



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Ассоциация факторов риска ССЗ
и вероятности развития фатальных
сердечно-сосудистых событий
с количеством потребляемого
алкоголя в выборке
мужчин 42-43 лет

Выявление
жизнеспособного миокарда
при ишемической
дисфункции миокарда:
современные
возможности
и практическое значение

Мониторинг
в кардиологических блоках
интенсивной терапии

Острый вторичный
миоперикардит,
ассоциированный
с *Campilobacter Jejuni*

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**
Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**
Richard Williams

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Департамент здравоохранения города Москвы
Министерство здравоохранения Московской области
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

20–30 марта 2017 г.
г. Москва

Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья

Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы

Выступление ведущих экспертов России, Европы и США

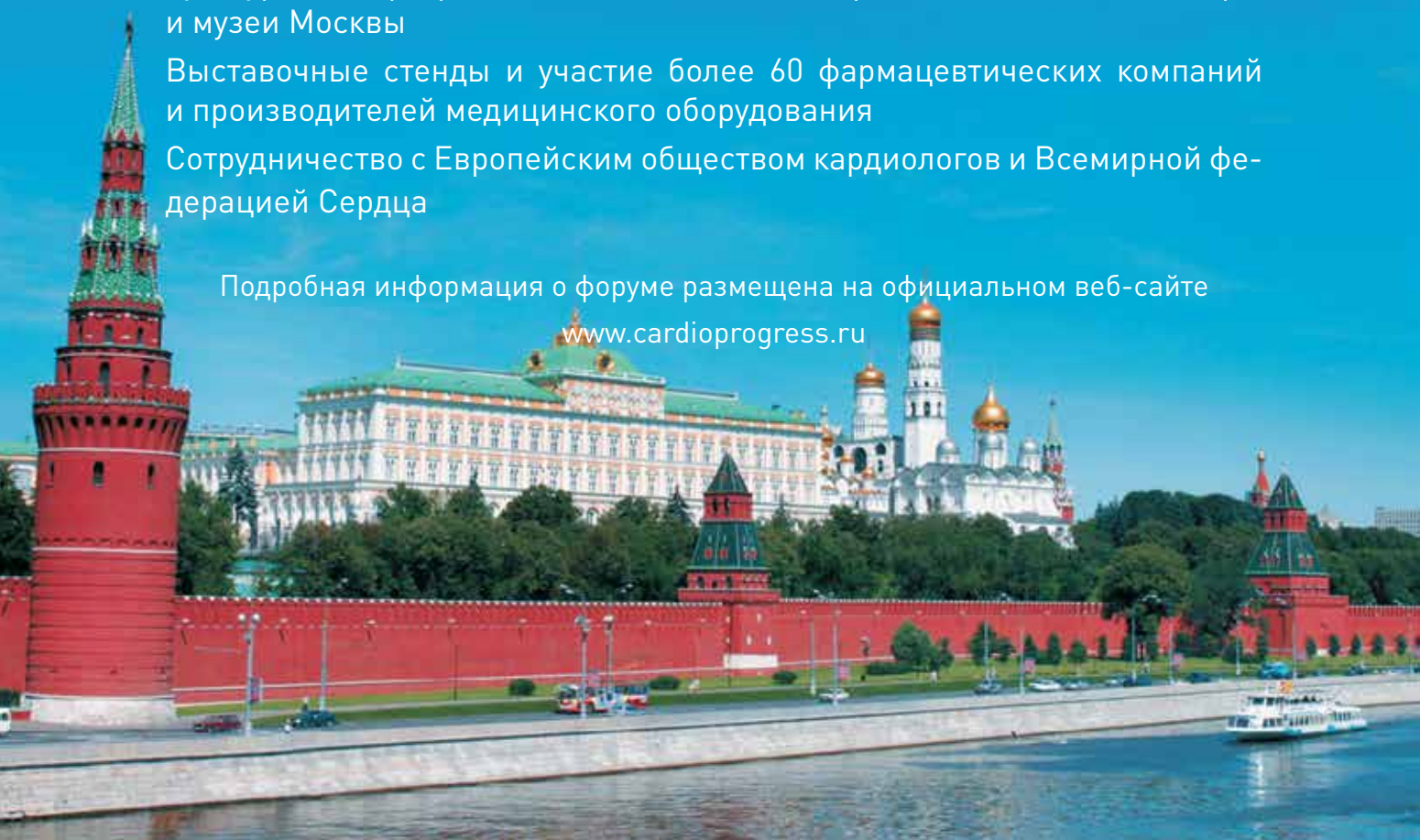
Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы

Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования

Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией Сердца

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте

www.cardioproggress.ru



«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте. Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioprogress.ru.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р.Г., Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мамедов М.Н., Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Киселева Н.В., Россия

ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Anna Artyeva, Великобритания

ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ

Деев А.Д., Россия

МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulin, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Vanach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Бердалин А.Б., Россия

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л.Л., Россия

Контактная информация:

Адрес фонда «Кардиопрогресс» и редакции:
127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,
стр. 2, оф. 213

Телефон редакции: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт: www.cardioprogress.ru

Письма в редакцию отправлять по адресу:

Мамедов Мехман, заместитель главного

редактора: editor.ihvdj@gmail.com

Статьи для публикации отправлять

по адресу:

Anna Artyeva, помощник редактора:

submissions.ihvdj@gmail.com

©Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

Отпечатано в России

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс»

Том 4, номер 12, декабрь 2016

Содержание

Обращение главного редактора 2

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Ассоциация факторов риска ССЗ и вероятности развития фатальных сердечно-сосудистых событий с количеством потребляемого алкоголя в выборке мужчин 42–43 лет
Зволинская Е.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Пугоева Х.С., Климович В.Ю. 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Выявление жизнеспособного миокарда при ишемической дисфункции миокарда: современные возможности и практическое значение
Никифоров В.С. 17

Единая этиология, отдельный патогенез и основы профилактики атеросклероза и атероматоза. Выраженные различия переноса жирных кислот в липопротеинах в крови травоядных и плотоядных животных
Титов В.Н. 26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оптимизация ведения тревожных пациентов с артериальной гипертонией: фокус на немедикаментозные методы
Викторова И.А., Лисняк М.В., Трухан Д.И. 44

КЛИНИЧЕСКИЙ СЕМИНАР

Мониторинг в кардиологических блоках интенсивной терапии
Янковская Л.В., Пицко Д.В. 52

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Острый вторичный миоперикардит, ассоциированный с *Campylobacter Jejuni*
Rokas Serpytis, Linas Svetikas, Emilija Navickaite, Aurelija Navickaite, Ligita Jancioriene, Birutė Petrauskiene, Pranas Serpytis, Aleksandras Laucevicius 63

ОТЧЕТ О КОНГРЕССЕ

Отчет по итогам VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа 68

Инструкция для авторов 71



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем Вашему вниманию очередной, двенадцатый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальная и обзорные статьи, а также клинический семинар и разбор клинического случая.

Передовая статья номера представлена группой авторов из Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины и посвящена изучению связи между количеством употребления алкоголя и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлено, что в когорте мужчин в возрасте 42–44 лет злоупотребление алкоголем сочетается с ростом частоты абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии.

В традиционном разделе «Обзорные статьи» представлены две работы. В первой работе рассматриваются практическая значимость и возможности выявления жизнеспособного миокарда при ишемической дисфункции миокарда. Вторая статья относится к экспериментальной медицине, в ней рассматриваются различные аспекты атеросклероза. Отдельно анализируется система транспорта липопротеинов травоядных и плотоядных животных.

Раздел «Оригинальные статьи» представлен статьей по оптимизации ведения пациентов с артериальной гипертензией и тревожными расстройствами. С целью повышения приверженности лечению авторы предлагают запатентованный метод немедикаментозного воздействия в дополнение к медикаментозной терапии.

В новом разделе «Клинический семинар» рассматривается статья белорусских авторов по современным методам мониторинга физиологических параметров у пациентов в кардиологических блоках интенсивной терапии.

В настоящем номере представлен разбор клинического случая острого вторичного миоперикардита, ассоциированного с *Campylobacter Jejuni*. По данным авторов — это первый опубликованный случай миоперикардита бактериальной этиологии в Литве.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

Р.Г. Оганов

Главный редактор журнала,
Президент Фонда «Кардиопрогресс»



Ассоциация факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и вероятности развития фатальных сердечно-сосудистых событий с количеством потребляемого алкоголя в выборке мужчин 42–43 лет

Зволинская Е.Ю.^{1*}, Розанов В.Б.^{1,2}, Александров А.А.¹, Пугоева Х.С.¹, Климович В.Ю.¹

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»,
МЗ РФ. Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
МЗ РФ. Москва, Россия

Сведения об авторах:

Зволинская Екатерина Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Розанов Вячеслав Борисович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и ²ведущий специалист департамента общественного здоровья Института лидерства в управлении здравоохранением ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия.

Александров Александр Александрович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Пугоева Хава Салмановна, младший научный сотрудник лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Климович Вероника Юрьевна, сотрудник лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Цель

Оценить ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и вероятности развития фатальных сердечно-сосудистых событий с количеством потребляемого алкоголя в выборке мужчин 42–44 лет.

Материал и методы

Исследование является частью 32-летнего, проспективного, когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста. Обследованы 303 (30,1 %) человека. Обследование включало: сбор личного и семейного анамнеза, сведений о физической активности, вредных привычках, измерение артериального давления (АД), антропометрических параметров, липидного спектра крови, С-реактивного белка, мочевой кислоты, глюкозы, инсулина в сыворотке крови. Мужчин, в зависимости от их отношения к алкоголю, классифицировали на 3 категории: непьющие, умеренно пьющие, много пьющие. Оценивали суммарный риск развития ССЗ в ближайшие 10 лет.

Результаты

Большинство обследованных употребляют алкоголь относительно редко, но в объёмах значительно превышающих безопасные количества. Была выявлена линейная взаимосвязь между частотой абдоминального ожирения, артериальной гипертонией (АГ), гипер-ХС и гипер-ХСЛНП и уровнем потребления алкоголя. Уровни систолического и диастолического АД, общего холестерина (ОХС), аполипопротеина А1, мочевой кислоты и глюкозы у много и чрезмерно пьющих были значительно выше, чем у непьющих, а различия в окружности талии, холестерине липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП), аполипопротеине В и НОМА-IR наблюдались только между непьющими и чрезмерно пьющими. Наиболее высокий риск развития ССЗ наблюдается у много пьющих мужчин. Вклад систолического АД в суммарный риск больше у много пьющих, а доля ОХС в суммарном риске больше у много и умеренно пьющих. Вклад курения в суммарный риск не связан с количеством потребляемого алкоголя. Вероятность развития АГ у пьющих в 2,6 раза выше, чем у непьющих.

Заключение

Большинство мужчин в возрасте 42–44 лет употребляют алкоголь, 40 % принимают алкоголь в опасных для здоровья количествах. С увеличением уровня потребления алкоголя возрастает частота абдоминального ожирения, АГ и атерогенных изменений липидного спектра крови. Алкоголь оказывает прямое влияние на уровни систолического и диастолического АД, ОХС, аполипопротеина А1, мочевой кислоты и глюкозы. Величина суммарного риска ССЗ в значительной степени определяется другими факторами риска ССЗ — уровнем ОХС и курением.

Ключевые слова

Алкоголь, мужчины среднего возраста, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, суммарный сердечно-сосудистый риск.

Association of CVD risk factors and probability of fatal cardiovascular events development with the amount of consumed alcohol in 42-44 years old patients

Zvolinskaya E.Y.¹, Rosanov V.B.^{1,2}, Aleksandrov A.A.¹, Pugoeva Kh.S.¹, Klimovich V.Y.¹

¹ National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Authors

Ekaterina Y. Zvolinskaya, M.D., Ph.D., the leading researcher of the Laboratory of studies of chronic non-infectious diseases of children and adolescents, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Vyacheslav B. Rosanov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, the leading researcher of the Laboratory of studies of chronic non-infectious diseases of children and adolescents, National Research Centre for Preventive Medicine, the leading specialist of

the Department of public health, Institute for Healthcare Management and Leadership, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

Aleksandr A. Aleksandrov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, the head the Laboratory of studies of chronic non-infectious diseases of children and adolescents, Department of primary prevention of chronic non-infectious diseases in the healthcare system, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Khava S. Pugoeva, junior researcher of the Laboratory of studies of chronic non-infectious diseases of children and adolescents, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Veronica Y. Klimovich, researcher of the Laboratory of studies of chronic non-infectious diseases of children and adolescents, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Objective

To estimate cardiovascular disease (CVD) risk factors (RF) association and the probability of fatal cardiovascular events development with the amount of consumed alcohol in 42-44 years old males.

Materials and methods

This study is the part of 32-years long prospective cohort observation of males starting from the childhood. 303 (30,1%) males have been observed. Observation included: obtaining patient's and family history, information about RF, bad habits, blood pressure (BP) changes, anthropometric characteristics, blood lipid profile, C-reactive protein (CRP), ureic acid, glucose, and insulin levels in blood serum. Males have been classified into three categories depending on alcohol consumption: nondrinkers, moderate drinkers, heavy drinkers. Then the total risk of CVD for the next 10 years has been estimated.

Results

The majority of observed men consume alcohol relatively rarely but in the amount exceeding the safe levels. Linear correlation between the frequency of abdominal obesity, arterial hypertension (AH), elevated total cholesterol (TC) and low density lipids (LDL) cholesterol levels and the amount of consumed alcohol. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), TC, ApoA1, ureic acid and glucose in heavy and excessively drinking males were higher comparing with nondrinkers, and the difference in waist circumference (WC), high density lipids (HDL) cholesterol, LDL cholesterol, ApoB and HOMA-IR were observed only between nondrinkers and heavy drinkers. Heavy drinkers have the highest risk of CVD development. SBP impact on total risk is higher in heavy drinkers, and TC has stronger impact on total risk in moderate and heavy drinkers. The impact of smoking on total risk does not correlate with the amount of consumed alcohol. The probability of AH development in drinkers is 2,6 times higher than in nondrinkers.

Conclusion

The majority of males of 42-44 years consume alcohol, 40% of them consume dangerous for health amount of alcohol. The frequency of abdominal obesity, AH and atherogenic changes of blood lipid profile goes along with increased alcohol consumption. Alcohol has direct influence on SBP and DBP levels, TC, ApoA1, uric acid and glucose concentration. The value of total risk of CVD is mostly determined by other CVD RF like TC levels and smoking.

Keywords

Alcohol, middle-aged men, risk factors, cardiovascular diseases, total cardiovascular risk

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертония

АД — артериальное давление

Апо-А1 — аполипопротеин А1

Апо-В — аполипопротеин В

ГБ — гипертоническая болезнь

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДИ — доверительный интервал

ДЛП — дислипидотеинемия

ДТ — длина тела

избМТ — избыточная масса тела

ИК — индекс Кетле

КСЖ — кожная складка на животе

КСЛ — кожная складка под лопаткой

КСТ — кожная складка над трицепсом

ЛП (a) — липопротеин (a)

МК — мочевиная кислота

МТ — масса тела

ОБ — окружность бедер

ОЖ — ожирение
ОТ — окружность талии
ОХС — общий холестерин
ОШ — отношение шансов
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССС — сердечно-сосудистые события
ТГ — триглицериды

Чрезмерное потребление алкогольных напитков является актуальной проблемой для населения Российской Федерации и всего мира в целом. Эксперты констатируют рост алкоголизации во всех возрастных группах, от детей до лиц старших трудоспособных возрастов, отмечая распространение пивных и водочных форм алкоголизма, рост девиантных форм поведения и соматических последствий, а также алкогольно-зависимой смертности. [1]. По результатам исследования Всемирной организации здравоохранения «Рейтинг стран мира по уровню употребления алкоголя» (World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health), в 2014 россияне потребляли 15,76 л на душу населения старше 15 лет [2]. Это один из самых высоких показателей в мире. По данным большого когортного исследования, проводившегося в России в 2012 г, расчетное количество смертей, связанных с потреблением алкогольных напитков, составило 231 900 (161 100 среди мужчин и 70 800 среди женщин) в год и 13 295 000 лет жизни, утраченных в результате инвалидности (показатель ДАЛИ) (9625 000 среди мужчин и 3670 000 среди женщин) [3]. Среди смертей, связанных с алкоголем (6 % всех смертей на планете) — 33,4 % приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) [4]. Влияние алкогольных напитков на сердечно-сосудистую смертность зависит от двух аспектов — количества потребляемого алкоголя и паттернов (характера потребления) алкогольных напитков [5].

Чрезмерное употребление алкоголя оказывает существенное влияние и на отдельные факторы риска (ФР) ССЗ. Алкоголь в токсических дозах приводит к возникновению гипертонической болезни (ГБ), гиперхолестеринемии, ожирению (ОЖ), особенно у мужчин, нарушениям в пищевом поведении, курению [6–11].

Потребление алкоголя в токсических дозах более характерно для мужчин, чем для женщин.

ФА — физическая активность,
ФР — факторы риска
ХС — холестерин
ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности)

Процентная доля обусловленных алкоголем случаев смерти в мире среди мужчин составляет 7,6 % всех случаев смерти по сравнению с 4 % среди женщин. Общее количество потребляемого алкоголя в расчёте на душу населения в 2010 г среди мужчин и женщин во всем мире составило, в среднем, > 12,5 л и 8,9 л чистого спирта, соответственно [12]. Разница существенная.

В то же время, в литературе широко обсуждаются кардиопротективные эффекты небольших доз алкоголя и их влияние на антиатерогенные параметры липидного спектра крови [13–15]. Однако в научной литературе недостаточно освещены вопросы, касающиеся влияния количества потребляемого алкоголя на уровень ФР ССЗ и вероятность развития фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) у мужчин.

Целью настоящего исследования явилась оценка ассоциации ФР ССЗ и вероятности развития фатальных ССС с количеством потребляемого алкоголя в выборке мужчин 42–43 лет.

Материал и методы

Данное исследование является частью 32-летнего, проспективного, когортного наблюдения за 1005 лицами мужского пола, начиная с детского возраста (с 11–12 лет). Обследованы 303 (30,1 %) представителя исходной популяционной выборки.

Исследование проводили в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» ГОСТ Р 52379—2005.

Обследование включало опрос по стандартной анкете (паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о физической активности (ФА) и вредных привычках — курении, потреблении алкогольных напитков); трехкратное измерение артериального давления (АД); подсчет пульса;

измерение длины (ДТ) и массы тела (МТ); толщины кожных складок над трицепсом (КСТ), под лопаткой (КСЛ) и на животе (КСЖ); окружности талии (ОТ) и бёдер (ОБ); определение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), Апо-А1, Апо-В, липопротеина (а) — ЛП (а), С-реактивного белка (СРБ), мочевого кислоты (МК), глюкозы, инсулина в сыворотке крови. Для оценки соотношения МТ и ДТ использовали индекс массы тела (индекс Кетле = ИК), который определяли по формуле: $ИК = МТ (кг) / ДТ^2 (м)$. Количество ХС ЛНП рассчитывали по формуле: $ХС ЛНП = ХС - (ХС ЛВП + ХС ЛОНП)$, где ХС ЛОНП — ХС липопротеинов очень низкой плотности. Индекс Туг рассчитывали по соотношению ТГ (мг/дл) и глюкозы (мг/дл) в сыворотке крови. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле (Matthews D.R. с соавт, 1985): $НОМА-IR = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$. Все измерения выполняли стандартизованными методами с регулярным контролем качества измерений.

В группу артериальной гипертонии (АГ) включали лиц с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. За избыточную МТ (избМТ) и ОЖ принимали значения ИК ≥ 25 и 30 кг/м^2 , соответственно. В группу абдоминального (центрального) ОЖ включали лиц с ОТ > 94 см. Категории показателей липидного спектра крови формировали в соответствии с классификацией, представленной в третьем докладе группы экспертов Национальной образовательной программы (National Cholesterol Education Program, NCEP) по выявлению, оценке и терапии высокого уровня ХС у взрослых — АТР III (Adult Treatment Panel III). Для оценки ФА использовали Международный опросник по ФА — IPAQ (International Physical Activity Questionnaires) [16]. Категории ФА формировали в соответствии рекомендациями по анализу IPAQ [17]. К курящим относили мужчин, выкуривающим хотя бы одну сигарету в день. Всех мужчин, в зависимости от их отношения к алкоголю, классифицировали на 3 категории: 1 группа (n=59) — непьющие; 2 группа (n=126) — умеренно пьющие (не более 84 г условного 100% алкоголя в нед.); 3 группа (n=118) — много пьющие (> 84 г условного 100% алкоголя в нед.) [18].

Оценку суммарного риска развития фатальных ССС в ближайшие 10 лет проводили по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для

стран с высоким риском ССЗ, к которым относится и Россия. Суммарный риск развития фатальных ССС классифицировали на низкий ($< 1\%$), умеренный (1–5%) и высокий ($> 5\%$) [19].

Для описания полученных данных использовали среднее значение и медиану в качестве меры центральной тенденции, а стандартное отклонение и квартильный размах в качестве меры вариабельности. Тест Колмогорова-Смирнова использовали для проверки нормальности распределения данных как средство отбора статистических тестов для последующего анализа. Оценку связи между частотой ФР ССЗ и уровнем потребляемого алкоголя выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) для линейного тренда. Для попарных сравнений пропорций применяли Z-критерий с поправкой Бонферрони (Bonferroni) на множественность сравнений. Для того чтобы оценить зависимость исследуемых показателей от уровня потребления алкоголя, был использован дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса (Kruskal Wallis ANOVA). Попарные групповые сравнения для переменных с распределением, отличным от нормального, были выполнены с помощью теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) с коррекцией р-значений на множественность сравнений по методу Бонферрони. Критический уровень значимости был установлен на уровне 95% для всех статистических параметров ($p < 0,05$). Для описания силы и направления корреляционной связи между признаками применяли коэффициент ранговой корреляции γ Гудмана-Крускала (Goodman-Kruskal gamma). Размер эффекта уровня потребляемого алкоголя на исследуемые показатели определяли по значениям квадрата Эта (η^2) для непараметрического теста Крускала-Уоллиса [20]: $\eta^2 = \frac{H}{(n-1)}$, где H — статистика Крускала-Уоллиса; η — количество наблюдений. Размер эффекта уровня потребляемого алкоголя оценивали по критериям, предложенным Коэном (Cohen, 1988): небольшой ($\eta^2 = 0,01$); средний ($\eta^2 = 0,06$) и большой ($\eta^2 = 0,14$) эффект [21]. Относительный риск развития АГ в группе лиц, употребляющих алкоголь, оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). В группу сравнения включали непьющих лиц (ОШ=1,0).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (Версия 23.0).

Результаты

В анализ включены результаты обследования 303 лиц мужского пола в возрасте 42–44 лет. Большинство обследованных мужчин были женатыми, со средним специальным и высшим образованием (рис. 1). У 74,6% мужчин были дети. Разведенные мужчины употребляли алкоголь в большем количестве — 201,7±47,9 г/нед., по сравнению с женатыми — 118,8±13,5 г/нед. ($p=0,014$) и холостыми — 141,2±46,2 г/нед. ($0p=0,012$).

Общая характеристика обследованной выборки представлена в табл. 1. Среднее значение ИК превышает общепринятый критерий избМТ, а ОТ — критерий абдоминального ОЖ. Значения толщины КСЛ и КСЖ свидетельствуют об избытке подкожного жира на туловище. У 67,3% обследованных мужчин отмечаются ИзбМТ и ОЖ, и почти у половины из них — абдоминальное ОЖ. Средние уровни ОХС и ХС ЛНП отражают атерогенную направленность липидного спектра крови. Более чем у 40% обследованных обнаружена дислиппротеинемия (ДЛП). Среднее значение ЛП (а) в обследованной выборке отражает прогностический потенциал, соответствующий низкому риску развития ССЗ, а значение СРБ соответствует высокой вероятности возникновения ССЗ и их осложнений у обследованных лиц мужского пола. Курят регулярно 37,3% мужчин. У 65% обследованных встречались ≥ 2 ФР. Средний суммарный риск фатальных ССС, оцененный по шкале SCORE, оказался умеренным. Наибольший вклад в суммарный риск ССС вносят ОХС и курение.

Почти все участники данного исследования, за небольшим исключением, за последние 30 дней, предшествующих данному обследованию, употребляли алкоголь (табл. 2), преимущественно водку и пиво. Большинство из них употребляют

Таблица 1

Общая характеристика обследованной выборки лиц мужского пола

Переменные	M ± SD
Возраст, годы	42,9 ± 0,5
Алкогольный стаж	24,6 ± 0,2
ИК, кг/м ²	27,6 ± 4,8
ОТ, см	94,2 ± 13,3
ОТ/ОБ	0,93 ± 0,08
ОТ/ДТ	0,53 ± 0,07
КСЖ (слева), мм	29,9 ± 9,4
КСЛ (слева), мм	25,1 ± 9,8
КСТ (слева), мм	14,4 ± 6,9
САД, мм рт. ст.	122 ± 15
ДАД, мм рт. ст.	82 ± 11
Пульс, уд./мин.	74 ± 10
ОХС, ммоль/л	5,7 ± 1,2
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1 ± 1,2
Апо-А1, мг/дл	163,6 ± 30,6
Апо-В, мг/дл	103,1 ± 25,3
ЛП (а), мг/дл	29,6 ± 42,8
СРБ, мг/л	3,9 ± 3,8
МК, мг/дл	6,4 ± 1,4
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 1,2
ТуГ-индекс	8,5 ± 0,6
Инсулин, мкЕд/мл	9,0 ± 5,8
Индекс НОМА-IR	2,13 ± 1,58
Суммарный риск фатальных ССС (SCORE), %	1,2 ± 0,7
Вклад САД в суммарный риск, %	2,7 ± 11,9
Вклад ОХС в суммарный риск, %	47,6 ± 44,2
Вклад курения в суммарный риск, %	33,7 ± 41,3
Частота отягощенности наследственности по ишемической болезни сердца, n (%)	22 (7,3)
Частота избМТ, n (%)	117 (38,6)
Частота ОЖ (по ИК), n (%)	87 (28,7)
Частота абдоминального ОЖ (ОТ>94 см), n (%)	138 (45,5)
Частота абдоминального ОЖ (ОТ>102 см), n (%)	87 (28,7)
Частота АГ, n (%)	70 (23,1)
Частота гипер-ОХС, n (%)	99 (32,7)
Частота гипо-ХС ЛВП, n (%)	197 (65,0)
Частота гипер-ТГ, n (%)	46 (15,2)
Частота гипер-ХС ЛНП, n (%)	129 (42,6)
Частота курения, n (%)	128 (42,3)
Частота низкой ФА, n (%)	79 (26,1)

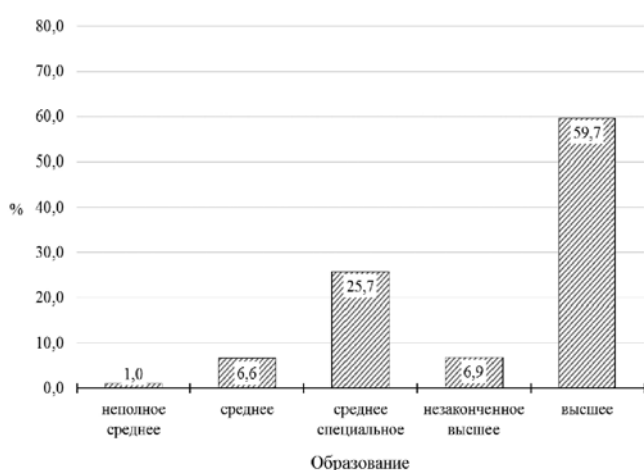
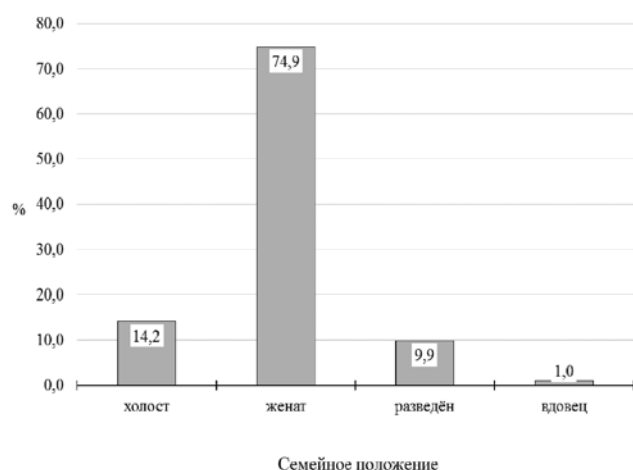


Рис. 1. Семейное положение и образование обследованных

Таблица 2

Количество и частота потребления алкогольных напитков лицами мужского пола за последние 30 дней, предшествующих данному обследованию

Переменные	Значения
Возраст начала потребления алкогольных напитков, годы; М (95 % ДИ)	18,3 (15,0–24,0)
Потребляли алкогольные напитки за последний месяц, n (%):	
да	246 (92,1)
нет	21 (7,9)
Частота потребления пива, n (%):	
каждый день	7 (3,7)
4 раза в нед.	13 (6,8)
2 раза в нед.	41 (21,6)
1 раз в нед.	42 (22,1)
2 раза за последние 30 дней	34 (17,9)
1 раз за последние 30 дней	53 (27,9)
Всего	190 (100,0)
Количество пива, потребляемого обычно за 1 эпизод (мл), М (95 % ДИ)	1025,7 (330,0–2500,0)
Количество пива, потребляемого за нед. (мл), М (95 % ДИ)	1537,6 (116,7–5600,0)
Частота потребления сухого вина, n (%):	
каждый день	2 (1,5)
4 раза в нед.	1 (0,7)
2 раза в нед.	22 (16,1)
1 раз в нед.	26 (19,0)
2 раза за последние 30 дней	28 (20,4)
1 раз за последние 30 дней	58 (42,3)
Всего	137 (100,0)
Количество сухого вина, потребляемого обычно за 1 эпизод (мл), М (95 % ДИ)	380,2 (100,0–750,0)
Количество сухого вина, потребляемого за нед. (мл), М (95 % ДИ)	692,5 (35,0–3733,3)
Частота потребления крепленого вина, n (%):	
каждый день	0
4 раза в нед.	0
2 раза в нед.	1 (2,9)
1 раз в нед.	3 (8,8)
2 раза за последние 30 дней	6 (17,6)
1 раз за последние 30 дней	24 (70,6)
Всего	34 (100,0)
Количество крепленого вина, потребляемого обычно за 1 эпизод (мл), М (95 % ДИ)	289,7 (50,0–1000,0)
Количество крепленого вина, потребляемого за нед. (мл), М (95 % ДИ)	113,9 (23,3–233,3)
Частота потребления водки, n (%):	
каждый день	2 (1,0)
4 раза в неделю	5 (2,5)
2 раза в неделю	31 (15,7)
1 раз в неделю	37 (18,7)
2 раза за последние 30 дней	53 (26,8)
1 раз за последние 30 дней	70 (35,4)
Всего	208 (100,0)
Количество водки, потребляемой обычно за 1 эпизод (мл), М (95 % ДИ)	263,6 (50,0–500,0)
Количество водки, потребляемой за нед. (мл), М (95 % ДИ)	242,1 (23,3–933,3)
Частота потребления др. алкогольных напитков, n (%):	
каждый день	7 (3,7)
4 раза в нед.	13 (6,8)

Окончание табл. 2

2 раза в нед.	41 (21,6)
1 раз в нед.	42 (22,1)
2 раза за последние 30 дней	34 (17,9)
1 раз за последние 30 дней	53 (27,9)
Всего	190 (100,0)
Количество др. алкогольных напитков, потребляемого обычно за 1 эпизод (мл), М (95 % ДИ)	1025,7 (330,0–2500,0)
Общее количество алкоголя (в пересчёте на чистый этанол), потребляемого за нед. (г), М (95 % ДИ)	162,6 (10,4–626,4)
Общее количество алкоголя (в пересчёте на чистый этанол), потребляемого за нед. (units UK), М (95 % ДИ)	20,3 (1,3–78,3)
Общее количество алкоголя (в пересчёте на чистый этанол), потребляемого за нед. (units USA), М (95 % ДИ)	11,6 (0,7–44,7)

алкоголь относительно редко, но в объёмах, значительно превышающих безопасные количества. Злоупотребляют алкоголем ~ 38,9 % мужчин (рис. 2).

