеры ФР атеросклероза (курение, АГ, ЛНП, СД) и артериосклероза (АГ, дислипидемия, ГЛЛ) пересекаются лишь частично.

### Нарушение функции почек и состояние артериальной стенки

С возрастом функция почек неуклонно снижается, правда, у разных людей с разной скоростью. Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП), способствуя развитию изменений в артериальной стенке, повышает риск развития ССЗ. Основными патогенетическими механизмами, связывающими возраст-ассоциированные изменения в почках и артериальной стенке, являются усиливающиеся с возрастом ОС и ХВВ.

Важно, что в этой взаимосвязи наблюдается порочный круг. ОС, с одной стороны, способствует снижению функции почек, с другой — усиливается на фоне ухудшенной функции почек [38]. До сих пор не установлено, какой из показателей функции почек является основным маркером субклинических изменений артериальной стенки. Принято считать, что функция почек наиболее точно характеризуется СКФ. Известно, что чем ниже СКФ, тем выше темпы роста атеросклеротических бляшек и выше риск ССЗ. В то же время убедительных данных о связи СКФ и СПВ не получено [39].

Уровень АУ является отражением состояния эндотелия в целом, как в крупных сосудах, так и микрососудистом русле, в том числе в почечных клубочках. Первоначально АУ выявлялась среди пациентов с СД и ассоциировалась с повышенным риском хронической почечной недостаточности. Позднее было показано, что АУ была связана с системным сосудистым повреждением и повышенным риском ИБС как у пациентов с СД. Таким образом, АУ признана независимым предиктором повышенного КВР независимо от наличия СД. Характер связи между АУ и КВР понятен не до конца. Нет убедительных доказательств того, что АУ вызывает атеротромбоз или, наоборот, атеротромбоз вызывает АУ, что существуют общие ФР АУ и ССЗ. В настоящее время считается, что в основе связи между АУ и ССЗ лежат ЭД, ХВВ или повышенная транссосудистая потеря макромолекул, в том числе и альбумина. Альбумин представляет собой относительно большой, отрицательно заряженный белок (молекулярная масса 69 кДж, размер 36 Å). До попадания в мочу альбумин должен пройти фильтр, представленный стенкой капилляров клубочка, обладающий избирательностью в отношении размера и заряда молекул. Считается, что АУ является следствием повышенной утечки альбумина через капиллярную стенку в результате ее повышенной проницаемости и увеличения внутриклубочкового давления, чему способствуют гипергликемия и высокий уровень АД. Гипергликемия изменяет заряд стенки капилляров клубочка, тем самым увеличивая его проницаемость. Размер и заряд частиц, проникающих через эндотелиальные щели, зависит и от функции гликокаликса. Нарушения в эндотелиальном гликокаликсе, вызывающие ЭД, способствуют развитию как АУ, так и атеросклероза. не только АУ, но и повышение уровня мочевины связано с изменениями артерий.

Известно, что мочевины является продуктом метаболизма азотсодержащих соединений и вырабатывается печенью. Уровень мочевины отражает концентрационную функцию почек, т.е. повышение ее уровня может говорить об усилении канальцевой реабсорбции, которая развивается с возрастом. У людей без ХБП повышение уровня мочевины может объясняться высокобелковой диетой, массивным желудочно-кишечным кровотечением, гиповолемией, метаболическими нарушениями. Было показано, что пациенты, страдающие неалкогольной жировой болезнью печени, имеют более высокий уровень мочевины. Основным патофизиологическим процессом в развитии этого заболевания является активация РААС, которая в свою очередь стимулирует развитие ИР. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, но без АГ была выявлена связь мочевины с трансаминазами печени, уровнем холестерина и ТГ [40]. Мочевина не только обладает прямым токсическим воздействием на эндотелий сосудов, но и способствует усилению ОС в нем [41], тем самым являясь индуктором изменений артериальной стенки.

### **NT-proBNP и состояние артериальной стенки**

Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) — это пептидный гормон, который синтезируется в основном в кардиомиоцитах желудочков в ответ на гемодинамическую перегрузку, даже незначительную. Он образуется из своего предшественника proBNP путем расщепления последнего на два фрагмента — BNP и N-концевой фрагмент proBNP (NT-proBNP). Учитывая более длительную циркуляцию в крови NT-proBNP, именно его определение признано более информативным. Обе молекулы оказывают мочегонное, натрийуретическое и сосудорасширяющее действие, ингибируют нейрогормональную активацию, участвуют в процессах воспаления как в кардиомиоцитах, так и в ГМК сосудов. Эндокринная функция сердца, заключающаяся в способности кардиомиоцитов продуцировать и секретировать предсердный натрийуретический пептид (ANP) и BNP, является важным элементом нейроэндокринной регуляции сосудистого гомеостаза. BNP принимает участие в сосудистом ремоделировании и образовании АСБ у человека, что рассматривается как биомеханический ответ на гемодинамическую перегрузку. Активность экспрессии гена BNP возрастает по мере увеличения выраженности атеросклероза. BNP и NT-proBNP даже в пределах нормальных значений являются предикторами риска ССС: смерти, инсульта, транзиторных ишемических атак и ИБС. Уровень

NT-proBNP коррелирует с субклиническими проявлениями коронарного и каротидного атеросклероза, а именно — кальцификацией коронарных артерий и ТКИМ сонных артерий. У пациентов с АГ была выявлена независимая от клинических и эхокардиографических показателей, метаболического и сердечно-сосудистого риска ассоциация между NT-proBNP и ТКИМ. На основании этого был сделан вывод о том, что концентрация NT-proBNP может рассматриваться как маркер доклинического атеросклероза при бессимптомной гипертонии [42]. У пациентов с АГ BNP связан с показателями сердечного и сосудистого ремоделирования, такими как гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, эндотелиальная дисфункция и повышение артериальной жесткости. Учитывая, что концентрация NT-proBNP в плазме увеличивается при увеличении количества пораженных бассейнов, т.е. при сочетании каротидного и коронарного атеросклероза, этот показатель может считаться количественным для оценки доклинического поражения артерий у пациентов с АГ.

При растущем количестве исследований связи ФР ССЗ и изменений артериальной стенки некоторые важные вопросы остаются вне зоны внимания специалистов. К числу таких вопросов следует отнести изучение роли ФР у людей старшего возраста. Прогностическая роль большинства ФР была доказана в исследованиях, включавших в основном лиц среднего возраста. Можно предположить, что эти ФР окажутся менее значимыми у тех, кто, дожив до старшего возраста, не переносил ССЗ. Кроме того, слабо изучена связь традиционных и новых ФР с состоянием артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ. А ведь именно эти изменения — повышение жесткости артерий, утолщение комплекса интима-медиа, появление АСБ, развитие ЭД — являются основой для развития клинических проявлений ССЗ и связаны с их прогнозом. Изучение вклада отдельных ФР в изменение отдельных параметров состояния артериальной стенки будет способствовать более глубокому пониманию сути происходящих в артериальной стенке процессов и более точно определит мишени для профилактических вмешательств.

### Роль хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса в развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки

К одной из признанных на сегодня концепций старения следует отнести свободно-радикальную теорию Д. Хармана (1956 г.). Основная ее идея состоит в том, что старение обусловлено накоплением окислительных повреждений ДНК, белков и других макромолекул, вызванных воздействием АФК на клетку. АФК представляют собой свободные радикалы на основе кислорода (гидроксильный свободный радикал, супероксид и пероксид водорода), которые за счет содержания неспаренных электронов обладают высокой реакционной способностью. Большинство клеточных окислителей являются побочными продуктами, образующимися митохондриями при производстве АТФ из кислорода. Митохондрии — это «энергетические станции» клеток, перерабатывающие химическую энергию, выделяемую при окислительном фосфорилировании питательных веществ, и запасаящие ее путем образования молекул АТФ [43]. АФК используются организмом для борьбы с чужеродными агентами, играют немаловажную роль в клеточной передаче сигналов. Так, пероксид водорода подобно инсулину регулирует деятельность рецептора тирозинкиназы, участвующей в большинстве сигнальных путей клетки. Кроме того, он является регулятором митогенактивирующего протеинкиназного пути, вызывая транслокацию транскрипционного ядерного фактора КВ (NF-КВ). NF-КВ не только регулирует иммунный ответ, но и определяет выживаемость клетки. АФК играют важную физиологическую роль во врожденном иммунном ответе. Дыхательный (окислительный) взрыв — ключевой механизм, посредством которого иммунокомпетентные клетки, такие как нейтрофилы и макрофаги, разрушают патогены [44]. Дыхательный взрыв обусловлен действием фермента NADPH оксидазы, превращающей молекулу кислорода в супероксид, который затем трансформируется в пероксид водорода посредством действия супероксиддисмутазы. Супероксид и пероксид водорода индуцируют образование других, более активных АФК, обладающих противомикробным действием. При этом избыток АФК способен повреждать клетку и приводить к клеточному старению.

Митохондрии очень чувствительны к различным клеточным стрессорам (ОС, воспалительному стимулу, микробной инфекции). Для поддержания энергетического баланса, тканевого гомеостаза и защиты от повреждения, а также

адаптации организма к необычным условиям клетка запускает механизмы формирования новых митохондрий (митохондриогенез). С возрастом число митохондрий в клетках уменьшается, увеличивается их размер (мегамитохондрии), происходят вакуолизация и разрушение крист. Эти морфологические изменения связаны с уменьшением активности митохондриальных комплексов I, II и IV и снижением производства АТФ. Сокращение производства энергии связано с образованием АФК, окислительным повреждением митохондриальной ДНК и накоплением карбонилированных митохондриальных белков и митохондриальных липопероксидов. Значимую роль в развитии дисфункции митохондрий играют мутации митохондриальной ДНК (мтДНК). Митохондрии — уникальные органеллы, имеющие свою специфическую ДНК, которая передается по наследству от матери. По сравнению с ядерной ДНК (наследуется от обоих родителей) мтДНК накапливает со временем большое количество мутаций, которые могут нарушать способность митохондрий функционировать эффективно и приводить к увеличению продукции АФК. Результатом нежелательных мутаций мтДНК может стать предрасположенность к возраст-ассоциированным заболеваниям. Наиболее уязвимы к дисфункции митохондрий ткани с наибольшей потребностью в энергии — сердце и мозг.

Вышедшие из-под контроля окислители могут генерировать цепные реакции, приводящие к повсеместному повреждению биологических молекул. В настоящее время хорошо известно, что старение большинства видов связано с окислительным повреждением ДНК (производные 8-гидроксигуанозина), белков (карбонилы), липидов (липопероксиды, малондиальдегиды) и простагландинов (изопростаны). Повреждение макромолекул под влиянием ОС, связанный с фагоцитами дыхательный взрыв, который является окислительным ответом очищения от повреждающего агента, могут усилить воспалительную реакцию. Таким образом, ХВВ и ОС — два тесно связанных процесса, способных усиливать друг друга.

Воспаление — результат активации врожденного иммунитета, является сложным и критически важным физиологическим ответом на внешние угрозы, такие как острые инфекции и травмы. Этот процесс в целом самоограничен. Он заканчивается, когда инфекция или повреждение разрешаются, а местная и системная воспалительная реакция прекращаются. У многих пожилых людей, не имеющих очевидной травмы или инфекции, наблюдается вялотекущая активация воспа-

лительных процессов с повышением в сыворотке крови уровня воспалительных белков: С-реактивного белка (С-РБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и его рецепторов, и антагониста рецептора интерлейкина-1. Хотя триггеры воспаления могут различаться, трансляция молекулярных сигналов хронического воспаления опосредована транскрипционным ядерным фактором NF- $\kappa$ B. Активация NF- $\kappa$ B обычно осуществляется за счет:

1. Увеличения числа дисфункциональных секретирующих клеток, продуцирующих цитокины всех типов
2. Увеличения количества адипоцитов, продуцирующих ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6
3. Возрастного увеличения количества АФК в силу дисфункции митохондрий
4. Возрастного снижения уровней гормонов, таких как эстроген дигидроэпиандростерон, тестостерон, которые ослабляют активность NF- $\kappa$ B, и развития активирующих воспаление хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия, большинство видов рака, почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, диабет и хроническая обструктивная болезнь легких.

5. Изменений в генах, которые кодируют воспалительные медиаторы  
Наиболее изучены и широко используются для определения прогноза у пожилых ИЛ-6 и С-РБ. Активация NF- $\kappa$ B вызывает продукцию мощных медиаторов воспаления. К ним относятся:

1. Циклооксигеназа 2, наиболее известная своей ролью в воспалении суставов и производстве простагландинов,
2. Интерлейкин-8, мощный аттрактант нейтрофилов,
3. Моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1), усиливающий воспалительный ответ моноцитов. Сигнальный путь, связанный с NF- $\kappa$ B, играет важную роль в развитии апоптоза и клеточного старения.