Результаты теста χ^2 Пирсона для линейного тренда (табл. 3) свидетельствуют о наличии линейной взаимосвязи между частотой абдоминального ОЖ, АГ, гиперхолестеринемией (гипер-ХС) и гипер-ХСЛНП и уровнем потребления алкоголя. Доля лиц, имеющих абдоминальное ОЖ, АГ, гипер-ХС и гипер-ХСЛНП, возрастает с увеличением уровня потребления алкоголя. Абдоминальное ОЖ, АГ и гипер-ХС чаще встречаются в группе чрезмерно пьющих по сравнению с непьющими и/или умеренно пьющими мужчинами. Прямо пропорциональная взаимосвязь между ростом частоты перечисленных ФР и увеличением уровня потребления алкоголя подтверждается статистически высоко значимыми коэффициентами ранговой корреляции *гамма* Гудмана-Крускала. Частота гипер-ХСЛНП также сопряжена с увеличением уровня потребления алкоголя, но эта взаимосвязь более слабая по сравнению с абдоминальным ОЖ, АГ и гипер-ХС. Однонаправленного тренда между частотой курения и уровнем потребления алкоголя не выявлено. Наиболее высокая доля курящих оказалась в группе умеренно пьющих мужчин.

Алкогольный стаж одинаково продолжительный независимо от уровня потребления алкоголя. При проведении сравнительного анализа нас интересовал не только факт существования различий между отдельными группами, но и направление изменений в средних уровнях ФР (возрастание или убывание) при переходе от группы к группе. Непараметрический дисперсионный анализ (тест Крускала-Уоллиса) позволил выявить статистически высоко значимые различия между группами в систолическом, диастолическом АД (САД, ДАД),

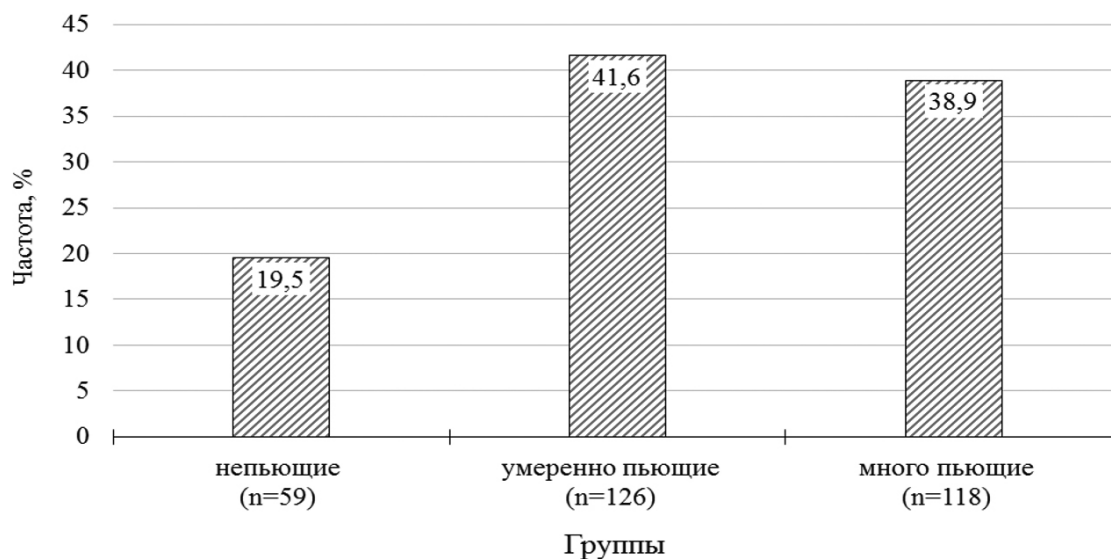


Рис. 2. Распределение обследованных по уровню потребления алкоголя (n=303)

Таблица 3

Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах лиц мужского пола с разным уровнем потребления алкоголя

ФР	Группы			γ Гудмана-Крускала	χ ² (для линейного тренда)
	непьющие	умеренно пьющие	много пьющие		
	(1)	(2)	(3)		
Отягощённая наследственность по ишемической болезни сердца, n (%)	4 (6,8)	9 (7,1)	9 (7,6)	0,040 p=0,829	χ ² =0,046; p=0,830
ИзбМТ, n (%)	17 (28,8)	51 (40,5)	49 (41,5)	0,138 p=0,158	χ ² =2,159; p=0,142
Ожирение (по ИК), n (%)	16 (27,1)	33 (26,2)	38 (32,2)	0,098 p=0,360	χ ² =0,753; p=0,385
Абдоминальное ОЖ (ОТ > 94 см), n (%)	22 (37,3)	50 (39,7)	66 (55,9) ²	0,264 p=0,005	χ ² =7,124; p=0,008
АГ, n (%)	7 (11,9)	27 (21,4)	36 (30,5) ¹	0,325 P=0,003	χ ² =8,007; p=0,005
Гипер-ОХС, n (%)	9 (15,3)	41 (32,5) ¹	49 (41,5) ¹	0,345 p<0,001	χ ² =11,756; p=0,001
Гипо-ХС ЛВП, n (%)	46 (78,0)	78 (61,9)	73 (61,9)	-0,175 p=0,075	χ ² =3,417; p=0,065
Гипер-ТГ, n (%)	4 (6,8)	22 (17,5)	20 (16,9)	0,194 p=0,127	χ ² =2,320; p=0,128
Гипер-ХС ЛНП, n (%)	19 (32,2)	52 (41,3)	58 (49,2)	0,211 p=0,028	χ ² =4,746; p=0,029
Курение, n (%)	30 (50,8) ²	37 (29,4)	61 (51,7) ²	0,121 p=0,218	χ ² =0,911; p=0,340
Низкая ФА, n (%)	15 (25,4)	26 (20,6)	38 (32,2)	0,161 p=0,151	χ ² =1,813; p=0,178

Примечание: Результаты множественного сравнения основаны на двусторонних критериях с уровнем значимости 0,05. Для каждой значимой пары номер группы с меньшей долей столбца расположен в группе с большей долей столбца. Критерии (p-значения) скорректированы для всех парных сравнений при помощи поправки Бонферрони. Размер эффекта уровня потребления алкоголя: а — большой; б — средний; с — малый.

ОХС, Апо-А1, МК и глюкозы, ОТ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, Апо-В и НОМА-IR, подтверждающими влияние фактора (в данном случае — уровня потребления алкоголя) на зависимые переменные (перечислен-

ные выше). При этом выявлено возрастание медиан всех перечисленных показателей при переходе от группы непьющих мужчин к группам с возрастанием количества употребляемого алкоголя. При по-

Таблица 4

Статистические средние значения исследуемых показателей в группах лиц мужского пола с разным уровнем потребления алкоголя

Показатели	Статистические параметры	Группы			Корреляция гамма	Критерий Крускала-Уоллиса	Множественные сравнения *
		непьющие (1)	умеренно пьющие (2)	много пьющие (3)			
Возраст, годы	M (SD)	43,1 [0,4]	42,9 [0,5]	42,9 [0,5]	-0,109; p=0,041	H=8,204; p=0,017	p ₁₋₂ =0,009; p ₁₋₃ =0,009
	Me [25-75 %]	43,0 [42,8-43,3]	42,9 [42,6-43,2]	42,8 [42,6-43,2]			
Алкогольный стаж, годы	M (SD)	—	24,6 [3,4]	24,6 [2,8]	-0,056; p=0,452	H=0,563; p=0,453	
	Me [25-75 %]	—	25,2 [23,4-26,6]	24,9 [23,0-26,4]			
ИК, кг/м ²	M (SD)	26,8 [5,0]	27,5 [4,7]	28,2 [4,7]	0,117; p=0,042	H=4,314; p=0,116	
	Me [25-75 %]	25,7 [23,5-31,6]	27,1 [24,0-30,2]	27,5 [24,8-31,3]			
ОТ, см	M (SD)	91,9 [13,7]	93,2 [13,2]	96,5 [12,9]	0,148; p=0,010	H=6,806; c p=0,033	
	Me [25-75 %]	88,0 [83,0-106,5]	92,0 [84,0-102,0]	96,0 [87,0-104,0]			
ОТ/ОБ	M (SD)	0,92 [0,08]	0,92 [0,09]	0,94 [0,07]	0,142; p=0,009	H=6,795; c p=0,033	p ₁₋₃ =0,016
	Me [25-75 %]	0,91 [0,86-0,97]	0,91 [0,87-0,99]	0,94 [0,89-1,0]			
ОТ/ДТ	M (SD)	0,51 [0,08]	0,52 [0,07]	0,54 [0,07]	0,149; p=0,008	H=6,996; c p=0,030	p ₁₋₃ =0,012
	Me [25-75 %]	0,50 [0,45-0,55]	0,52 [0,47-0,57]	0,54 [0,48-0,58]			
КСЖ, мм	M (SD)	28,3 [9,4]	29,2 [9,4]	31,4 [9,1]	0,144; p=0,012	H=6,290; c p=0,043	
	Me [25-75 %]	30,0 [20,6-37,0]	30,2 [23,0-38,4]	33,6 [26,0-40,0]			
КСЛ, мм	M (SD)	22,9 [10,0]	25,4 [9,7]	26,0 [9,7]	0,100; p=0,081	H=4,084; p=0,130	
	Me [25-75 %]	22,1 [14,3-29,7]	25,4 [17,4-32,1]	26,8 [18,4-33,7]			
КСТ, мм	M (SD)	13,2 [6,8]	14,6 [6,9]	14,8 [6,9]	0,083; p=0,140	H=3,628; p=0,163	
	Me [25-75 %]	11,7 [8,0-17,1]	13,9 [10,0-17,8]	13,1 [10,3-18,0]			
САД, мм рт. ст.	M (SD)	117 [12]	120 [14]	127 [16]	0,250; p<0,001	H=19,930; b p<0,001	p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₃ =0,001;
	Me [25-75 %]	117 [110,0-122,0]	119 [111,0-127,0]	124 [116,0-136,0]			
ДАД, мм рт. ст.	M (SD)	79 [9]	81 [11]	85 [12]	0,204; p<0,001	H=13,737; c p=0,001	p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₃ =0,003;
	Me [25-75 %]	78 [74,0-84,0]	79 [73,0-87,0]	82 [77,0-91,0]			
Пульс, уд/мин	M (SD)	75 [9]	73 [10]	75 [10]	0,036; p=0,533	H=2,934; p=0,231	
	Me [25-75 %]	74 [68,0-88,0]	72 [68,0-80,0]	74 [68,0-82,0]			
ОХС, ммоль/л	M (SD)	5,2 [1,0]	5,7 [1,1]	6,0 [1,4]	0,227; p<0,001	H=16,932; c p<0,001	p ₁₋₃ <0,001
	Me [25-75 %]	5,2 [4,4-5,7]	5,7 [4,8-6,5]	5,8 [5,1-6,7]			
ХС ЛВП, ммоль/л	M (SD)	0,9 [0,3]	1,0 [0,3]	1,0 [0,3]	0,134; p=0,017	H=8,006; c p=0,018	p ₁₋₃ =0,006
	Me [25-75 %]	0,9 [0,7-1,0]	0,9 [0,8-1,2]	0,9 [0,8-1,2]			
ХС ЛНП, ммоль/л	M (SD)	3,8 [1,0]	4,0 [1,1]	4,3 [1,3]	0,155; p=0,005	H=7,607; c p=0,022	p ₁₋₃ =0,010
	Me [25-75 %]	3,7 [3,1-4,4]	4,1 [3,3-4,7]	4,1 [3,4-5,1]			
ТГ, ммоль/л	M (SD)	1,2 [0,7]	1,5 [1,0]	1,5 [1,0]	0,113; p=0,027	H=4,352; p=0,113	
	Me [25-75 %]	1,1 [0,8-1,5]	1,2 [0,7-1,9]	1,3 [0,9-1,7]			
Апо-А1, мг/дл	M (SD)	152,0 [22,4]	161,8 [26,6]	171,3 [35,8]	0,222; p<0,001	H=16,096; c p<0,001	p ₁₋₃ <0,001
	Me [25-75 %]	149,0 [136,0-163,0]	157,5 [143,0-178,0]	167,0 [149,0-190,2]			
Апо-В, мг/дл	M (SD)	98,8 [25,7]	100,9 [25,3]	107,7 [24,7]	0,166; p=0,002	H=9,094; c p=0,011	p ₁₋₃ =0,007; p ₁₋₃ =0,017;
	Me [25-75 %]	95,3 [83,0-111,0]	97,0 [84,8-116,0]	109,0 [91,0-124,3]			
ЛП (а), мг/дл	M (SD)	24,9 [35,1]	22,8 [32,7]	39,0 [53,0]	0,049; p=0,400	H=1,358; p=0,507	
	Me [25-75 %]	9,2 [5,3-21,9]	9,5 [5,4-21,4]	10,1 [4,9-64,1]			
СРБ, мг/л	M (SD)	3,4 [3,2]	3,8 [3,7]	4,2 [4,1]	0,104; p=0,078	H=3,488; p=0,175	
	Me [25-75 %]	2,1 [1,6-4,8]	2,6 [1,9-4,2]	3,0 [2,1-4,5]			
МК, мг/дл	M (SD)	5,9 [1,2]	6,3 [1,4]	6,8 [1,3]	0,248; p<0,001	H=18,838; b p<0,001	p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₃ =0,003;
	Me [25-75 %]	5,9 [5,0-6,6]	6,1 [5,5-7,1]	6,8 [6,0-7,6]			
Глюкоза, ммоль/л	M (SD)	4,8 [0,4]	5,2 [1,4]	5,4 [1,2]	0,305; p<0,001	H=27,166; b p<0,001	p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₃ =0,001;
	Me [25-75 %]	4,8 [4,6-5,2]	4,9 [4,7-5,3]	5,2 [4,9-5,7]			
ТуG-индекс	M (SD)	8,3 [0,5]	8,5 [0,7]	8,6 [0,6]	0,161; p=0,001	H=8,672; c p=0,013	p ₁₋₃ =0,003
	Me [25-75 %]	8,4 [8,0-8,6]	8,5 [8,0-9,0]	8,6 [8,2-8,9]			
Инсулин, мкЕд/мл	M (SD)	8,2 [4,8]	8,6 [5,1]	9,9 [6,8]	0,118; p=0,039	H=4,296; p=0,117	
	Me [25-75 %]	6,9 [5,0-10,6]	7,2 [5,5-10,4]	8,1 [5,7-11,7]			
НОМА-IR	M (SD)	1,77 [1,11]	2,04 [1,39]	2,41 [1,91]	0,160; p=0,004	H=8,061; c p=0,018	p ₁₋₃ =0,008
	Me [25-75 %]	1,46 [1,05-2,17]	1,56 [1,16-2,50]	1,89 [1,37-2,71]			

* Попарное сравнение проведено с помощью теста Манна-Уитни с поправкой р-значений на множественность сравнений по методу Бонферрони. Результаты множественного сравнения основаны на двусторонних критериях с новым критическим уровнем значимости: 0,05/3=0,017. Размер эффекта уровня потребления алкоголя: а — большой; b — средний; c — малый.

парном сравнении, уровни САД, ДАД, ОХС, Апо-А1, МК и глюкозы в группах много и чрезмерно пьющих были значительно выше, чем в группе непьющих мужчин, а статистически значимые различия в ОТ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, Апо-В и НОМА-IR наблюдались только между группами мужчин непьющих и чрезмерно пьющих. О сопряженности большинства показателей, представленных в табл. 4, за исключением ДТ, ОБ, КСТ, пульса, ЛП (а) и СРБ, с уровнем потребляемого алкоголя также свидетельствуют статистически значимые, положительные корреляции *гамма* Гудмана-Крускала. Алкоголь оказывает влияние на многие показатели, представленные в табл. 4, но наибольший эффект алкоголя, который по выраженности является средним, отмечается в отношении САД, уровней глюкозы и МК в крови.

Результаты теста Крускала-Уоллиса также показывают (рис. 3), что между группами, упорядоченными по возрастанию уровня потребления алкоголя, имеются различия в величине суммарного риска фатальных ССС. Наиболее высокий суммарный риск развития фатальных ССС наблюдается в группе много пьющих мужчин по сравнению с непьющими и умеренно пьющими. Прямая линейного тренда достаточно полно описывает зависимость суммарного риска фатальных ССС от уровня потребления алкоголя. О хорошем совпадении кривой

с данными свидетельствует значение $R^2=0,9$. Более высокая вероятность возникновения фатальных ССС у злоупотребляющих алкоголем мужчин по сравнению с непьющими и умеренно пьющими подтверждается статистически значимым коэффициентом ранговой корреляции *гамма* Гудмана-Крускала. Вклад САД в суммарный риск фатальных ССС (рис. 4) больше в группе мужчин, много потребляющих алкоголь, по сравнению с непьющими и умеренно пьющими, а доля ОХС в суммарном риске ССС больше в группах много и умеренно пьющих по сравнению с непьющими. Вклад курения в суммарный риск фатальных ССС наиболее высокий среди непьющих и много пьющих в отличие от умеренно пьющих, т.е. не связан с количеством употребляемого алкоголя. Вероятность развития АГ у лиц мужского пола, употребляющих алкоголь, в 2,6 раза выше, чем у их непьющих сверстников (ОШ=2,6; 95%ДИ 1,1–5,9; $p=0,029$).

Обсуждение

Количество потребляемых в нашем исследовании спиртных напитков как ежедневное, так и еженедельное, значительно превосходит рекомендуемые стандартные безопасные дозы [22–24] по всем видам алкоголя. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о том, что

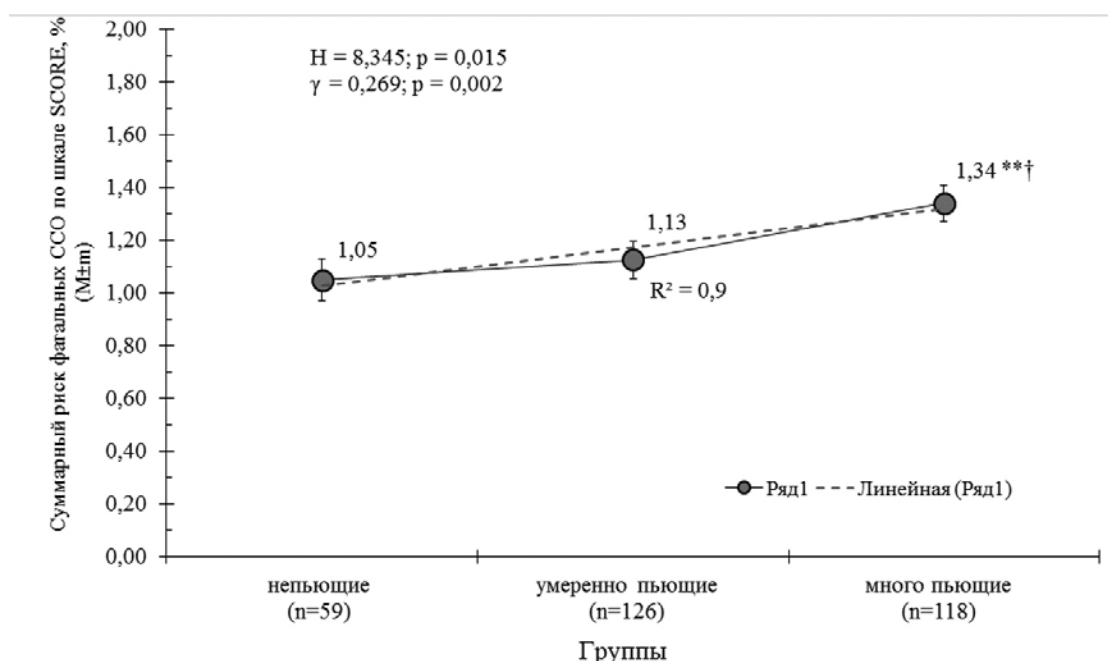


Рис. 3. Суммарный риск развития фатальных ССС в ближайшие 10 лет в группах мужчин с различным уровнем потребления алкоголя.

Примечание: R^2 – коэффициент достоверности аппроксимации; ** – $p=0,008$ vs группы непьющих; † – $p=0,017$ vs группы умеренно пьющих. H – статистика Крускала-Уоллиса; γ – коэффициент ранговой корреляции Гудмана-Крускала; попарные сравнения выполнены с помощью U -критерия Манна-Уитни (показаны только межгрупповые различия, соответствующие новому критическому уровню значимости, скорректированному на количество сравниваемых пар: $0,05/3=0,017$).

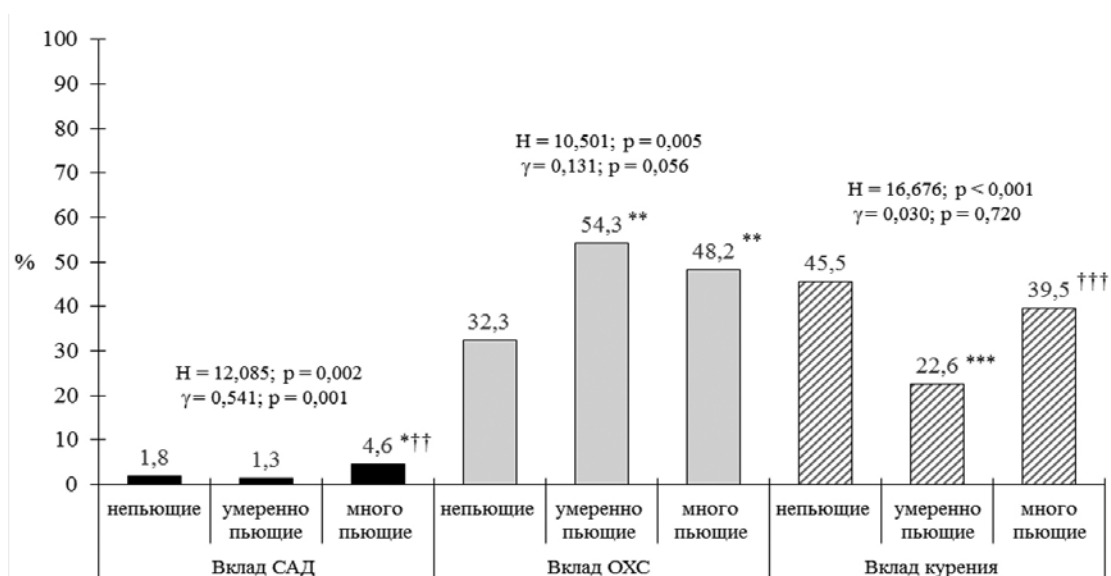


Рис. 4. Вклад САД, ОХС и курения в суммарный риск фатальных ССС в группах мужского пола с разным уровнем потребления алкоголя.

Примечание: * - $p=0,015$ vs группы непьющих; ** - $p<0,01$ vs группы непьющих; *** - $p<0,001$ vs группы непьющих; †† - $p<0,01$ vs группы умеренно непьющих; ††† - $p<0,001$ vs группы умеренно непьющих. N – статистика Крускала-Уоллиса; γ – коэффициент ранговой корреляции Гудмана-Крускала; попарные сравнения выполнены с помощью U-критерия Манна-Уитни (показаны только межгрупповые различия, соответствующие новому критическому уровню значимости, скорректированному на количество сравниваемых пар: $0,05/3=0,017$).

Россия относится к так называемому северному типу потребления алкоголя, характеризующимся превалированием потребления крепких напитков и пива, — редко, но много [23, 24]. Этот факт находит отражение в результатах большого проспективного исследования, проводившегося в России в прошлом десятилетии, в котором было показано, что основной причиной преждевременной смерти взрослого населения РФ в категории смертности от внешних причин является чрезмерное потребление именно крепких спиртных напитков, в частности, водки [25].

Интересен и факт, что группа умеренно пьющих мужчин в нашем исследовании лидирует в отношении курения — процент курящих мужчин в ней наибольший, а процент лиц с низкой ФА — наименьший. В то время как в других работах показано, что курение увеличивается по мере увеличения количества спиртных напитков [7]. Этот факт требует дальнейшего изучения.

Наблюдается зависимость частоты АГ и гиперХС от уровня потребления алкоголя. Эти данные подтверждаются международными исследованиями с той лишь разницей, что в некоторых из них отмечается положительное влияние регулярного потребления низких доз алкоголя на ТГ и ОХС и не показана зависимость частоты ДЛП от количества потребляемых спиртных напитков [6, 7, 15, 26].

Как показывают многочисленные исследования, существует сильная прямая зависимость между

паттернами потребления алкоголя и ОТ и ОЖ, и эта связь прослеживается именно у мужчин. Наиболее сильной она является для пива и крепких спиртных напитков, в то время, как для вина такая связь обнаружена не была. Также имеются и противоречивые сведения о том, как влияют различные дозы алкоголя на показатели углеводного обмена, возникновение метаболического синдрома и СД 2 типа. Большинство исследователей склоняется к тому, что высокие дозы алкоголя увеличивают базальный и постпрандиальный уровни глюкозы и инсулина, а также уровень МК, в отличие от низких доз, которые препятствуют возникновению СД 2 типа [7, 8, 27–29].

Влияние алкоголя на возникновение АГ тоже широко обсуждается в научной литературе. Все без исключения работы отмечают сильную взаимосвязь между АГ и характером потребления алкогольных напитков. Систематическое потребление алкогольных напитков в токсических дозах вызывает изменения метаболических процессов, происходящих в печени, и окислительный стресс, который запускает сложный каскад реакций, приводящий к циррозу печени, панкреатиту и ГБ. Особенно это характерно для мужчин молодого возраста [9–11, 30–32].

Что касается суммарного риска развития фатальных ССС, то в подавляющем большинстве исследований по этой проблеме отмечается, что сильно пьющие мужчины имеют более высокий

риск смерти от ССЗ и неинфекционных заболеваний, чем непьющие и умеренно пьющие [5, 33–38]. И риск этот увеличивается по мере нарастания количества потребляемых спиртных напитков, причем запойный характер потребления алкогольных напитков не повышает общую смертность, а увеличивает смертность только от алкогольных причин и только у мужчин [5]. Чрезмерное потребление алкоголя влияет и на смертность в старшем возрасте у мужчин — в возрасте 70–89 лет [34]. Более того, уменьшение потребления алкоголя на 18 г в сутки в пересчете на чистый этанол у сильно пьющих позволяет снизить смертность на 43%, причем, чем с большей дозы уменьшается потребление спиртных напитков, тем более ощутимые результаты удается достичь в снижении смертности [35, 37]. В некоторых исследованиях даже указано пороговое значение (24 г алкоголя в сутки), после которого риск смерти начинает возрастать [18]. Правда есть исследования, в которых утверждается, что много пьющие мужчины имеют более низкую смертность, чем непьющие [38]. В нашей популяции средний суммарный риск развития фатальных ССС повышается по мере увеличения количества потребляемых алкогольных напитков (от 1,1 до 1,4%) — наименьшим он был в группе непьющих мужчин, а наибольшим — в группе много пьющих мужчин (рис. 3).

В течение 30 лет в литературе широко обсуждается вопрос о кардиопротективном эффекте регулярного приема небольших доз алкоголя. В многочисленных исследованиях была показана обратная зависимость между умеренным потреблением алкогольных напитков и риском развития фатальных ССС [5, 13–15, 36, 39–41]. В нашем исследовании также выявлен более низкий риск фатальных ССС (рисунок 3) в группе умеренно пьющих мужчин по сравнению с группой много пьющих.

Как и было показано ранее в других работах, наибольший вклад в риск развития фатальных ССС вносят три показателя — САД, ОХС и курение. Наибольший вклад в риск смерти от ССЗ в настоящем исследовании вносят ОХС и курение. Причем у непьющих мужчин вклад курения оказался наибольшим, а вклад ОХС — наименьшим. У умеренно пьющих мужчин — наоборот. Разница между этими двумя группами статистически значима. Хотя в целом САД вносит небольшой вклад в формирование риска фатальных ССС, наибольший риск получить фатальные ССС от повышения САД имеют чрезмерно пьющие мужчины (рис. 3).