С возрастом изменяется и приобретенный иммунитет, из-за возрастной атрофии тимуса отмечаются замедленное созревание и дисфункция Т-клеток, истощение клеток-предшественников, перепроизводство аутоантител В-клетками, что делает людей более уязвимыми к инфекциям, с одной стороны, приводит к возрастному увеличению аутоиммунных заболеваний и гаммапатий — с другой. Снижение адаптивного иммунитета в старости сдвигает ответ организма в сторону усиления врожденного иммунитета [45]. В результате развивается состояние воспаления-старения (inflammaging). Увеличение количества провоспалительных цитокинов вовлечено в развитие практически всех возраст-ассоциированных

заболеваний и состояний, включая ССЗ, сосудистую деменцию, некоторые виды рака, снижение познавательной способности, хрупкость, саркопению и смертность [46]. У пациентов с ССЗ наблюдается выраженное провоспалительное и протромботическое состояние. Аккумуляция и модификация ЛПНП в окисленные формы приводит к эндотелиальной активации и экспрессии сосудистой стенкой молекул адгезии, которые облегчают миграцию иммунных клеток внутрь стенки артерии. Моноциты дифференцируются в макрофаги, которые поглощают окЛНП и трансформируются в пенистые клетки. Т-лимфоциты дифференцируются в цитокинпродуцирующие Т-хелперы. Вещества, выделяющиеся из активированных клеток, ослабляют покрывку бляшки, приводя к ее разрыву и тромбозу. Таким образом, дисфункция воспаленного эндотелия является причиной повышенной проницаемости, инфильтрации, протромботического состояния, которые облегчают артериальное старение с возрастом. Изменения с возрастом происходят и в ГМК. Старые ГМК становятся жестче и формируют различные фенотипы, некоторые функционируют как плюрипотентные клетки, аналогичные тем, которые образуются при АГ, атеросклерозе или в культуре старых клеток [47]. Такие ФР, как АГ, дислипидемия, СД, сидячий образ жизни, курение, усиливают воспаление и ОС, принося вклад в патогенез ССЗ.

ОС является одним из важнейших факторов, способствующих развитию атеросклероза. Для предотвращения ОС клетки содержат многочисленные антиоксидантные механизмы защиты, включая ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и другие химические вещества (мочевая кислота, аскорбат). Многие из клеточных механизмов антиоксидантной защиты, включая активность антиоксидантных ферментов, снижаются у пациентов с АГ, особенно с сопутствующим СД, и в старости [48].

Таким образом, воспаление приводит к эндотелиальной дисфункции, увеличению проницаемости эндотелия, накоплению воспалительных клеток, активации миграции и пролиферации ГМК в интиму, накоплению коллагена и изменению структуры эластина в ЭЦМ, что в конечном итоге приводит к развитию ЭД, атеросклерозу. Медиаторы воспаления играют фундаментальную роль в инициации, прогрессии, и в конечном итоге — разрыве АСБ. Нарушая функцию эндотелия и тем самым влияя на баланс секретируемых эндотелием факторов, воспаление действует на внутрисосудистый гомеостаз [49].

## Длина теломер, активность теломеразы и состояние артериальной стенки

### Понятие клеточного старения

В развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки важную роль играет старение образующих ее клеток. Старение клетки — это ее неспособность к пролиферации (дальнейшему делению) и репарации повреждений при сохранении метаболической активности. По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток, функциональная способность этих тканей снижается и начинает формироваться фенотип старения (снижение пролиферативного потенциала ткани и, вследствие этого, нарушение регенерации, истощение пула стволовых клеток), который приводит к дегенеративным нарушениям [43]. Старение клетки — следствие остановки клеточного цикла. Клеточный цикл (время существования клетки от деления до деления) регулируется разными для каждой стадии циклин-зависимыми киназами, которые активируются циклинами, инактивируются ингибиторами. Регуляция клеточного цикла обеспечивает синтез ДНК с как можно меньшим числом ошибок. Если в одной из четырех «контрольных точек» (checkpoint) цикла обнаруживаются ошибки, то клеточный цикл останавливается и происходит репарация ДНК. После успешной репарации клеточный цикл продолжается. Если репарация не прошла правильно, клетка погибает в результате апоптоза. Остановку клеточного цикла в фазе G1 осуществляет белок p53, действующий через ингибитор циклин-зависимой киназы p21. p53 называют «стражем генома». Ведь он активируется при повреждениях ДНК, и тогда функция его заключается в удалении из пула делящихся клеток тех, которые являются потенциально онкогенными. Активация p53, таким образом, приводит к остановке роста, началу старения и апоптозу клеток, в первую очередь, стволовых/прогениторных клеток. Клеточное старение может быть стресс-индуцированным, когда оно запускается внешним стимулом, включая ОС, митогенные онкогены, ионизирующую радиацию или вызывается связанными со стрессом изменениями хроматина [50]. Клеточное старение может наступить и в результате истощения репликативного потенциала (репликативное клеточное старение).

Старые (сенесцентные) клетки демонстрируют измененную морфологию: уплощение клетки и вакуолизацию, увеличенную экспрессию  $\beta$ -галактозидазы

и p16Ink4a. Большинство сенесцентных клеток обладает высокой метаболической активностью, которая связана с секрецией воспалительных цитокинов и ММП, разрушающих межклеточный матрикс, приводящих к развитию состояния ХВВ. Кроме того, секретируя эпителиальный фактор роста, старые клетки стимулируют пролиферацию и малигнизацию соседних клеток. Это состояние сенесцентных клеток получило название «связанный со старением секреторный фенотип» — SASP.

### Роль длины теломер в развитии репликативного клеточного старения

Основным механизмом репликативного клеточного старения (РКС) считается укорочение теломер. Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся (1000–2000 раз) нуклеотидных последовательностей (5'—TTAGGG—3'). Общая длина теломер (ДТ) составляет до 15 тысяч нуклеотидных пар (т.н.п.) на каждую хромосому. На 3'-конце теломеры имеют длинный одноцепочечный участок ДНК (150–200 нуклеотидов), образующий петлю по типу лассо — Т-петлю. На этом участке с теломерами связано несколько белков (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, TPP1, Rap1), образующих защитный «колпачок» — шелтериновый комплекс. Именно шелтерин, защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, участвует в поддержании стабильности генома. При снятии «шелтериновой защиты», критическом укорочении теломер (что наблюдается в сенесцентных клетках) говорят о развитии дисфункции теломер. В этом случае кончики хромосом могут «слипаться», подвергаться хромосомным абберациям, что чаще всего приводит к злокачественным новообразованиям. Незащищенные концы хромосом воспринимаются клеткой как повреждение генетического материала, в результате чего активируется репарация ДНК. Не только укорочение теломер, но и повреждение компонентов шелтеринового комплекса инициируют дисфункцию теломер и нестабильность генома.

В норме каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. Это происходит потому, что аппарат репликации клетки не в состоянии обеспечить полную репликацию концов хромосом. С каждым клеточным делением теломеры укорачиваются на 30–150 пар оснований. После того как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, клетка прекращает делиться и входит в состояние сенесцентности. Активируются система репарации поврежденных и ингибиторы клеточного цикла (p21, p53, p16Ink4a). Весь процесс в лучшем

случае завершается апоптозом, однако чаще сенесцентные клетки демонстрируют устойчивость к апоптозу и, обладая секреторным фенотипом, становятся важнейшим источником хронического воспаления в организме. Поскольку сенесцентные клетки не способны к делению, РКС является основным механизмом дегенеративных изменений, но, с другой стороны, может служить защитным механизмом против злокачественной трансформации [51].

Укорочение теломер может запустить не только РКС, но и другие ключевые механизмы старения, а именно — нестабильность генома, истощение пула стволовых клеток, митохондриальную дисфункцию, эпигенетические нарушения [52]. При стресс-индуцированном старении ДНК повреждение локализуется в первую очередь в теломерах. Благодаря этим эффектам ДТ была предложена в качестве биомаркера долголетия. Исследование GERA (Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging), которое включало более 100 000 человек, показало, что ДТ положительно коррелирует с выживаемостью у людей старше 75 лет, т.е. более длинные теломеры обеспечивают больше лет предстоящей жизни [53]. Некоторые исследования показывают, что детерминантой долголетия является не ДТ как таковая, а скорость укорочения теломер. У лабораторных мышей теломеры укорачиваются в 100 раз быстрее, чем у человека, объясняя более короткую продолжительность жизни у мышей (2–3 года) по сравнению с человеком, несмотря на более длинную ДТ при рождении (5–150 тысяч пар оснований у мыши против 15–20 тысяч пар оснований у человека). Другие полагают, что не ДТ как таковая или скорость укорочения теломер, а скорость накопления коротких теломер является предиктором индивидуальной продолжительности жизни. В любом случае способность отдельных видов поддерживать ДТ определяет их продолжительность жизни и здоровье, а эта способность зависит главным образом от активности теломеразы (АТ).

### Биологическая роль фермента теломеразы

Поддерживает ДТ фермент теломераза, которая достраивает теломерные повторы ДНК. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс и относится к классу РНК-зависимых ДНК-полимераз или обратных транскриптаз. Она включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы. Предположение о существовании механизма поддержания длины

теломер первым в мире высказал А. М. Оловников. В 1984 г. такой фермент был открыт Кэрол Грейдер и назван теломеразой, а в 2009 г. Э. Блэкберн, К. Грэйдер и Д. Шостак за открытие этого фермента и цикл работ по изучению теломер и теломеразы была присуждена Нобелевская премия.

Высокая АТ наблюдается в эмбриональных, стволовых и раковых клетках, половых клетках человека в течение всей его жизни. В клетках, дифференцировка которых завершена, АТ падает, и их теломеры начинают укорачиваться с каждым делением, т.е. с каждым делением такие клетки приближаются к состоянию старения. Эта картина характерна для большинства клеток-эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения. Теломеразная активность обнаруживается в таких «смертных» клетках, как макрофаги и лимфоциты.

Помимо функции поддержания длины теломер TERT влияет на структуру хроматина и способствует активации покоящихся стволовых клеток. Важнейшей функцией теломеразы является поддержание нормального функционирования митохондрий. Теломераза защищает митохондрии, участвуя в поддержании ДТ. Помимо этого, у нее существует и нетеломерный механизм защиты митохондрий. Теломеразная обратная транскриптаза TERT в своей последовательности имеет N-концевой домен. Благодаря этой последовательности TERT способна перемещаться из ядра клеток в митохондрии при ОС и связываться с мтДНК. Эта локализация в условиях стресса может оказывать протективное воздействие как на митохондрии, так и на клетку в целом. Наблюдения показывают, что митохондриальная теломераза уменьшает выработку АФК и защищает мтДНК от повреждения [54]. Другие теломер-независимые функции TERT связаны с регуляцией экспрессии генов, внутриклеточных сигнальных путей, в т.ч. провоспалительных, а также с обеспечением стрессоустойчивости клеток. Как и ДТ, теломераза находится под генетическим контролем и воздействием факторов внешней среды, подвергаясь эпигенетической регуляции.

### Измерение длины теломер

Наиболее широко распространенным методом определения ДТ в клинических и эпидемиологических исследованиях является определение ДТ лейкоцитов (ДТЛ). Известно, что существует высокая корреляция между ДТЛ и ДТ в соматических клетках, поэтому ДТЛ может служить суррогатным показателем для

определения относительной ДТ в других тканях, за исключением малопрлиферирующих, таких как мозг, жировая ткань и печень, где этого соответствия нет [55]. В экспериментальных и клинических работах получены данные о том, что ДТЛ отражает ДТ в стволовых клетках и соответствуют ДТ в ЭПК, что позволяет рассматривать ДТЛ как биомаркер старения сосудов.

Существует несколько методов определения ДТЛ: FLOW-FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), основанный на иммунофлуоресценции, метод Саузерн блоттинг (Southern blot), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Southern blot — электрофорез в агарозном геле для фракционирования ДНК с переносом разделенной по длине ДНК на мембранный фильтр для гибридизации. Southern blot, основанный на анализе длины концевых рестрикционного фрагмента, считается одним из самых точных методов определения ДТЛ и позволяет определить абсолютную ДТ. Этот метод является на сегодня «золотым стандартом» оценки ДТ. Он обладает преимуществом в измерении не только средней ДТ, но и в определении содержания самых коротких теломер. Но этот метод наиболее трудоемкий и дорогой, требует большого количества ДНК (2–3 мкг на определение) и затратен по времени. Коэффициент вариации составляет 2%. Другим распространенным методом является измерение относительной ДТ методом ПЦР. ПЦР позволяет определить среднюю длину теломер. По сравнению с предыдущими методами ПЦР технология менее трудоемкая, более быстрая в исполнении и достаточно надежная, что важно для проведения эпидемиологических исследований и позволяет применять его в клинике. Материалом в исследованиях чаще становится ДТЛ. Этот метод удобен для изучения больших популяций, требует меньшего количества ДНК и характеризуется коэффициентом вариации 4%.

### **Биология теломер и состояние артериальной стенки**

Немногочисленные работы изучали связь ДТЛ с параметрами состояния артериальной стенки. Последние продольные исследования показали, что более высокая скорость укорочения теломер была связана с большей ТКИМ независимо от традиционных ФР [56], подтверждая гипотезу о том что укорочение теломер опосредует связь между клеточным и сосудистым старением. Проспективное наблюдение за 768 пациентами в течение 6 лет выявило связь (с поправкой на традиционные ФР ССЗ) укорочения теломер с утолщением стенки общей

сонной артерии и более высокой частотой ССС [57]. В целом ряде исследований была подтверждена связь ДТЛ не только с признаками атеросклероза, но и с параметрами жесткости.

Особый интерес представляют результаты интервенционных исследований. Они позволяют ответить на вопрос, многие годы волновавший врачей. Почему маммарная артерия практически не подвержена атеросклерозу? Оказалось, что скорость укорочения теломер в интима маммарной артерии намного ниже, чем в других областях, и разница в ДТ между маммарной и, например, подвздошной артерией усугубляется с возрастом. Более длинные теломеры обнаружены и в стенках подкожных вен, которым несвойственны атеросклеротические изменения [58].

Укорочение теломер особенно выражено в областях, для которых характерно развитие атеросклероза, таких как каротидные артерии и стенка аорты. Предполагают, что ДТ в артериальной стенке регулируют локальные факторы, связанные с гемодинамикой, и более короткие теломеры обнаруживаются в областях с высоким гемодинамическим стрессом. Эндотелиальные клетки из пораженных атеросклерозом участков экспрессируют больше  $\beta$ -галактозидазы (т.е. демонстрируют признаки сенесцентности). Много сенесцентных клеток обнаруживается и среди ГМК, моноцитов и макрофагов АСБ. Наоборот, в маммарной артерии меньше сенесцентных клеток. Сенесцентные клетки, как известно, демонстрируют секреторный фенотип с аутокринной и паракринной активностью. Благодаря секреторной активности накопление сенесцентных клеток усиливает хроническое воспаление, ремоделирование тканей, способствует развитию как дегенеративного, так и пролиферативного фенотипов возраст-ассоциированных изменений, в том числе и атеросклероза.

### **Длина теломер, активность теломеразы и развитие ССЗ**

Данные о взаимосвязи биологии теломер (понятие, объединяющее ДТ и АТ) и возраст-ассоциированных заболеваний неоднозначны. В многочисленных работах показана связь ДТ с развитием и прогнозом ССЗ, СД2, деменции [59]. По результатам проведенного недавно метаанализа, снижение ДТЛ на величину, равную 1 стандартному отклонению, связано с 21%, 24%, 37%-ным повышением риска инсульта, ИМ, СД соответственно [60].

Существуют достаточно убедительные доказательства связи биологии теломер с возраст-ассоциированными изменениями артериальной стенки. Укорочение теломер способствует развитию РКС, развитию и прогрессированию ЭД и атеросклероза. Получены свидетельства о наличии общих механизмов развития ССЗ и укорочения теломер. Так, одни и те же однонуклеотидные полиморфизмы генов связаны как с ДТ, так и с риском развития ССЗ [61]. Но многие вопросы остаются нерешенными. В частности, непонятно, является ли ДТ независимым маркером риска развития ССЗ, связана ли она с какими-то определенными факторами КВР или с величиной всего бремени ФР, меняется ли характер взаимосвязи с возрастом. Для внесения ясности в данный вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что современная медицина нуждается в новых концепциях, расширяющих наше понимание сердечно-сосудистого риска. Поскольку развитие возраст-ассоциированных изменений стенки артерий — важный фактор риска ССЗ, именно оно представляет собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств. Создание моделей, позволяющих прогнозировать развитие возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, в том числе у молодых людей, выявление признаков раннего сосудистого старения даст возможность предупредить или отсрочить начало ССЗ, замедлить их прогрессирование.

## Литература

1. Fuster V. Global cardiovascular health: urgent need for an intersectoral approach / V. Fuster, B. B. Kelly, R. Vedanthan // *J Am Coll Cardiol.*— 2011.— Vol. 58(12).— P. 1208–1210.
2. Naghavi M. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Naghavi, H. Wang, R. Lozano [et al.] // *Lancet.*— 2015.— Vol. 385(9963).— P. 117–71.
3. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат.— М.: Статистика России, 2015.— 263 с.
4. Стражеско И.Д. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.*— 2012.— № 11(4).— С. 93–100.
5. Basak G. W. Human embryonic stem cells hemangioblast express HLA-antigens / G. W. Basak, S. Yasukawa, A. Alfaro // *J Transl Med.*— 2009.— Vol. 7.— P. 27.
6. Andrassy M. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart / M. Andrassy, H. C. Volz, J. C. Igwe // *Circulation.*— 2008.— Vol. 117.— P. 3216–3226.
7. Arking D. E. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease / D. E. Arking, D. M. Becker, L. R. Yanek // *Am J Hum Genet.*— 2003.— Vol. 72(5).— P. 1154–61.
8. Medici D. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells / D. Medici, E. M. Shore, V. Y. Lounev [et al.] // *Nature Medicine.*— 2010.— Vol. 16.— P. 1400–1406.

9. Majesky M. W. The Adventitia: A Dynamic Interface Containing Resident Progenitor Cells / M. W. Majesky, X. R. Dong V. Hoglund [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*— 2011.— Vol. 31(7).— P. 1530–1539.
10. O'Rourke M. F. Arteriosclerosis/Large Artery Disease // Barbari A., Mancina G. (eds.). *Arterial Disorders* / M. F. O'Rourke // Springer.— 2015.— Vol. 1.— P. 57–68.
11. Стражеско И. Д. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Ч. 1 / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.*— 2016.— № 12.— С. 118–128.
12. Cunha P. G. An epidemiological study determining blood pressure in a Portuguese cohort: the Guimarões / P. G. Cunha, J. Cotter, P. Oliveira [et al.] // *J Hum Hypertens.*— 2015.— Vol. 29.— № 3.— P. 190–197.
13. Nilsson P. M. Vascular Aging A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention / P. M. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // *Hypertension.*— 2009.— Vol. 54(1).— P. 3–10.
14. Nilsson P. M. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P. M. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha [et al.] // *J Hypertens.*— 2013.— Vol. 31(8).— P. 1517–1526.
15. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects / M. Kelm // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*— 2002.— Vol. 282.— P. 1–5.
16. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. esh/esc 2013. *Российский кардиологический журнал.*— 2014.— Т. 1.— № 10 5.— 7–94.

17. Stein J. H. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J. H. Stein, C. E. Korcarz, R. T. Hurst [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*.— 2008.— Vol. 48.— P. 93–111.
18. Van Bortel, L. M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.] // *J Hypertens*.— 2012.— Vol. 30(3).— P. 445–448.
19. Vlachopoulos C. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans [et al.] // *Atherosclerosis*.— 2015.— Vol. 241(2).— P. 507–532.
20. Yusuf S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*.— 2004.— Vol. 364.— P. 937–52.
21. Mack M. Epidemiology, Traditional and Novel Risk Factors in Coronary Artery Disease / M. Mack, A. Gopal // *Heart Fail Clin*.— 2016.— Vol. 12(1).— P. 1–10.
22. Arain F. A. Sex/gender medicine: the biological basis for personalized care in cardiovascular medicine / F. A. Arain, F. H. Kuniyoshi, A. D. Abdalrhim // *Circ J*.— 2009.— Vol. 73.— P. 1774–1782.
23. Khaw K. T. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study / K. T. Khaw, M. Dowsett, E. Folkard [et al.] // *Circulation*.— 2007.— Vol. 116.— P. 2694–2701.

24. Al Ghatrif M. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M. Al Ghatrif, J. B. Strait, C. H. Morrell // *Hypertension*.— 2013.— Vol. 62(5).— P. 934–941.
25. Laurent, S. The structural factor of hypertension: Large and small artery alterations / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Circ Res*.— 2015.— Vol. 116 (6).— P. 1007–1021.
26. Sell D.R. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation — a mini-review / D.R Sell, V.M. Monnier // *Gerontology*.—2012.— Vol. 58.— P. 227–237.
27. Barazzoni R. Fatty acids acutely enhance insulin-induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor-kappaB inhibitor (I $\kappa$ B)-nuclear factor-kappaB (NF $\kappa$ B) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction / R. Barazzoni, M. Zanetti, G. Gortan Cappellari // *Diabetologia*.— 2012.— Vol. 55.— P. 773–782.
28. Zhang Y. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, G. Hu, Z. Yuan [et al.] // *PLoS One*.— 2012.— Vol. 7.— P. 42551.
29. Dluhy R.G. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / R.G. Dluhy, G. T. McHanon // *N Engl J Med*.— 2008.— Vol. 358.— P. 2630–2633.
30. Yudkin J.S. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes / J.S. Yudkin, B. Richter // *Lancet*.— 2009.— Vol. 374.— P. 522–526.
31. Walldius G. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy / G. Walldius, I. Jungner // *J Intern Med*.— 2004.— Vol. 255.— P. 188–205.
32. Weisbrod R. M. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity / R. M. Weisbrod, T. Shiang, L. Al Sayah [et al.]// *Hypertension*.— 2013.— Vol. 62(6).— P. 1105–1110.

33. Gottsäter M. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study / M. Gottsäter, G. Östling, M. Persson [et al.] // *J Hypertens.*— 2015.— Vol. 33(5).— P. 957–965.
34. Petersen K. S. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis / K. S. Petersen, N. Blanch, J. B. Keogh [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*— 2015.— Vol. 35(1).— P. 243–252.
35. Corden B. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age / B. Corden, N. G. Keenan, A.S.M. de Marvao [et al.] // *Hypertension.*— 2013.— Vol. 61.— P. 1322–1327.
36. Villacorta L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm / L. Villacorta, L. Chang // *Horm Mol Biol Clin Investig.*— 2015.— Vol. 21(2).— P. 137–147.
37. Brunner E. J. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort / E. J. Brunner, M. J. Shipley, S. Ahmadi-Abhari [et al.] // *Hypertension.*— 2015.— Vol. 66(2).— P. 294–300.
38. Li G. Association Between AgeRelated Decline of Kidney Function and Plasma Malondialdehyde / G. Li, Y. Chen, H. Hu [et al.] // *Rejuvenation Res.*— 2012.— Vol. 15(3).— P. 257–264.
39. Пыхтина В. С. Взаимосвязь функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний / В. С. Пыхтина, И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева // *Клиническая практика.*— 2017.— № 2.— С. 11–20.
40. Erçin C. N. The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic, biochemical, and histopathologic findings of nondiabetic, nonhypertensive patients with nonalcohol — ic fatty liver disease / C. N. Erçin, T. Doğru, G. Çelebi [et al.] // *Turk J Med Sci.*— 2016.— Vol. 46(4).— P. 985–991.

41. Apolito M. D. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure / M. D. Apolito, X. Du, M. Zong // *J Clin Invest.*— 2010.— Vol. 120(1).— P. 203–213.
42. Luigi E. P. N-terminal prob-type natriuretic peptide is a marker of vascular remodelling and subclinical atherosclerosis in asymptomatic hypertensives / E. P. Luigi, S. Maffei, D. Della Latta [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology.*— 2016.— Vol. 23(4).— P. 1–11.
43. Стражеско И. Д. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева // *Кардиология.*— 2015.— № 55(7).— С. 89–97.
44. Parham P. The immune system / P. Parham.— New York: Garland Sciences, 2014.— 624 p.
45. Müller L. As we age: does slippage of quality control in the immune system lead to collateral damage? / L. Müller, G. Pawelec // *Ageing Res Rev.*— 2015.— Vol. 23.— P. 116–123.
46. Michaud M. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases / M. Michaud, L. Balardy G. Moulis [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.*— 2013.— Vol. 14.— P. 877–882.
47. Lakatta E. G. The reality of aging viewed from the arterial wall / E. G. Lakatta // *Artery Res.*— 2013.— Vol. 7.— P. 73–80.
48. Okoduwa S. I. Age-dependent alteration of antioxidant defense system in hypertensive and type-2 diabetes patients / S. I. Okoduwa, I. A. Umar, S. Ibrahim [et al.] // *J Diabetes Metab Disord.*— 2015.— Vol. 14.— P. 32.
49. Wang M. Proinflammation: the key to arterial aging / M. Wang, L. Jiang, R. E. Monticone [et al.] // *Trends Endocrinol Metab.*— 2014.— Vol. 25(2).— P. 72–79.

50. Fyhrquist F. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease / F. Fyhrquist, O. Saijonmaa, T. Strandberg // *Nat Rev Cardiol.*— 2013.— Vol. 10(5).— P. 274–283.
51. Aviv A. Reflections on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans / A. Aviv, J. W. Shay // *Phil. Trans. R. Soc.*— 2018.— Vol. 373.— P. 36.
52. Lypez-Otin, C. The hallmarks of aging / C. Lypez-Otin, M. A. Blasco, L. Partridge [et al.]. // *Cell.*— 2013.— Vol. 153(6).— P. 1194–217.
53. Lapham K. Automated Assay of Telomere Length Measurement and Informatics for 100,000 Subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) Cohort / K. Lapham, M. N. Kvale, J. Lin [et al.] // *Genetics.*— 2015.— Vol. 200(4).— P. 1061–1072.
54. Пыхтина В. С. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов / В. С. Пыхтина, И. Д. Стражеско, М. В. Агальцов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.*— 2014.— № 3.— С. 312–316.
55. Daniali L. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults / L. Daniali, A. Benetos, E. Susser [et al.]. // *Nat. Commun.*— 2013.— Vol. 4.— P. 1597.
56. Masi S. Rate of telomere shortening and cardiovascular damage: a longitudinal study in the 1946 British Birth Cohort / S. Masi, F. D'Aiuto, C. Martin-Ruiz [et al.] // *Eur Heart J.*— 2014.— Vol. 35.— P. 3296–3303.
57. Baragetti A. Telomere shortening over 6 years is associated with increased subclinical carotid vascular damage and worse cardiovascular prognosis in the general population / A. Baragetti, J. Palmén, K. Garlaschelli // *J. Intern. Med.*— 2015.— Vol. 277.— P. 478–487.