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что преобладающее большинство лиц мужского пола в возрасте 42–44 лет употребляет алкоголь, при этом ~ 40% обследованных принимают алкогольные напитки в количествах, опасных для здоровья. Показано, что с увеличением уровня употребления алкоголя, возрастает частота абдоминального ОЖ, АГ и атерогенных изменений липидного спектра крови. Установлено также, что у лиц мужского пола с одинаково продолжительным алкогольным стажем количество потребляемого алкоголя оказывает прямое влияние на уровни САД и ДАД, ОХС, Апо А1, МК и глюкозы в крови. Наибольший эффект алкоголь оказывает на САД, уровни глюкозы и МК в крови (размер эффекта средний). Суммарный риск развития фатальных ССС хотя и сопряжен с количеством потребляемого алкоголя, но его величина в значительной степени определяется другими ФР ССЗ — уровнем ОХС и курением.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

- Ivanova AE, Korneshov AA. Tendencies and consequences of alcohol abuse among the population. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [serial online] 2010; 14 (2). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/187/30/lang,ru/> [accessed 16 July 2016]. Russian (Иванова А.Е., Корнешов А.А. Тенденции и последствия алкоголизации населения. Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал] 2010; 14 (2). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/187/30/lang,ru/> [Дата обращения 16.07.2016]).
- World Health Organization. *Global Status Report on Alcohol and Health*, 2014. Available from: <http://gtmarket.ru/ratings/rating-countries-alcohol-consumption/info> [accessed 15 July 2016].
- Shield KD, Rehm J. Russia-specific relative risks and their effects on the estimated alcohol-attributable burden of disease. *BMC Public Health* 2015;15:482. doi: 10.1186/s12889-015-1818-y.
- McKee M, Britton A. The positive relationship between alcohol and heart disease in eastern Europe: potential physiological mechanisms. *J R Soc Med* 1998; 91 (8): 402–7.
- Bobak M, Malyutina S, Horvat P, et al. Alcohol, drinking pattern and all-cause, cardiovascular and alcohol-related mortality in Eastern Europe. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 21–30.
- Kwon YJ, Kim SE, Park BJ, et al. High-risk drinking is associated with dyslipidemia in a different way, based on the 2010–2012 KNHANES. *Clin Chim Acta*. 2016; 456: 170–5.

7. Schröder H, Morales-Molina JA, Bermejo S, et al. Relationship of abdominal obesity with alcohol consumption at population scale. *Eur J Nutr.* 2007; 46 (7): 369–76.
8. Vadstrup ES, Petersen L, Sørensen TIA, Grønbaek M. Waist circumference in relation to history of amount and type of alcohol: results from the Copenhagen City Heart Study. *Int J Obes.* 2003; 27: 238–46.
9. Ansari RA, Husain K, Rizvi SA. Role of Transcription Factors in Steatohepatitis and Hypertension after Ethanol: The Epicenter of Metabolism. *Biomolecules.* 2016; 6 (3). pii: E29.
10. Nadkarni A, Weiss HA, Naik A, et al. The six-year outcome of alcohol use disorders in men: A population based study from India. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 162: 107–15.
11. Fan AZ, Li Y, Elam-Evans LD, Balluz L. Drinking pattern and blood pressure among non-hypertensive current drinkers: findings from 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Epidemiol.* 2013; 5: 21–7.
12. WHO Media centre. Alcohol. Fact sheet Updated January 2015. Russian. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/ru/> [accessed 16 July 2016]. Russian (ВОЗ Центр СМИ. Потребление алкоголя. Информационный бюллетень №349 Январь 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/ru/> [Дата обращения 16.07.2016]).
13. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ.* 1996; 312 (7033): 731–6.
14. Gémes K, Janszky I, Laugsand LE, et al. Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway. *J Intern Med.* 2016; 279 (4): 365–75.
15. Kojima S, Ito H, Takashimizu S, et al. The Influence of Drinking Based on Data from Health Check-up. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* 2015; 50 (3): 144–57.
16. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35 (8): 1381–95.
17. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) — Short and Long Forms — 2005. Available from: <http://www.ipaq.ki.se/> [accessed 23 April 2016].
18. Alexandri AL, Konstantinov VV, Deev AD, et al. Alcohol consumption and its link with cardiovascular mortality in 40–59 year old males (data of a 21.5 year prospective study). *Terapevticheskiĭ arkhiv* 2003; 75 (12): 8–11. Russian (Александров А.Л., Константинов В.В., Деев А.Д. и др. Потребление алкоголя и его связь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний мужчин 40–59 лет (данные проспективного наблюдения за 21,5 года). *Терапевтический архив* 2003; 75 (12): 8–11).
19. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
20. Vadasova B, Cech P, Smerecka V, et al. Overweight and obesity in Slovak high school students and body composition indicators: a non-randomized cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2016; 16 (1): 808.
21. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* New York, NY: Routledge Academic. 1988.
22. International Centre for Alcohol Policies. ICAP Reports 5. What is a «standard drink»? September 1998.
23. Zakharov VV. Alcohol abuse: neurological complications and current therapeutic approaches. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 8: 36–43. Russian (Захаров В.В. Злоупотребление алкоголем: неврологические осложнения и современные подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2014; 8: 36–43).
24. Ostroumova OD. Alcohol — friend or foe? *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013; 49: 8–12. Russian (Остроумова О.Д. Алкоголь — друг или враг? *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 49: 8–12).
25. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 2009; 373 (9682): 2201–14.
26. Vu KN, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, et al. Causal Role of Alcohol Consumption in an Improved Lipid Profile: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148765.
27. Sayon-Orea C, Bes-Rastrollo M, Nuñez-Cordoba JM, et al. Type of alcoholic beverage and incidence of overweight/obesity in a Mediterranean cohort: theSUN project. *Nutrition.* 2011; 27 (7–8): 802–8.
28. Stoutenberg M, Lee DC, Sui X, et al. Prospective study of alcohol consumption and the incidence of the metabolic syndrome in US men. *Br J Nutr.* 2013; 110 (5): 901–10.
29. Sun K, Ren M, Liu D, et al. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr.* 2014; 33 (4): 596–602.
30. Ostroumova OD, Saperova EV. Alcohol and arterial hypertension. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2014; 10 (1): 79–82. Russian (Остроумова О.Д., Саперова Е.В. Алкоголь и артериальная гипертония. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10 (1): 79–82).
31. Li Z, Bai Y, Guo X, et al. Alcohol consumption and cardiovascular diseases in rural China. *Int J Cardiol.* 2016; 215: 257–62.
32. Wellman RJ, Vaughn JA, Sylvestre MP, et al. Relationships Between Current and Past Binge Drinking and Systolic Blood Pressure in Young Adults. *J Adolesc Health.* 2016; 58 (3): 352–7.

33. Wakabayashi M, McKetin R, Banwell C, et al; Thai Cohort Study Team. Alcohol consumption patterns in Thailand and their relationship with non-communicable disease. *BMC Public Health*. 2015; 15: 1297.
34. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, et al. Excessive alcohol consumption increases mortality in later life: a genetic analysis of the health in men cohort study. *Addict Biol*. 2015 Dec 8. doi: 10.1111/adb.12340.
35. Rehm J, Roerecke M. Reduction of Drinking in Problem Drinkers and All-Cause Mortality. *Alcohol Alcohol*. 2013; 48 (4): 509–13.
36. Sasaki S. Alcohol and its relation to all-cause and cardiovascular mortality. *Acta Cardiol* 2000; 55 (3): 151–6.
37. Laramée P, Leonard S, Buchanan-Hughes A, et al. Risk of All-Cause Mortality in Alcohol-Dependent Individuals: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *EBioMedicine*. 2015; 2 (10): 1394–404.
38. Wannamethee G, Shaper A. G. Alcohol and sudden death. *Br Heart J*. 1992; 68 (5): 443–448.
39. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular health. *Physiol Behav*. 2010; 100 (1): 76–81.
40. Wandeler G, Kraus D, Fehr J, Conen A, et al; Swiss HIV Cohort Study. The J-Curve in HIV: Low and Moderate Alcohol Intake Predicts Mortality but Not the Occurrence of Major Cardiovascular Events. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71 (3): 302–9.
41. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012; 107 (7): 1246–60.



Выявление жизнеспособного миокарда при ишемической дисфункции миокарда: современные возможности и практическое значение

Никифоров В.С.*

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор:

Никифоров Виктор Сергеевич, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

Статья посвящена современным методам идентификации жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Рассмотрены диагностические возможности использования позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и стресс-эхокардиографии и показана роль визуализации жизнеспособности в современной клинической практике. Диагностика жизнеспособности наряду с рядом клинических факторов играет ключевую роль в лечении пациентов с ишемической дисфункцией миокарда. Обсуждаются результаты клинических исследований, посвященных изучению оценки жизнеспособного миокарда перед реваскуляризацией миокарда. В обзоре представлены данные литературы о том, что случаи неэффективности сердечной ресинхронизирующей терапии могут быть связаны с отсутствием жизнеспособного миокарда в сегментах, целевых для стимуляции левожелудочковым электродом.

Ключевые слова:

Ишемическая дисфункция миокарда, жизнеспособность миокарда, ядерная визуализация, магнитно-резонансная томография, стресс-эхокардиография.

Detection of viable myocardium in patients with ischemic myocardial dysfunction: modern possibilities and practical value

Nikiforov V. S.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Author

Viktor S. Nikiforov, M.D., Ph.D., professor, doctor of sciences, professor of the Department of functional diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Summary

This article observes modern methods of viable myocardium detection in patients with ischemic heart disease. The article reviews diagnostic possibilities of positron emission tomography, single-photon emission tomography, cardiovascular magnetic resonance and stress echocardiography and describes the role of viability imaging in current clinical practice. Viability testing along with a number of clinical factors plays a key role in the treatment of patients with ischemic myocardial dysfunction. This article discusses the results of clinical studies dedicated to the study of evaluation of the viable myocardium before myocardial revascularization. The review observes literature data demonstrating that cardiac resynchronization therapy inefficacy might be related to the lack of viable myocardium at the segments targeted by the left ventricle lead.

Keywords

Ischemic myocardial dysfunction, myocardial viability, nuclear imaging, magnetic resonance, stress echocardiography.

Список сокращений

АКШ — аортокоронарное шунтирование
 ДИ — доверительный интервал
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 КТ — компьютерная томография
 ЛЖ — левый желудочек
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 ОР — отношение рисков
 ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 РФП — радиофармпрепарат
 СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
¹⁸F-FDG — 18-фтордезоксиглюкоза
¹²³I — йод-123
 PARR-2 — The PET and Recovery Following Revascularization
 STICH — Surgical Treatment of IsChemic Heart failure
²⁰¹Tl — талий-201
^{99m}Tc — технеций-99m

Несмотря на достижения медицинской науки, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и обусловленная ею дисфункция миокарда остаются актуальной проблемой современной кардиологии [1, 2]. Нарушение функции миокарда, наряду с его структурным ремоделированием и активацией ряда нейрогормональных систем организма является ключевым звеном в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности [2].

В настоящее время доказано, что снижение сократимости миокарда связано не только с рубцовыми изменениями, но и с обратимой миокардиальной дисфункцией [3]. Такие участки миокарда содержат кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют минимальное потребление кислорода и основные компоненты клеточного метаболизма, т.е. они «живы» и при этом как бы находятся в резерве [4]. Следовательно, воздействие на обратимую дисфункцию может быть перспективным направлением медикаментозного и хирургическо-

го лечения [5]. В этой связи актуальной является идентификация жизнеспособного миокарда.

Различают две формы ишемической дисфункции миокарда с потенциально обратимым снижением сократимости — гибернацию и станнирование [6, 7]. Различие между этими вариантами выявляется при оценке миокардиального кровотока: при гибернации кровоток в покое снижен, в то время как при хроническом станнировании кровотока в покое может быть сохранен, но при этом резерв кровотока снижен [8].

На практике станнирование и гибернация могут сосуществовать, и дифференцировать их не является необходимым, поскольку оба вида дисфункции миокарда носят обратимый характер, как при восстановлении кровотока, так и при нормализации баланса поступления/потребления миокардом кислорода [9]. Наличие сохраненного клеточного метаболизма и резерва сократимости позволило объединить варианты обратимой дисфункции сер-

Таблица 1

Методы диагностики жизнеспособного миокарда

Принцип диагностики	Метод диагностики
Доказательство наличия метаболической активности миокарда	Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сердца с фтордезоксиглюкозой
Оценка перфузии миокарда и целостности клеточной мембраны кардиомиоцитов	Радиоизотопные исследования сердца –однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с препаратами ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Выявление сократительного резерва миокарда	Стресс-эхокардиография с добутамином, нагрузочная магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с добутамином
Доказательство наличия жизнеспособного миокарда методом исключения нежизнеспособной (рубцовой) ткани	Контрастная МРТ сердца

дечной мышцы термином «жизнеспособный миокард» [10].

Основные характеристики жизнеспособного миокарда (таблица 1) — наличие сократительного резерва и метаболической активности, сохранность перфузии и целостности клеточной мембраны кардиомиоцитов — лежат в основе его неинвазивной диагностики с помощью разных методов сердечно-сосудистой визуализации [11]. Существует также возможность определить жизнеспособность дисфункционалирующего миокарда косвенно, путем исключения нежизнеспособной (рубцовой) ткани [12].

Позитронно-эмиссионная томография сердца

Ключевая роль в диагностике жизнеспособного миокарда в настоящее время принадлежит ПЭТ. В основе ПЭТ лежит использование радиофармпрепаратов (РФП), меченных изотопами — позитронных излучателей [13]. В отличие от традиционных методов ядерной медицины, РФП, используемые при ПЭТ, изготавливаются на основе изотопов важных биологических атомов (кислорода, углерода, азота глюкозы), которые являются естественными метаболитами организма [14, 15]. Изображения ПЭТ отражают распределение РФП в исследуемом органе и позволяют оценивать процессы клеточного метаболизма, кровотока и перфузию миокарда [15, 16]. Внедрение гибридных сканеров, которые сочетают ПЭТ с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) или МРТ (ПЭТ/МРТ) может дать дополнительные возможности для комплексной оценки структурных и функциональных изменений сердца пациентов с коронарной патологией [13].

Для выявления жизнеспособного миокарда с помощью ПЭТ в качестве РФП используется 18-фтордезоксиглюкоза (^{18}F -FDG) [14]. Совместная оценка перфузии миокарда и потребления глюкозы в различных сегментах миокарда позволяет выявить как участки нежизнеспособного миокарда (рубцовая

ткань) — снижение перфузии и потребления глюкозы, так и жизнеспособной ткани — нормальное или повышенное потребление глюкозы в зоне сниженной перфузии [16].

Оценка перфузии миокарда в диагностике жизнеспособного миокарда

Для выявления жизнеспособного миокарда могут использоваться радиоизотопные методы оценки его перфузии (перфузионная скintiграфия миокарда, ОФЭКТ) [17]. Данные методы основаны на оценке распределения в сердечной мышце внутривенно введенного РФП, который включается в неповрежденные кардиомиоциты пропорционально коронарному кровотоку [11]. Области миокарда с нормальным кровоснабжением создают картину равномерного распределения РФП, а участки миокарда с относительным или абсолютным снижением кровотока вследствие ишемии или рубцового повреждения имеют снижение включения РФП в виде дефектов перфузии [17]. Распределение РФП в миокарде зависит как от самой перфузии, так и от целостности сарколеммы и сохранности клеточного метаболизма [11]. В настоящее время основными РФП для оценки перфузии при ОФЭКТ являются хлорид таллия — таллий-201 (^{201}Tl) и препараты на основе технеция-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) [18].

Хлорид таллия ^{201}Tl , который является биологическим аналогом калия и, подобно калию, поступает в кардиомиоциты посредством K-Na-АТФ-насоса [18]. Ранний паттерн распределения пропорционален потоку крови, в то время как последний паттерн распределения указывает на ткань с неповрежденным внутриклеточным градиентом, что позволяет дифференцировать жизнеспособный и нежизнеспособный (рубец) миокард [11, 19].

В связи с тем, что РФП, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$, не позволяют определить перераспределение в миокарде при однократном введении, для них применяют

ся две отдельные инъекции [18, 20]. Диагностика жизнеспособных участков миокарда в этом случае осуществляется с помощью нитроглицериновой пробы [21]. Имеются данные о возможности применения в этих целях ОФЭКТ с РФП, меченными ^{99m}Tc , в сочетании с фармакологической пробой с добутамином [22].

В качестве другого РФП для выявления жизнеспособного миокарда с помощью ОФЭКТ рассматриваются жирные кислоты, меченные йодом-123 (^{123}I) [23]. Механизм их действия, в отличие от перфузионных агентов, направлен на оценку метаболизма миокарда [24]. Нормальный миокард метаболизирует жирные кислоты вместо глюкозы, в то время как сегменты миокарда с обратимой дисфункцией потребляет глюкозу, в связи с чем образуются дефекты перфузии жирных кислот [25]. Совместное использование РФП для оценки перфузии и метаболизма позволяет выявить разницу между состоянием перфузии и метаболизма в одних и тех же участках сердца — так называемое перфузионно-метаболическое несоответствие, которое соответствует зонам жизнеспособного миокарда [24, 26].

Стресс-эхокардиография в диагностике жизнеспособного миокарда

Исследование систолической функции миокарда с помощью эхокардиографии в покое не позволяет достоверно отнести сегменты с нарушенной кинетикой к жизнеспособной или рубцовой ткани [27]. Исключение составляет улучшение сократимости жизнеспособных сегментов миокарда в постэкстрасистолическом сокращении [28, 29].

Важной отличительной особенностью обратной дисфункции миокарда является наличие положительного инотропного резерва, который проявляется увеличением сократимости в ответ на инотропную стимуляцию [30]. Данный признак позволяет использовать эхокардиографию с нагрузкой — стресс-эхокардиографию — для верификации жизнеспособного миокарда [11]. В отличие от него нежизнеспособный миокард (рубец) сократимость не улучшает (отрицательный инотропный резерв) [31].

С целью выявления жизнеспособного миокарда при стресс-эхокардиографии используются пробы с фармакологическими препаратами, которые по механизму действия либо увеличивают сократимость (добутамин 5–10 мкг/кг/мин), либо перераспределяют коронарный кровоток, вызывая син-

дром межкоронарного обкрадывания (дипиридамол 0,28 мг/кг) [11].

В качестве количественной оценки региональной кинетики миокарда могут использоваться методики на основе тканевой доплерографии — анализ скорости движения, скорости деформации и деформации миокарда [32, 33, 34]. Однако, несмотря на явное преимущество, по сравнению с полуколичественной оценкой региональной кинетики при эхокардиографии, данные методики, будучи основанными на эффекте Допплера, имеют ограничения: их результаты зависят от угла сканирования, погрешность в измерения вносит смещение соседних участков миокарда и движения всего сердца [11].

В последние годы для количественной оценки кинетики миокарда при стресс-эхокардиографии используется анализ деформации миокарда с помощью методики спекл-трекинг (speckle-tracking) [35]. Данная методика не является доплерографической, и, поэтому лишена указанных для тканевой доплерографии недостатков [36]. В ряде исследований показана высокая информативность в выявлении не только жизнеспособного миокарда, но и рубцовой ткани [37].

МРТ сердца в диагностике жизнеспособного миокарда

Для диагностики жизнеспособного миокарда может использоваться МРТ сердца с добутаминовой пробой [38]. Нагрузочная МРТ или стресс-МРТ с добутамином основана на тех же принципах оценки сократительного резерва, что и стресс-эхокардиография и проводится по аналогичному протоколу. В то же время, преимуществом нагрузочной МРТ, по сравнению со стресс-эхокардиографией, является высокое пространственное разрешение и воспроизводимость [38].

Другой вариант разграничения обратимых и необратимых повреждений миокарда с помощью МРТ — это исследование с контрастированием хелатами гадолиния [39, 40]. При этом парамагнитный контрастный препарат на основе гадолиния накапливается в некротизированном, нежизнеспособном миокарде [12]. Предположительно причиной контрастирования рубцово-измененного миокарда может быть изменение кинетики гадолиния вследствие увеличения объема внеклеточной жидкости из-за нарушения целостности мембран кардиомиоцитов. Преимуществами МРТ с контрастированием являются высокое пространственное

разрешение, возможность получения информации без нагрузочной пробы и отсутствие лучевой нагрузки [40].

Диагностика жизнеспособного миокарда перед операциями реваскуляризации при ишемической дисфункции левого желудочка (ЛЖ)

Хирургическая реваскуляризация миокарда широко используется у больных ИБС [41]. Согласно современным рекомендациям, решение о реваскуляризации миокарда должно базироваться на верификации значимого стенозирующего поражения коронарных артерий и степени вызванной им ишемии, а также оценке ожидаемой выгоды для прогноза и/или улучшения клинической симптоматики [42]. Одним из важных предикторов эффективности операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) является дисфункция ЛЖ [43]. Показано, что АКШ способствует более выраженному улучшению выживаемости больных ИБС при более тяжелой клинической симптоматике и наличии дисфункции ЛЖ [42].

В то же время, пациенты с тяжелой дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ <35%) и сердечной недостаточностью являются наиболее сложной категорией больных ИБС в плане реваскуляризации миокарда в связи с повышенной периоперационной летальностью [41]. Соответственно, выявление жизнеспособного миокарда у таких лиц теоретически могло бы повысить эффективность лечения. Подтверждением этому стали > 100 нерандомизированных исследований с участием > 3 тыс. пациентов. Прогностическая точность разных методов диагностики жизнеспособного миокарда для улучшения глобальной сократимости после реваскуляризации по данным основных обсервационных исследований [44] представлена в таблице 2.

В мета-анализе 24 исследований, включавших в общей сложности 3088 лиц с ишемической си-

столической дисфункцией ЛЖ, пациенты с жизнеспособным миокардом, лечившиеся медикаментозно, имели самый высокий уровень смертности среди подгрупп. В то же время, при наличии жизнеспособности, относительное снижение смертности при реваскуляризации, по сравнению с медикаментозной терапией, было ~ 80%, а при ее отсутствии относительное снижение составило 51% [45]. Другие исследования показали похожие результаты, наряду с возможностью диагностики жизнеспособности для прогнозирования улучшения региональной и глобальной систолической функции ЛЖ и толерантности к нагрузке после реваскуляризации [46].

Однако результаты крупных многоцентровых исследований PARR-2 (The PET and Recovery Following Revascularization) и STICH (Surgical Treatment of Ischemic Heart failure), в которых оценивалась жизнеспособность миокарда у больных ИБС, были неоднозначными.

Дизайн многоцентрового рандомизированного исследования PARR-2 включал 428 пациентов с фракцией выброса ЛЖ <35% и подозрением на ИБС, которые были рандомизированы на тех, у кого реваскуляризация планировалась на основе диагностики жизнеспособного миокарда с помощью ПЭТ с ¹⁸F-FDG (18-фтордезоксиглюкоза), и тех, для которых верификация жизнеспособного миокарда не являлась определяющей в тактике лечения [47].

Результаты исследования PARR-2 не продемонстрировали значительного снижения кардиальных событий у лиц, для которых решение о реваскуляризации базировалось на данных о жизнеспособности миокарда, по сравнению с группой стандартного направления на реваскуляризацию. Спустя 1 год доля пациентов, которые пережили одну из конечных точек исследования (кардиальная смерть, инфаркт миокарда и госпитализация в связи с кардиологической патологией), составила 30% в «стратегии ПЭТ» vs 36% в «стандартной страте-

Таблица 2

Предсказание улучшения глобальной сократимости после реваскуляризации с помощью разных методов диагностики жизнеспособного миокарда (по J.J. Vax и V. Delgado, 2015)

Методы	Количество исследований	Количество пациентов	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПЭТ с ¹⁸ F-FDG	24	756	92	63
²⁰¹ Tl	40	1119	87	54
^{99m} Tc	25	721	83	65
Стресс-эхокардиография с добутамином	41	1421	80	78
Нагрузочная МРТ с добутамином	9	272	74	82
Контрастная МРТ	5	178	84	63

гии лечения» (относительный риск 0,82 %, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–1,14; $p=0,16$) [47].

Однако следует иметь в виду, что на результаты могло оказать влияние то, что в данном исследовании в 25 % случаев имело место отклонение от стратегии, основанной на результатах ПЭТ [48]. В частности, среди основных причин отказа от реваскуляризации были кардиальные события, коморбидность и почечная недостаточность [47].

В то же время, в исследовании PARR-2 выявлены значимые различия показателя отношения рисков (OR) между пациентами, направленными и ненаправленными на реваскуляризацию на основании ПЭТ-данных о жизнеспособности миокарда (OR=0,62; 95 % ДИ 0,42–0,93; $p=0,019$) [47]. Кроме того, значимое снижение кардиальной смерти было получено в группе пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, направленных на реваскуляризацию в соответствии с наличием жизнеспособного миокарда, без предшествовавшей коронарографии, по сравнению с лицами, предварительно прошедшими коронарографию. Пациенты, которым без коронарографии выполнялась диагностика жизнеспособного миокарда, характеризовались более низкой фракцией выброса ЛЖ $-25,5 \pm 7,6$ vs $27,5 \pm 7,7$ ($p < 0,01$) [47]. Указанные свидетельства о том, что ПЭТ может быть полезно для оптимального отбора пациентов с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ на реваскуляризацию, а также для снижения потребности в проведении коронарографии в случае отсутствия данных в пользу жизнеспособного миокарда.

Одно из направлений многоцентрового, рандомизированного исследования STICH было посвящено эффективности оценки жизнеспособности миокарда для прогноза выживания у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ перед АКШ [44]. Из 1212 лиц, включенных в исследование, 601 пациенту проведена диагностика жизнеспособного миокарда с помощью стресс-эхокардиографии с добутамином, ОФЭКТ или их совместного применения. Эти обследуемые были рандомизированы на группы медикаментозной терапии плюс АКШ ($n=298$) и только медикаментозной терапии ($n=303$) [49].

Ожидаемо, процент умерших пациентов был значимо выше среди лиц без жизнеспособного миокарда (51 %), по сравнению с пациентами с наличием жизнеспособности миокарда (37 %) (OR=0,64; 95 % ДИ 0,48–0,86; $p=0,003$) [49]. Однако после коррекции для других исходных переменных (фракция выброса ЛЖ, объемы ЛЖ, выраженность

симптомов, показатели большей тяжести заболевания), связь наличия жизнеспособного миокарда со смертностью не была значимой ($p=0,21$) [49]. Кроме того, смертность в группах с хирургическим и консервативным лечением в зависимости от наличия жизнеспособного миокарда значимо не различалась ($p=0,53$) [49].

Несмотря на довольно серьезную организацию исследования STICH, в его дизайне не трудно найти ряд особенностей, которые могли повлиять на результаты.

Во-первых, жизнеспособность миокарда оценивалась не у всех пациентов. Соответственно, естественное распределение жизнеспособных и нежизнеспособных участков миокарда у данной категории больных могло быть не соблюдено.

Во-вторых, диагностика жизнеспособного миокарда проводилась с помощью разных методов — стресс-эхокардиографии и ОФЭКТ с ^{99}Tc , в основе которых лежат разные принципы, обладающие разной диагностической ценностью. Кроме того, не использовались наиболее чувствительная методика оценки жизнеспособности — ПЭТ с ^{18}F -FDG и наиболее точный метод выявления рубца — МРТ с контрастированием.

В-третьих, в данном исследовании учитывался только сам факт наличия жизнеспособного миокарда, а не его объем. Хотя обсуждаются данные о том, что восстановление глобальной функции ЛЖ возможно только при наличии порогового значения объема жизнеспособного миокарда.

И, наконец, результаты диагностики жизнеспособного миокарда в исследовании STICH, в отличие от обсуждавшегося выше исследования PARR-2, не влияли на выбор метода лечения.

С учетом имеющихся ограничений данного исследования полученные в нем результаты не могут быть достаточным основанием для отказа от диагностики жизнеспособного миокарда [44]. Отсутствие сильных взаимосвязей между жизнеспособностью миокарда и пользой от АКШ в данном исследовании могут свидетельствовать о том, что при выборе лечебной тактики у больных с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ необходимо основываться не только на диагностику жизнеспособного миокарда, но и оценку более широкого ряда факторов (размеры, форма ЛЖ и др.).

Результаты проведенных обсервационных и многоцентровых, рандомизированных исследований позволили экспертам Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации

кардиоторакальных хирургов (EACTS) выделить реваскуляризацию миокарда у больных ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ <35%) только при наличии жизнеспособного миокарда во IIa класс рекомендацией с уровнем доказательности B [41].

Диагностика жизнеспособного миокарда перед сердечной ресинхронизирующей терапией

В последние годы получил широкое распространение электрофизиологический метод лечения хронической сердечной недостаточности — сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), который заключается в бивентрикулярной электрокардиостимуляции. В многочисленных, многоцентровых исследованиях доказано положительное влияние СРТ у больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью (III–IV функционального класса) с низкой фракцией выброса (<35%), увеличенным ЛЖ и наличием электрической диссинхронии (QRS >120 мс) на гемодинамику, качество жизни, толерантность к физической нагрузке и прогноз таких пациентов [50, 51].

Однако, при стандартном подходе к отбору на СРТ, эффективность лечения до 30% пациентов может оставаться низкой [52]. Это, так называемая, категория пациентов без ответа (non-responder) на данный вид лечения сердечной недостаточности. В связи с этим последние годы активно разрабатываются новые подходы к отбору пациентов на СРТ [53]. Показано, что для оптимального эффекта электрод для электрокардиостимуляции ЛЖ должен располагаться в месте наиболее поздней механической активации и вне рубцовой зоны [54]. Соответственно верификация жизнеспособного миокарда (отсутствие рубцовых изменений) у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза может являться целью обследования пациентов перед предполагаемым вмешательством.

В качестве методик для определения оптимального положения левожелудочкового электрода на основании выявления рубцовых зон у пациентов, которым планируется СРТ, рассматриваются эхокардиографическая оценка деформации миокарда с помощью технологии спекл-трекинг [54, 55], а также анализ перфузии миокарда с помощью ОФЭКТ [56, 57].

Конфликт интересов: не заявлен.

Заключение

Идентификация жизнеспособного миокарда у больных ишемической дисфункцией ЛЖ является актуальной задачей клинической медицины, что нашло отражение в Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2014). Наличие жизнеспособного миокарда дает шанс на эффективное применение таких методов лечения как АКШ и СРТ. В то же время, результаты крупных исследований дают основание полагать, что решение по каждому пациенту должно приниматься индивидуально с учетом других клинических факторов.