58. Huzen J. Circulating leukocyte and carotid atherosclerotic plaque telomere length: interrelation, association with plaque characteristics, and restenosis after endarterectomy / J. Huzen, W. Peeters R. A. de Boer [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2011.— Vol. 31.— P. 1219–1225.
59. Haycock P.C. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / P.C. Haycock, E. E. Heydon, S. Kaptoge [et al.] // *BMJ.*— 2014.— Vol. 8.— P. 349.
60. D'Mello M.J.J. Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: Systematic review and meta-analysis / M.J.J. D'Mello, S.A. Ross, M. Briel [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.*— 2015.— Vol. 8.— P. 82–90.
61. Codd V. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease / V. Codd, C. P. Nelson, E. Albrecht [et al.] // *Nat Genet.*— 2013.— Vol. 45.— № 4.— P. 422–427.

# 5

## **Современная реабилитация пациентов после ОКС и коронарного шунтирования**

С. В. Мальчикова



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Автор

Мальчикова Светлана Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии  
Кировского государственного медицинского университета, заведующая  
терапевтическим отделением клиники КГМУ, г. Киров

В последние годы все большее внимание привлекают вопросы реабилитации и восстановительной медицины. Интерес к ним понятен, так как сегодня восстановительная медицина — это признанное и оформленное нормативно-правовыми актами направление в медицинской науке, официальная специальность научных работников и врачей.

Термин «реабилитация», позаимствованный из юриспруденции и означающий восстановление по суду в правах, в медико-социальном контексте стал употребляться в начале XX в. [1]. В 1903 г. Франц Йозеф Раттер фон Бус в книге «Система общего попечительства над бедными» впервые использовал это понятие. По отношению к инвалидам термин «реабилитация» с 1918 г. стал применяться в организованном для инвалидов Институте Красного Креста в Нью-Йорке. Первая и Вторая мировые войны дали толчок развитию реабилитации, целью которой являлось решение такой социальной задачи, как интеграция инвалидов в общество. До 1940-х годов реабилитация подразумевала защиту и уход за инвалидами, а с 1950-х годов она трансформировалась в целенаправленную деятельность в педагогическом, социальном и профессиональном аспекте с целью восстановления здоровья инвалида и его активного участия в общественной жизни. На этом этапе участие врачей в процессе реабилитации было минимальным. В 70–80-е годы XX в. происходит трансформация реабилитации из понятия сугубо социального в медико-социальное, прикладное медицинское понятие, связанное с максимально возможным восстановлением здоровья инвалида, функциональных способностей его организма. Первое, наиболее полное определение реабилитации было принято на 9-м совещании министров здравоохранения и социального обеспечения восточноевропейских стран в 1978 г. Согласно ему, реабилитация является «системой государственных, социально-экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических и других мероприятий, направленных на предупреждение развития патологических процессов, приводящих к временной или стойкой утрате трудоспособности, на эффективное и раннее возвращение больных и инвалидов (детей и взрослых) в общество и к общественно-полезному труду» [2].

Еще 20–30 лет назад большинство медицинских работников различных специальностей рассматривало реабилитацию как побочную, выходящую за привычные рамки здравоохранения деятельность, более связанную с социальным

обеспечением. В последующие годы все большее число лечебных учреждений признав целесообразность службы реабилитации, стало выделять отдельные больничные койки для реабилитации, а затем специальные палаты и отделения. Сегодня служба реабилитации организационно сложилась в структуру реабилитационных центров, специализированных по профилю заболеваний (кардиологические, неврологические, ортопедические и др.).

Родоначальниками кардиореабилитации принято считать Н. F. Hellerstein и А. В. Ford [3], которые впервые в 1957 году предложили план ведения пациентов после коронарного события с включением физических и психологических методов реабилитации, модификации факторов риска, что легло в основу междисциплинарного подхода в современных программах реабилитации кардиологических больных.

Под **кардиологической реабилитацией** понимают скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже — обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого снижающее заболеваемость и смертность [4].

Организация медицинской реабилитации взрослому населению регламентируется приказом Министерства здравоохранения РФ № 1705н от 29.12.12 «О порядке организации медицинской реабилитации». В настоящий момент обсуждается проект Приказа Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослому населению» (подготовлен Минздравом России 14.02.2019), который предлагает новую систему оказания реабилитационной помощи.

Отличие двух моделей реабилитации представлено в **таблице 1**.

**Таблица 1.** Сравнение «привычной» и «новой» моделей реабилитации

Параметр	«Привычная»	«Новая»
Отношения врач/пациент	Пациент — пассивный получатель услуги	Пациент-ориентированный подход
Диагноз	По международной классификации болезней (МКБ–10)	По МКБ и по международной классификации функционирования (МКФ)
Задачи врача — специалиста по профилю оказываемой помощи	Назначить консультации необходимых специалистов, проводящих реабилитационные мероприятия в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи	Организовать своевременное обсуждение проблем пациента, добиться формулирования цели реабилитации и краткосрочных и долгосрочных задач, критериев оценки эффективности реабилитационного лечения, организовать эффективное использование рабочего времени и оборудования, необходимого для реабилитации, адекватных решаемым задачам технологий
Организация работы	Каждый работает в соответствии с должностными обязанностями, каждый специалист самостоятельно решает, какое лечение нужно пациенту по его профилю (ФТЛ, ЛФК, ...)	Мультидисциплинарный подход. Специалисты при совместном обсуждении устанавливают цель реабилитации, задачи, время решения, исполнителей, исходя из потребности пациента. Все координирует врач по профилю оказания медицинской помощи
Состав реабилитационной команды	Инструктор-методист и врач ЛФК, врач и медсестра по ФТЛ, реабилитолог, инструктор по ЛФК, массажист, логопед, психолог, медицинская сестра	Врач-клиницист по профилю оказываемой помощи, инструктор-методист и врач ЛФК, врач и медсестра по ФТЛ, реабилитолог, эрготерапевт, инструктор по ЛФК, массажист, логопед, психолог, медицинская сестра
Критерии перевода на следующий этап реабилитации	Завершение выполнения стандарта медицинской помощи	Единый алгоритм завершения реабилитационных мероприятий на определенном этапе и выбор следующих мероприятий

Медицинская реабилитация взрослого населения должна осуществляться специалистами мультидисциплинарной реабилитационной бригады (МДБ). Штат специалистов, принимающих участие в кардиореабилитации, состоит из кардиологов-реабилитологов, интервенционных кардиологов, кардиохирургов (после операции), врачей ЛФК, инструкторов/методистов ЛФК, клинических психологов, массажистов, физиотерапевтов, медицинских сестер. На каждого участника МДБ возлагаются функциональные обязанности, связанные как с оценкой состояния пациента, так и с проведением реабилитации в рамках компетенции специалиста.

В соответствии с «новой» моделью реабилитации предусмотрены оценочные шкалы для каждого участника МДБ и появление нового специалиста — эрготерапевта (специалиста, помогающего людям с различными физическими и психическими нарушениями себя обслуживать, участвовать в продуктивной деятельности — играть, работать, а также проводить досуг, осваивать хобби, и таким образом достичь максимальной независимости во всех аспектах повседневной жизни).

Реабилитационные мероприятия осуществляются непрерывно с момента госпитализации пациента в палату интенсивного лечения и в течение последующей жизни. Выделяют **три этапа реабилитации**:

**1-й этап — стационарный.** Осуществляется в блоке реанимации и интенсивной терапии, кардиологическом или кардиохирургическом отделении больницы или сосудистого центра.

**2-й этап — стационарный реабилитационный.** Проводится в период до 28 суток после инфаркта миокарда (ИМ) или коронарного шунтирования (КШ) в специализированных реабилитационных отделениях: центры кардиореабилитации.

**3-й этап — амбулаторный.** Выполняется в течение 2 месяцев в поликлинике, затем самим пациентом в домашних условиях по программе и под наблюдением реабилитолога.

**Медицинская реабилитация включает в себя:**

- анализ объективного состояния здоровья пациента на основании лабораторных, инструментальных, клинических исследований с целью выявления и оценки показаний и противопоказаний к проведению мероприятий по медицинской реабилитации и отбор пациентов;
- диагностику состояния пациента (функций, структур, активности и участия, факторов среды) на основе МКФ при дополнительном использовании специальных тестов и шкал;
- установление реабилитационного диагноза;
- оценку реабилитационного потенциала (высокий, средний, низкий, крайне низкий, отсутствует);
- оценку факторов риска проведения мероприятий по медицинской реабилитации и факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий;
- формирование цели и задач проведения реабилитационных мероприятий;
- формирование и осуществление индивидуальной программы реабилитации пациента;
- оценку эффективности медицинской реабилитации;
- составление реабилитационного эпикриза, содержащего рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациента согласно реабилитационному прогнозу (благоприятный, относительно благоприятный, сомнительный, неблагоприятный);
- направление на медико-социальную экспертизу в соответствии с правилами признания лица инвалидом.

**Маршрутизация пациентов** осуществляется на основании интегрального показателя — шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ). Показатели ШРМ представлены в [таблице 2](#).

**Таблица 2.** Шкала реабилитационной маршрутизации для пациентов после ОКС или КШ

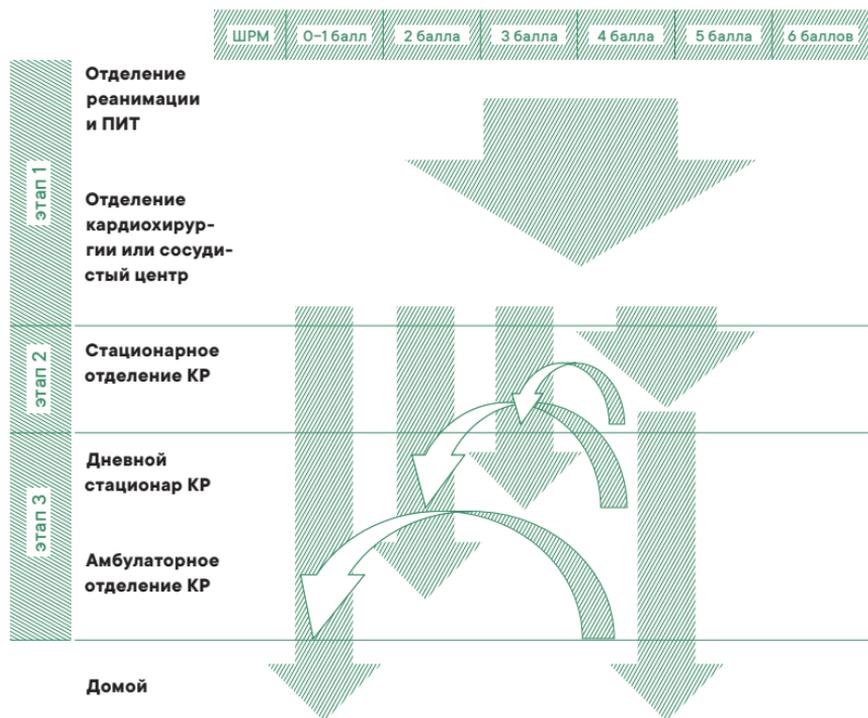
Примечание: оценка симптомов стенокардии возможна только у больных ОКС без реваскуляризации или на фоне неполной реваскуляризации. Интерпретация теста 6-минутной ходьбы и теста с ФН — часто только к концу 2-го этапа кардиореабилитации.

Градация оценки ШРМ	Описание статуса
0	— Нет симптомов
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Может вернуться к прежней работе, поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни</li> <li>— Тратит столько же времени на выполнение дел, как и раньше до болезни</li> <li>— Может выполнять ФН выше обычной без слабости, сердцебиения, одышки</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Может справляться со своими делами без посторонней помощи и самостоятельно за собой ухаживать</li> <li>— Не нуждается в наблюдении</li> <li>— Обычная ФН не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения</li> <li>— Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении. Тест 6-минутной ходьбы (ТШМ) &gt;425 м. Тесты с ФН (велозергометрия или спирозергометрия) <math>\geq 125 \text{ Вт} / \geq 7 \text{ ME}</math></li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Может справляться со своими делами без посторонней помощи и самостоятельно за собой ухаживать</li> <li>— Нуждается в помощи при приготовлении пищи, уборке дома, походе в магазин за покупками</li> <li>— В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют, обычная ФН вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку</li> </ul>

- 
- Стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 500 м по ровной местности, при подъеме на > 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях. ТШМ = 301–425 м. Тесты с ФН = 75–100 Вт/4–6,9 МЕ
- 
- 4** — Самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет др. виды повседневной активности
- В обычной жизни нуждается в ухаживающем
  - Стенокардия возникает при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях. ТШМ = 150–300 м, тесты с ФН = 25–50 Вт /2–3,9 МЕ
- 
- 5** — Нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.
- Не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;
  - Большой комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, малейшие ФН приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки, болям в сердце. ТШМ < 150 м
- 
- 6** — Хроническое нарушение сознания: витальные функции стабильны; нейромышечные и коммуникативные функции глубоко нарушены
- 

Полученные результаты оценки пациента по ШРМ интерпретируются следующим образом (рисунок 1).

Рисунок 1. Маршрутизация пациентов после ИМ или КШ



Пациенты после КШ или ИМ, завершившие реабилитационное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, имеющие оценку по ШРМ 2–5 баллов, направляются для продолжения 1-го этапа реабилитации в кардиохирургическое отделение или отделение сосудистого центра. Пациенты, имеющие оценку по ШРМ 6 баллов и реабилитационный потенциал, направляются в отделение реанимации и интенсивной терапии федерального центра. При отсутствии реабилитационного потенциала — в отделение паллиативной помощи или в отделение по уходу.

Пациенты, завершившие реабилитационное лечение на 1-м этапе с ШРМ 0–1 балл, не нуждаются в медицинской реабилитации и выписываются; с ШРМ 2–3 балла — направляются, минуя 2-й этап, в амбулаторное отделение или отделение дневного стационара кардиореабилитации соответственно; с ШРМ 4–5 баллов — в стационарные отделения кардиореабилитации. Далее, в соответствии с достигнутой оценкой по ШРМ в конце 2-го этапа, пациенты либо выписываются под наблюдение в амбулаторных условиях (ШРМ 0–1 и ШРМ 4–5); направляются на 3-й этап кардиореабилитации в условиях амбулаторного отделения (ШРМ 2) или дневного стационара (ШРМ 3). Пациенты, завершившие реабилитационное лечение на 3-м этапе и сохранившие стойкие нарушения, направляются врачу для формирования направления на медико-социальную экспертизу и отделение паллиативной медицинской помощи или ухода.

**Реабилитационный диагноз** — врачебное заключение о выраженности нарушений функций, структур, ограничении активности и жизнедеятельности пациента, влиянии факторов среды, выраженное в принятой терминологии МКФ, дополняющее клинический диагноз по МКБ и проблемы, связанные со здоровьем.

**Реабилитационный потенциал** — это обоснованная с медицинских позиций вероятность достижения намеченных целей проводимой реабилитации в определенный отрезок времени. Реабилитационный потенциал учитывает: клиническое течение ИБС, объем и тяжесть повреждения миокарда, степень непроходимости венечных артерий; осложнения, развившиеся при ОИМ или КШ; психологическое состояние больного, индивидуальные ресурсы и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы, факторы окружающей среды, влияющие на жизнеспособность и социальную активность больного на основании МКФ.

Выделяют следующие уровни реабилитационного потенциала: высокий, средний, низкий и крайне низкий, отсутствует. При определении реабилитационного потенциала следует учитывать степень мотивированности больного к предстоящему реабилитационному лечению. С этой точки зрения представляют особый интерес крайние его уровни — высокий и крайне низкий.

Высокий уровень реабилитационного потенциала позволяет использовать лишь часть средств и методов из реабилитационного комплекса (обучение правильному образу жизни и коррекция модифицируемых факторов риска) и сократить сроки активного общения с подобными больными ввиду способности к спонтанной реабилитации.

Больные с крайне низким реабилитационным потенциалом в основном нуждаются в симптоматическом медикаментозном лечении и пребывании на постоянном полупостельном/постельном режиме, в том числе в специальных лечебных заведениях для бесперспективных больных (в хосписах).

Таким образом, данная дифференциация больных позволяет определить возможности и цели реабилитации, а также способы и пути их достижения. Определению уровня реабилитационного потенциала помогает классификация функционального класса ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), в которой ФК ориентировочно соответствует уровню реабилитационного потенциала [5].

Среди задач, стоящих перед специалистами, занимающимися вопросами кардиореабилитации, можно выделить краткосрочные и долгосрочные. К наиболее важным **краткосрочным задачам кардиореабилитации** принято относить стабилизацию сердечно-сосудистого заболевания и обеспечение контроля над его симптомами, восстановление оптимального физического и психологического состояния, необходимого для возвращения пациента к привычному образу жизни, снижение риска рецидивов болезни, улучшение качества жизни.

**Долгосрочные цели кардиореабилитации** — выявление и устранение факторов риска, стабилизация или предотвращение прогрессирования атеросклеротического процесса, снижение заболеваемости и смертности.

Для расширения режима больных после ОКС используют систему двигательной активности (ДА), состоящую из 7 ступеней. Такая система использовалась в СССР и оказалась вполне эффективной на всех этапах кардиореабилитации (Методические рекомендации, утвержденные Минздравом СССР, 1983). Она была модифицирована для Российских клинических рекомендаций по реабилитации

больных ОИМ с подъемом сегмента ST [4]. Программа основана на идеологии ранней активации кардиальных больных и быстрого расширения режима их ДА. Методика предусматривает использование собственно режима активности больных, комплексов ЛФК с постепенным усилением гимнастических упражнений с переходом на 3-м этапе реабилитации на программы физических тренировок (ФТ) с использованием велотренажеров, дозированной ходьбы на открытой местности.

Первый этап кардиореабилитации предусматривает оказание реабилитационной помощи, начиная с острого периода болезни в блоке реанимации и интенсивной терапии (БРИТ), являющимся функциональным подразделением отделения неотложной кардиологии, в состав которого входят и обычные палаты, где больные ОКС проходят последующее лечение. Во время пребывания больного в БРИТ ему предписывают постельный режим (ДА 1-й ступени). Больному разрешают присаживаться (1–2-й день) и далее принять вертикальное положение (2–3-й день). Индивидуально методист ЛФК выполняет с больным начальный комплекс ЛФК № 1, состоящий из дыхательных упражнений, упражнений на малые мышечные группы (рук, ног). На следующий день инструктор обучает больного вставанию и ходьбе около кровати.

Проводимые беседы с пациентами имеют целью разъяснить, что такое ИБС и ОИМ, возможные последствия, цели комплексной медикаментозной терапии в стационаре и значимость мероприятий по реабилитации и вторичной профилактике.

После кратковременного (1–3 дня) пребывания больного в БРИТ больной переводится в палату кардиологического отделения стационара. В этот период возможности для вовлечения больного в процесс реабилитации увеличиваются. Ему назначают режим ДА 2-й ступени (ходьба и активность в пределах палаты). Продолжается расширение двигательной активности в палате, выполняется комплекс ЛФК № 2, который увеличивается по времени и выполняется в положении сидя.

Проводится психологическая поддержка больного путем разъяснения его дальнейшего медикаментозного лечения и физической реабилитации.

В первые недели занятий ЧСС на высоте нагрузки и первые 3 мин после нее не должна превышать исходную более чем на 20 в мин, а дыхание не более чем на 6 в мин. Допускается повышение АДс от исходного на  $\leq 40$  мм рт. ст., а АДд на  $\leq 12$  мм рт. ст. У отдельных больных, напротив, может наблюдаться урежение ЧСС ( $\leq 10$  в мин) и понижение АД ( $\leq 10$  мм рт. ст.) в допустимом диапазоне. При этом отсутствуют новые изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), клинические симптомы ишемии миокарда или признаки сердечной недостаточности. Врач ЛФК контролирует появление этих симптомов. При удовлетворительном состоянии больного и адекватной реакции через 3–7 дней больного переводят на 3-ю ступень ДА (режим коридорный). На этом этапе больному назначается комплекс № 3.

Основные подходы к кардиореабилитации пациентов после КШ базируются на научных обоснованиях и доказательствах эффективности программ для пациентов после перенесенных ОКС. Между тем после перенесенного кардиохирургического вмешательства пациент имеет ряд особенностей, которые должны быть учтены при формировании программы кардиореабилитации. Это, прежде всего, атрибуты перенесенного хирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращения и периоперационный психоэмоциональный дистресс. У пациентов кардиохирургического профиля выявляются характерные «синдромо-комплексы»: кардиальный, постстернотомический, респираторный, гемореологический с нарушением микроциркуляции, психопатологический, гиподинамический, метаболический и постфлебэктомический, наличие которых должно быть учтено при формировании реабилитационных мероприятий [6].

Первый этап кардиореабилитации должен начинаться с дооперационной подготовки больных, включающей медикаментозный, физический, образовательный и психологический аспекты.

### **Задачами предоперационного этапа являются:**

1. **Тщательное обследование пациентов**, планирующих на проведение КШ. Санация очагов хронической инфекции, выявление ранее не диагностированных заболеваний легких, а также адекватная компенсация всех хронических заболеваний.

2. **Прекращение курения.** Отказ от него на 24 часа уменьшает количество карбоксигемоглобина и может улучшить оксигенацию, но для нормализации дренирования мокроты требуется отказ от курения не менее чем на 8–6 недель до планируемого хирургического лечения.
3. **Снижение индекса массы тела (ИМТ)** у пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение.
4. **Коррекция получаемой терапии.** Высокоселективные БАБ должны быть назначены как минимум за 24 часа до КШ всем пациентам, не имеющим противопоказаний, с целью снижения частоты развития послеоперационной ФП (I, B) и вероятности развития периоперационной ишемии миокарда (IIa, B) и продолжены или возобновлены для приема сразу после вмешательства [5]. Предоперационное (7–30 дней) назначение статинов улучшает клинические исходы КШ, улучшает перфузию миокарда в области шунтов, способствует реэндотелизации за счет миграции и пролиферации соседних эндотелиальных клеток, инкорпорации в участок повреждения циркулирующих в крови предшественников эндотелиальных клеток из костного мозга; предупреждает послеоперационную вазоконстрикцию за счет увеличения синтеза оксида азота; снижает риск послеоперационного тромбоцитоза и тромботических осложнений; уменьшает риск послеоперационных гнойно-септических осложнений на 33% [7]; уменьшает риск развития инсультов, уменьшает риск ФП на 58% [8], снижает частоту развития послеоперационного острого повреждения почек на 50% [9], риск 30-дневной смертности после КШ [10].
5. **Тренировка дыхательной мускулатуры** при использовании технических средств, позволяющих контролировать усилия дыхательной мускулатуры и позволяющих повысить нагрузку на дыхательные мышцы. Проведение предоперационной интенсивной тренировки инспираторных мышц целесообразно для снижения вероятности развития легочных осложнений после КШ у пациентов группы высокого риска их развития (IIa, B) [11]. Наиболее современным подходом считается применение специальных дыхательных тренажеров с созданием дополнительного сопротивления на вдохе Threshold IMT (тренировка инспираторных мышц) и на выдохе — Threshold PEP (тренировка экспираторных мышц). Тренировки дыхательной мускулатуры по 20 мин должны проводиться 7 раз в неделю, как минимум в течение 2 недель до операции.
6. **Обучение пациента диафрагмальному (брюшному) дыханию**, щащающему травмированную грудную клетку.

**7. Обучение методике продуктивного кашля.** Через 3–4 дня после операции учет клинического состояния позволяет выделить 3 группы больных:

**1-я группа** с неосложненным течением послеоперационного периода: больные могут участвовать во всех мероприятиях по реабилитации. Эти больные реагируют явно положительно на применяемые методы реабилитации и за 4–6 недель от начала операции вполне успешно достигают V степени двигательной активности (ДА).

**2-я группа** с осложнениями умеренной тяжести: у больных выполнение реабилитационных программ проходит более медленными темпами и не в полном объеме; у них нередко развивается тревожно-депрессивный синдром, более или менее выраженные послеоперационные осложнения.

**3-я группа** с послеоперационными осложнениями, препятствующими или даже не дающими возможности быстрой активизации и эффективной реабилитации. При наличии очень низкого реабилитационного потенциала больные кардио-реабилитации не подлежат.

В отличие от большинства пациентов после ОКС, на 1-м этапе кардиореабилитации используются только первые две ступени ДА; 3–5-я ступени ДА — во время пребывания в реабилитационном стационаре; 6–7-я ступени ДА используются при поликлинической реабилитации.

Послеоперационный период предусматривает нахождение больного в отделении реанимации (до 3 суток) и в кардиохирургическом отделении до снятия послеоперационных швов, однако в последнее время сроки могут быть сокращены. У подавляющего большинства больных за 7–10 дней идет прогрессирующее повышение ДА без каких-либо отрицательных явлений. Уже через 4–5 дней после операции темп ходьбы может составлять 70–80 шагов/мин, проходимое расстояние увеличивается каждые 2 дня на 150–200 метров. За 2–3 дня до предполагаемой выписки больной вместе с методистом/инструктором ЛФК обучается подъему на один этаж по лестнице. К моменту перевода на 2-й этап реабилитации больные осваивают 500–800 м ходьбы по коридору и подъем на 1-й этаж лестницы.

Ранняя активизация больного с первых суток после операции при неосложненном течении интраоперационного и ближайшего послеоперационного периодов — один из основных принципов кардиореабилитации, поскольку бронхолегочные осложнения, ортостатическая гипотензия и тахикардия являются наиболее распространенными проявлениями длительной гипокинезии.

Дыхательные упражнения с применением разных спирометрических устройств — важная составляющая физической реабилитации больных после КШ. При начале дыхательных тренировок (спирометрия с положительным давлением на выдохе) сразу после КШ и продолжении их не менее 4 недель их положительный эффект у больных сохраняется в течение 1,5 лет после операции [3].

Проведение реабилитационных мероприятий могут затруднять различные синдромы.