Современная кардиология располагает достаточным количеством высокоинформативных методов для выявления жизнеспособного миокарда. При этом необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования для определения их места в комплексном обследовании пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ.

Литература

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131 (4): e29–322.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016. pii: ehw128.
3. Nikiforov VS, Nikitin AE, Tirenko VV, Svistov AS. Ischemic myocardial dysfunction. Moscow: APKiPPPO. 2005. Russian (Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. М.: APKiPPPO. 2005).
4. Gowda RM., Khan IA, Vasavada BC, et al. Reversible myocardial dysfunction: basics and evaluation. *Int J Cardiol*. 2004; 97 (3): 349–53.
5. Soman P, Udelson JE. Prognostic and therapeutic implications of myocardial viability in patients with heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2004; 6 (3): 211–6.
6. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med*. 1999; 50: 75–86.
7. Ambrosio G, Tritto I. Clinical manifestations of myocardial stunning. *Coron Artery Dis*. 2001; 12 (5): 357–61.
8. Redwood SR, Ferrari R, Marber MS. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. *Heart*. 1998; 80: 218–22.
9. Cauty JM, Fallavollita JA. Chronic hibernation and chronic stunning: a continuum. *J Nucl Cardiol*. 2000; 7 (5): 509–27.

10. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation and assessment of myocardial viability. *Circulation*. 2008; 117: 103–14.
11. Nikiforov VS. Methods of cardiovascular visualization for diagnostic of viable myocardium in patients with ischemic heart disease. Saint Petersburg.: KultInformPress. 2012. Russian [Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике жизнеспособного миокарда при ишемической болезни сердца. СПб.: КультИнформПресс, 2012].
12. Yang T, Lu MJ, Sun HS, et al. Myocardial scar identified by magnetic resonance imaging can predict left ventricular functional improvement after coronary artery bypass grafting. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e81991.
13. Anagnostopoulos C, Georgakopoulos A, Pianou N, Nekolla SG. Assessment of myocardial perfusion and viability by positron emission tomography. *Int J Cardiol*. 2013; 167 (5): 1737–49.
14. Ghesani M, Depuey EG., Rozanski A. Role of F-18 FDG Positron emission tomography (PET) in the assessment of myocardial viability. *Echocardiography*. 2005; 22 (2): 165–77.
15. Gropler RJ, Soto P. Recent advances in cardiac positron emission tomography in the clinical management of the cardiac patient. *Curr Cardiol Rep*. 2004; 6 (1): 20–6.
16. Mehta D, Iskandrian AE. Myocardial viability: nuclear assessment. *Echocardiography*. 2005; 22 (2): 155–64.
17. Travin MI, Bergmann SR. Assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med*. 2005. 35 (1): 2–16.
18. Won KS, Song BI. Recent trends in nuclear cardiology practice. *Chonnam Med J*. 2013; 49 (2): 55–64.
19. Duncan BH, Ahlberg AW, Levine MG, et al. Comparison of electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging and redistribution thallium-201 in the prediction of myocardial viability. *Am J Cardiol*. 2000; 85 (6): 680–4.
20. Barrington SF, Chambers J, Hallett WA, et al. Comparison of sestamibi, thallium, echocardiography and PET for the detection of hibernating myocardium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31 (3): 355–61.
21. Senior R, Kaul S, Raval U, et al. Impact of revascularization and myocardial viability determined by nitrate-enhanced Tc-99m sestamibi and Tl-201 imaging on mortality and functional outcome in ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2002; 9 (5): 454–62.
22. Yamagishi H1, Akioka K, Hirata K, et al. Dobutamine stress electrocardiography-gated Tc-99m tetrofosmin SPECT for detection of viable but dysfunctional myocardium. *J Nucl Cardiol*. 2001; 8 (1): 58–67.
23. Verani MS, Taillefer R, Iskandrian AE, et al. 123I-IPPA SPECT for the prediction of enhanced left ventricular function after coronary bypass graft surgery. Multicenter IPPA Viability Trial Investigators. 123I-iodophenylpentadecanoic acid. *J Nucl Med*. 2000; 41 (8): 1299–307.
24. Soukhov VY, Nikiforov VS, Nikitin AE, et al. Predictive value of myocardial perfusion and metabolism studies for prognosis of surgical revascularization efficacy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32 (1): Suppl: S56.
25. Tamaki N, Yoshinaga K. Novel iodinated tracers, MIBG and BMIPP, for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2011; 18 (1): 135–43.
26. Fujita K, Kasama S, Kurabayashi M. Serial dual single-photon emission computed tomography of thallium-201 and iodine-123 beta-methyliodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy can predict functional recovery of patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft surgery. *Nucl Med Commun*. 2015; 36 (2): 148–55.
27. Zaharova AI, Nikiforov VS, Svistov AS. Diagnostic possibilities of echocardiography in patients with ischemic heart disease. Regional hemodynamics and microcirculation. 2007; 6 (4): 78–85. Russian [Захарова А.И., Никифоров В.С., Свистов А.С. Диагностические возможности эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция; 2007; 6 (4): 78–85].
28. Scognamiglio R, Negut C, Palisi M. Spontaneous recovery of myocardial asynergic segments following acute myocardial infarction. The role of post-extrasystolic potentiation echocardiography in the predischage evaluation. *Eur J Echocardiogr*. 2003; 4 (2): 135–40.
29. Nikiforov VS. Postextrasystolic potentiation in viable dysfunctioning myocardium diagnostics. *Ultrasound & Functional Diagnostics*. 2008; 5: 49–56. Russian [Никифоров В.С. Постэкстрасистолическое потенцирование в диагностике жизнеспособного дисфункцирующего миокарда. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008; 5: 49–56].
30. Galatro K, Chaudhry FA. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2000; 17 (1): 61–7.
31. Yao SS, Chaudhry FA. Assessment of myocardial viability with dobutamine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Echocardiography*. 2005; 22 (1): 71–83.
32. Bountiukos M, Schinkel AF, Bax JJ, et al. Pulsed-wave tissue Doppler quantification of systolic and diastolic function of viable and nonviable myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2004; 148 (6): 1079–84.
33. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, et al. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (3): 443–9.
34. Nikiforov VS, Nikitin AE, Yalovets AA, et al. Identification of the viable myocardium in patients after myocardial infarction

- by dobutamine stress echocardiography with tissue Doppler imaging. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2005; Suppl. 2: С. 97–9. Russian (Никифоров В.С., Никитин А.Э., Яловец А.А. и др. Выявление жизнеспособного миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом с помощью добутаминовой стресс-эхокардиографии, дополненной тканевой доплерографией. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2005; Приложение 2. С. 97–9).
35. Gong L, Li D, Chen J, et al. Assessment of myocardial viability in patients with acute myocardial infarction by two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with low-dose dobutamine stress echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013; 29 (5): 1017–28.
36. Nikiforov VS, Marsalskaya OA, Novikov VI. Echocardiographic assessment of myocardial strain in clinical practice. Saint Petersburg.: KultInformPress. 2015. 28 p. Russian (Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб.: КультИнформПресс, 2015. 28 с).
37. Hutyra M, Skala T, Kaminek M, et al. Speckle tracking echocardiography derived systolic longitudinal strain is better than rest single photon emission tomography perfusion imaging for nonviable myocardium identification. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013; 157 (1): 12–21.
38. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (5): 494–508.
39. Glaveckaite S, Valeviciene N, Palionis D, et al. Prediction of long-term segmental and global functional recovery of hibernating myocardium after revascularisation based on low dose dobutamine and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014; 16: 83.
40. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015; 12 (4): 276–83.
41. Windecker S, Kolh P, Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; 35 (37): 2541–619.
42. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34 (38): 2949–3003.
43. Shevtchenko YuL, Bobrov LL, Obrezan AG, Nikiforov VS. Some hemodynamic effects of correction of myocardial ischemia by methods of invasive revascularization. *Kardiologiya*. 2001; 41 (7): 20–23. Russian (Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г., Никифоров В.С. Некоторые гемодинамические эффекты коррекции ишемии миокарда методом хирургической реваскуляризации. Кардиология. 2001; 41 (7): 20–23).
44. Bax JJ, Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol*. 2015; 22 (2): 229–45.
45. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151–8.
46. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117: 103–14.
47. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al, for the PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 2002–12.
48. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Panza JA. Is viability imaging still relevant in 2012. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (5): 550–8.
49. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al., for the STICH Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1617–25.
50. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–53.
51. Nikiforov VS, Didenko MV, Khubulava GG, Svistov AS. Cardiac resynchronization therapy is novel method of treatment of chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2005; 4: 87–93. Russian (Никифоров В.С., Диденко М.В., Хубулава Г.Г., Свистов А.С. Ресинхронизация работы сердца — современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2005; 4: 87–93).
52. Lebedev DS, Sedov VM, Nemkov AS, et al. Implantable electronic devices for the treatment of ventricular tachyarrhythmias and heart failure. Sankt-Petersburg.: S. n. 2005. Russian (Лебедев Д.С., Седов В.М., Немков А.С. и др. Имплантируемые устройства в лечении желудочковых тахикардий и сердечной недостаточности. СПб.: Б. и. 2005).
53. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac

- resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34 (29): 2281–329.
54. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1509–18.
55. Bakos Z, Ostenfeld E, Markstad H, et al. A comparison between radial strain evaluation by speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging, for assessment of suitable segments for left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2014; 16 (12): 1779–86.
56. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011; 32: 93–103.
57. Bose A, Kandala J, Upadhyay GA, et al. Impact of myocardial viability and left ventricular lead location on clinical outcome in cardiac resynchronization therapy recipients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 507–13.

Единая этиология, отдельный патогенез и основы профилактики атеросклероза и атероматоза. Выраженные различия переноса жирных кислот в липопротеинах в крови травоядных и плотоядных животных

Титов В.Н.*

ФБГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия

Автор

Титов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФБГУ РКНПК МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме

Согласно филогенетической теории общей патологии, избыточное потребление травоядными животными мясной пищи всегда приведет к формированию атеросклероза и атероматоза интимы артерий. Этиологическими факторами атеросклероза, атероматоза, которые сформировались в филогенезе, являются: а) поглощение клетками полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в apoB-100 липопротеинах низкой плотности; б) клетки человека не превращают экзогенную, пальмитиновую, насыщенную жирную кислоту (НЖК) в мононенасыщенную олеиновую жирную кислоту (МЖК), in vivo они формируют афизиологичный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; в) поздние в филогенезе моноциты → макрофаги слабо гидролизуют полиеновые ЖК, этерифицированные спиртом холестерином (ХС), эфиры ХС. Патогенетическим фактором атеросклероза и атероматоза является влияние внешней среды, нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания); это афизиологично высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК и спирта ХС. Ключевой этап патогенеза — формирование в крови безлигандных, пальмитиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). При этом: а) как утилизировать in vivo массу безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП; они нарушают биологическую функцию эндэкологии, биологическую реакцию воспаления, формируя основу патогенеза атероматоза, и б) как продолжать функцию клеткам при невозможности поглощать из межклеточной среды полиеновые ЖК; это основа атеросклероза, нарушения биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Для первичной профилактики инфаркта миокарда надо устранить потребление избыточного количества животной пищи. Физиологичная пища Homo sapiens, в основном, углеводы; синтезированную in situ de novo из глюкозы пальмитиновую НЖК, инсулин превращает в олеиновую МЖК; митохондрии окисляют ее с наиболее высокой эффективностью. При

низком содержании в пище пальмитиновой НЖК, инсулин формирует оптимальный олеиновый вариант метаболизма ЖК, обеспечивая высокие «кинетические параметры» организма и эффективный синтез аденозинтрифосфата (АТФ). Согласно единому патогенезу атеросклероза и атероматоза, необходимо не допускать образование в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП. Не будет их, не будет формирования ни атеросклероза, ни атероматоза.

Ключевые слова

жирные кислоты, холестерин, атеросклероз, атероматоз, биологическая функция эндоекологии.

Common etiology, different pathogenesis and basics of atherosclerosis and atheromatosis prevention. Marked differences in lipoprotein-mediated fatty acids transport in blood of herbivores and carnivores.

Titov V.N.

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Author:

Vladimir N. Titov ' M.D., Ph.D., professor, doctor of sciences, the head of the Laboratory of Lipid Metabolism Clinical Biochemistry, A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

According to the phylogenetic theory of general pathology, increased consumption of meat by herbivorous animals always leads to the development of atherosclerosis and arterial intima atheromatosis. The following etiological factors of atherosclerosis and atheromatosis have been developed during phylogenesis: a) cellular uptake of fatty acids (FA) with apoB-100 low density lipoproteins; b) human cells do not convert exogenous palmitic saturated FA (SFA) into oleic monounsaturated FA (MFA), instead in vivo they enter non-physiological palmitic pathway of FA metabolism and c) phylogenetically late monocytes→macrophages hydrolyze with low efficiency polyenic FA esterified with cholesterol (CL). Environmental influence, impaired biological function of trophology (nutrition) and impaired biological reaction of food consumption, including non-physiologically high content of palmitic SFA and CL in diet, are pathogenic factors of atherosclerosis and atheromatosis. Formation of circulating ligandless palmitic very low density lipoproteins (VLDL) is the key step of atherosclerosis and atheromatosis pathogenesis. Several problems arise under these conditions: a) how to utilize in vivo big amount of ligandless palmitic VLDL which affect the biological function of endoecology and the biological reaction of inflammation, thus creating pathogenetic basis for atheromatosis and b) how can cells maintain their function if it is impossible to uptake polyenic FA from the extracellular medium, which creates the basis for atherosclerosis, impairs biological function of adaptation and biological reaction of compensation. Physiological diet of Homo Sapiens consists mostly from carbohydrates, palmitic SFA synthesized de novo from glucose, insulin converts it to oleic acid that subsequently undergoes highly effective oxidation in mitochondria. At low dietary content of palmitic FA insulin promotes an optimal oleic pathway of FA metabolism providing high «kinetic parameters» of the organism and efficient ATP production. According with common pathogenesis of atherosclerosis and atheromatosis, it is necessary to prevent the formation of ligandless palmitic VLDL. Their absence will make impossible the development of atherosclerosis and atheromatosis.

Keywords

fatty acids, cholesterol, atherosclerosis, atheromatosis, biological function of endoecology

Список сокращений

АД — артериальное давление

апо — аполиipoprotein

АТФ — аденозинтрифосфат

АФК — активная форма кислорода

БППЭХС — белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина

ГЛП — гиперлипипroteinемия

Докоза — докозагексаеновая жирная кислота

ДС — двойные связи
ЖК — жирные кислоты
ИР — инсулинорезистентность
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛП — липопротеины
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеинлипаза
ЛПОНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
МЖК — мононенасыщенные жирные кислоты
моно-ЭХС — моноеновые эфиры холестерина
НЖК — насыщенные жирные кислоты

Со времен Р. Вирхова, Н.Н. Аничкова, последние сто лет, в умах исследователей, экспериментаторов и клиницистов, доминирует холестериновая теория атеросклероза. Руководствуясь этой теорией, мы в течение XX века не смогли понять ни этиологию, ни патогенез атеросклероза, ни атероматоза, не отработали принципы эффективной профилактики. Гиполипидемические препараты статины можно оценивать в аспекте патогенеза атеросклероза; с биологической же точки зрения, статины — мало эффективны [1]. Они нормализуют нарушения биологической функции трофологии (питания) и действие их реализовано на грани токсичности; препараты, к тому же, не снижают летальность от ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. И все-таки, несмотря на сомнения в холестериновой теории атеросклероза, мы ежедневно измеряем содержание холестерина (ХС) в липопротеинах (ЛП) у многих тысяч пациентов. Почему так?

В последнее время, все с большим основанием, исследователи оценивают значение в патогенезе атеросклероза и ИБС физиологического содержания в пище и *in vivo* жирных кислот (ЖК). В первую очередь это относится к С16:0 пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) и транс-формам мононенасыщенных ЖК (МЖК) — транс-С18:1 элаидиновая МЖК. Однако это уже иная теория ЖК, иной патогенез атеросклероза и атероматоза. На ступенях филогенеза при жизни в водах мировых океанов, несмотря на то, что каждая животная клетка синтезирует *in situ de novo* пальмитиновую НЖК *quantum satis*, содержание ее в пище и *in vivo* физиологично не превышает 20% концентрации всех ЖК *in vivo*; транс-олеиновую же МЖК клетки содержат в следовых количествах.

Физиологично у вида *Homo sapiens* среди ЖК *in vivo* преобладает олеиновая МЖК. Роль ЖК в патогенезе атеросклероза, атероматоза и ИБС

ННЖК — ненасыщенные жирные кислоты
ПИ — позиционные изомеры
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
поли-ЭХС — полиненасыщенные эфиры холестерина
ПС — паракринные сообщества
РСТ — рыхлая соединительная ткань
ТГ — триглицериды
ФЛ — фосфолипиды
ХС — холестерин
Эйкоза — эйкозапентаеновая жирная кислота

реализована в двух отдельных физиологических нарушениях биологической функции трофологии (питания): а) избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК и б) алиментарный дефицит, низкое содержание в пище и в клетках ω -3 и ω -6 эссенциальных, полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) [3]. Избыточное содержание пальмитиновой НЖК в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), в ЛП низкой плотности (ЛПНП) пальмитиновой НЖК является основным в патогенезе атероматоза. Низкое содержание в пище и в клетках *in vivo* ПНЖК — основа патогенеза атеросклероза. При единении факторов этиологии, патогенез атеросклероза это одно, а патогенез атероматоза интимы артерий — это иное.

Экспериментаторы так и не дали ответа на вопросы: почему на модели экзогенной гиперхолестеринемии по Н.Н. Аничкову столь просто воспроизвести атероматоз аорты у кроликов и это практически невозможно у мышей и крыс? Почему для столь же быстрого моделирования атероматоза аорты у мышей, необходимо предварительно вывить у них (*knock out*) ген *apoE*?

Становление в филогенезе у травоядных животных переноса ПНЖК к клеткам последовательно в составе ЛПВП и в ЛПНП

Несколькими годами ранее, через полтора века после Р. Вирхова и его клеточной теории общей патологии, мы сформировали иную — филогенетическую теорию общей патологии [4]. Теория позволяет понять становление на ступенях филогенеза биологических функций и биологических реакций, включая биологическую функцию гомеостаза, функцию трофологии (питания), биологическую функцию эндоекологии («чистота» межклеточной среды), функции адаптации, биологическую функ-

цию продолжения вида. Филогенетическая теория общей патологии подробно рассматривает позднюю в филогенезе функцию локомоции (движение за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов) и последнюю — когнитивную функцию, регуляторную роль нервной системы *in vivo*. Высшей ступенью развития биологической когнитивной функции является интеллект.

Филогенетическая теория общей патологии позволила биологически, физико-химически: а) объединить афизиологичную роль ХС, избытка НЖК и недостатка ПНЖК в патогенезе атеросклероза; б) установить единые этиологические факторы и в) сочетанный, но отдельный патогенез атеросклероза и атероматоза. Обсуждая значение в патогенезе атеросклероза воздействие факторов внешней среды, мы на время оставим в стороне все генетические формы нарушения переноса ЖК в составе ЛП, все гиперлиппротеинемии (ГЛП) [5], включая разные ее фенотипы [6].

Внимательно рассматривая данные сравнительной анатомии и физиологии, используя методы физико-химического, биохимического определения, можно обоснованно говорить о становлении в филогенезе переноса ЖК последовательно в составе ЛП разных классов. Миллионы лет все ЖК к клеткам переносили (переносят у некоторых видов животных и сейчас) только ЛП высокой плотности (ЛПВП). Ранний в филогенезе белок, связывающий липиды, — аполипопротеин (апо) — апоА-I является мало специфичным, и ассоциирует мало и только полярные липиды. В межклеточной среде апоА-I переносит: а) все ЖК — МЖК+НЖК, ненасыщенные ЖК (ННЖК) с двумя-тремя двойными связями (ДС) и б) ПНЖК с 4–6 ДС в форме фосфолипидов (ФЛ); в) МЖК и НЖК в форме ди-, моноглицеридов и г) полярный, неэтерифицированный спирт ХС.

Все клетки поглощают ЖК из ЛПВП только пассивно, путем обмена ЖК между ФЛ в составе ЛПВП и ФЛ плазматической мембраны; происходит это в течение миллионов лет и в настоящее время. Со временем функция ЛПВП усложнилась; ЛПВП, вместе с переносом к клеткам ЖК, стали отвозить от клеток и ХС, который они синтезировали. Чтобы перенос от клеток ХС стал более эффективным, в ЛПВП проходит этерификация ХС с олеиновой МЖК, образованные при этом мононенасыщенные эфиры холестерина (моно-ЭХС), холестерололеат, упаковывать в ЛПВП стало проще.

Со временем пассивного поглощения клетками ЖК стало недостаточно; на ступенях филогенеза

сформировалось активное, рецепторное их поглощение.

АпоВ-100 в гепатоцитах сформировал ЛП из неполярных липидов, из триглицеридов (ТГ); ЖК в форме неполярных ТГ клетки стали поглощать активно, рецепторным эндоцитозом. В отличие от более ранних ЛПВП, апоВ-100 в составе ЛПНП стал переносить МЖК+НЖК+ННЖК в форме неполярных ТГ; клетки стали поглощать ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Для этого апоВ-100 формирует в ЛПНП домен-лиганд; клетки же выставляют на плазматическую мембрану апоВ-100 рецепторы. Так путем апоВ-100 эндоцитоза, клетки начали активно поглощать МЖК+НЖК+ННЖК; ПНЖК же клетки еще долго продолжали поглощать пассивно. Со временем пассивного поглощения стало явно недостаточно.

На поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции, когда количество переносимых к скелетным миоцитам ЖК существенно возросло, инсулин экспрессировал направленный (векторный) перенос только МЖК + НЖК ко всем инсулин-зависимым клеткам в составе нового класса ЛП — ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Для этого инсулин-зависимые клетки стали синтезировать и выставлять на мембрану апоЕ/В-100 рецепторы, а ЛПОНП в крови начали формировать апоЕ/В-100 лиганды. Все олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП поглощают клетки путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Ни пальмитиновые, ни олеиновые ЛПОНП в ЛПНП не превращаются; всех их, после формирования лиганда, поглощают инсулинзависимые клетки.

Позже клетки сформировали и активное поглощение ПНЖК в апоВ-100 ЛПНП, подобно тому, как они поглощают МЖК+НЖК+ННЖК, путем апоВ-100 эндоцитоза. Для этого ЛПВП начали переэтерифицировать ПНЖК из полярных ФЛ в неполярные, более гидрофобные поли-ЭХС, ПНЖК этерифицированные спиртом ХС. Клетки активно поглощают ПНЖК в несколько этапов:

— в ЛПВП при действии эстеразы (аминофосфолипид-холестерин ацилтрансфераза) происходит переэтерификация ПНЖК из состава полярных ФЛ в состав неполярных поли-ЭХС; далее

— вновь синтезированный протеин — белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина (БППЭХС) стал формировать в крови тройственный ассоциат (ЛПВП+БППЭХС+ЛПНП); в нем неполярные поли-ЭХС из ЛПВП переходят в ЛПНП; далее

— более гидрофобные липиды — поли-ЭХС, которые переходят из ЛПВП в состав ЛПОНП, вы-

тесняют ТГ из ассоциации с апоВ-100, формируя ЛПНП с более низкой гидратированной плотностью и меньшими размерами; далее апоВ-100 в ассоциации с поли-ЭХС изменяет свою пространственную форму, конформацию, выставляя на поверхность ЛПНП апоВ-100 домен-лиганд; в финале

— клетки поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза.

Так у всех филогенетически ранних травоядных животных сформировался последовательный перенос к клеткам ЖК: вначале ЛПНП переносят к клеткам МЖК+НЖК+ННЖК в форме ТГ; далее они же переносят к клеткам ПНЖК в форме поли-ЭХС. По отношению к количеству переносимых в ЛПНП МЖК+НЖК+ННЖК, переносимые ПНЖК составляют всего-то несколько процентов (%).

Плотоядные животные сформировали параллельный перенос МЖК+НЖК+ННЖК в составе ЛПНП и ПНЖК в ЛПВП

На ступенях филогенеза, у плотоядных животных, которые стали питаться животной пищей, особенности состава ЖК (высокое содержание пальмитиновой НЖК), можно полагать, как-то способствовали формированию мутации БППЭХС-нуль. При этом 95% популяций животных вымерли; остальные, реализуя биологическую функцию адаптации, к мутации адаптировались. Произошло это путем формирования *in vivo* не последовательного, как у травоядных животных, а параллельного, отдельного переноса и поглощения клетками: а) МЖК+НЖК+ННЖК в форме ТГ в ЛПНП, а ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПВП, в которых они и синтезированы. Так плотоядные животные (крысы, мыши, собаки), сформировали в филогенезе не последовательный, а параллельный перенос ПНЖК в ЛПВП путем нового, апоЕ/А-1 эндоцитоза.

В крови травоядных животных ЛПНП переносят к клеткам последовательно вначале МЖК+НЖК+ННЖК в форме ТГ, а затем ПНЖК в форме поли-ЭХС; все ЖК клетки поглощают путем апоВ-100 эндоцитоза. У плотоядных же животных, ЛПНП переносят к клеткам только МЖК+НЖК+ННЖК, и клетки поглощают их путем апоВ-100 эндоцитоза. ПНЖК же к клеткам переносят ЛПВП и клетки поглощают их путем иного апоЕ/А-1 эндоцитоза.

Различие переноса к клетками ЖК у плотоядных животных — столь значительны, что сколь бы высоко в животной пище не было содержание пальмитиновой НЖК, оно не нарушит параллельное,

независимое поглощение клетками ПНЖК. В то же время, у травоядных животных, при последовательном переносе ПНЖК, избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК блокирует последующее поглощение клетками ПНЖК, уменьшая биодоступность их для клеток и инициируя клиническую картину атеросклероза.

Если плотоядные животные, по разным причинам, в условиях голода, потребляют углеводную пищу свойственную травоядным животным, нарушений в переносе в составе ЛПВП и рецепторном поглощении клетками ПНЖК не происходит. Если же травоядные животные начинают поедать избыточное количество животной пищи, высокое содержание в ней пальмитиновой НЖК блокирует перенос НЖК+МЖК+ННЖК в ЛПНП, и блокирует поглощение клетками ПНЖК в ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. За этим всегда следует развитие атеросклероза и атероматоза интимы артерий.

Характерными биохимическими, физиологическими, тестами травоядных животных являются: а) преобладание в крови натошак апоВ-100 ЛПНП; б) доминирование в крови олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП и в) низкое содержание апоЕ в ЛПВП; г) высокое содержание в плазме крови БППЭХС и д) олеиновый вариант метаболизма в клетках ЖК. При этом ингибирование синтеза БППЭХС при использовании фармакологических ингибиторов, в полной мере является афизиологическим, абиологическим.

Плотоядных животных характеризуют противоположные значения тестов: а) доминирование в плазме крови натошак ЛПВП; б) преобладание в плазме крови пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП; в) высокое содержание апоЕ в ЛПВП; г) следовые количества в плазме крови БППЭХС и д) отчасти пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. Напомним, что у ~ 8% в популяции жителей японских островов, в крови натошак доминируют ЛПВП (физиологическая гиперальфалипопротеинемия) за счет повышения содержания в ЛПВП поли-ЭХС; одновременно в крови снижено содержание БППЭХС.

У всех плотоядных животных, клетки которых поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПВП путем апоЕ/А-1 эндоцитоза, развития атеросклероза и атероматоза на модели экзогенной гиперхолестеринемии не происходит. У всех травоядных животных, клетки которых поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС, в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза на модели экзогенной гиперхолестеринемии формируется атеросклероз и атероматоз интимы артерий. В кровотоке формируется блокада био-

доступности, возможности для клеток поглощать пальмитиновые ЛПОНП; это составляет основу и патогенеза атероматоза интимы артерий. Блокада же избытком пальмитиновой НЖК в пище поглощения клетками ПНЖК является основой патогенеза атеросклероза. Перенос МЖК+НЖК+ННЖК и далее ПНЖК в одном классе ЛП, в ЛПНП и поглощение их клетками путем единого апоВ-100 эндоцитоза является этиологическим фактором атеросклероза и атероматоза и у вида *Homo sapiens*. У плотоядных животных, МЖК+НЖК+ННЖК к клеткам переносят ЛПНП, а ПНЖК — ЛПВП.

Если атеросклероз, согласно филогенетической теории общей патологии, является синдромом дефицита в клетках ПНЖК, чтобы сформировать атеросклероз и атероматоз у крыс, мышей и собак, надо блокировать поглощение клетками ПНЖК. Это и происходит у животных при выбивании (knock out) гена апоЕ [7]. Выбивание гена апоЕ у крыс, мышей превращает их в травоядные животные, которыми они были на ранних ступенях филогенеза. И у мышей с выбитым геном апоЕ, как у травоядных животных, на модели экзогенной гиперхолестеринемии, как и у кроликов, формирует атероматоз интимы [8]. Иного способа активировать атеросклероз и атероматоз у крыс, мышей, собак на модели экзогенной гиперхолестеринемии нет. Вначале их надо превратить в травоядных животных, подобно кролику или *Homo sapiens*.

В филогенезе *Homo sapiens* сформировался как травоядный представитель животного мира

Если использовать критерии, которые характеризуют травоядных животных (доминирование в крови ЛПНП, преобладание олеиновых ТГ и одноименных ЛПОНП, высокое содержание БППЭХС в плазме крови) человек в филогенезе сформировался как травоядный. Человек, как и все травоядные животные, имеет длинный кишечник; длина его в 12 раз больше длины тела; у плотоядных животных кишечник в 3–4 раза короче. Усвоение углеводов *in vivo* — более длительный процесс, чем всасывание белков. У травоядных животных в 10 раз ниже, чем у хищников, кислотность желудочного сока, активность позиционно специфичной панкреатической липазы (гидролазы ТГ) в тонком кишечнике. Слюна плотоядных животных имеет кислую реакцию, и содержит протеазы для гидролиза протеинов; в ней нет амилазы — начального этапа гидролиза

полисахаридов. У человека слюна имеет щелочную реакцию.