Повреждение миокарда, связанное с процедурой коронарной реваскуляризации [12], т.е. либо с ЧКВ, либо с АКШ, может развиваться непосредственно в ходе вмешательства, а также после него, например, ранний или поздний тромбоз стента или рестеноз в стенте, стеноз или окклюзия шунта. К повреждению миокарда во время операции КШ может привести множество факторов. Ряд из них связан с особенностями защиты сердца, распространенностью зоны прямого травматического повреждения миокарда, а также потенциального ишемического повреждения. Отражать поражение миокарда в ходе вмешательства может повышение уровней сердечного тропонина (сТн). При выполнении реваскуляризации у пациента с ИМ невозможно определить, в какой степени повышение уровней тропонина обусловлено ИМ, а в какой — вмешательством.

**Повреждение миокарда**, связанное с вмешательством на коронарных артериях, диагностируется при повышении уровней сТн (>99-го перцентилья верхнего референсного предела (ВРП) у пациентов с нормальным исходным показателем (<99-го перцентилья ВРП) или при повышении уровней сТн >20% по сравнению с исходным показателем, когда он превышал 99-й перцентиль ВРП, но был стабилен или снижался. Изолированного повышения уровня сТн после вмешательства достаточно для установления повреждения миокарда, связанного с процедурой, но недостаточно для подтверждения диагноза ИМ 4-го или 5-го типа.

Критерием ИМ 4а типа является уровень сТн, в 5 раз превышающий 99-й процентиль ВРП у пациентов с исходно нормальными значениями; если до вмешательства у больного имелось повышение сТн, то этот показатель должен быть стабильным (колебания <20%) или снижающимся, а повышение уровня сТн после операции должно быть >20% и в абсолютном выражении в 5 раз превышать 99-й процентиль ВРП. Критерии ИМ, ассоциированного с операцией КШ в течение <48 часов после соответствующего вмешательства (ИМ типа 5) диагностируются при повышении концентрации сТн >10 раз выше 99-го percentиля ВРП у пациентов с исходно нормальными уровнями тропонинов. При повышении уровней тропонинов перед операцией и сохранении их стабильных значений (колебания <20%) или снижении повышение тропонина после вмешательства должно увеличиться более чем на 20%. Однако абсолютное значение концентрации тропонина после операции при этом все равно должно быть >10 раз выше 99-го percentиля ВРП.

Помимо этого, в том и другом случае необходимо наличие хотя бы одного из следующих критериев ишемии:

- Появление нового патологического зубца Q или других ишемических ЭКГ-критериев. Следует принимать во внимание, что после операции КШ часто выявляются изменения сегмента и зубца Т вследствие эпикардиального повреждения, и что эти признаки не являются надежными критериями ишемии миокарда в данной ситуации. Однако элевация сегмента ST, сопровождающаяся реципрокной депрессией, а также другие специфические изменения на ЭКГ могут быть более достоверными признаками возможного ишемического события.
- Появление новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения локальной сократимости, характерных для ишемии, по данным визуализирующих методов исследования.
- Ангиографические признаки новой окклюзии шунта или новой окклюзии нативной коронарной артерии; диссекция коронарной артерии, окклюзия эпикардиальной артерии или окклюзия/тромбоз боковой ветви, нарушение дистального кровотока. **Синдром системного воспалительного ответа** возникает у большинства пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) как механизм, защищающий организм от повреждающих факторов. Инициация синдрома системного воспалительного

ответа происходит при контакте крови с чужеродной поверхностью экстракорпорального контура, не имеющего эндотелиальной выстилки. В результате происходит активация плазменных белков системы комплемента, служащих медиаторами активации клеток белой крови — нейтрофилов и моноцитов. Во время ИК активированные лейкоциты продуцируют и высвобождают вазоактивные и цитотоксические вещества, циркуляция которых опосредует проявления системного воспалительного ответа. Образующиеся при этом провоспалительные медиаторы (брадикинин, фибрин, плазмин) запускают каскад воспалительных реакций, что приводит к активации тромбоцитов, лейкоцитов, развитию системного воспалительного ответа и выбросу большого количества провоспалительных цитокинов-интерлейкинов: IL-1, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) [13]. Процесс идет при участии медиаторов воспаления с вовлечением практически всех систем организма. Эта реакция является приспособительной функцией организма и направлена на уничтожение агента, вызвавшего процесс, и восстановление поврежденной ткани. При легких поражениях воспалительный процесс ограничивается локальными воспалительными изменениями и умеренной, малозаметной общей реакцией органов и систем. Диагноз синдрома системной воспалительной реакции организма правомочен в случае наличия как минимум двух следующих критериев:

- Температура тела  $\geq 38$  °C (фебрильная температура) или  $\leq 36$  °C (гипотермия)
- Частота сердечных сокращений  $\geq 90$ /мин (тахикардия)
- Тахипноэ: частота дыхания  $\geq 20$ /мин или гипервентиляция с содержанием диоксида углерода в крови  $\leq 32$  mmHg
- Лейкоцитоз ( $\geq 12000$ ), или лейкопения ( $\leq 4000$ ), или смещение лейкоцитарной формулы влево. Комбинация «фебрильная температура + лейкоцитоз» является самой частой для синдрома системной реакции организма на воспаление и соответствует нормальной реакции иммунной системы. В случае «гипотермия+лейкоцитоз», который встречается гораздо реже, говорят о «холодном» синдроме системной реакции организма на воспаление — подобная реакция организма встречается при иммунодефиците.

Одним из самых распространенных осложнений после кардиохирургических вмешательств и проявлением системного воспалительного ответа является постперикардотомный синдром (ПКТС), который возникает в течение 1 недели — 6 мес. после операции [14].

Диагноз ПКТС устанавливается при наличии 2 из 5 нижеприведенных критериев [15]:

- повышение температуры, развивающееся минимум через одну неделю после операции на сердце без наличия инфекции;
- перикардитическая или плевральная боль;
- шум трения перикарда или плевры;
- плевральный выпот (чаще левый);
- перикардиальный выпот при повышении С-реактивного белка.

Часто сложно дифференцировать ПКТС от послеоперационных выпотов другой этиологии: травма плевры в процессе выделения внутренней грудной артерии, скопление крови во вскрытой плевральной полости, местное охлаждение льдом, хроническая сердечная недостаточность. Необходимы данные о воспалительной активности, чтобы поставить диагноз. Кроме лейкоцитоза со сдвигом влево, для ПКТС характерны повышение содержания С-реактивного белка и фибриногена в сыворотке крови, а также гиперэозинофилия [14].

Ультразвуковое исследование полости перикарда позволяет выявить выпот, когда количество жидкости превышает 15–35 мл. Используют следующие градации выраженности выпота:

- малый (расхождение листков перикарда в диастолу <10мм),
- умеренный (10–20 мм),
- выраженный (>20 мм),

Критерии оценки количества жидкости в полости перикарда по объему: незначительное количество жидкости — до 100–150 мл, умеренное — 150–500 мл, большое — более 500 мл.

Ультразвуковая оценка выпота в плевральной полости — очень чувствительный метод и дает возможность обнаружить минимальное скопление плевральной жидкости (менее 100 мл). Используют следующие градации выраженности выпота:

- маленький (расхождение листков плевры на вдохе (расхождение листков плевры на вдохе < 20 мм по лопаточной линии),
- умеренный ( $\geq 20$  мм),
- большой ( $\geq 50$  мм),
- очень большой ( $\geq 100$  мм).

Рентгенологическим методом можно обнаружить не менее 300 мл выпота в плевральной полости, когда уровень его выходит за пределы реберно-диафрагмального синуса. Используют следующие градации выраженности выпота:

- маленький (затемнение реберно-диафрагмальных синусов),
- умеренный (<25% объема одной плевральной полости),
- большой ( $\geq 25\%$  объема одной плевральной полости),
- очень большой ( $\geq 50\%$  объема одной плевральной полости, смещение срединной тени в противоположную сторону).

Осложнения посткардиотомного синдрома:

- перикардальная констрикция,
- сдавление шунтов с клиникой нестабильной стенокардии, тампонада.

Подходы к лечению постперикардотомного синдрома четко не определены. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) не назначаются при бессимптомных выпотах, так и это лечение может быть ассоциировано с повышенным риском побочных эффектов, связанных с НПВС [15, 16]. Обычно через 7–10 дней они исчезают. При клинически проявляющемся постперикардотомном синдроме (боли, одышка и другие) с маленьким/умеренным выпотом в полости перикарда/плевры показано назначение НПВС. Учитывая данные по кардиобезопасности данного класса лекарственных средств, предпочтение должно отдаваться напроксену (250–500 мг 2 раза в день) и целекоксибу (200 мг в 1–2 приема) [17]. Оценка ответа на противовоспалительную терапию рекомендуется через 1 неделю. Длительное применение неселективных ингибиторов циклооксигеназы сопряжено с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов, перенесших коронарное шунтирование [16]. Кроме того, терапия НПВП у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, может приводить к выраженной гипокоагуляции, что способствует формированию геморрагического перикардального выпота.

При неэффективности НПВС следует рассмотреть добавление колхицина (0,5 мг 1 раз в день при массе тела до 70 кг, и 0,5 мг 2 раза в день при массе выше 70 кг без нагрузочной дозы), если нет противопоказаний и если он переносится (IIa, A). Колхицин не рекомендуется для послеоперационного выпота при отсутствии системного воспаления [17].

Профилактическое применение глюкокортикостероидов (ГКС) после кардиохирургических операций изучается уже на протяжении более 30 лет, но нет четких доказательств пользы и эффективности их применения. Напротив, применение ГКС ассоциировано с плохим заживлением послеоперационной раны, развитием инфекционных осложнений, а также с прогрессированием метаболических нарушений.

В последнее время появились сообщения об усилении терапевтического эффекта при добавлении к терапии НПВС ингибитора металлопротеиназ миноциклина гидрохлорида — полусинтетического антибиотика из группы тетрациклинов с хорошо описанным противовоспалительным, антиоксидантным и цитопротективным эффектом [18]. Идея медикаментозного воздействия на постмедиаторный компонент воспалительного процесса, определяемый активностью металлопротеиназ у пациентов с плевральным выпотом, перенесших КШ, является перспективной и нуждается в дальнейшем изучении. Такой подход имеет ряд преимуществ, позволяя напрямую воздействовать на этиотропный фактор развития всех типов ранних и некоторых периоперационных плевральных выпотов, не оказывая влияния на систему циклооксигеназ, в отличие от НПВС, и не компрометируя гормональную систему, в отличие от ГКС.

Кроме того, в эксперименте было показано, что миноциклин не только ослабляет системное воспаление у крыс после инфаркта миокарда, но и проявления сердечной недостаточности и депрессивного поведения [19].

Кроме ПКТС причиной одышки в послеоперационном периоде может являться острое снижение легочной функции [20]. В литературе описано уменьшение жизненной емкости легких и потока выдоха в среднем на 30% в первые недели после операции. Эти изменения подтверждены спонтанной инволюцией на протяжении последующих 3 месяцев — 1 года. Причинами снижения легочной функции являются: уменьшение дыхательных движений в результате преобладания верхнего грудного дыхания, паралич или парез купола диафрагмы вследствие травмы диафрагмального нерва, ателектазы легких (обычно слева в нижней доле), нестабильность грудины.

Заживление раны грудины требует особого внимания в первые недели после начала проведения кардиореабилитации. Крепитация при пальпации, ощущаемая рядом с раной грудины, является клиническим признаком, свидетельствующим о замедленном заживлении. Полное заживление грудины происходит после 6–12 недель. Задержка заживления грудины чаще наблюдается у пациентов с сахарным диабетом. В случаях, когда подозревается нестабильность грудины, следует избегать любых (асимметричных) упражнений на верхних конечностях до полного заживления.

При наличии выраженных болей в послеоперационных швах, воспалительных послеоперационных проявлений в области послеоперационных рубцов рекомендуется низкоинтенсивное лазерное излучение.

Пастозность лодыжек — частое явление после мобилизации вен для шунтирования. Как правило, через 6–12 недель отечность самопроизвольно исчезает. Не рекомендуется применение диуретиков, поскольку они могут привести к электролитному дисбалансу и нарушению функции почек, а также снизить АД. Компрессионные чулки уменьшают нагрузку на шрамы на ногах и рекомендуются для применения в дневное время до исчезновения отеков.

Гипотония. В первые 4–8 недель после КШ у пациентов часто отмечают снижение АД. Существует несколько причин этого: постельный режим, уменьшение приема пищи и жидкости, лекарственная терапия. Поэтому антигипертензивная терапия в начале реабилитационных мероприятий должна быть скорректирована.

Послеоперационная периферическая нейропатия. Большинство нейропатий возникают в результате пережатия или удаления части корешка плечевого сплетения (локтевой нерв) или малоберцового нерва. Большинство пациентов нуждаются в физиотерапевтическом лечении. Процесс восстановления функции пострадавшего нерва длится в среднем от 3 недель до 1 года. Низкочастотное магнитное поле содействует устранению травматических плевритов, невралгий, обострения остеохондроза.

Послеоперационные нарушения ритма сердца. Измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) позволяет следить за возникновением рецидивов фибрил-

ляции предсердий (ФП), частота которых в первые дни после операции достигает 60%. Впервые возникшая ФП имеет доброкачественное течение при восстановлении синусного ритма до выписки из стационара. Лечение ФП начинают с контроля ЧСС БАБ (50% вероятность восстановления ритма), при неэффективности используют электрокардиоверсию и амиодарон. Препарат отменяется после обследования при отсутствии показаний к дальнейшему приему. Оптимальная длительность лечения при рецидивировании приступов неизвестна, разумный период — 3 месяца. Применение соталола повышает риск развития брадикардии и желудочковой тахикардии типа *tdp*, особенно при наличии электролитных нарушений, поэтому в хирургической практике его применяют редко (IIb, A).

Длительность приступа ФП менее 24 часов не требует назначения антикоагулянтов (АК) до кардиоверсии, свыше — необходимо введения гепарина внутривенно. Рекомендуется антиаритмическую терапию продолжить в течение 1 недели, а назначение АК показано у пациентов с сохранением ФП более чем 48 часов (IIa, A), продолжительность применения которых зависит от факторов риска инсульта (IIa, B).

Реабилитационные мероприятия на 2-м этапе кардиореабилитации включают:

- Продолжение медикаментозного лечения.
- Дальнейшее расширение двигательной активности, ЛФК и дозированную ходьбу
- Ознакомление больного с тренажерами, его обучение по программе физических тренировок (ФТ)
- Выход на территорию больницы для восстановления навыков ходьбы на открытой местности и проведения тренировок дозированной ходьбой
- Обучение в «Школе для больных, перенесших ОИМ или КШ»

В борьбе с факторами риска сердечно-сосудистых событий рекомендуются следующие мероприятия (таблица 3).

**Таблица 3.** Рекомендации по модификации образа жизни

Рекомендация	Доказательность	
	Класс	Уровень
Всем больным рекомендуется изменение образа жизни (отказ от курения, регулярная ФА, здоровая диета).	I	A
АД следует поддерживать на уровне < 140/80 мм рт. ст.	I	A
Рекомендуется достигать целевой уровень HbA1c при СД	I	A
Рекомендуется ежедневная аэробная ФА минимум 30 мин.	I	A
Рекомендуется при каждом посещении врача оценивать статус курильщика, настаивать на прекращении курения и советовать избегать пассивного курения.	I	B

Современная диета, нацеленная на профилактику ССЗ, в том числе у больных, перенесших КШ, включает: ограничение калорийности рациона при сохранении баланса между основными пищевыми веществами. Модификация рациона питания направлена на повышенное потребление фруктов и овощей, цельнозерновых злаков и хлеба грубого помола, рыбы (особенно жирных сортов  $\geq 2$  раз в неделю), постного мяса и молочных продуктов с низким содержанием жира, замену насыщенных и трансжиров на мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры (оливковое масло отжатое, сырое), вино  $\leq 2$  бокала/сут для мужчин,  $\leq 1$  бокала/сут — для женщин, ограничение натрия < 1,5 г/сут < 3,8 г соли [21].

Гипергликемия часто встречается в острый период ИМ, в периоперационный период при КШ, особенно когда операция выполняется в условиях искусственного кровообращения. Применение внутривенной инфузии инсулина в достижении и поддержании концентрации глюкозы в крови в раннем послеоперационном периоде в пределах  $\leq 9,9$  ммоль/л уменьшает риск развития нежелательных эффектов, включая раневые инфекции грудины (I, B).

HbA1c, согласно действующим рекомендациям, должен быть в пределах 6,5–7,0% у большинства больных СД, но с оговоркой возраста и наличия макрососудистых осложнений. Для пожилых пациентов и тех, кто склонен к гипогликемии, цель HbA1c может быть менее строгой — до 8%. Предпочтительнее начать метформин 500–1000 мг 2 раза в день. Избегать препаратов с гипогликемическим действием (сульфонилмочевина), предпочтительнее ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин).

Антиагрегантная терапия у пациентов с ОКС включает комбинацию аспирина и либо прасугрела, либо тикагрелора (эти 2 препарата предпочтительнее, чем клопидогрел) (I, A). Длительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) определяется шкалой PRECISE-DAPT [22]. У больных, планирующих КШ, до операции, в течение 6 часов после и далее пожизненно следует принимать аспирин (I, A). После КШ на работающем сердце пациенту следует в течение 1 года принимать ДАТТ (аспирин 75/100 мг + клопидогрел 75 мг в день) для уменьшения окклюзии трансплантата (I, A).

Высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатином в дозе 40–80 мг, розувастатином в дозе 20–40 мг) с достижением целевого уровня ЛПНП < 1,8 ммоль/л следует назначать после ОКС всем пациентам младше 75 лет (I, A). Умеренно интенсивную терапию статинами следует назначать пациентам с непереносимостью высокоинтенсивной терапии и тем, кто в большей степени подвержен риску лекарственных взаимодействий (пациентам старше 75 лет) (I, A). Если у пациентов нет побочных реакций на терапию статинами, не рекомендуется прерывать ее до или после КШ (III, B).

Всем пациентам с ОКС и тем, которым проводится АКШ, следует назначать БАБ в отсутствие противопоказаний (I, A). Пациентам с низкой ФВ (<40%) БАБ выбора являются: биспролол, метопролола сукцинат с пролонгированным высвобождением или карведилол (I, A).

Терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатором рецепторов ангиотензина 2 (в случае непереносимости ИАПФ) следует назначать после инфаркта миокарда, при дисфункции левого желудочка,

сахарном диабете и хронической болезни почек (I, B). Плановая терапия ИАПФ в ранние сроки после КШ не рекомендована пациентам без недавнего инфаркта миокарда в анамнезе, дисфункции ЛЖ, СД и ХБП, поскольку она может принести больше вреда, чем пользы и непредсказуемым образом повлиять на АД (III, B) [23].

При отсутствии противопоказаний целесообразно назначить антагонист альдостерона (в дополнение к  $\beta$ -блокатору и ИАПФ) пациентам с ФВ < 35%, имеющим симптомы сердечной недостаточности II–IV класса по NYHA (I, B).

Рутинное применение дигидропиридиновых антагонистов кальция у ряда больных, перенесших ОКС и КШ, как в период реконвалесценции, так и в период дальнейшего наблюдения, очевидно, показано при наличии АГ и стенокардии [4].

Точное определение тяжести состояния пациентов имеет большое значение, т.к. должно позволить проводить реабилитационные мероприятия с большей эффективностью и безопасностью. Самой трудной задачей физической реабилитации является определение уровня допустимых нагрузок с точки зрения безопасности. Необходимо учитывать степень дезадаптации больного и воздействие медикаментозных препаратов, влияющих на гемодинамику.

Оценить функциональные возможности пациента в первые дни после ОКС или КШ очень сложно. В остром периоде может использоваться достаточно сложная отечественная классификация степени тяжести (таблица 4), которую, однако, так же трудно объективно использовать для больных с полной реваскуляризацией [24].

Расширение физической активности у пациентов 1-й группы тяжести включает прибавление по 200 шагов в день, к концу стационарного этапа проходить 3 км в день за несколько приемов (темп ходьбы 100 шагов/мин). У больных 2-й группы тяжести — по 150 шагов в день, к концу — 2 км в день за несколько приемов (темп ходьбы 80 шагов/мин).

Кроме того, косвенно оценивают функциональные возможности пациента по реакции на предлагаемые нагрузки (Л. И. Фогельсон, Д. М. Аронов) [24].

**Таблица 4.** Классификация степени тяжести пациентов с ИМ  
(Д. М. Аронов, 2014)

**Группа тяжести    Признаки**

---

Первая (легкая)	<ul style="list-style-type: none"><li>— Нет признаков СН</li><li>— Нет симптомов ишемии миокарда и стенокардии</li><li>— Нет сложных нарушений ритма и проводимости сердца</li><li>— Адекватная реакция при расширении режима</li></ul>
Вторая (средней тяжести)	<ul style="list-style-type: none"><li>— СН II класса по Killip</li><li>— АВБ 2–3-й степени при нижнем ИМ</li><li>— АВБ 1-й степени при переднем ИМ или на фоне блокады пучка Гиса</li><li>— Купированные пароксизмальные аритмии, исключая ЖТ</li><li>— ФП (постоянная форма)</li><li>— Миграция водителя ритма</li><li>— Экстрасистолия &gt;1 в мин, или III–IV классов по Лауну</li><li>— Синдром Дресслера</li><li>— Гипертензия, требующая дополнительного лечения</li></ul>
Третья (тяжелая)	<ul style="list-style-type: none"><li>— Острая СН класс III–IV по Killip</li><li>— ХСН, резистентная к лечению</li><li>— Стенокардия или признаки ишемии миокарда на ЭКГ при малой физической активности</li><li>— Сложные желудочковые аритмии в покое и при нагрузке</li><li>— АВБ 2–3-й степени при переднем ИМ</li><li>— Острая аневризма сердца</li><li>— Тромб в сердце</li><li>— Любые тяжелые осложнения и острые состояния, требующие специализированного лечения</li><li>— Сочетание <math>\geq 3</math> осложнений второй группы.</li></ul>

---

Контроль состояния до начала нагрузки, во время выполнения и после выполнения нагрузки — это первое и обязательное условие реабилитации, обеспечивающее ее безопасность и эффективность. Наиболее простыми и информативными методами контроля являются:

- общее состояние пациента
- отсутствие приступов стенокардии
- показатели ЭКГ и гемодинамики

При наличии отрицательной реакции на ФН пациент может быть отстранен от тренировок или ему может быть понижена интенсивность нагрузки. Пациент должен быть обучен методам самоконтроля, чтобы уметь правильно отреагировать на измененное состояние. Назначаемый темп нагрузки должен выбираться соответственно функциональному состоянию больного и не вызывать отрицательных ощущений и дискомфорта.

Более надежным тестом оценки физических возможностей пациента является стресс-тест. Цели теста с ФН — это:

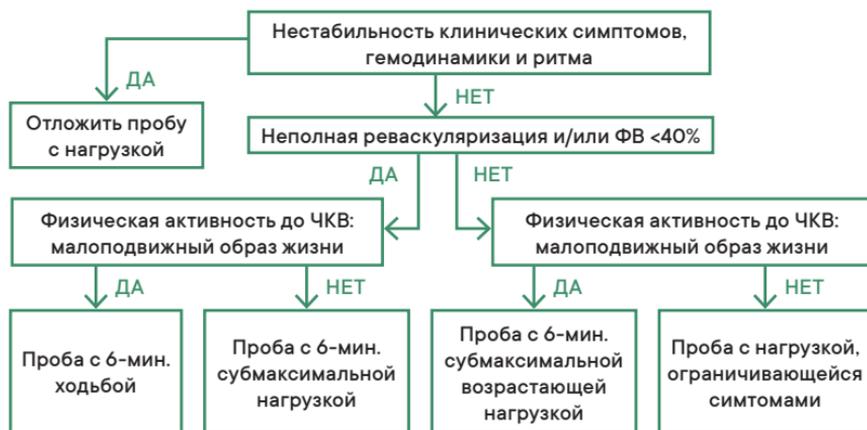
- определение уровня ФН, который больной может использовать в процессе ФТ
- оценка эффективности антиангинальной терапии
- стратификация риска повторного ишемического эпизода
- определение показаний к КАГ, если больному в остром периоде заболевания она не проводилась
- оценка физической работоспособности больного и возможности выполнять определенные действия дома и на работе

Тест с ФН не проводят у больных с постинфарктной стенокардией, выраженной СН, опасными для жизни аритмиями, экстракардиальными состояниями, ограничивающими их физические возможности и другими противопоказаниями к ФН.

Оптимальное с точки зрения безопасности время проведения нагрузочного теста:

- после ИМпST, протекающего без осложнений, не ранее чем через 9–10 дней от начала активизации
- после ОКСбпST с высоким риском госпитальной смертности по шкале GRACE — на 14–16-й день
- после первичного ЧКВ — через 7–14 дней

**Рисунок 2.** Алгоритм проведения функциональных исследований перед началом реабилитации после ЧКВ



При определении индивидуальной толерантности к ФН критерии прекращения пробы гораздо шире, чем при проведении диагностического теста. Так, любые изменения ЭКГ и самочувствия больного могут быть признаны в качестве критерия прекращения нагрузки.

Критерии оценки результатов пробы с субмаксимальной ФН — это достижение:

- ЧСС 120 уд/мин или 70% от максимума для данного возраста,
- работы в 5 МЕ,
- появления ангинозного приступа или одышки,
- снижения ST на  $\geq 1$  мм,
- снижения АД,
- 3 и более последовательных желудочковых экстрасистол.

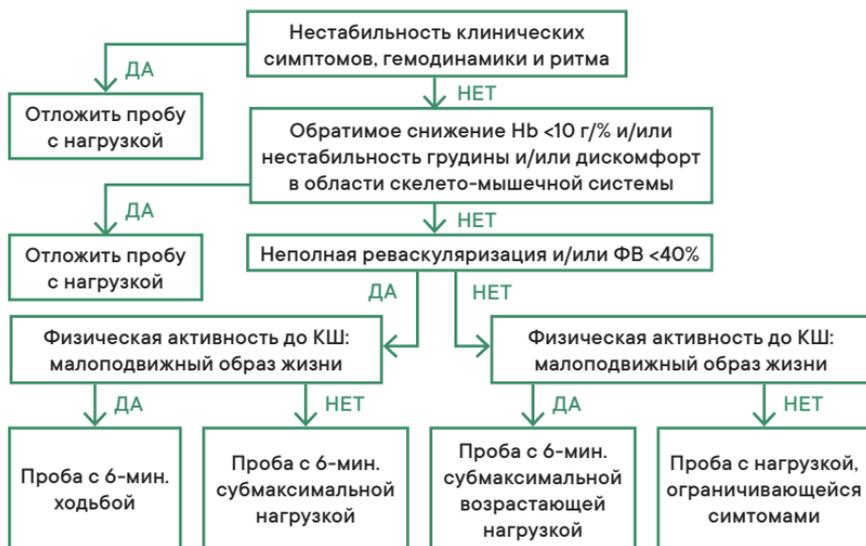
При малоподвижном образе жизни прекращение пробы с возрастающей субмаксимальной нагрузкой будет определяться максимальной ЧСС = 70% от резерва ЧСС, рассчитанной с учетом возраста.