Гепатоциты плотоядных животных синтезируют в 10–15 раз больше мочевой кислоты; происходит это с целью вывести большое количество азота, который содержат белки животной пищи. Моча плотоядных животных имеет выражено кислую реакцию; физиологично у человека моча является слабощелочной. И хотя антропологи утверждают, что человек «испокон века» является всеядным; по отношению к продолжительности филогенеза «испокон века» является всего-то кратким эпизодом. К тому же, человек не ест сырое мясо; биологически это невозможно.

Трудно сказать что-то определенное о формировании атероматоза у неандертальцев, поскольку нет доказательств, да и продолжительность жизни их, по сравнению с настоящими людьми, была существенно короче. Безусловно, условия внешней среды временами, а то и постоянно, заставляли *Homo sapiens* использовать животную пищу; однако это не было поеданием сырого мяса, как у плотоядных животных. Оптимально для филогенетически травоядного человека стало поедание даже сырой филогенетически ранней, травоядной рыбы и яиц ранних в филогенезе птиц; со временем это стало привычным. На суше только яйца птиц содержат оптимальное для человека количество ω -6 С20:4 арахидоновой, эссенциальной ПНЖК; растительные масла арахидоновой ПНЖК не содержат.

Анатомическое строение человека (зубы, челюсти, система пищеварения) не является оптимальной даже для всех видов растительной пищи: человек не может поедать молодую кору деревьев, корешки растений, молодые побеги и ветки, многие корнеплоды; для человека их надо варить. Карл Линней, основатель бинарной номенклатуры видов животных и растений, говорил: «сравнительный анализ внешнего и внутреннего строения тела человека и животных доказывает, что естественной пищей для людей являются фрукты и сочные овощи». В филогенезе человек является плодоядным (от слова плод), но никак не плотоядным (от слова плоть). Рука человека, как показывают человекообразные обезьяны, предназначена в большей мере для лазания и срывания плодов с веток деревьев.

Locus minoris resistentia, патогенез атеросклероза и атероматоза у травоядных животных и *Homo sapiens*

Чтобы понять основные физико-химические и биохимические механизмы, которые формируют пато-

генез атеросклероза и атероматоза при поедании травоядными животными мясной пищи, мы полагаем, вначале понять: а) особенности усвоения человеком экзогенных ЖК, синтез в гепатоцитах позиционно специфических ТГ; б) секрецию гепатоцитами в кровоток функционально разных ЛПОНП; в) поглощение ЛПОНП, в основном зависимыми от инсулина клетками и г) лишь незначительное превращение ЛПОНП в ЛПНП в крови при переносе и поглощении клеткам ЖК.

В зависимости от того, что за ЖК этерифицирована в молекуле ТГ во второй (средней) позиции (sn-2) трехатомного спирта глицерина, которую не могут гидролизовать внеклеточные липазы, ТГ делят на пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые. Пальмитиновые+олеиновые — это > 80% всего количества ТГ *in vivo*. Выраженно разная пространственная форма позиционных изомеров (ПИ) ТГ, особенно если в них этерифицированы ННЖК, является основой того, что в гепатоцитах апоВ-100 отдельно структурирует ТГ в состав пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП. Чем больше липиды животной пищи содержат пальмитиновой НЖК, тем активнее гепатоциты синтезируют пальмитиновые ТГ, а апоВ-100 формируют из них больше пальмитиновых ЛПОНП.

Физиологично ни олеиновые, ни пальмитиновые ЛПОНП в крови в одноименные ЛПНП не превращаются. Олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП формируют апоЕ/В-100 лиганд; связывая его своими рецепторами, зависимые от инсулина клетки поглощают все олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП. В крови в ЛПНП физиологично превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Именно в линолевые и в линоленовые ЛПОНП в физиологичных условиях, при действии БППЭХС из ЛПВП переходят все ПНЖК в форме поли-ЭХС, превращая ЛПОНП в линолевые и линоленовые ЛПНП.

Эксперименты на лабораторных животных и наблюдения в клинике показывают, что если количество животной пищи у травоядных превышает оптимальное, физиологично допустимое количество, происходит следующее: а) в крови пальмитиновые ЛПОНП доминируют над физиологичными олеиновыми ЛПОНП; б) формируется ГЛП II б типа с повышением в плазме крови содержания ТГ, ХС и в) ХС-ЛПНП. У травоядных животных и человека место действия избытка пальмитиновой НЖК (*locus minoris resistentiae*), является для всех единым. Это — блокада гидролиза пальмитиновых ТГ в составе пальмитиновых ЛПОНП; если ЛПОНП

не сформируют, и не выставят на поверхность апоЕ/В-100 лиганд, их не могут поглотить инсулин-зависимые клетки путем апоЕ/В-100 эндоцитоза.

Травоядные животные поглощают МЖК+НЖК+ННЖК в составе олеиновых, пальмитиновых ЛПОНП, а ПНЖК в линоленовых, линоленовых ЛПОНП→ЛПНП

ЛПОНП — в филогенезе самые поздние; формируются они при становлении биологической функции локомоции — движения за счет сокращения скелетной мускулатуры. Формирование гепатоцитами ЛПОНП экспрессирует инсулин. Биологическая роль гормона — обеспечение субстратами для наработки энергии всех клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции. ЛПОНП направлено переносят в крови ЖК для наработки клетками энергии, образования аденозинтрифосфата (АТФ). У травоядных животных ЛПОНП в форме ТГ переносят к клеткам, главным образом, экзогенную + эндогенную С18:1 олеиновую МЖК и много меньше экзогенной С16:0 пальмитиновой НЖК. Вместе олеиновые + пальмитиновые ЛПОНП составляют > 80% всех ЛПОНП; переносят они МЖК+НЖК только к инсулинзависимым клеткам [9].

Зависимыми от инсулина клетками являются: а) поперечнополосатые, скелетные миоциты; б) синцитий кардиомиоцитов; в) перипортальные гепатоциты, г) адипоциты подкожной жировой ткани и д) клетки Купфера — оседлые, макрофаги печени. Висцеральные жировые клетки сальника рецепторов к инсулину на мембране не имеют; метаболизм ЖК в них не зависит от инсулина. На плазматической мембране инсулин-зависимые клетки имеют: а) рецепторы к инсулину и б) поздние в филогенезе, инсулинзависимые глюкозные транспортеры, GLUT4. Перенос ЛПОНП к инсулинзависимым клеткам определен тем, что только они выставляют на мембрану апоЕ/В-100 рецепторы. Клетки рецепторами связывают лиганд ЛПОНП; у травоядных животных ЛПОНП переносят, в основном, олеиновые и меньше пальмитиновых ТГ [10].

Когда человек питается растительной пищей и морепродуктами, в которых преобладает олеиновая МЖК, гепатоциты секретируют в кровоток, главным образом, олеиновые ЛПОНП. При афизиологичном преобладании животной пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП. Сколько же велико различие

скорости гидролиза в крови позиционных изомеров ТГ в олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП при действии постгепариновой липопротеинлипазы.

Позиционные изоформы ТГ-субстраты гидролиза в крови в составе ЛПОНП при действии постгепариновой ЛПЛ

Если мы все ПИ пальмитиновых и олеиновых ТГ расставим в порядке возрастания константы скорости гидролиза их в крови при действии постгепариновой ЛПЛ, получится «спектр» ТГ в плазме крови:

ппп — ппо — опп — поп — опо — ооп —
поо — ооо.

66,4 — — 35,2 22,0 18,2 — 5,5 °С

Под позиционными изоформами мы поместили температуру плавления, как основной физико-химический параметр. Мы не включили в «спектр» малые по количеству линолевые и линоленовые ТГ. При оценке диагностического значения позиционных изоформ ТГ мы использовали такой прием, как «сдвиг» влево и вправо.

Функционально нежелательным является сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ПИ; происходит это при: а) поедании животной пищи, говядины и б) продуктов из жирного коровьего молока и в) сыров; в них высоко содержание пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ. Поедание может существенно превышать физиологическое количество (15–20% всех ЖК пищи), составляя, порой 40% — 60% всего количества ЖК. При формировании *in vivo* синдрома резистентности к инсулину (ИР), основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в эндогенную пальмитиновую НЖК, этерифицируя их далее в состав пальмитиновых ТГ и секретируя в кровоток избыточное количество ЛПОНП.

Клетки травоядных животных, в т.ч. *Нomo sapiens*, не могут пальмитиновую, экзогенную НЖК физиологично превратить в эндогенную олеиновую МЖК. На ступенях филогенеза животные, при метаболизме экзогенной пальмитиновой НЖК не синтезировали фермент — пальмитоил-КоА-элонгазу. Клетки *Нomo sapiens* синтезируют только пальмитоил-КоА-десатуразу, и могут экзогенную С16:0 НЖК превратить только в С16:1 пальмитолеиновую НЖК. При поедании животной пищи в крови человека преобладают пальмитиновые ЛПОНП, высокий ХС-ЛПНП и низкое содержание ХС-ЛПВП; в плазме крови высока концентрация апоЕ и апоС-III. При сдвиге влево в спектре позиционных изоформ ТГ *in vivo* всегда происходит

формирование малоэффективного, пальмитинового варианта метаболизма ЖК. Для этого варианта характерен постоянный дефицит макроэргического АТФ во всех клетках; сдвиг позиционных изоформ ТГ влево — всегда нежелателен.

Сдвиг вправо, в сторону олеиновых позиционных изоформ ТГ, патогенетически и профилактически всегда желателен. Происходит это при: а) средиземноморской диете, малом содержании в пище говядины и продуктов из жирного коровьего молока, при поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, при оптимальном потреблении углеводов; б) при физиологичном действии инсулина и в) при высоком уровне физической активности, оптимальной реализации биологической функции локомоции. Физиологичное содержание ТГ в ЛПОНП сопровождаются низкие значения ХС-ЛПНП, высокий уровень ХС-ЛПВП, физиологичное содержание в плазме апоЕ и апоС-III [11].

Температура плавления пальмитоил-пальмитоил-пальмитата глицерола, трипальмитата (ППП) составляет 49 °С, а олеил-олеил-олеата, триолеата (ООО) — минус 15 °С; различие физико-химического параметра ТГ превышает 60 °С. Точка плавления ТГ является физико-химическим параметром каждого субстрата; она определяет скорость гидролиза индивидуальных ТГ при действии панкреатической липазы, постгепариновой ЛПЛ, печеночной глицеролгидролазы и гормонзависимой липазы. Происходит это в: а) в филогенетически ранних, не чувствительных к инсулину висцеральных жировых клетках сальника и б) в более поздних в филогенезе, зависимых от инсулина подкожных адипоцитах.

На поздних ступенях филогенеза, формирование гуморального медиатора инсулина произошло с целью регуляции метаболизма МЖК + НЖК и снабжения скелетных миоцитов оптимальным количеством АТФ. Согласно выполненным нами ранее *in vitro* физико-химических экспериментов, окисление озоном ω-9 С18:1 олеиновой МЖК происходит с константой скорости реакции существенно выше, чем при окислении пальмитиновой НЖК [12].

Митохондрии поглощают олеиновую МЖК со скоростью много выше той, с которой они проводят через наружную мембрану пальмитиновую НЖК. Происходит так, несмотря на наличие на наружной мембране митохондрий специфичного транспортера для пальмитиновой НЖК — карнитинпальмитоил ацилтрансферазы. В равной мере зависима от субстрата и производительность митохондрий; наработка АТФ происходит во много раз быстрее при

окислении олеиновой МЖК, по сравнению и пальмитиновой НЖК. Биологическая роль инсулина — повышение кинетического потенциала организма. Инсулин экспрессирует синтез такого субстрата, такой ЖК, окисляя которую, митохондрии клеток нарабатывают максимальное количество АТФ в единицу времени, обладают высокой производительностью. Это обязательное условие для быстрой реализации *in vivo* всех биологических функций и биологических реакций.

Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина состоит, в первую очередь, в том, чтобы всю синтезированную гепатоцитами из экзогенных углеводов, из глюкозы, эндогенную пальмитиновую НЖК превратить в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК. Инсулин экспрессирует ферменты сопряженных, биохимических реакций:

- превращение эндогенной С16:0 пальмитиновой НЖК при действии пальмитоил-КоА-элонгазы в С18:0 стеариновую НЖК; затем
- стеарил-КоА-десатураза превращает стеариновую НЖК в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК. Именно ее митохондрии клеток окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, с высокой производительностью, нарабатывая максимальное количество АТФ [10].

Ключевой этап патогенеза атеросклероза, блокада переноса МЖК+НЖК в пальмитиновых ЛПОНП в форме ТГ и ПНЖК в форме поли-ЭХС

Согласно филогенетической теории общей патологии, формирование гепатоцитами зависимых от инсулина ЛПОНП, как и взаимодействие апоЕ/В-100 лиганд↔рецептор, произошло на ступенях филогенеза поздно. Чем позже в филогенезе сформировались системы, тем в большей мере они являются функционально нестабильными. Поэтому мы не встречаем пациентов с первичной патологией ЛПВП. Среди первичной патологии ЛПНП, мы знаем только семейную гиперхолестеринемию. Гипертриглицеридемия, которую мы столь часто видим при диагностике метаболических пандемий, это патология переноса в межклеточной среде и поглощения ЛПОНП зависимыми от инсулина клетками.

Основной причиной высокой частоты в популяции филогенетически травоядного *Homo sapiens*, атеросклероза, атероматоза, является афизиологичное воздействие факторов внешней среды. Это нарушение биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотро-

фии — внешнего питания. Основу патогенеза атеросклероза и атероматоза составляют:

а) поедание большого количества мясной пищи, высокое содержание в ней НЖК, главным образом пальмитиновой НЖК, а в крови — пальмитиновых ТГ и ЛПОНП; б) повышенное содержание в пище транс-форм МЖК; по параметрам метаболизма они соответствуют НЖК;

в) повышенное содержание в животной пище ХС;

г) алиментарный дефицит ω -6 и ω -3 ПНЖК [13].

При питании физиологичной пищей, количество олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП в плазме крови выражено превышает количество пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОНП.

Олеиновые, пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП, которые гепатоциты секретуют в кровотоки, лиганда не формируют. Все они функционально перегружены ТГ; это и препятствует активному положению апоЕ/В-100 лиганда. Физиологично в крови, в олеиновых ЛПОНП, при действии постгепариновой ЛПЛ и ее кофактора апоС-II, быстро проходит гидролиз олеиновых ТГ. Когда количество их, связанных с апоВ-100 становится оптимальным, апоВ-100 принимает активную конформацию (стерическую, пространственную форму) и выставляет на поверхность олеиновых ЛПОНП апоЕ/А-100 лиганд. Быстро связывая его одноименными рецепторами, инсулинзависимые клетки поглощают все олеиновые ЛПОНП.

Физиологично избыточное содержание ТГ в составе линолевых и линоленовых ЛПОНП, гидролизует иная, более ранняя в филогенезе печеночная глицеролгидролаза и кофактор апоС-III. Липолиз в линолевых и линоленовых ЛПОНП активируют поли-ЭХС; при действии БППЭХС они переходят из состава ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП. При этом более гидрофобные поли-ЭХС вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, формируют линолевые и линоленовые ЛПНП, выставляя на поверхность апоВ-100 лиганд. Связывая его одноименными рецепторами, клетки активно поглощают линолевые и линоленовые ЛПНП со всеми переносимыми ими ПНЖК.

Когда же гепатоциты секретуют в кровь преимущественно пальмитиновые ТГ в составе одноименных ЛПОНП, гидролиз ТГ происходит афизиологично медленно; связанным с апоВ-100 остается избыточное количество пальмитиновых ТГ. В пальмитиновых ЛПОНП апоЕ/В-100 лиганд практически не формируется. После приема пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, а далее и посто-

янно, в крови циркулируют безлигандные пальмитиновые ЛПОНП, формируя ГЛП типа II б. В крови пальмитиновые ЛПОНП медленно превращаются в пальмитиновые ЛПНП, формируя фракцию пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП [14].

Далее, ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП, вместо небольшого пула линолевых и линоленовых ЛПОНП, оказываются в большом пуле безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. В крови формирование линолевых и линоленовых ЛПНП практически не происходит; клеткам нечего поглощать путем апоВ-100 эндоцитоза. При низкой биодоступности для клеток линолевых и линоленовых ЛПНП, поглощения клетками ПНЖК практически останавливается; в клетках формируется дефицит ПНЖК.

В зависимости от длительности пребывания в крови, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП подвержены модификациям. Это химические и биохимические реакции гликирования, сиапирования, ацилирования, вплоть до образования аутоантител к апоВ-100 в составе ЛПОНП→ЛПНП. При длительной, афизиологичной циркуляции в крови, не сформировавшие апоЕ/В-100 лиганд, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП превращаются в малые, плотные, наиболее атерогенные пальмитиновые ЛПНП [15]. Выявить их можно среди физиологичных и афизиологичных ЛПНП, используя метод ядерной магнитной резонансной спектроскопии. Когда мы измеряем содержание ХС-ЛПНП, на самом деле мы определяем содержание ХС в афизиологичных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП.

Два следствия формирования в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП

В результате образования в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП *in vivo* формируются два нарушения; они требуют активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации и биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления.

Как далее продолжать функцию клеткам, которые лишены возможности поглощать незаменимые (эссенциальные) ψ -6 и ψ -3 ПНЖК; как синтезировать аминокислоты, и обеспечить параметры плазматической мембраны; из чего синтезировать филогенетически ранние, гуморальные медиаторы эйкозаноиды: простаглицлины, простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены?

Как избавляться от большого количества в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, от

эндогенного биологического «мусора» с большой молекулярной массой? Поскольку эндогенные флогены большой молекулярной массы невозможно вывести из организма [16], утилизировать их приходится *in situ*. Сделать это можно только при реализации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления Согласно филогенетической теории общей патологии, утилизацию *in vivo* «биологического мусора» малой и большой молекулярной массы реализует биологическая функция эндоэкологии (поддержание «чистоты» межклеточной среды).

Удаление из внутрисосудистого, локального пула межклеточной среды катаболитов малой молекулярной массы (< 70 кДа, массы альбумина) реализует биологическая реакция экскреции. Утилизацию эндогенных флогенов большой массы (> 70 кДа) осуществляет *in vivo*, *in situ* биологическая реакция воспаления. Все последствия блокады поглощения клетками ПНЖК, образования в клетках дефицита ПНЖК сглаживает биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации. Последствия афизиологичной блокады поглощения клетками ПНЖК, дефицит в клетках ПНЖК формируют клиническую картину атеросклероза.

Нарушения же биологических функций и биологических реакций, которые формируются при утилизации *in vivo* безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, образуют клиническую картину атероматоза интимы артерий эластического и смешанного типа. При единении патогенеза, не бывает атеросклероза без атероматоза и атероматоза без атеросклероза. И все-таки не стоит говорить атеросклероз коронарных артерий, более правильно — атероматоз коронарных артерий. Одновременно гиперагрегация тромбоцитов и повышение ригидности плазматической мембраны клеток *in vivo* — это симптомы атеросклероза.

Биологическая функция адаптации компенсирует дефицит ПНЖК в синтезе биологически активных эйкозаноидов

За миллионы лет жизни в водах трех мировых океанов, ψ -3 С20:5 эйкозапентаеновая (Эйкоза) и С22:6 докозагексаеновая ПНЖК (Докоза) стали субстратами, из которых клетки *in vivo* синтезируют филогенетически ранние, биологически активные гуморальные медиаторы — эйкозаноиды [17]. Это семейства простаглицлинов, простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов; они являются гуморальными регуляторами метаболизма, в частности

биологической реакции метаболит ↔ микроциркуляция (M ↔ M), локальные нарушения которой *in vivo* происходят наиболее часто. Синтезируют эйкозаноиды клетки РСТ, начиная с уровня паракринных сообществ (ПС) клеток, используя в качестве предшественника синтеза Эйкоза ПНЖК. Докоза — главным образом, это форма депонирования ПНЖК в монослойных мембранах клеточных органелл [18].

Наиболее активные эйкозаноиды (эйкоза — по-гречески двадцать) клетки синтезируют из Эйкоза; молекулы таких простагланцинов, простагланцинов, тромбоксанов и лейкотриенов имеют три ДС; они формируют группу биологически активных эйкозаноидов-3. Ни одна животная клетка не может синтезировать ПНЖК; в океане Эйкоза и Докоза синтезируют синезеленые водоросли; их и поедают рыбы. В пермском периоде, когда животные оказались на суше, где растения не синтезировали ни Эйкоза, ни Докоза, вымерло > 95% популяции животных. Малая же часть их приспособилась поедать растения, которые синтезировали ω -6 C20:3 γ -линоленовую ПНЖК; из нее плотоядные животные стали синтезировать ω -6 C20:4 арахидоновую ПНЖК. Ее они использовали как субстрат для синтеза эйкозаноидов. Молекулы этих эйкозаноидов имели две ДС; это эйкозаноиды-2. Функционально активность их ниже, чем у эйкозаноидов-3; функционально же *in vivo* этого оказалось достаточно [19].

Когда же при атеросклерозе заблокировано поглощение клетками ω -3 и ω -6 ПНЖК, клетки компенсаторно синтезируют эйкозаноиды из эндогенной ω -9 C20:3 дигомо- γ -линоленовой ПНЖК. Синтезированные из ПНЖК эйкозаноиды имеют в молекуле одну ДС; это эйкозаноиды-1. И если эйкозаноиды-2 являются лишь менее активными, чем эйкозаноиды-3, действие простагланцинов-1, простагланцинов-1, тромбоксана-1 и лейкотриена-1 является явно афизиологичным. Вместо релаксации артериол мышечного типа синхронно с действием вазодилатора NO, простагланцинов-1 ингибируют биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации, нарушая биологическую реакцию M ↔ M. Тромбоксан-1, вместо ингибирования, активирует агрегацию тромбоцитов, способствуя образованию тромбов. Лейкотриены-1 афизиологично активируют биологическую реакцию воспаления.

Аминофосфолипиды в мембране, вокруг каждого из интегральных белков клетки формируют зону из менее гидрофобных аминофосфолипидов; в пози-

ции sn-2 глицерина в них этерифицирована ПНЖК. Аминофосфолипиды формируют функциональное, менее гидрофобное окружение для каждого из рецепторов изменяют активность транспортеров катионов и анионов, ГЛЮТ4 в гидрофобном бислое мембраны из фосфатидилхолинов [20]. Дефицит в клетке ПНЖК, нарушает пути общения клеток с внешней средой и с иными клетками.

Нарушения регуляции метаболизма, биологической реакции M ↔ M, которые невозможно устранить локально при действии эйкозаноидов на уровне клеток, ПС, органов и систем органов, приходится компенсаторно устранять с уровня нейросекреторных ядер гипоталамуса, продолговатого мозга, с уровня организма [21]. Атеросклероз — нарушение регуляции метаболизма в каждой из клеток *in vivo*, в каждом ПС, в органе и системе органов по причине дефицита в клетках ПНЖК.

Сбор и утилизация безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП в биологической реакции воспаления в интима артерий

Все безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП, которые «замусоривают» внутрисосудистую и межклеточную среду *in vivo*, необходимо собрать и утилизировать, реализовать биологическую функцию эндозеологии, биологическую реакцию воспаления. Предназначение биологической реакции воспаления — поддержание «чистоты» межклеточной среды организма путем: а) сбора и б) утилизации эндогенных флогенов (эндогенных инициаторов воспаления), сбора и утилизации ЛПОНП → ЛПНП [22]. Реализуют биологическую реакцию воспаления, в основном, клетки рыхлой соединительной ткани (РСТ): а) монослой эндотелия и биологическая реакция транцитоза; б) филогенетически ранние оседлые, региональные макрофаги; в) специализированные макрофаги Купфера в печени и г) филогенетически более поздние моноциты гематогенного происхождения; в тканях они становятся моноцитами → макрофагами [23].

В реализации биологической реакции воспаления *in vivo* задействовано много клеток: монослой эндотелия, нейтрофилы, гуморальная система опсонизации, оседлые макрофаги, моноциты костного мозга и образованные *in situ* моноциты → макрофаги. Клетки РСТ реализуют эти функции в тканях, *in situ*, где часто нарушена биологическая реакция M ↔ M; гибнут клетки по типу апоптоза с накоплением эндогенных флогенов

в форме телец апоптоза. Согласно филогенетической теории общей патологии, при замыкании сосудисто-сердечной системы, при образовании большого круга кровообращения, произошло единение двух разных отделов артериального русла: а) филогенетически раннего, дистального отдела артериального русла — артериол мышечного типа, которые интимы не имеют и б) филогенетически более позднего проксимального отдела. Это сердце, аорта и артерии эластического типа с хорошо развитой интимой — компонентом структуры стенки артерий [24].

Согласно филогенетической теории общей патологии, интима артерий эластического типа является местом сбора и утилизации эндогенных флогенов, экзогенных патогенов, ксенобиотиков, бактерий и вирусов из локального пула внутрисосудистой, межклеточной среды. Все их клетки эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза, выводят в интиму, где связывают с гликозамингликанами матрикса. Освобождение флогенов из матрикса происходит в реализации филогенетически ранними макрофагами столь же ранней биологической реакции внеклеточного пищеварения.

Безлигандные ЛПОНП→ЛПНП в крови, биологическая реакция трансцитоза, поглощение флогенов оседлыми макрофагами интимы

Прежде чем вывести из кровотока безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, их, надо физиологично денатурировать. Реализуют эту реакцию нейтрофилы; они в реакции «респираторного взрыва» нарабатывают активные формы кислорода (АФК). Предназначены они для физиологичной денатурации апоВ-100, для формирования на поверхности безлигандных ЛПНП антигенных детерминант. Далее Толл-подобные рецепторы-4, оценивая в крови молекулы белка по принципу «свой — не свой» и найдя денатурированный апоВ-100, (антигенную детерминанту) определяют ЛП как «не свой», подлежат удалению. При этом перекисное окисление ЖК (липидов) в составе ЛП, более вероятно, является просто побочным процессом.

Далее пальмитиновые ЛП подвергаются опсонизации — адсорбции на них опсонинов; они оптимизируют реакцию трансцитоза и далее реакцию фагоцитоза. Поглощают ЛП как филогенетически более ранние оседлые макрофаги интимы артерий, так и более поздно сформированные в филогенезе, клет-

ки Купфера в печени. Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическую реакцию воспаления наиболее рано; еще в ПС клеток РСТ стали реализовать ранние в филогенезе оседлые макрофаги. Происходит это следующим образом:

1. Клетки монослоя эндотелия физиологично, путем биологической реакции трансцитоза выводятся из сосудистого русла в матрикс интимы артерий эластического типа безлигандные ЛПОНП→ЛПНП, комплексы антиген:антитело, липополисахариды бактерий: липополисахариды связывающий белок, ферменты, иные макромолекулы [25].

2. Филогенетически ранние оседлые макрофаги, реализуя биологическую функцию эндозоологии, утилизируют эндогенные флогены путем биологической реакции воспаления. Оседлые макрофаги секретируют в интиму протеолитические ферменты — металлопротеиназы; в активном центре фермента содержатся ион Zn^{++} . Протеиназы подвергают гликозаминогликаны матрикса протеолизу вместе со связанными ими пальмитиновыми ЛПОНП→ЛПНП; далее макрофаги поглощают все флогены вместе с протеогликанами матрикса.

3. Для поглощения гидролизата, макрофаги используют сквенджер-рецепторы, рецепторы мусорщики. Клетки активно гидролизуют в лизосомах, пероксисомах все липиды, включая ТГ, ФЛ, моно-ЭХС и поли-ЭХС, поддерживая «чистоту» интимы артерий эластического типа и внутрисосудистого пула межклеточной среды. Затем гладкомышечные клетки мидии, изменяют свой фенотип; из сократительных становятся секреторными и, нарабатывая компоненты матрикса, восстанавливая целостность интимы [26].

Резидентных макрофагов в интиму артерий у травоядных животных немного; биодоступность для макрофагов эндогенных флогенов является физиологично ограниченной. В филогенезе клетки эндотелия не формировали механизмы активации биологической реакции трансцитоза. Утилизация макрофагами безлигандных ЛПНП требует больших затрат энергии. Ее в форме АТФ оседлые макрофаги нарабатывают, окисляя в митохондриях ЖК, которые освобождают при гидролизе ТГ в ЛП. Полагаем, что функционально С-реактивный белок является вектором направленного переноса ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП для наработки энергии теми клетками, которые реализуют биологическую реакцию воспаления.

Активатором биологической реакции трансцитоза через монослой эндотелия, на поздних ступенях

филогенеза, с уровня организма, является: повышение артериального давления (АД) в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа и гидравлическое продавливание везикул с переносимыми в них ЛП по пути эндоцитоз + экзоцитоз = трансцитоз [27]. При накоплении во внутрисосудистом русле флогогенов пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, с уровня организма происходит повышение АД в проксимальном отделе артерий с целью активации физическим способом биологической реакции трансцитоза.

На ступенях филогенеза травоядный *Номо сариенс* стал потреблять большее количество животной пищи; содержит она и больше пальмитиновой НЖК. Это, естественно, увеличило образование в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП; с утилизацией большого их количества оседлые макрофаги интимы стали не справляться. Для реализации биологической функции эндэкологии, в печени сформировались функционально специализированные клетки Купфера [28]. Сколь активно задействованы они в сборе и утилизации из внутрисосудистого пула среды безлигандных пальмитиновых ЛП, предстоит еще выяснить.

Особенностью клеток Купфера является то, что в них анатомически и функционально преодолены те «преграды», которые обусловили низкую биодоступность эндогенных флогогенов для поглощения их оседлыми макрофагами интимы артерий. Для этого венозные сосуды портальной системы печени формируют широкие синусоиды [29]; в них, под монослоем фенестрированного эндотелия, сформировались пространства Диссе, которых оседлые макрофаги, клетки Купфера, напрямую омывает кровь; сквенджер-рецепторы клеток Купфера свободно связывают и поглощают пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП. В клетках Купфера нет необходимости: в биологической реакции трансцитоза; в реализации биологической реакции внеклеточного пищеварения при действии металлопротеиназ. Несмотря на большие потенциальные возможности клеток Купфера печени, на ступенях филогенеза формирование их, полагаем, произошло после замкнутой системы кровообращения и оседлых макрофагов в интиме артерий. Поэтому, вероятно, оседлые макрофаги интимы продолжают быть основным местом сбора и утилизации ЛП, которые в крови не сформировали лиганд.