Альтернативой ВЭМ-пробе или тредмил-тесту для пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда и/или ФВ ЛЖ < 40% может быть проба с 6-минутной

ходьбой [25]. 6-минутная проба с постоянной (одноэтапной) субмаксимальной нагрузкой выполняется под самоконтролем больного. Верхний порог для прекращения 6-минутной пробы с субмаксимальной нагрузкой: степень переносимой нагрузки (шкала Борга 11–13) или максимальная ЧСС = ЧСС в положении стоя в покое + 20–30 уд/мин.

Нагрузочные тесты после КШ с учетом отсутствия противопоказаний у больного можно выполнять, по крайней мере, не ранее 10 дня после операции. Алгоритм проведения функциональных нагрузочных проб перед началом реабилитации или программы ФТ после КШ представлен на рисунке 3.

**Рисунок 3.** Алгоритм проведения функциональных исследований перед началом реабилитации после КШ



Класс тяжести больных после хирургического лечения определяется наличием и характером осложнений в раннем послеоперационном периоде (таблица 5) и ФН до операции.

**Таблица 5.** Классификация тяжести осложнений больных после хирургического лечения приобретенных пороков сердца в раннем послеоперационном периоде

С. Г. Суджаева и соавт., 2005

Осложнения I группы	Осложнения II группы	Осложнения III группы
1. ПКТС с выпотом в плевральную полость $\leq 300$ мл и/или в полость перикарда $\leq 100$ мл;	1. Появление стенокардии при ее отсутствии до операции;	1. Клиническая смерть;
2. ЖЭС $\leq 5$ /мин, или частая ЭС, прошедшая как эпизод;	2. ЖЭС $> 5$ /мин ЖЭ 3—5 градации;	2. ИМ 5-го типа;
3. Синусовая бради- или тахикардия;	3. Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии;	3. Остро возникшая дисфункция сердца с необходимостью подключения внутриаортальной баллонной контрпульсации и/или «обхода» левого и/или правого желудочков;
4. АВБ I степени;	4. АВБ II степени;	4. АВБ III степени;
5. БНПГ, не имевшаяся до операции;	5. ФП, не имевшаяся до операции;	5. ПЖТ;
6. Послеоперационная анемия;	6. Миграция водителя ритма;	6. Послеоперационный эндокардит;
7. Преходящая ишемическая атака головного мозга.	7. Острая ревматическая лихорадка;	7. Тромбоэмболия в различные органы;
	8. ПКТС с выпотом в плевральную полость $> 300$ мл и/или в полость перикарда $> 100$ мл, и/или повторное накопление экссудата;	8. Послеоперационный отек легких;
	9. Периоперационные диффузные повреждения головного мозга с дезориентацией или обратимым снижением интеллекта;	9. Периоперационный инсульт;
	10. Послеоперационная почечная дисфункция (креатинин $> 180$ мкмоль/л или возрастание его концентрации $>$ , чем на $60$ мкмоль/л в сравнении с дооперационным).	10. Выраженный диастаз грудины;
		11. Два и более осложнений II группы.

Методика проведения физических тренировок на велоэргометре определяется мощностью в 50% от порогового уровня. При хорошей переносимости тренировки ее продолжительность увеличивается каждый день на 3 мин.

При адекватной реакции на тренировку интенсивность увеличивается на 10 Вт через 1 занятие. Максимальная мощность не должна превышать пороговый уровень (по ВЭМ).

Методика проведения тренировок дозированной ходьбой. Рекомендуемая длительность расстояния при дозированной ходьбе определяется толерантностью к физической нагрузке. При максимальной мощности нагрузки 50 Вт больным предлагается проходить 3 км в день за 3–4 приема, при мощности выше 50 Вт 5 км за 3–6 приемов.

Индивидуальный темп ходьбы (Р) определяется для каждого конкретного лица по формуле:  $P = 0,029x + 0,12y + 72,212$ , где  $x$  — пороговая мощность нагрузки (кВт/мин);  $y$  — частота сердечных сокращений на высоте нагрузки. Пройденное расстояние может контролироваться посредством шагомера.

Для быстрого определения адекватности нагрузки при пеших прогулках популярен разговорный тест, который обычно проводят каждые 2 мин [24]:

- Если можно петь во время ходьбы, следует ускорить шаг, так как выбранный темп ходьбы мал и не оказывает тренирующего эффекта.
- Если все еще можно комфортно разговаривать во время ходьбы — это допустимый темп.
- Если во время возникают некоторые затруднения в разговоре, следует замедлить шаг, так как выбранный темп ходьбы слишком высокий.
- Если говорить трудно, то темп слишком высокий.

За время пребывания в реабилитационном стационаре больной должен получить представление о конкретных данных:

- Кто будет вести пациента после выписки из стационара?
- Какие лекарства рекомендованы?
- Какую бытовую физическую активность больной может и не может выполнять? Какие физические нагрузки под самоконтролем рекомендуется выполнять?
- Сможет ли пациент продолжить трудовую деятельность в последующем?

Ответы на эти и другие вопросы должны быть отражены в выписке из истории болезни и, желательно, подкреплены соответствующими бумажными памятками.

Ранний подэтап амбулаторной реабилитации совпадает по времени с наличием у работающих больных больничного листка, который позволяет им посещать центр реабилитации в поликлинике многократно, вплоть до пяти раз в неделю. За этот период времени больной должен завершить цикл контролируемых ФТ, состоящий из 36 тренировочных занятий. Необходимость частых посещений реабилитационной поликлиники в ранний подэтап кардиореабилитации также обусловлена участием больных в программе обучения в «Школе для больных, перенесших ОКС или КШ». Кроме того, требуется время для более тщательного обследования больного в начале поликлинического этапа.

На амбулаторном этапе важно постепенно увеличивать физические нагрузки. Более эффективны нагрузки, достигающие тренирующего пульса, который рассчитывается относительно максимальной ЧСС, которая определяется на пике нагрузочной пробы или расчетным методом. Среди формул расчета максимальной ЧСС наиболее точной считается формула:  $205.8 - (0.685 \text{ возраст})$ .

Нагрузки по ЧСС градуируются следующим образом:

- Умеренной интенсивности: ЧСС 50–70% от максимальной.
- Высокой интенсивности: 70–85% от максимальной.

Поздний подэтап амбулаторной кардиореабилитации продолжается до конца первого года после ОКС или КШ. Его задачей являются сохранение пациентом достигнутого на предыдущем раннем амбулаторном подэтапе уровня физического состояния и постепенное повышение его функциональных возможностей, формирование нового образа жизни, который позволит вернуться к активной и полноценной жизни. Больной остается под наблюдением центра реабилитации, но посещает поликлинику в плановом порядке 1 раз в 3 месяца для контрольной проверки и коррекции врачебных рекомендаций:

- программу медикаментозной терапии с целью вторичной профилактики и поддержания целевых значений основных клинических и биохимических показателей
- программу физической реабилитации под самоконтролем
- правильность соблюдения антиатеросклеротической диеты
- контроль состояния психосоциальной сферы, включая трудоспособность больного

Таким образом, в лекции обобщены имеющиеся на сегодняшний день данные по реабилитации больных после ОКС и коронарного шунтирования с учетом законодательных актов и порядков по медицинской реабилитации, принятых в России за последние годы. К сожалению, наша медицинская реальность такова, что зарубежные рекомендации по организации и использованию системы кардиореабилитации малоприменимы в условиях нашего практического здравоохранения, ввиду того, что развитые страны мира далеко продвинулись вперед в этой области. Вместе с тем представленные материалы, базирующиеся на Национальных клинических рекомендациях по реабилитации, учитывающие опыт российских исследователей, особенности развития кардиореабилитационной системы в стране и практические возможности материально-технической базы, могут помочь кардиологу и врачам других специальностей в реальной практической работе с пациентами.

## Литература

1. Пузин С. Н., Гридин Л. А., Дмитриева Н. В. К истории медицинской реабилитации в России // История медицины.— 2017.— Т. 4, № 2.— С. 125–135.
2. Медведев А. С. Гносеологические корни и теоретические истоки медицинской реабилитологии // Минск: Белорусская наука, 2010.— 435 с.
3. Кардиореабилитация / под ред. Г. П. Арутюнова.— 2-е изд.— М.: МЕДпресс-информ, 2014.— 336 с.
4. ОИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика // Российский кардиологический журнал.— 2015.— Т. 1(117).— С. 6–52..
5. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика // КардиоСоматика.— 2016.— Т. 7 (№ 3–4).— С. 5–71.

6. Белякин С. А., Будко А. А. Современные подходы к реабилитации военнослужащих, перенесших аортокоронарное шунтирование // М.: ООО «Технологии-3000», 2003.— 144 с.
7. Barakat AF, Saad M, Abuzaid A, Mentias A, Mahmoud A, Elgendy IY. Perioperative Statin Therapy for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting // *Ann Thorac Surg.*— 2016.— Vol. 101. № 2.— P. 818–25.
8. Elgendy IY, Mahmoud A, Huo T, Beaver TM, Bavry AA. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *Am J Cardiol.*— 2015.— Vol. 115, № 11.— P. 1523–8.
9. Wang Y, Zhu S, DU R, Zhou J, Chen Y, Zhang Q. Initiation and renal outcomes following isolated coronary artery bypass grafting: a meta-analysis // *J Cardiovasc Surg (Torino).*— 2018.— Vol. 59, № 2.— P. 282–290.
10. Curtis M, Deng Y, Lee VV. Effect of Dose and Timing of Preoperative Statins on Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery // *Ann Thorac Surg.*— 2017.— T. 104, № 3.— P. 782–789.
11. Smith PK, Anderson JL, Bittl JA [et al.]. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology Foundation American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.*— 2011.— Vol. 124.— P. 652–735.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. The Executive Group on behalf of the ESC/ACC/AHA/WHF.Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction // *European Heart Journal.*— 2019.— Vol. 40.— P. 237–69.
13. Головкин А. С. Механизмы синдрома системного воспалительного ответа после операций с применением искусственного кровообращения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Кемерово, 2014.— 45 с.

14. Ахмедов Ш. Д., Петенко А. В., Лежнев А. А. Оценка выраженности процесса воспаления в плевре после кардиохирургических вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал.— 2014.— Т. 29, № 2.— С. 12–16.
15. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristić A, Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W, Taratuchin EO, Arutjunov GP. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases.— 2015. // European Heart Journal.— 2015.— Vol. 36 (44).— P. 2921–2964.
16. Кудайбердиев Т.З. Постперикардитомное поражение перикарда // Вестник КPCY.— 2016.— Т. 16, № 3.— С. 44–48.
17. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология.— 2018.— Т. 56 (прил. 1).— С. 1–29.
18. Ахмедов Ш. Д., Петенко А. В., Гусакова А. М., Лежнев А. А. Новый подход к терапии плевральных выпотов после коронарного шунтирования // Сибирский медицинский журнал.— 2015.— Т. 30, № 4.— С. 24–27.
19. Wang HW, Ahmad M, Jadayel R, Najjar F, Lagace D, Leenen FHH. Inhibition of inflammation by minocycline improves heart failure and depression-like behaviour in rats after myocardial infarction // PLoS One.— 2019.— Vol. 14(6).— e0217437.
20. Ниебауэр Дж. Кардиореабилитация: практическое руководство.— М.: Логосфера, 2012.— 328 с.
21. Piepoli MF, Hoes AW, Agewal SI, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, Cosyns B, Deaton C. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the EACPR // European Heart Journal.— Vol. 37, Issue 29.— P. 2315–2381.

22. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the ESC and EACTS // *European Heart Journal*.— Vol. 39, Issue 3.— P. 213–260.
23. Kulik A, Ruel M, Jneid H. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery. A Scientific Statement from the American Heart Association // *Circulation*.— 2015.— Vol. 10.— P. 927–964.
24. Реабилитация пациентов после инфаркта миокарда. Рекомендации по диагностике и лечению / под ред. Ф. И. Беялова.— Иркутск, 2015.— 24 с.
25. Рекомендации по реваскуляризации миокарда. Адаптированный перевод. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*.— 2011.— Приложение к № 3.— 64 с.

---

Терапевтические аспекты кардиологической практики  
Сборник лекций. Том 1

Под редакцией Г. П. Арутюнова, Е. В. Тарловской

Корректор О. В. Афанасьева

Дизайн, верстка М. В. Калинин

Издательство «Российское кардиологическое общество», 2020

e-mail: partners@scardio.ru