Безлигандными в крови могут стать не только пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП; ими могут быть и олеиновые ЛПОНП при наличии афизиологично-

го фенотипа апоЕ — Е2/Е2. При этом аффинность апоЕ2/В-100 лиганда и одноименно рецептора на мембране инсулин-зависимых клеток составляет не более 2–3% от активности физиологичного фенотипа Е3/Е3 [30].

Несмотря на то, что монослой эндотелия и гладкомышечные клетки в аорте, сонных и в бедренных артериях представлены разными фенотипами, полагаем, что все клетки мезотелия реализуют биологическую реакцию воспаления при сборе и утилизации эндогенных флогогенов, по единому алгоритму. Если в крови безлигандными становятся пальмитиновые апоЕ/апоВ-100 ЛПОНП, формируется воспалительное, деструктивное поражение интимы по типу атеротромбоза. При этом в интиме оседлые макрофаги формируют из ТГ мягкие бляшки; они склонны к разрыву и формированию атеротромбоза коронарных артерий. Безлигандные же пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП формируют в интиме бляшки по типу атероматоза [31].

Обосновано полагать, что формирование системы сбора и утилизации эндогенных флогогенов из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды произошло при потреблении животными преимущественно растительной пищи. При этом формирование безлигандных пальмитиновых ЛПОНП в течение миллионов лет было малым и проблем с утилизацией их небольшим числом оседлых макрофагов интимы артерий не было.

Когда же на ступенях филогенеза при большем потреблении травоядными животной пищи, оседлых макрофагов в интиме, стало недостаточно для утилизации безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. В этих условиях оседлые макрофаги стали синтезировать и секретировать гуморальные медиаторы — хемоаттрактанты. Хемокины (хемотаксические цитокины) — провоспалительные цитокины, инициируют перемещение моноцитов в тканях по градиенту концентрации. Секретируя хемоаттрактанты, оседлые макрофаги привлекают в интиму из кровотока «рекрутов», моноцитов гематогенного происхождения.

Моноциты, привлеченные действием хемокинов, *per diapedesis* выходят из внутрисосудистого русла в межклеточную среду интимы. В течение нескольких дней они, проходя первоначальную специализацию, становятся моноцитами→макрофагами и начинают утилизировать *in situ* безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП. Создается впечатление, что за столь краткий период первичной специализации *in situ* (несколько дней)

моноциты→макрофаги овладевают не всеми специфичными функциями; в частности, они не экспрессируют в лизосомах гидролазу поли-ЭХС, не могут освободить ПНЖК из неполярной формы поли-ЭХС; они не могут гидролизовать поли-ЭХС [32]. В полной мере функциональная несостоятельность филогенетически поздних моноцитов→макрофагов, по сравнению с филогенетически ранними оседлыми макрофагами — это третий этиологический фактор атероматоза — формирования пенистых клеток (лаброцитов) [33]. Наполнены они, главным образом, поли-ЭХС; гибель их по типу некроза и формирует поражение интимы по типу атероматоза и атеротромбоза.

Согласно филогенетической теории общей патологии, афизиологичное влияние факторов внешней среды, избыточно содержание в пище травоядных животных плотоядных ХС и пальмитиновой НЖК — основные факторы в патогенезе атеросклероза и атероматоза. Действуют оба фактора однонаправленно и в одном месте, инициируя образование в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП. При высоком содержании в пище ХС и пальмитиновой НЖК:

- монослой полярных липидов (фосфатидилхолин+ХС) с высоким содержанием ХС, который в ЛПОНП покрывает ТГ, по сути, разобщает фермент в гидрофильной среде кровотока и субстрат — гидрофобные ТГ в ЛПОНП;

- наличие между ними малопроницаемого монослоя с высоким содержанием ХС блокирует биодоступность ТГ — субстрата для гидролиза ферментом.

И даже при физиологичном содержании полярного ХС в монослое фосфатидилхолин+ХС в ЛПОНП, пальмитиновые ТГ являются явно не оптимальным субстратом для гидролиза при действии посгепапиновой ЛПЛ1 [34]. Результатом нарушения липолиза, становится не принятие апоВ-100 специфичной конформации и не выставление на поверхность пальмитиновых ЛПОНП апоЕ/В-100 лиганда. Результатом нарушения утилизация пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в биологической функции воспаления и является атероматоз интимы артерий.

Филогенетическая теория общей патологии, профилактика атеросклероза и атероматоза

С позиций филогенетической теории общей патологии, этиологическими факторами атеросклероза и атероматоза, формирование которых отдельно,

с разницей в миллионы лет, произошло на ступенях филогенеза, являются:

- клетки травоядных животных поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе апоВ-100 ЛПНП во вторую очередь, после поглощения МЖК+НЖК+ННЖК; нарушение поглощения клетками МЖК+НЖК+ННЖК блокирует поглощение клетками ПНЖК; этого не бывает у плотоядных животных;

- травоядные животные, *Homo sapiens* не могут превратить экзогенную пальмитиновую НЖК в олеиновую МЖК; *in vivo* формируется энергетически малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК с дефицитом АТФ;

- неполноценная функция поздних в филогенезе моноцитов→макрофагов; они не могут полностью утилизировать безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, не в силах гидролизовать поли-ЭХС.

Патогенетическим, инициирующим фактором атеросклероза и атероматоза является неблагоприятное влияние внешней среды, нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). Выражено оно в афизиологично высоком потреблении травоядными животными и человеком плотоядной, мясной пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК и ХС.

Ключевой этап патогенеза атеросклероза — формирование в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП; одновременно это приводит к нарушению биологических функций: а) как утилизировать *in vivo* массу безлигандных пальмитиновых ЛПОНП; это патогенетическая основа атероматоза б) как клеткам продолжить функцию если невозможно поглощать из межклеточной среды столь необходимые ПНЖК; это основа атеросклероза.

Чтобы снизить частоту ИБС, инфаркта миокарда, уменьшить летальность и увеличить продолжительность жизни человека, необходима первичная профилактика — устранить неблагоприятный фактор влияния внешней среды, избыточное количество животной пищи, поедаемой филогенетически травоядными животными и человеком. Необходимо ограничить в пище говядину, продукты из жирного коровьего молока, сыр, сметану, сливочный жир и иные жиры животного происхождения. В них наиболее высоко содержание пальмитиновой НЖК, ХС и пальмитиновых ТГ [35].

В плане понижения количества потребляемой животной пищи, уменьшить поедание свинины

и баранины, оставить мясо птицы и яйца птиц; только они содержат арахидоновую ПНЖК в форме поли-ЭХС. Это необходимо для пациентов, которые не едят рыбу. Обязательной заменой говядине является рыба холодных морей. Основу профилактики атеросклероза составляет когнитивная функция коры головного мозга и, согласно китайскому принципу похудения — «маленькая тарелка»; худеть надо начинать с головы [36].

Основной субстрат питания всех травоядных и человека составляют углеводы; из них инсулин-зависимые клетки при действии инсулина всю синтезированную из глюкозы *in situ de novo* пальмитиновую НЖК превращают в олеиновую МЖК. Именно ее митохондрии клеток окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, с высокой эффективностью. *In vivo* инсулин формирует физиологично оптимальный олеиновый вариант метаболизма ЖК и обеспечивает высокие кинетические параметры организма [37, 38].

Количество потребляемой пищи, при сохранении ее разнообразия, важно снизить, поддерживая массу тела ближе к нижней границе физиологичных значений. Дополнить нормализацию массы тела постоянным, оптимальным уровнем физической активности, биологической функцией локомоции и когнитивной биологической функции. В первичной профилактике атеросклероза и атероматоза места для фармпрепаратов нет. Статины — патогенетически обоснованное средство вторичной профилактики атеросклероза и атероматоза и то в малых дозах. Физико-химически действие статинов не может быть выражено эффективным; существенно понизить содержание ХС в монослое липидов в составе ЛПОНП невозможно. Если у кого-то из пациентов статины выражено понижают ХС, происходит это за счет иных фракций ХС и на грани токсичного действия при высокой способности биологической реакции компенсации.

Филогенетическая теория общей патологии устранила дуализм в патогенезе атеросклероза; она объединила в афизиологичном действии факторов внешней среды два параметра: избыточное количество в пище НЖК и ХС. Формируется единая теория атеросклероза и атероматоза. У большинства пациентов вне генетических нарушений нельзя допускать образования в крови травоядных безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Осуществим это — не будет ни атеросклероза, ни атероматоза. Иного для профилактики атероматоза и атеросклероза, в нарушение биологической

функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, предложить просто невозможно.

На этом, в понимании причин высокой смертности *Homo sapiens* от сердечнососудистых заболеваний при действии неблагоприятных факторов внешней среды, по причине коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда во многих странах мира, можно и остановиться. Надо организовать эффективную профилактику атеросклероза и атероматоза на основе, изложенной еще в Библии, диеты Святого Петра. Все новое — это хорошо забытое старое. И после этого приступить к пониманию более сложных вопросов этиологии и патогенеза генетически обусловленных форм ГЛП, вторичного атеросклероза и атероматоза. *Tertium non datur*.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Titov V.N., Osipov G.A., Tararak E.M., Godkov M.A.. Fatty acids tissue in the carotid arteries and atheroma lipid stains. Unity of the pathogenesis of atherosclerosis syndrome and its symptoms — atheromatosis of the intima of the arteries. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya yterapiya*. 2015; 59 (3): 4–17. Russian (Титов В.Н., Осипов Г.Ф., Тарарак Е.М., Годков М.Ф. Жирные кислоты ткани сонных артерий в области атером и липидных пятен. Единение патогенеза синдрома атеросклероза и его симптома — атероматоза интимы артерий. *Патол. физиология и эксп. терапия*. 2015; 59 (3): 4–17.)
2. Dombrowskiy AL, Sergienko IV, Rvacheva AV, et al. Influence atrvastatinom therapy at different doses on endothelial progenitor cells and angiogenesis factors in patients with coronary heart disease. *Atherosclerоз i dislipidemii*. 2015; 2: 56–68. Russian (Домбровский А.Л., Сергиенко И.В., Рвачева А.В. и др. Влияние терапии аторвастатином в различных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015; 2: 56–68).
3. Titov VN. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. *Diabetes. INFRA-M*. М. 2014. 222 p. Russian (Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет. ИНФРА-М*. М. 2014. 222 с).
4. Musunuru K, Kathiresan S. Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118 (4): 579–85.
5. Nurnberg ST, Zhang H, Hand NJ, et al. From Loci to Biology: Functional Genomics of Genome-Wide Association for Coronary Disease. *Circ Res*. 2016; 118 (4): 586–606.
6. Whitman SC, Hazen SL, Miller DB, et al. Modification of type III VLDL, their remnants, and VLDL from ApoE-knockout mice

- by p-hydroxyphenylacetaldehyde, a product of myeloperoxidase activity, causes marked cholesteryl ester accumulation in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19 (5): 1238–49.
7. Stachowicz A, Olszanecki R, Suski M, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase activation by Alda-1 inhibits atherosclerosis and attenuates hepatic steatosis in apolipoprotein E-knockout mice. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (6): e001329.
 8. Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J Nutr.* 2007; 137 (9): 1999–2005.
 9. Titov VN, Rogkova TA, Amelushkina VA. Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, and insulin (pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment foundations). *M. INFRA-M.* 2015. 197 p. Russian (Титов В.Н. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М. ИНФРА. 2016. 197 с).
 10. Sanders T, Berry S, Miller GJ. Influence of triacylglycerol structure on the postprandial response of factor VII to stearic acid-rich fats. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77 (4): 777–82.
 11. Titov VN, Lisizin DM. Fatty acid. Physical chemistry, biology and medicine. М. — Tver': OOO «Izdatel'snvo «Триада». 2006. 672 p. Russian (Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. М. — Тверь: OOO «Издательство «Триада». 2006. 672 с).
 12. Anand SS, Hawkes C, de Souza RJ, et al. Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System: A Report From the Workshop Convened by the World Heart Federation. *JACC.* 2015; 66 (14): 1590–614.
 13. Nielsen S, Karpe F. Determinants of VLDL-triglycerides production. *Curr Opin Lipidol.* 2012; 23 (4): 321–6.
 14. Wildgruber M, Swirski FK, Zernecke A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. *Theranostics.* 2013; 3 (11): 865–84.
 15. Gentek R, Molawi K, Sieweke MH. Tissue macrophage identity and self-renewal. *Immunol Rev.* 2014; 262 (1): 56–73.
 16. Riccioni G, Sblendorio V. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J Geriatr Cardiol.* 2012; 9 (3): 305–17.
 17. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation.* 1997; 96 (9): 2802–7.
 18. Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis: Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 531–4.
 19. Shaikh SR, Kinnun JJ, Leng X, et al. How polyunsaturated fatty acids modify molecular organization in membranes: insight from NMR studies of model systems. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1848 (1 Pt B): 211–9.
 20. Qi K, Seo T, Jiang Z, et al. Triglycerides in fish oil affect the blood clearance of lipid emulsions containing long- and medium-chain triglycerides in mice. *J Nutr.* 2006; 136 (11): 2766–72.
 21. Abramov VV, Ershov OV, Filatenkov EV. Patterns of migration and circulation of immune cells: fundamental and applied aspects. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2007; 127 (3): 257–66. Russian (Абрамов В.В., Ершов О.В., Филатенков Е.В. Закономерности миграции и циркуляции иммунокомпетентных клеток: фундаментальные и прикладные аспекты. Успехи современной биологии. 2007; 127 (3): 257–66).
 22. Dushkin M.I. Macrophage / foam cells as an attribute of inflammation: mechanisms of formation and functional role. *Biokhimiya.* 2012; 77 (4): 419–32. Russian (Душкин М.И. Макрофаг/пенистая клетка как атрибут воспаления: механизмы образования и функциональная роль. Биохимия. 2012; 77 (4): 419–32).
 23. Zenkov NK, Chechushkov AV, Kozhin PM, et al. Macrophage and mycobacterium: war without beginning or end. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2015; 135 (6): 554–74. Russian (Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и др. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца. Успехи современной биологии. 2015; 135 (6): 554–74).
 24. Shapiro MD, Fazio S. From Lipids to Inflammation: New Approaches to Reducing Atherosclerotic Risk. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 732–49.
 25. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 653–67.
 26. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 547–63.
 27. Nguyen-Lefebvre AT, Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function. *J Enzymol Metab.* 2015; 1 (1): 101–15.
 28. Knolle PA, Wohlleber D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. *Cell Mol Immunol.* 2016; 13 (3): 347–53.
 29. Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. Microdomains, Inflammation, and Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 679–91.
 30. Maeda S, Nakanishi S, Yoneda M, et al. Associations between small dense LDL, HDL subfractions (HDL2, HDL3) and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 19 (5): 444–52.
 31. Bie J, Zhao B, Marqueen KE, et al. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase attenuates hepatic lipid accumulation and also improves

- glucose tolerance in ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 302 (10): E1283–91.
32. Yuan Q, Bie J, Wang J, et al. Cooperation between hepatic cholesteryl ester hydrolase and scavenger receptor BI for hydrolysis of HDL–CE. *J Lipid Res.* 2013; 54 (11): 3078–84.
33. Pedersen TR. The Success Story of LDL Cholesterol Lowering. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 721–31.
34. Domanski MJ, Fuster V, Diaz-Mitoma F, et al. Next Steps in Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Rationale for and Design of the ECAD Trial. *JACC* 2015; 66 (16): 1828–36.
35. Titov VN. Based on primary prevention of atherosclerosis. *Klinicheskaya medizina.* 2014; 12:19–29. Russian (Титов В.Н. Основы первичной профилактики атеросклероза. *Клиническая медицина.* 2014; 12: 19–29).
36. Shnol S.E Physical and chemical factors of biological evolution. М. Nauka, 1979. Russian (Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М. Наука, 1979).
37. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 3: CD008226.
38. Paynter NP, Ridker PM, Chasman DI. Are Genetic Tests for Atherosclerosis Ready for Routine Clinical Use? *Circ Res.* 2016; 118 (4): 607–19.



Оптимизация ведения тревожных пациентов с артериальной гипертензией: фокус на немедикаментозные методы

Викторова И.А., Лисняк М.В.*, Трухан Д.И.

ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Авторы:

Викторова Инна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Лисняк Марина Викторовна, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Резюме

Целью работы является оптимизация ведения пациентов с артериальной гипертензией и тревогой для повышения приверженности лечению путем немедикаментозного воздействия в дополнение к медикаментозной терапии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 209 пациентов с АГ и тревогой. Приверженность к лекарственной терапии оценивалась по опроснику Мориски Грина. Тревога диагностировалась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Для оценки субъективно переживаемого стресса использовалась визуальная аналоговая шкала стресса на работе и дома.

Результаты

Изучены 149 факторов и определены факторы, влияющие на приверженность к лечению у данной когорты пациентов. На основе выделенных факторов создана методика прогноза некомплаентного поведения пациентов с АГ и тревогой по результатам бинарной логистической регрессии. На основе работ по прогрессирующей мышечной релаксации и управляемой мысленной визуализации авторами разработан «Способ немедикаментозного воздействия» (Патент № 2525736).

Проведено исследование для оценки динамики изменения приверженности к лечению 104 тревожных пациентов с АГ первой группы и 105 пациентов второй группы после цикла занятий в Школе здоровья по стандартной программе и с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» (патент № 2525736).

Заключение

Упражнения прогрессирующей мышечной релаксации и управляемой мысленной визуализации (патент № 2525736) нормализуют показатели артериального давления АД, повышают уровень приверженности к антигипертензивному лечению с сохранением достигнутых результатов в течение 24-х месяцев наблюдения.

Ключевые слова

Артериальная гипертония, тревога, способ немедикаментозного воздействия

Optimized management of hypertensive patients with anxiety: focus on non-pharmacological approaches

Viktorova IA, Lisnyak MV, Trukhan DI

Omsk State Medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

Authors

Inna A. Viktorova, M.D., PhD, professor, doctor of sciences, head of the Department of Internal Medicine and Outpatient therapy, Omsk State Medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

Marina V. Lisnyak, M.D, PhD, assistant professor of the Department of Internal Medicine and Outpatient therapy, Omsk State Medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

Dmitry I. Trukhan, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the Department of Internal Medicine and Outpatient therapy, Omsk State Medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

Resume

Objective

To optimize the management of patients with hypertension and anxiety in order to increase the adherence to treatment by non-pharmacological approaches in addition to basis therapy.

Materials and methods

The study involved 209 patients with arterial hypertension and anxiety. Adherence to drug therapy was estimated by Morisky Green's questionnaire. Anxiety was diagnosed by the Hospital scale of anxiety and depression. The subjectively perceived stress was estimated by a visual analogue scale of stress at work and at home.

Results

We investigated 149 factors and determined factors influencing the adherence to treatment in this cohort of patients. Based on selected factors, the procedure of prediction of non-adherent behavior in patients with AH and anxiety using the results of binary logistical regression has been created. The authors have developed "Non-pharmacological approach" (Patent №2525736) based on works investigating progressive muscle relaxation and controlled mental visualization. The research for assessment of adherence to treatment dynamics after the cycle of lessons in the "School of Health" with the standard program and using the "non-drug method of influence" (Patent №2525736) has been performed in 104 and 105 patients with AH of I and II groups respectively

It has been demonstrated, that progressive muscle relaxation exercises and controlled mental visualization (patent № 2525736) normalize blood pressure levels and increase patients' adherence to treatment, maintaining achieved results during 24 month observation.

Key words

Arterial hypertension, anxiety, non-pharmacological approach

Список сокращений

АГ — артериальная гипертония

АД — артериальное давление

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения

САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет

СМАД — суточное мониторирование артериального давления

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Тревожность — личностное образование, свойство темперамента, обусловлена слабостью нервных процессов, характеризуется склонностью человека к частым и интенсивным переживаниям состояния тревоги [1]. Тревога, по данным как российских, так и международных исследований усугубляет течение многих соматических заболеваний, и создает условия для политерапии [2]. У пациентов с артериальной гипертонией (АГ) тревога диагностируется в 12–46% случаев [2–5]. Наличие тревоги приводит пациентов с АГ к нарушению или отказу от приема медикаментозной терапии соматического заболевания [6]. Исследования приверженности лекарственной терапии такой категории пациентов носят общий характер [7, 8]. Отсутствуют данные о степени влияния определенных факторов на приверженность, не разработана методика прогноза некомплаентного поведения у этой когорты больных.

Добавление к лечению соматического заболевания немедикаментозных методов коррекции тревоги с формированием навыков саморегуляции является одним из вариантов оптимизации ведения тревожных пациентов с АГ, что позволяет повысить эффективность лечения при уменьшении количества принимаемых медикаментов [2, 9]. Релаксационные методики более эффективны, они уменьшают проявления тревоги при их применении в комплексном подходе к лечению некоторых заболеваний [10].

Прогрессирующая мышечная релаксация, разработанная Jacobson E. и управляемая мысленная визуализация, разработанная Simonthon C., Simonthon S. и Rossman M., относятся к группе поведенческих методик, уменьшающих тревогу [9].

Способы, направленные на конструирование позитивных мысленных образов, описаны только у пожилых пациентов с АГ в отсутствие антигипертензивной лекарственной терапии, исключительно с использованием мысленных образов «тяжесть» и «тепло» при аутогенной тренировке [10].

На основе работ по прогрессирующей мышечной релаксации Jacobson E. и управляемой мысленной визуализации Simonthon C. с коллегами [9] разра-

ботан «Способ немедикаментозного воздействия с использованием прогрессирующей мышечной релаксации, управляемой мысленной визуализации в лечении пациентов с артериальной гипертонией», Патент № 2525 736 (далее – «Способ немедикаментозного воздействия»). «Способ немедикаментозного воздействия» предусматривает нормализацию артериального давления (АД), снижение уровня тревоги посредством последовательных, специально подобранных упражнений по сокращению и расслаблению определенных мышечных групп и конструирования мысленных образов в воображении при добавлении к базисной антигипертензивной терапии. Данный «Способ немедикаментозного воздействия» является актуальным в свете рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по снижению влияния факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Цель исследования

Оптимизация ведения пациентов с АГ и тревогой для повышения приверженности лечению путем немедикаментозного воздействия в дополнение к медикаментозной терапии.

Исследование было проведено в два этапа: первый этап в дизайне «случай-контроль» с формированием когорты из 209 больных, второй этап характеризовался проспективным, перекрестным наблюдением за сформированной на первом этапе когортой пациентов.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 209 пациентов с АГ и тревогой, которые были разделены методом конвертов на первую (n=104) и вторую группы (n=105). Количество мужчин в первой группе — 48,1% (n=50), во второй группе — 44,8% (n=47). Количество женщин в первой группе — 51,9% (n=54), во второй группе — 55,2% (n=58). Медиана возраста пациентов составила 45 (41; 50) лет в первой группе и 47 (43; 51) лет во второй группе. Необходимое число наблюдений рассчитано по формуле Лопеса Джеменеса и по таблицам Боярского [11]. Протокол

исследования был одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании, подписывал форму информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: 1) мужчины и женщины в возрасте от 40 до 55 лет; 2) верифицированный диагноз АГ I, II, III степени; 3) наличие тревоги по опроснику HADS; 4) согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: 1) симптоматическая АГ при заболеваниях эндокринной системы, заболеваниях почек, патологии почечных сосудов, центральной нервной системы, другие симптоматические гипертонии; 2) избыточное употребление алкоголя; 3) пациенты с острыми заболеваниями и обострением хронических заболеваний; 4) отказ пациента от участия в исследовании.

Приверженность лекарственной терапии у данной когорты пациентов оценивалась по опроснику Мориски-Грина. Тревожные расстройства диагностировались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Интенсивность субъективно переживаемого стресса оценивалась по визуальной аналоговой шкале стресса на работе и дома, качество жизни — по опроснику SF-36. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием аппарата системы «Валента» (ООО «Нео», г. Санкт-Петербург, Россия).

В процессе статистической обработки полученных данных использованы методы описательной статистики, графического анализа с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2003, Statistica 8.0. Результаты имели распределение, отличное от нормального, расчеты проводились с использованием непараметрических методов, а полученные данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей — Me, (P25;P75), абсолютных значений (n) и процентной доли \pm ошибки доли ($\% \pm m$). Критерий Манна-Уитни (Z) применялся для сравнения двух независимых групп, критерий Вилкоксона (z) — для сравнения двух связанных групп. В ходе сравнения категориальных переменных для оценки статистической значимости различий между группами применялся критерий χ^2 . Связь признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа Спирмена. Анализ связей между несколькими переменными осуществлялся с помощью одновариантного и бинарного логистического регрессионного анализа. С помо-

щью уравнения регрессии создана методика прогноза некомплаентного поведения пациентов с АГ и тревогой. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$ [11].

В начале исследования лишь пятая часть пациентов обеих групп были привержены лекарственной терапии АГ, данный показатель ниже на 9–17%, чем у пациентов без коморбидной тревоги [12].

Результаты

Изучены 149 факторов, и определены факторы, влияющие на приверженность лечению у данной когорты пациентов, сгруппированные в три блока: социально-демографические и психологические, особенности поведения пациентов, состояние пациентов и проводимая терапия.

Первый блок составили следующие факторы: семейное положение; уровень тревоги/депрессии, субъективное отношение к стрессу; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье [3, 13].

Второй блок факторов включал особенности поведения пациентов в аспекте модифицируемых факторов риска: досаливание пищи, статус курения, двигательная активность [14].

В третий блок входили: выраженность симптомов АГ, наличие сопутствующей патологии, показатели АД при СМАД; наличие в прошлом факта отказа от терапии [15–18].

У пациентов с АГ и тревогой при проведении корреляционного анализа Спирмена выявлены статистически значимые отрицательные связи между показателями приверженности лекарственной терапии и рядом факторов. Большая часть изученных факторов непосредственно связаны между собой, что накладывает ограничения на использование этих факторов в дальнейшем анализе для создания методики прогноза некомплаентного поведения.

Выделены четыре фактора, взаимные корреляционные связи между которыми не были статистически значимыми. Рассчитаны коэффициенты регрессии (степень вклада каждого фактора в модель).

В табл. 1 представлены параметры уравнения бинарной логистической регрессии и их оценки.

Наибольшую роль в формировании некомплаентного поведения пациентов играл такой фактор, как факт отказа от рекомендованной лекарственной терапии АГ в анамнезе. Риск некомплаентного поведения в данном случае в 2,34 раза выше, чем при отсутствии этого фактора. Вероятность некомп-

плаентного поведения у тревожных пациентов с АГ при отсутствии жалоб на фоне проводимой терапии

ющие временные интервалы: через 2 месяца, 12 месяцев, 14 месяцев и 24 месяца от начала исследования

Таблица 1

Значение критерия сопряженности и относительный риск некомплаентного поведения по результатам одновариантной логистической регрессии

Фактор	Коэффициенты регрессии, β	Статистика Вальда	Уровень значимости
Константа, β_0	1,79		
Отсутствие супруга	2,06	12,56	0,043
Досаливание пищи	0,91	1,38	0,924
Низкая двигательная активность	0,76	2,65	0,563
Курение	1,92	10,04	0,042
Сохраняющиеся жалобы на фоне терапии АГ	2,29	15,27	0,023
Факт отказа от рекомендованной лекарственной терапии АГ в анамнезе	2,34	17,39	0,000

в 2,29 раз ниже, чем у пациентов с сохраняющимися жалобами на фоне медикаментозного лечения АГ. Курение и отсутствие супруга в ~ 2 раза увеличивали риск некомплаентного поведения.

На основе выделенных факторов создана методика прогноза некомплаентного поведения пациентов с АГ и тревогой по результатам бинарной логистической регрессии [6]. Уравнение логистической регрессии (1) имеет следующий вид:

$$Y = \frac{\exp[-1,79 + 2,34 \times X_1 + 2,29 \times X_2 + 2,06 \times X_3 + 1,92 \times X_4]}{1 + \exp[-1,79 + 2,34 \times X_1 + 2,29 \times X_2 + 2,06 \times X_3 + 1,92 \times X_4]}$$

где

Y – вероятность некомплаентного поведения в долях от 1,

X_1, X_2, X_3, X_4 – (предикторы) факторы, влияющие на некомплаентное поведение,

V_0 – свободный член (коэффициент регрессии). Константа.

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ – коэффициенты регрессии для предикторов X_1, X_2, X_3, X_4

\exp — это степенная функция, число e — основание натурального логарифма, приблизительно равно 2,72.

Коморбидная соматическая патология наблюдалась у 36,4±3,3% (n=76) участников исследования. Большая часть пациентов с коморбидной соматической патологией имели сахарный диабет (СД) 2 типа (68,4±5,3%). У пациентов с СД 2 типа выявлены более выраженные нарушения суточного профиля АД при СМАД в отличие от пациентов без СД 2 типа (рис. 1). Различия между группами статистически значимы ($\chi^2=2,093$, $p=0,043$).

На втором этапе после отбора и группировки факторов было проведено когортное, рандомизированное, проспективное, перекрестное исследование с контрольными обследованиями в следу-

дования, для оценки динамики изменения приверженности лечению 104 тревожных пациентов с АГ первой группы и 105 пациентов второй группы после цикла занятий в Школе здоровья по стандартной программе [19] и с использованием «Способа немедикаментозного воздействия».

Согласно дизайну исследования, занятия в Школе здоровья по стандартной программе в течение первых месяцев посетили пациенты второй группы, а с 13-го по 14-й месяцы от начала наблюдения пациенты первой группы. Обучение проводилось согласно информационно-методическому пособию для врачей «Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией» [19]. Занятия в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» в период первых двух месяцев посетили пациенты первой группы, а с 13-го по 14-й месяцы от начала исследования пациенты второй группы.

После 2 месяцев еженедельного обучения упражнениям «Способа немедикаментозного воздействия» пациентам были даны рекомендации по выполнению данного комплекса упражнений в домашних условиях, еженедельно, в течение 6–10 месяцев. Режим занятий регулировался с учетом занятости пациентов. Один раз в 2 месяца пациенты первой группы (3–12 мес. исследования) и пациенты второй группы (15–24 мес. исследования) по телефону или электронной почте сообщали исследователю о своем самочувствии, динамике АД. Параллельно пациенты первой группы (3–12 мес.) и пациенты второй группы (15–24 мес.) курировались в амбулаторно-поликлиническом звене терапевтами, врачами общей практики: рекомендуемые визиты 1 раз в 3 месяца в соответствии с приказом Минздрава СССР от 30.05.1986 № 770 «О порядке проведения всеобщей диспансериза-

ции населения». Сбор информации о проводимом лечении проводился в личной беседе, спустя 12 месяцев от начала исследования, в связи с тем, что большая часть пациентов отказывается от лечения в эти сроки [7].

Контрольные обследования в рамках настоящего этапа исследования были организованы в следующие временные интервалы: через 2 месяца, 12 месяцев, 14 месяцев и 24 месяца от начала наблюдения.

По окончании цикла занятий в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» у пациентов повысился уровень приверженности антигипертензивной терапии на $35,4 \pm 3,3\%$, а после посещения тревожными пациентами с АГ цикла занятий в Школе здоровья по стандартной программе показатели комплаентности выросли всего на $13,4 \pm 2,4\%$. Через 12 месяцев от начала наблюдения приверженными лекарственной терапии АГ оставались $64,6 \pm 3,3\%$ пациентов после цикла занятий в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» в сравнении с $46,9 \pm 3,5\%$ пациентов после занятий по стандартной методике.

После цикла занятий в школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» выявлено снижение уровня субъективно переживаемого стресса на работе на 45% , и нивелирована клинически выраженная тревога (табл. 2) с сохранением достигнутых результатов в первой группе до конца исследования, а во второй группе до 12 месяцев наблюдения.

После получения статистически значимой положительной динамики комплаентности, снижения показателей субъективно переживаемого стресса и тревоги оценивались изменения показателей АД при СМАД у данной когорты пациентов.

К концу проведения курса занятий в Школе здоровья с применением «Способа немедикаментозного воздействия» у пациентов наблюдалось снижение среднесуточных показателей АД.

Оптимизация ведения пациентов с артериальной гипертонией и тревожными расстройствами после обучения в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» у комплаентных пациентов первой группы характеризовалась значимой положительной динамикой среднесуточного систолического АД (САД) — снижением данного показателя. Достигнутые результаты охранялись до конца исследования.

У комплаентных пациентов обеих групп после обучения в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» также наблюдалось снижение среднесуточного САД на 7 мм рт. ст. ($Z=8,2369$; $p \leq 0,01$) у пациентов первой группы, на 6 мм рт. ст. ($Z=8,4976$; $p \leq 0,01$) — у респондентов второй группы.

Показатели среднесуточного ДАД у комплаентных пациентов обеих групп после обучения в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» также снизились на 5 мм рт. ст. ($Z=8,5072$, $p < 0,01$) и на 4 мм рт. ст. соответственно ($Z=7,9364$; $p < 0,01$).

Пациенты с СД 2 типа, выделенные на первом этапе исследования из пациентов с коморбидной соматической патологией, характеризовались более выраженными нарушениями суточного профиля АД. После цикла занятий в школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» как у пациентов с коморбидным СД 2 типа, так и у респондентов без СД 2 типа наблюдалось снижение количества нарушений суточного профиля АД (рис. 1), различия между группами статистически значимы ($\chi^2=2,164$, $p=0,047$).

Таблица 2

Динамика субъективного отношения к стрессу на работе и клинически выраженной тревоги у пациентов с АГ и тревогой в 24-месячном наблюдении

Факторы	Субъективное отношение к стрессу на работе			Клинически выраженная тревога		
	Первая группа	Вторая группа	Критерий Манна-Уитни	Первая группа	Вторая группа	Критерий Манна-Уитни
Временной интервал	Абс.	Абс.	Z; p	Абс.	Абс.	Z; p
0 месяцев (начало исследования)	76	77	0,219; 0,746	76	76	0,286; 0,732
2 месяца	29	59	8,913; 0,000	0	38	9,531; 0,002
12 месяцев	21	62	8,734; 0,000	0	42	7,392; 0,003
14 месяцев	17	15	0,903; 0,089	0	0	
24 месяца	15	14	0,841; 0,108	0	0	

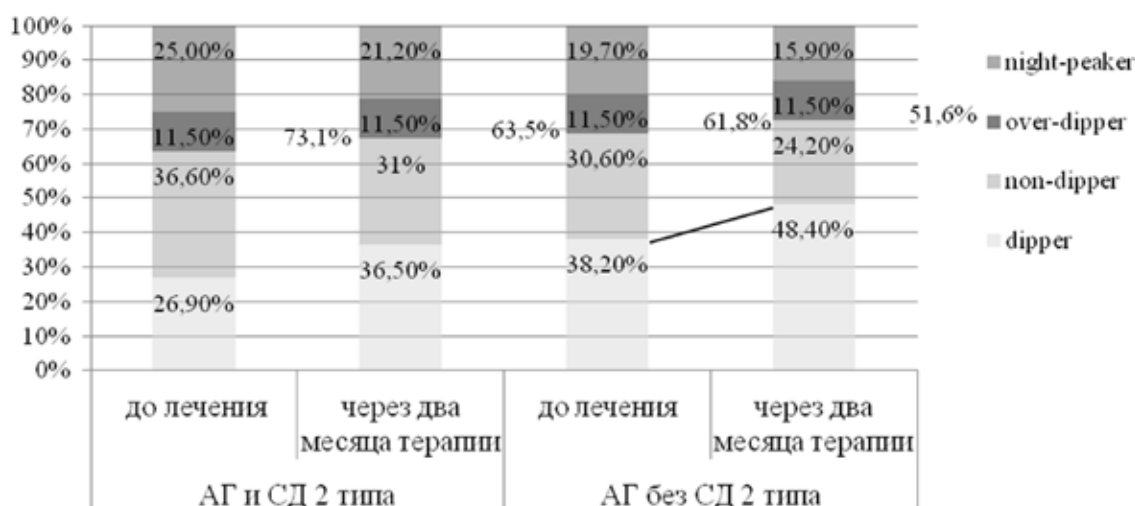


Рис. 1. Суточные профили АД у пациентов с сопутствующим СД 2 типа и без СД 2 типа вначале исследования и через 2 месяца использования «Способа немедикаментозного воздействия».

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлены факторы, в наибольшей степени влияющие на приверженность лечению пациентов с АГ и тревогой, независимо от наличия коморбидной соматической патологии: социально-демографические — отсутствие супруга ($R=-0,493$, $p<0,05$; $R=-0,506$, $p<0,05$); факторы, отражающие особенности поведения, — курение ($R=-0,478$, $p<0,05$; $R=-0,473$, $p<0,05$); факторы, отражающие течение заболевания, — факт отказа от рекомендованной лекарственной терапии АГ в анамнезе ($R=-0,519$, $p<0,05$; $R=-0,523$, $p<0,05$) и сохраняющиеся жалобы на фоне антигипертензивного лечения ($R=-0,431$, $p<0,05$; $R=-0,363$, $p<0,05$), на основе которых создана методика прогноза некомплаентного поведения у тревожных пациентов с АГ.

Полученные результаты, свидетельствуют, что обучение пациентов с АГ и тревогой в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» повышает уровень приверженности лекарственной терапии АГ на $35,4\pm 3,3\%$, по сравнению с обучением по стандартной программе ($\chi^2=8,96$; $p=0,049$).

Применение предложенного «Способа немедикаментозного воздействия» у тревожных пациентов с АГ нивелировало клинически выраженную тревогу ($\chi^2=8,93$; $p=0,008$) и снижало субъективное отношение к стрессу на работе на $45,0\pm 3,4\%$ ($\chi^2=6,74$; $p=0,047$), с сохранением достигнутых показателей в течение 24 месяцев наблюдения.

Необходимо отметить, что оптимизация ведения пациентов с АГ и тревогой после обучения в Школе здоровья с использованием «Способа немедика-

ментозного воздействия» сопровождалась снижением среднесуточного САД на 7 мм рт. ст. у комплаентных пациентов первой группы ($Z=8,2369$; $p\leq 0,01$) и на 6 мм рт. ст. — у второй группы ($Z=8,4976$; $p\leq 0,01$); среднесуточного диастолического АД на 5 мм рт. ст. у комплаентных пациентов первой группы ($Z=8,5072$, $p < 0,01$) и на 4 мм рт. ст. — у пациентов второй группы ($Z=7,9364$; $p\leq 0,01$); снижением количества нарушений суточного профиля АД по СМАД, независимо от наличия коморбидной соматической патологии с $61,8\pm 3,9\%$ до $51,6\pm 4,0\%$ у пациентов без СД 2 типа, с $73,1\pm 6,2\%$ до $63,5\pm 6,7\%$ у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, упражнения прогрессирующей мышечной релаксации и управляемая мысленная визуализация «Способа немедикаментозного воздействия» нормализуют показатели АД, повышают уровень приверженности антигипертензивному лечению с сохранением достигнутых результатов в течение 24 мес. наблюдения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. A significant psychological dictionary. М.: Prime EVROZNAK. Ed. BG, Meshcheryakov, VP Zinchenko, 2002. 633s. Russian (Большой психологический словарь. М.: Прайм-ЕВРОЗНАК. Под ред. Б.Г. Мещерякова, В.П. Зинченко, 2002. 633с).
2. Garganeeva NP, Belokrylova MF The main symptom and conditions of formation of neurotic and affective disorders in patients with cardiovascular disease. Siberian Medical Journal. 2009; 4: 11–7. Russian (Гарганеева Н.П., Белокрылова М.Ф. Основные симптомокомплексы и условия формирования невротических и аффективных расстройств у больных

- с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сибирский медицинский журнал. 2009;4:11–7).
3. Boitchov SA The structure of the factors of cardiovascular risk, and the quality of their prevention efforts in the primary care setting and Russia in European countries (according to the results of research EURIKA). Cardiovascular therapy and prevention. 2012; 11 (1): 11–6. Russian (Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11 (1): 11–6).
 4. Smulevich AB, Sirkin AL. Mental disorders in general medical practice. Psihokardiologiya. 2007; 4: 4–9. Russian (Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психические расстройства в общей медицинской практике. Психокardiология. 2007;4: 4–9).
 5. Bogner HR, de Vries HF. Integration of Depression and Hypertension Treatment: A Pilot, Randomized Controlled Trial. Ann Fam Med. 2008;6:295–301.
 6. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. Am J Cardiol. 2010;105 (10): 1495–501.
 7. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation. 2009; 120 (16): 1598–605.
 8. Trukhan DI, Pozdnyakov YM Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons of fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs. Consilium Medicum. 2016; 1: 25–31. Russian (Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов. Consilium Medicum. 2016; 1: 25–31).
 9. Linden W, Moseley JV. The efficacy of behavioral treatments for hypertension. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2006;31:51–63.
 10. Ostir GV, Berges IM, Markides KS, et al. Hypertension in Older Adults and the Role of Positive Emotions. Psychosom Med. 2006;68:727–33.
 11. Khalafyan AA. STATISTICA 6. Statistical analysis of the data. 2nd ed. M.: OOO «Bean-Press», 2010. 528 p. Russian (Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 2-е изд. М.: OOO «Бином-Пресс», 2010. 528 с).
 12. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. Am J Cardiol. 2010;105 (10): 1495–501.
 13. Vorobyov OV. Stress and adjustment disorders. Russian Medical J. 2009; 11: 789–93. Russian (Воробьева О.В. Стресс и расстройства адаптации. Русский медицинский журнал. 2009;11: 789–93).
 14. Jones DE, Carson KA, Bleich SN, et al. Patient trust in physicians and adoption of lifestyle behaviors to control high blood pressure. Patient Educ Couns. 2012;89 (1): 57–62.
 15. Black HR. Controlling Hypertension: From Mechanisms to Management CME/CE. CME/CE Released: 06/15/2010. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.medscape.org/viewarticle/723061>.
 16. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. J Behav Med. 2008 Jun; 31 (3): 213–24.
 17. Kettani FZ, Dragomir A, Cote R, et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. Stroke. 2009; 40 (1): 213–20.
 18. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005 (353): 487–97.
 19. Chukaeva II, Orlova NV, OA Kislyak, et al. Health Schools for patients with cardiovascular diseases. Tutorial. M.: Russian State Medical University, 2011. 149 p. Russian (Чукаева И.И., Орлова Н.В., Кисляк О.А. и др. Школы здоровья для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учебное пособие. М.: РГМУ, 2011. 149 с).



Мониторинг в кардиологических блоках интенсивной терапии

Янковская Л.В.*, Пицко Д.В.

Гродненский государственный медицинский университет. Гродно, Беларусь

Авторы:

Янковская Людмила Валерьевна, к.м.н., заведующая кафедрой поликлинической терапии Гродненского государственного медицинского университета, Гродно, Беларусь

Пицко Дмитрий Викторович, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии Гродненского государственного медицинского университета, Гродно, Беларусь

Резюме

В статье рассматриваются основные современные методы мониторинга физиологических параметров у пациентов в кардиологических блоках интенсивной терапии: пульсоксиметрия, электрокардиография, инвазивный мониторинг артериального давления, мониторинг сердечного выброса. Клинический мониторинг представляет собой непрерывный контроль состояния пациента на основе регистрации биологических сигналов и оценки диагностических показателей организма с целью выявления отклонения показателей от нормы, предупреждения опасностей и осложнений, возникающих в процессе лечения. Методы исследования физиологических процессов, используемые в аппаратуре клинического мониторинга, должны обеспечивать непрерывность регистрации биологических сигналов в реальном масштабе времени в сочетании с высокой диагностической ценностью показателей, получаемых в результате обработки сигналов.

Ключевые слова

Острый коронарный синдром, внезапная сердечная смерть, нарушения ритма, мониторинг.

Monitoring in cardiologic intensive care units

Yankovskaya L.V., Pitsko D.V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Authors

Lyudmila V. Yankovskaya, PhD, Head of the Department of outpatient therapy Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Dmitry V. Pitsko, M.D., PhD, assistant professor of the Department of outpatient therapy, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary

The article examines main modern methods of physiological parameters monitoring in patients of cardiologic intensive care units: pulse oximetry, ECG, invasive blood pressure monitoring, cardiac output monitoring. Clinical monitoring is continuous monitoring of patient's condition, based on the registration of biological signals and evaluation of organism's diagnostic characteristics in order to detect deviations from normal values, to prevent risks and complications arising during treatment. Methods of physiological processes investigation that are used in clinical monitoring equipment should provide continuous registration of biological signals in real time together with high diagnostic value of parameters derived from processed signals.

Keywords: acute coronary syndrome, sudden cardiac death, arrhythmias, monitoring.

Список сокращений

АД — артериальное давление

БИТ — блок интенсивной терапии

ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ЛЖ — левый желудочек

ОКС — острый коронарный синдром

СВ — сердечный выброс

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

SpO₂ — насыщение артериальной крови кислородом в %

DO₂ — доставка кислорода к тканям

Первые в мире блоки интенсивной терапии (БИТ) для больных с острым коронарным синдромом (ОКС) были организованы в начале 60-х годов в США (Канзас, Майами, Филадельфия, Нью-Йорк). Показательно описал разницу в ведении пациентов до и после создания БИТ американский кардиолог Бернард Лаун [1]:

«До этого времени в больнице Питера Бенга все отделения интенсивной терапии в основном ориентировались на реанимацию при внезапной остановке сердца. Мониторинг проводился для определения начала желудочковых фибрилляций. Главным прибором был электромонитор, который постоянно контролировал частоту сердечного ритма, и при малейших нарушениях подавал сигнал. Хорошо обученные медсестры постоянно были, на чеку, чтобы при необходимости начать тщательно отлаженные реанимационные мероприятия. Все это очень напоминало пожарную часть, где каждый пребывает в ожидании сигнала тревоги.

Но когда сигнал раздавался, дело брали в свои руки представители старшего медицинского персонала. Если у пациента останавливалось сердце, вокруг него начинали суетиться множество интернов, практикантов, ординаторов, студентов, лаборантов и дежурных врачей. Голоса звенели от возбуждения, обстановка становилась невыносимой. В отличие от медсестер у врачей не было четкого плана действий, но они считали себя обязанными осуществлять общее руководство. Вся процедура сопровождалась бесконечными криками, суетой и нервозностью.

В то время был популярен такой анекдот. Пациент с сердечным приступом попадает в отделение интенсивной терапии. Он напуган, взволнован и хочет знать, что с ним будет дальше. Весь персонал занят спасением жизни другого пациента и не отвечает на его вопросы. Пациента подключают к различным приборам, и он, весь опутанный проводами, слышит громкий стук своего сердца, и видит частоту линий на экране осциллографа. Наступает вечер. Пациенту в голову начинают приходить неутешительные мысли о грядущей инвалидности или смерти. В палату входит уборщица и начинает мыть пол. Пациент поворачивается к ней и спрашивает: «Скажите, что со мной будет дальше?» — «Не знаю, но могу сказать вот что. Слышите: «пип-пип-пип»? Самое главное — не дать ему замолчать. Если это произойдет, сюда ворвется десяток людей в белых халатах, и они выколотят из вас этот «пип» во что бы то ни стало».

Когда в 1965 году в больнице Питера Бенга было открыто отделение интенсивной терапии, я сразу же положил конец этому безобразию. Главная цель осталась прежней — спасение пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых произошла остановка сердца. Для определения момента возникновения желудочковых фибрилляций мы использовали новые осциллографы, подсоединенные с дисплеями на постах медицинских сестер. Теперь они могли не сидеть возле пациента в ожидании аритмии, а следили за состоянием своих подопечных с дежурных постов.

Наше отделение было организовано таким образом, чтобы на пациентов оказывалось как можно меньшее отрицательное психологическое воздействие. Свет был приглушен, пациенты могли слушать радио через наушники; тишина была непреложным правилом. Так как хирурги всегда очень громко говорят, мы повесили на дверях отделения табличку: «Хирурги, без вызова не входить!». Мы постарались добиться максимального уединения пациентов, но при этом они постоянно видели медсестер, а те в свою очередь могли следить за пациентами. В своих бесконечных инструкциях персоналу я постоянно подчеркивал необходимость ограждать пациента от всего, что может вызвать у него беспокойство. Только в тишине можно услышать тихий стон отчаяния или тяжелый вздох».

Итак, активный мониторинг сердечного ритма с возможностью дефибрилляции стал одной из главных причин резкого снижения смертности среди пациентов с ОКС наряду с профилактикой фатальных нарушений ритма лидокаином и появлением методов реперфузии (тромболизис, а позднее — эндоваскулярные вмешательства).

Как и полвека назад, в наши дни главными функциями БИТ являются предупреждение, **раннее выявление** (отсюда другое распространенное название — блоки интенсивного наблюдения) и лечение осложнений ОКС, причем, на первом месте, все те же желудочковые нарушения ритма.

Современный БИТ должен состоять не менее чем из 6 коек. Оптимально помещать больного в изолированную палату, площадь которой достаточна для размещения всего необходимого оборудования, включая электрокардиограф, электрические дефибрилляторы, аппарат искусственной вентиляции легких (ИВЛ), ультразвукового исследования (УЗИ), аппарат для проведения контрпульсации, передвижной рентгенографический аппарат и т. п., а также для комфортной одновременной работы 3–4 человек. Палаты должны быть оборудованы подводкой воды, системой доставки кислорода, вакуумной установкой. Согласно международным стандартам, палата должна быть не менее 25 м².

БИТ оснащают мониторами, с помощью которых можно контролировать не только электрокардиограмму (ЭКГ), но и показатели центральной гемодинамики. Мониторная система обычно имеет автоматическую тревогу, которая срабатывает, если контролируемые показатели выходят за пределы заданной нормы. Кроме прикроватного монитора, существует центральный монитор в зоне пребывания медицинского персонала, на который выводятся

данные обо всех больных. Прикроватная консоль оборудована пультом с сигнальной кнопкой, на которую больной может без затруднений нажать при появлении малейшего дискомфорта. Кроме того, в БИТ предусмотрены помещения для персонала, хранения оборудования, проведения лабораторных исследований и т. п.

В БИТ круглосуточно дежурит бригада квалифицированных врачей и медицинских сестер: на каждые 6 больных — 1 врач, 2–3 медицинские сестры, 1 санитарка. [2]

В связи с огромной важностью мониторинга в статистике выживаемости больных ОКС, далее будут рассмотрены основные методы, а именно мониторинг ЭКГ, SpO₂ (насыщение артериальной крови кислородом), CO₂, инвазивный мониторинг артериального давления и мониторинг сердечного выброса.

Пульсоксиметрия, электрокардиография (ЭКГ)

Мониторинг физиологических показателей является важной частью комплекса интенсивной терапии, и своевременно указывает на ухудшение состояния пациента БИТ, а также помогает оценить эффективность проводимого лечения. Несмотря на эффективность и важность инструментальных методов мониторинга, необходимо помнить, что все они служат лишь дополнением, а не заменой клинической оценки частоты сердечных сокращений, артериального давления, времени капиллярного наполнения, частоты дыхания, неврологического статуса и темпа диуреза.

Каковы преимущества мониторинга?

ЭКГ, оценка SpO₂ требуют наличия источника энергии и, как правило, дополнительных «расходных материалов», таких, как пульсоксиметрические датчики или одноразовые электроды. Кроме того, необходимо обеспечить техническое обслуживание, а при необходимости и ремонт мониторов. Все эти аспекты делают проблематичным использование этих методов мониторинга в условиях слабооборазвитого здравоохранения.

Выделяют следующие преимущества систем мониторинга:

- **Дополнительная клиническая информация.** ЭКГ, SpO₂, мониторинг CO₂ предоставляют важную клиническую информацию о состоянии кардиореспираторной функции. Эта информация поступает непрерывно, в режиме «реального вре-

мени», а значит, особенно важна при критических состояниях.

- **Неинвазивность.** Эти методы мониторинга неинвазивны и хорошо переносятся пациентами.

- **Ранняя система оповещения.** Пределы тревог каждого монитора могут быть отрегулированы так, чтобы определять отклонения важнейших показателей от допустимого уровня, обеспечивая, таким образом, своевременное оповещение об изменениях физиологических показателей. Внимательный анализ характера этих отклонений позволяет предупредить врача о ранних признаках ухудшения.

Пульсоксиметрия (SpO₂)

Если бы анестезиологов поставили перед выбором единственного метода мониторинга, большинство выбрало бы пульсоксиметрию, что показывает, насколько важными и информативными могут быть сведения, получаемые с ее помощью. Большинство пульсоксиметров представляют собой отдельный блок, чаще всего, работающий от батареи. Также пульсоксиметр может быть частью сложных многоцелевых мониторных систем. Он состоит из чувствительного датчика, обычно надеваемого на палец пациента, и дисплея, на котором отражаются полученные данные.

Какую информацию дает пульсоксиметр?

Самая важная информация, получаемая с помощью этого метода — значение насыщения артериальной крови кислородом (SpO₂), отображаемое в процентах. У здорового пациента, дышащего атмосферным воздухом, нормальные значения этого показателя составляют 96–100%. У курящих больных и пациентов с хроническими заболеваниями легких SpO₂ снижено до 92–95%. Для пациентов, находящихся в критическом состоянии, особенно с первичным (например, пневмония) или вторичным (например, острый респираторный дистресс-синдром) поражением легких, характерны нарушения газообмена и снижение сатурации. Целевой уровень сатурации, достигаемый назначением кислорода и проведением ИВЛ, должен быть установлен на основании исходного состояния системы дыхания [3]. Например, у пациента с сопутствующим хроническим заболеванием легких, осложненным инфекционным процессом, целесообразно установить нижний предел тревоги по SpO₂ на значение 88%.

Большинство мониторов SpO₂ рассчитывают частоту сердечных сокращений (ЧСС), что сопро-

вождается звуковым сигналом. Высота звука сигнала варьирует с изменением значения SpO₂, хотя достаточно сложно оценить SpO₂ только по высоте звукового сигнала. Изменение громкости (тона) сигнала — знак для врача, что следует обратить внимание на показания монитора.

В некоторых моделях мониторов на экране отображается пульсовая волна, дающая информацию о качестве сигнала и показывающая, насколько низко истинное значение SpO₂. Хорошее качество сигнала означает, что перфузия в области измерения не нарушена. Этот признак имеет дополнительное значение при состояниях, когда перфузия конечности может нарушаться, например, после травмы или сосудистого оперативного вмешательства. Слабый или отсутствующий сигнал должен подтолкнуть врача к оценке перфузии и артериального давления у пациента. Сигнал может на время пропадать в ходе раздувания на конечности манжеты для измерения артериального давления.

О чем пульсоксиметр не может сказать?

Показатель SpO₂ лишь частично отражает доставку кислорода к тканям (DO₂), поскольку данный показатель зависит также от концентрации гемоглобина и значения сердечного выброса. Пациент с гемоглобином 35 г/л может иметь SpO₂ 100%, но при этом низкое содержание кислорода в крови (CaO₂), а значит и низкую DO₂ [3].

Значение SpO₂ определяется эффективностью вентиляции, т.е. насосной функцией легких, и газообмена через альвеолокапиллярную мембрану. Однако неэффективная вентиляция (например, в результате обструкции верхних дыхательных путей, передозировки опиоидов или слабости после использования миорелаксантов) может приводить к развитию второго типа дыхательной недостаточности, который характеризуется накоплением CO₂. Пульсоксиметрия не дает никакого представления об уровне CO₂ в артериальной крови — ослабленный пациент может иметь обнадеживающе нормальный показатель SpO₂, особенно на фоне кислородотерапии, но сопровождающийся выраженным респираторным ацидозом со значением CO₂ в артериальной крови > 75 мм рт. ст. на грани развития сердечно-сосудистого коллапса [4].

Некоторые особенности использования пульсоксиметра

Яркий внешний искусственный источник света, также как и яркий солнечный свет, могут созда-

вать помехи для детекции сигнала. Эффекты яркого света могут быть нивелированы путем закрытия конечности и датчика темной тканью. Движения пациента могут приводить к погрешности и нестабильности измерений. Эта проблема весьма актуальна для возбужденных или агрессивных пациентов. При транспортировке пациента можно зафиксировать датчик к пальцу с помощью пластыря так, что он будет двигаться вместе с конечностью.

В настоящее время доступны разные типы датчиков. Все датчики работают одинаково, различие лишь в том, что они разработаны для пациентов разных размеров и для разного расположения датчиков на теле. Ушные датчики меньшего размера, также как и специальные датчики разработаны для педиатрической практики. При отсутствии педиатрического датчика, взрослый датчик для пальца можно поместить на конечность ребенка. Нередко педиатрический датчик представляет собой наклейку, разработанную специально для того, чтобы закрепить ее вокруг детской руки или ноги — при условии короткого применения эта наклейка может повторно использоваться после предварительной очистки клеящейся поверхности. Кроме того, эти самоклеящиеся датчики могут достаточно эффективно использоваться при транспортировке взрослого пациента, обеспечивая надежную фиксацию к пальцу [4].

У пациента с гипотермией или с шоком целесообразно закрепить датчик центрально. Пальцевой датчик можно поместить в рот пациента так, чтобы измерения проходили через толщину щеки. Альтернатива — нос или ушная раковина. Миниатюрный ушной датчик также можно поместить на щеку, губу или ноздрю.

Электрокардиографический мониторинг

Мониторинг ЭКГ в БИТ обычно включает в себя наблюдение за единственным, чаще вторым стандартным отведением, и измерение электрической активности сердца вдоль продольной оси справа налево. Для этого требуется наложение трех электродов: первого (обычно красного цвета) — на правое плечо, второго (желтого цвета) — на левое плечо и третьего (обычно зеленый) — на левую сторону груди. С помощью второго отведения можно зафиксировать большинство возникающих аритмий, именно это играет главную роль при проведении ЭКГ-мониторинга в БИТ.

Какую информацию дает ЭКГ?

ЧСС подсчитывается монитором путем усреднения количества комплексов за определенный промежуток времени. Если у пациента есть нарушения ритма, например, фибрилляция предсердий, необходим максимально длинный отрезок времени для данного монитора для точного расчета ЧСС.

Аритмии чаще всего диагностируются путем настройки верхнего и нижнего предела сигнала тревоги, для того, чтобы определить возникновение тахи- и брадиаритмий. Настройки тревог по умолчанию могут быть приемлемы для здорового пациента в ходе проведения анестезиологического пособия, но совершенно некорректны для пациентов в критических состояниях. Пациент с сепсисом может иметь ЧСС ~ 120 уд./мин, что будет определено выше установленного по умолчанию сигнала тревоги для верхней границы данного показателя. Все уровни тревог могут быть настроены вручную таким образом, что их границы будут значительно отличаться от текущих показателей пациента.

Некоторые мониторы позволяют установить верхний и нижний пределы тревоги, на ~ 10% отличающиеся от текущего измеренного значения показателя пациента. Некоторые более продвинутые модели мониторов могут распознать характер аритмий, однако, как правило, это обязанность врача — определять причину возникновения аритмии (артефакты движения или дрожи, наиболее часто принимаемые за фибрилляцию желудочков). Очень полезно использовать ЭКГ и пульсоксиметрию вместе. Возникновение тахикардии с широким комплексом QRS с исчезновением сигнала на пульсоксиметре указывает на желудочковую тахикардию без пульса, являющуюся неотложной ситуацией [5].

Часто бывает полезно распечатать показания ЭКГ-монитора на бумаге для более тщательного изучения ритма (например, для определения зубцов P). Также возможно «заморозить» экран монитора, поставив на паузу, для более детального анализа ЭКГ. Довольно часто некоторые сигналы ЭКГ-монитора ложно интерпретируются. Например, высокие зубцы T могут быть расценены как отдельные комплексы QRS, удваивая измеренную ЧСС. Для разрешения подобных проблем можно использовать пульсоксиметрию, сравнив ЧСС и показания частоты пульсоксиметра. Многоканальные мониторы, в которые входит ЭКГ, пульсоксиметрия (и возможность инвазивного измерения АД) по умолчанию показывают ЧСС на основании анализа ЭКГ,

но эти настройки могут быть изменены, чтобы считывание ЧСС происходило с другого канала.

Плохое качество сигнала на ЭКГ-мониторе может быть следствием неудовлетворительного контакта между электродами и кожей пациента (пот или грязь). Если пациент дрожит или двигается, то на экране могут возникать помехи, похожие на аритмию.

Что ЭКГ-монитор не может оценить?

При развитии ишемии миокарда у пациента ЭКГ может показать наличие морфологических изменений, при условии, что ишемия развилась в области, соответствующей мониторируемому отведению. В противном случае, ишемические изменения не будут заметны. При подозрении на ишемию миокарда врач должен снять развернутую ЭКГ в 12 отведениях, чтобы оценить все области миокарда. Нормальная ЭКГ не всегда указывает на нормальное состояние пациента; в случае беспульсовой электрической активности (БПЭА) — ранее использовался термин «электромеханическая диссоциация», и возникновения остановки сердца, сердечный выброс у пациента будет отсутствовать, а ЭКГ может показывать нормальный синусовый ритм. Необходимо всегда сравнивать показания монитора с реальной клинической картиной [5].

Выводы

Использование пульсоксиметрии и ЭКГ-мониторинга может быть ценным дополнением к ведению пациента в БИТ, повышая безопасность и оптимизируя схему проводимой терапии. Важно помнить, что все мониторы также хороши, как и использующие их люди — необходимо думать о том, что измеряется, корректно настраивать значения тревог и всегда использовать мониторинг без отрыва от клинической оценки состояния пациента.

Инвазивный мониторинг артериального давления (АД)

Инвазивный (внутриартериальный) мониторинг АД широко применяется в БИТ, а также в условиях операционной. Этот метод подразумевает введение катетера в просвет подходящей артерии с последующим отображением артериальной волны на экране монитора. Наиболее частое показание для инвазивного мониторинга АД — необходимость получения сведений о состоянии гемодинамики «с каждым ударом сердца».

Преимущества инвазивного мониторинга АД:

- непрерывное измерение АД «с каждым ударом сердца» целесообразно в случае с пациентами, у которых происходят или ожидаются резкие и непредсказуемые изменения АД (например, при оперативных вмешательствах на сердце и сосудах), или в тех случаях, когда показан инвазивный контроль АД. Также АД следует измерять инвазивно у пациентов, получающих препараты инотропного и/или вазопрессорного действия (например, адреналин);
- техника позволяет аккуратно и точно измерить АД даже при низких его значениях, например, на фоне шоковых состояний;
- предотвращается травмирование вследствие постоянного раздувания манжеты у пациентов, нуждающихся в длительном мониторинге АД;
- по форме кривой АД может быть оценен статус внутрисосудистого объема либо визуально, либо путем математического анализа формы (контура) пульсовой волны;
- инвазивный мониторинг АД может быть использован у пациентов, которым не показано измерение АД неинвазивным методом, например, при выраженных периферических отеках или морбидном ожирении;
- установленный артериальный катетер может использоваться для забора крови и последующего анализа, например, оценки газового состава [6].

Таким образом, существует немалое число причин для установки артериального катетера.

Недостатки инвазивного мониторинга АД

- Артериальный катетер является потенциальным источником инфекции, хотя и менее склонен к инфицированию по сравнению с венозными катетерами.
- Стоящий в просвете артерии катетер может стать причиной локального тромбоза, что, в свою очередь, может вести к образованию эмболов, мигрирующих в просвете сосуда, или артериальной окклюзии. Это осложнение редко имеет место при регулярном промывании катетера и корректном выборе места пункции. Для постановки катетера могут использоваться лучевая, бедренная и подмышечные артерии или артерии стопы — задняя большеберцовая и артерия тыла стопы. По возможности следует избегать катетеризации плечевой артерии. Она является терминальным сосудом, и не имеет коллатерального сообщения, а значит,

окклюзия плечевой артерии приведет к прекращению кровоснабжения предплечья.

- Любой препарат, введенный в артерию, может кристаллизоваться, и вызвать критическую ишемию конечности. Примерами препаратов, вызывающих подобные нарушения, могут быть тиопентал натрия и антибиотики. Все артериальные магистрали должны быть четко подписаны, а сами магистрали маркированы красной полосой по всей длине для предотвращения ошибок. Никогда не следует вводить препараты в артериальный катетер!

- Установка артериального катетера может быть затруднена у пациентов, находящихся в шоковом состоянии, что может отвлекать врача от решения более важных проблем, возникающих при лечении такого пациента.

- Оборудование для мониторинга, катетер и магистрали достаточно дорогие, особенно по сравнению со стандартным неинвазивным методом мониторинга.

- Монитор для инвазивного измерения АД требует внешнего источника энергии, что в некоторых случаях может ограничивать его использование [6, 7].

Компоненты и принципы инвазивного мониторинга

Компоненты системы для инвазивного мониторинга АД могут быть разделены на следующие три части: система детекции, трансдюсер (преобразователь сигнала) и монитор.

Точность инвазивного мониторинга АД

Следующие характеристики измерительного оборудования убедят врача в том, что точность измерения АД максимальна:

- артериальный катетер должен быть коротким и максимально широким;
- столб физиологического раствора, т.е. магистрали, должен быть как можно более коротким;
- катетер и магистрали должны быть максимально жесткими;
- диафрагма трансдюсера должна быть как можно более ригидной.

Настройки и возможные проблемы при работе

Типичная локализация установки артериального катетера — лучевая артерия. Преимущество лучевой артерии — она расположена поверхностно, легко пальпируется; также имеет значение на-

личие коллатерального кровоснабжения кисти из локтевой артерии. Для определения адекватности коллатерального кровоснабжения кисти через локтевую артерию рекомендуется проводить тест Аллена, хотя этот тест не лишен ошибок и может быть выполнен лишь у пациентов в сознании [7].

Тест Аллена:

Просят пациента сжать пальцы в кулак, большими пальцами врач сжимает лучевую и локтевую артерии пациента;

Просят пациента разжать кулак, ладонь остается бледной;

Как только убирается палец, сжимающий локтевую артерию, ладонь краснеет при условии ее нормального функционирования.

Постановка артериального катетера в плечевую артерию не рекомендована, поскольку в этой зоне нет коллатерального кровоснабжения! При необходимости могут быть использованы бедренная артерия, локтевая артерия, артерии стопы и лодыжек и даже подмышечная артерия. Какая бы артерия не была использована для постановки артериального катетера, дистальный отдел конечности должен регулярно осматриваться для исключения признаков эмболизации или ишемии.

Установка артериального катетера

Эта процедура должна выполняться в асептических условиях. Запястье должно быть обработано спиртовым раствором хлоргексидина до канюляции. У пациентов в сознании необходимо инфильтрировать кожу 1% раствором лидокаина. Конечность должна быть отведена в анатомическом положении, а кисть переразогнута для облегчения канюляции (лучевая артерия залегает поверхностно под кожей, а движение в конечности приводит к ее смещению при катетеризации). Чаще всего правильное положение конечности обеспечивается ассистентом. Если ассистент отсутствует, то можно использовать пластырь, позволяющий зафиксировать пальцы поверх какой-либо поверхности (например, контейнер с инфузионным раствором).

В настоящее время существует достаточно большое количество жестких и коротких артериальных катетеров. Некоторые из них имеют дизайн типа «катетер на игле», напоминающий обычную внутривенную канюлю, другие подразумевают постановку с помощью проводника по методике Seldinger. Артерия катетеризируется иглой, через которую вводится проводник, а затем по проводнику катетер.

Наиболее предпочтительно использовать те катетеры, с которыми врач лучше всего знаком. В идеальном варианте для предотвращения непреднамеренного внутриартериального введения препаратов канюля не должна быть соединена с инъекционным портом. Для дополнительной безопасности, если артериальная канюля содержит инъекционный порт, он должен быть перекрыт, а сам катетер четко маркирован как артериальный [8].

Важно, чтобы артериальный катетер был прочно фиксирован в нужном положении, а также не допускался перегиб катетера. Иногда полезно фиксировать катетер к коже несколькими швами.

Артериальный катетер должен быть присоединен к магистрали, а трансдюсер зафиксирован примерно на уровне сердца и предварительно «обнулен», то есть, закрыт по направлению к пациенту и открыт «на воздух», для получения информации об атмосферном давлении (принимается за нуль). Часто бывает удобно фиксировать трансдюсер к плечу пациента с помощью пластыря для того, чтобы он находился на уровне сердца.

Практические советы и решение возникающих проблем

- Часто при невозможности обнаружения артерии имеет место ее сквозная пункция (эта методика иногда сознательно используется врачами): *извлекается игла, и затем медленно подтягивается канюля, параллельно происходит аспирация шприцем. Как только кончик катетера снова попадет в просвет артерии, кровь будет поступать в шприц под давлением. Из этого положения медленно продвигается канюля, возможно, с небольшой ротацией по оси сосуда. Эта техника постановки чаще других приводит к положительному результату и успешной катетеризации сосуда.*

- При успешном попадании в артерию, но неудачных попытках ее катетеризации, полезно сменить кисть; чаще всего после неудачных попыток катетеризации развивается спазм артерии, что делает дальнейшую катетеризацию достаточно проблематичной.

- Введение катетера в артерию у пациентов в шоковых состояниях сопряжено с трудностями. Медперсонал не должен тратить время на повторные попытки, гораздо важнее проводить неотложные мероприятия!

- После присоединения катетера к магистрали, заполненной физиологическим раствором, необходимо убедиться в отсутствии пузырьков воздуха в системе до того, как начать промывку.

- Внезапное повышение цифр АД может быть связано с падением трансдюсера на пол.

- Если волна на мониторе исчезла или стала слишком сглаженной, это может означать перегиб или блокирование катетера тромбом, либо наличие пузырька воздуха в системе.

Анализ формы пульсовой волны

При наблюдении за артериальной волной на мониторе может быть получена полезная информация.

- Большой размах или вариации пиковой амплитуды систолического АД, совпадающие с дыхательными циклами, часто указывают на наличие у пациента гиповолемии.

- У пациентов в сознании ввиду выраженных изменений внутригрудного давления могут иметь место значительные колебания артериальной пульсовой волны.

- Узкие, высокоамплитудные зубцы, сочетающиеся с тахикардией, могут указывать на гиповолемию.

- Угол наклона артериальной волны может давать представление о сократимости миокарда; более крутой наклон говорит о более выраженном изменении давления за единицу времени и большую сократимость. На практике этот показатель достаточно грубо и приблизительно оценивает сократимость миокарда [9].

Выводы

Инвазивный мониторинг АД крайне полезен, позволяя более точно наблюдать за динамикой АД у пациентов БИТ. Кроме того, наличие артериального катетера облегчает забор артериальной крови для последующей оценки ее газового состава и прочих показателей. Чтобы оптимизировать производительность систем мониторинга и успешно разрешать возникающие проблемы, важно понимать основные принципы измерения.

Мониторинг сердечного выброса (СВ)

Проводимые с 1980 г исследования доказали, что оптимизация доставки кислорода (продукт СВ и содержания кислорода в крови) у пациентов высокого риска предотвращает развитие полиорганной недостаточности и улучшает выживаемость. Хотя ни одно из исследований не предоставило очевидных доказательств, суммарный их вклад показывает, что терапия, направленная на улучшение доставки кислорода (целенаправленная терапия), должна

быть приоритетом. Доказано, что пациентам с гиповолемией необходимо проводить инфузионную терапию для оптимизации доставки кислорода, тогда как избыточная инфузионная терапия может быть вредна [9].

Единственным ограничивающим фактором в этой области был поиск надежного и точного метода мониторинга, который мог бы помочь контролировать объем и скорость проводимой инфузионной терапии. Измерение «наполнения» сердца — непростая задача. Пытаемся использовать закон Франка–Старлинга в той его части, когда производительность сердца улучшается с растяжением мышечных волокон желудочка до определенной точки, после которой дальнейшее растяжение ухудшает производительность. Для того чтобы использовать этот принцип, необходимо знать конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) и наблюдать за его изменениями при проведении инфузионной терапии. Наилучшая характеристика этого показателя при наличии катетера Сван–Ганца — давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), которое дает представление о давлении в левом предсердии, которое, в свою очередь, определяет конечно-диастолическое давление в ЛЖ, являющееся «суррогатом» конечно-диастолического объема ЛЖ (при нормальной растяжимости ЛЖ). Эти показатели недостаточно корректно отражают наполнение камер сердца при проведении ИВЛ, а также при нахождении кончика катетера в мелких ветвях легочной артерии. Термодилуция с использованием катетера Сван–Ганца помогает получить точные значения СВ, который при доступности соответствующего оборудования также может измеряться непрерывно.

В настоящее время внимание исследователей и технологии сместились в сторону менее инвазивного мониторинга, при проведении которого риск осложнений уменьшается. В широком понимании, это методы, использующие доплеровский анализ скорости кровотока в аорте (при положении датчика в пищеводе) или анализирующие пульсовую кривую (анализ формы пульсовой волны) [10, 11].

В некоторых мониторах, анализирующих для измерения СВ форму пульсовой волны, одновременно осуществляется разведение холодового индикатора или красителя для получения достоверного значения СВ, применяемого затем в качестве калибровочного фактора для последующего непрерывного измерения этого показателя по форме пульсовой волны, передаваемой артериальным

катетером. Чтобы упростить этот процесс, некоторые из мониторов калибруют пульсовую волну на основании популяционных данных, полученных на здоровых добровольцах и не валидированных для пациентов с измененным сосудистым сопротивлением, что, несомненно, влияет на точность расчетных показателей, таких как ударный объем. Чреспищеводная доплерография также использует популяционные данные для определения диаметра аорты.

Вместе с тем, даже при скептическом отношении к абсолютным значениям, получаемым с помощью этих мониторов, они могут быть полезны для оценки изменений ударного объема, а также эффективности инфузионной терапии. Ключевым моментом является ответ на вопрос: «Ответит ли пациент на инфузионную нагрузку?». Иными словами, увеличит ли введение болюса жидкости производительность сердечно-сосудистой системы (например, ударный объем), а значит и доставку кислорода? Возможность «отвечать» на инфузионную нагрузку свидетельствует о том, что происходит «смещение» вверх по кривой Старлинга.

Настоящая и будущая области развития — использование вариабельности ударного объема или вариабельности пульсового давления, измеряемых по артериальной волне. Наблюдения показали, что гиповолемиа может приводить к выраженным колебаниям систолического АД в ходе дыхательного цикла. Эти показатели выражены именно в процентном значении, а не в абсолютных единицах, и используются для прогнозирования чувствительности к инфузионной нагрузке.

Ниже подробно рассмотрены три наиболее часто используемых в РФ метода оценки СВ: эхокардиография (ЭхоКГ), чреспищеводная ЭхоКГ, катетеризация правых отделов сердца с определением ДЗЛА и применением метода термодилуции.

Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ

ЭхоКГ — ультразвуковое исследование сердца, которое может быть использовано для определения СВ путем прямой визуализации сердца в режиме реального времени. ЭхоКГ получила широкое распространение, как один из самых безопасных и доступных способов мониторинга СВ у больных, находящихся в критическом состоянии.

ЭхоКГ может быть выполнена за минуты, и помогает при определении причины нестабильности

гемодинамики. При использовании трансторакальной эхокардиографии доступно четыре позиции обзора (положения датчика): парастернальная по длинной оси, парастернальная по короткой оси, апикальная и субкостальная позиции, возможна оценка функции желудочков и размера камер сердца [7].

Чреспищеводная ЭхоКГ

Теоретические предпосылки

Специальный датчик вводится в пищевод, позволяя получить ультразвуковое изображение высокой четкости в режиме реального времени. Двухмерное измерение площади поперечного сечения, доплеровское измерение скорости потока и оценка ЧСС позволяют в качественно или количественном виде оценить СВ.

Практическое использование

Многоосевой трансдьюсер может быть установлен в пищевод или желудок, позволяя получать изображения в различных плоскостях.

Преимущества

Помимо измерения СВ доступно большое количество информации (табл. 1).

Недостатки

Датчики достаточно дороги, а аппаратура громоздкая. Необходим опыт работы, приобретение которого требует времени и средств. Полное исследование может занимать до 20 минут. Пациента необходимо седатировать или провести местную анестезию глотки для того, чтобы постановка датчика прошла успешно. Существует опасность травмирования датчиком, хотя риск ее ниже у пациентов без патологии пищевода. Датчики могут вызывать нагрев тканей, и, поэтому не применимы для длительного использования. При дальнейшем развитии технологии и снижении ее стоимости, чреспищеводная ЭхоКГ может найти еще большее применение в отделениях интенсивной терапии и операционных.

Катетер Сван–Ганца

Использование катетера Сван-Ганца горячо обсуждается в последние годы, а частота его использования в большинстве стран в настоящее время невысока. Исследование PAC-Map не показало улучшения выживаемости пациентов в сравнении с контрольной группой, где катетер не использовался [12].

Теоретические предпосылки

Гибкий катетер с баллончиком на конце, направляемый потоком крови (флотационный катетер), вводится через центральный венозный катетер с большим внутренним просветом (интродьюсер). Катетер «проплывает» через правое предсердие и желудочек, попадая в легочный ствол. В этой позиции, при раздутом баллоне катетер может окклюзировать одну из ветвей легочной артерии.

С помощью катетера возможно измерение ряда показателей, а дополнительные переменные получают на основании расчетов.

Измеряемые показатели — давление в легочной артерии, ДЗЛА, СВ и сатурация смешанной венозной крови. Традиционно, СВ измеряется с помощью термодилуции, путем введения 10 мл охлажденного раствора через проксимальный (центральный венозный) порт катетера. Измерение снижения температуры крови после введения и прохождения индикатора мимо дистального кончика катетера позволяет определить СВ правого желудочка, а, следовательно, и ЛЖ. Полу-непрерывное измерение СВ доступно при использовании катетера с нагреваемой спиралью, которая встроена в участок катетера, расположенный на уровне правого желудочка. Последовательные нагревы спирали с анализом полученных изменений в температуре крови позволяет определить усредненное значение СВ уже после короткого промежутка времени.

Практическое применение

Катетер вводится под контролем изменения формы кривой давления, соответствующей каждо-

Таблица 1

Техническая характеристика чреспищеводной ЭхоКГ

Показатель	Описание	Интерпретация
Высота (пика)	Пиковая скорость	Наиболее высокая, распознаваемая скорость потока в аорте может быть использована в качестве показателя постнагрузки, сосудистого сопротивления и сократимости
Угол наклона подъема	Среднее ускорение	Мера сократимости
Ширина основания	Время потока	Время сокращения ЛЖ (длительность кровотока в аорте). Корректированная для ЧСС, дает индекс преднагрузки (при узком основании можно предположить наличие гиповолемии)
Площадь под кривой волны	Ударное расстояние	Длина столба крови, перемещаемого по аорте в ходе каждого сердечного сокращения
Ударное расстояние	Ударный объем	Поперечное сечение аорты
Постнагрузка	Системное сосудистое сопротивление	Оценивается по уменьшению высоты и основания волны

му из отделов сердца и легочной артерии, а также положения заклинивания. Для правильного введения катетера может потребоваться несколько попыток, а сама процедура более сложная у больных с низким СВ.

Преимущества

Наиболее часто из всех показателей, получаемых с помощью флотационного катетера, используют СВ, позволяющий оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий. При интерпретации ДЗЛА как показателя, характеризующего преднагрузку, необходимо учитывать широкий ряд допущений, что снижает его надежность. Иногда в качестве глобального показателя тканевой перфузии используют сатурацию смешанной венозной крови, получаемой путем медленной аспирации крови из легочной артерии.

Недостатки

Катетеризация легочной артерии — высоко инвазивный метод мониторинга, сопряженный с рядом потенциальных осложнений. Исследование RAS-Map выявило нелетальные осложнения в ~ 10% случаев установки катетера Сван-Ганца. Помимо обычных осложнений, встречающихся при постановке центрального венозного катетера, катетеризация легочной артерии может приводить к развитию аритмий, блокаде и разрывам правых отделов сердца или легочной артерии, тромбоэмболии, инфаркту легкого, повреждению клапанов сердца и эндокардиту [12, 13].

Заключение

В настоящее время не существует идеальной системы, но каждый из перечисленных выше мониторов может помочь практическому врачу при сомнениях, возникающих в отношении тактики ведения пациента, находящегося в критическом состоянии. Полученная информация должна быть интерпретирована с учетом возможных ограничений используемой методики и частной ситуации с пациентом. Только при таком условии она может быть безопасно использована для контроля и модификации интенсивной терапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. The Lost Art of Healing. Boston, MA: Houghton Mifflin, 1996. New York City: Ballantine Books (paperback), Bernard Lown, 1999.
2. Zègre-Hemsey JK, Garvey JL, Carey MG. Cardiac Monitoring in the Emergency Department. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016 Sep;28 (3): 331–45.
3. Schröder T. Hemodynamic monitoring — Basic monitoring. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2016 Oct;51 (10): 610–615.
4. Langton JA, Hutton A. Respiratory gas analysis. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2009; 9 (1): 19–23.
5. Carey MG. Acute Coronary Syndrome and ST Segment Monitoring. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016 Sep;28 (3): 347–55.
6. Engelmann L, Kunig S, Kunig H. Blood pressure monitoring — Status quo and future: A contribution to the personalized medicine. *Med. Klin. Intensivmed Notfmed.* 2016 Oct;111 (7): 610–18.
7. Bauchmuller K, Faulds M. Care of the critically ill patient. *Surgery.* 2015 apr;33 (4): 165–71.
8. Monnet X, Cipriani F, Camous L et al. The passive leg raising test to guide fluid removal in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec;6 (1): 46.
9. Brown Z, Gupta B. Electrical signals and their measurement. *Update in Anaesthesia 2008* (Базовый курс анестезиолога 2013; 24 (2): <http://arsgmu.ru>).
10. Vincent JL. Improved survival in critically ill patients: are large RCTs more useful than personalized medicine? *No. Intensive Care Med.* 2016 Nov;42 (11): 1778–80.
11. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013 Apr;110 (4): 510–7.
12. Davey R, Raina A. Hemodynamic monitoring in heart failure and pulmonary hypertension: From analog tracings to the digital age. *World J Transplant.* 2016 Sep 24;6 (3): 542–7.
13. Cooper AS. Pulmonary Artery Catheters for Adult Patients in Intensive Care. *Crit Care Nurse.* 2016 Apr;36 (2): 80–2.



Острый вторичный миоперикардит, ассоциированный с *Campylobacter Jejuni*

**Rokas Serpytis*, Linas Svetikas, Emilija Navickaite, Aurelija Navickaite, Ligita Jancioriene,
Birutė Petrauskiene, Pranas Serpytis, Aleksandras Laucevicius**

Вильнюсская университетская больница: Сантаришская клиника, Вильнюс, Литва;
Инфекционная и туберкулезная больница, Вильнюс, Литва

Авторы:

Rokas Serpytis, Центр кардиологии и ангиологии, Вильнюсская университетская больница:
Сантаришская клиника, Вильнюс, Литва;

Linas Svetikas, Инфекционная и туберкулезная больница, Вильнюс, Литва;

Emilija Navickaite, Вильнюсская университетская больница: Сантаришская клиника, Вильнюс,
Литва;

Aurelija Navickaite, Центр кардиологии и ангиологии, Вильнюсская университетская больница:
Сантаришская клиника, Вильнюс, Литва;

Ligita Jancioriene, профессор, Инфекционная и туберкулезная больница, Вильнюс, Литва;

Birutė Petrauskiene, профессор, Вильнюсская университетская больница: Сантаришская клиника,
Вильнюс, Литва;

Pranas Serpytis, профессор, Центр неотложной медицинской помощи, Вильнюсская универси-
тетская больница: Сантаришская клиника, Вильнюс, Литва;

Aleksandras Laucevicius, профессор, Клиника сердечно-сосудистых заболеваний, Вильнюсская
университетская больница: Сантаришская клиника, Вильнюс, Литва.

Резюме

*Мио (пери) кардит — это редкое заболевание, способное имитировать острый коронарный синдром. Инфекционный миокардит часто развивается вследствие вирусной инфекции, в то время как бактериальная этиология достаточно редка. Зарегистрированы всего несколько случаев развития миокардита, ассоциированного с *Campylobacter jejuni*. Описан клинический случай: молодой мужчина, у которого на фоне полного здоровья развился миоперикардит через небольшой промежуток времени после инфекционного гастроэнтерита, вызванного *Campylobacter jejuni*. По нашим данным это первый опубликованный случай миоперикардита, вызванного *Campylobacter jejuni* в Литве.*

Ключевые слова

Campylobacter, энтероколит, миокардит.

Acute Myopericarditis secondary to campylobacter jejuni enterocolitis

Rokas Serpytis, Linas Svetikas, Emilija Navickaite, Aurelija Navickaite, Ligita Jancioriene, Birutė Petrauskiene, Pranas Serpytis, Aleksandras Laucevicius

Authors:

Rokas Serpytis, MD, Cardiologist at Cardiology and Angiology Centre, Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania

Linas Svetikas, MD, Infectious diseases physician at Infectious diseases and tuberculosis Hospital, Vilnius Lithuania

Emilija Navickaite, MD, Internal medicine doctor at Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania;

Aurelija Navickaite, MD, Cardiologist at Cardiology and Angiology Centre, Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania

Ligita Jancioriene, MD, PhD, Associated professor, Infectious diseases physician at Infectious diseases and tuberculosis Hospital, Vilnius Lithuania

Birutė Petrauskiene, MD, PhD, Associated professor, Cardiologist at Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania;

Pranas Serpytis, MD, PhD, Professor, Head of Emergency Medicine Centre, Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania;

Aleksandras Laucevicius, MD, PhD, Professor, Head of Heart and Vascular Clinic, Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania;

Summary

Myo (peri) carditis is a rare condition that can mimic an acute coronary syndrome. Infective myocarditis is most commonly due to viral infections while bacterial etiology is extremely rare. There are only a few case reports of Campylobacter jejuni associated myocarditis. We present a case of previously healthy young adult male who developed myopericarditis shortly after infectious gastroenteritis caused by Campylobacter jejuni. To our knowledge this is the first reported case of Campylobacter jejuni myopericarditis in Lithuania.

Key words

Campylobacter, enterocolitis, myocarditis.

Список сокращений

АД — артериальное давление

МРТ — магнитно-резонансная терапия

ОКС — острый коронарный синдром

СК-МВ — креатинкиназа-МВ

СРБ — С-реактивный белок

ЭКГ — электрокардиограмма

Campylobacter jejuni — C.jejuni

Введение

Мио (пери) кардит — это редкое заболевание, которое может имитировать острый коронарный синдром (ОКС). Чаще всего причиной инфекционного миокардита становятся вирусные инфекции, в то время как бактериальная этиология довольно редка [1]. Campylobacter jejuni (C.jejuni) — это самая распространенная причина энтероколита в развитых странах [2]. Зарегистрировано всего несколько случаев миокардита, ассоциированного с Campylobacter jejuni [3, 4]. Как правило, пациенты с мио (пери) кардитом, ассоциированным с C.jejuni, это молодые и здоровые мужчины. В большинстве случаев заболевание заканчивается без последствий [5]. Представляем случай развития миопери-

кардита у 23-летнего до этого полностью здорового мужчины в коротком периоде после гастроэнтерита, вызванного C.jejuni. Его состояние улучшилось за несколько дней при лечении аспирином и антибиотиком.

История болезни

23-летний мужчина с итальянским гражданством, находящийся в Литве на обучении, обратился в отделение неотложной помощи инфекционной и туберкулезной клинической больницы 1 декабря 2013 г с жалобами на высокую температуру (38,5°C) в течение 4-х сут., боли в животе и профузную водянистую диарею (больше 10 раз в сут.). В последнее время никуда не выезжал, контактов с больны-

ми людьми не было. По данным осмотра пациент был со стабильной гемодинамикой и признаками умеренной дегидратации. После внутривенной инфузии жидкости пациент был выписан домой с назначением принимать по 500 мг ципрофлоксацина два раза в сут. 5 декабря *S.jejuni* была обнаружена в посевах копрокультуры. На данный момент у пациента не было температуры, он отмечал наличие примеси крови в стуле. Был назначен азитромицин по 500 мг/сут. в течение 3-х сут. На следующий день (6 декабря) у пациента поднялась температура (38,5 °С), появилась боль в груди, стало трудно дышать. После обследования в отделении неотложной помощи инфекционной больницы, пациент был перенаправлен в отделение неотложной помощи Сантаришской клиники (одной из университетских больниц Вильнюсского государственного университета). Пациент описывал боль в груди как давление на левую половину грудной клетки без иррадиации, увеличивающуюся при смене позы и во время глубокого дыхания, наименее интенсивной боль была в вертикальном положении.

При поступлении температура была 39,1 °С, пациент был гемодинамически стабилен: артериальное давление (АД) 116/86 мм рт. ст., пульс 96 уд./мин. При пальпации грудная клетка и живот были безболезненны, кишечная перистальтика выслушивалась.

По данным лабораторных анализов было выявлено, что у пациента высокий уровень тропонина I (0,993 мкг/л, при норме <0,03 мкг/л), повышение уровня лейкоцитов — $10,56 \times 10^9/\text{л}$, при норме $<9 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивного белка (СРБ) — 18,3 мг/л, при норме <5 мг/л и прокальцитонина — 0,15 мкг/л, при норме <0,05 мкг/л. Содержание калия в плазме также было изменено — 3,7 ммоль/л, при норме >3,8 ммоль/л. Креатинкиназа-МВ (СК-МВ) была в норме — 2,95 мкг/л, при норме <5,2 мкг/л. Скорость оседания эритроцитов, уровень гемоглобина и количество тромбоцитов были в норме.

По данным электрокардиографии (ЭКГ): ритм синусовый, подъем сегмента ST в отведениях: I, II, V4-V6 (рис. 1). С помощью эхокардиографии функция миокарда была оценена как нормальная.

Учитывая предшествующую диарею, боль в груди, лихорадку, повышение уровня тропонина (0,993 мкг/л), СРБ (18,3 мг/л), прокальцитонина (0,15 мкг/л), изменения на ЭКГ пациенту был поставлен диагноз: Острый вторичный миоперикардит, ассоциированный с *Campylobacter jejuni*, после чего пациент был переведен в кардиологическое отделение.

Лечение пациента было начато с одномоментного приема 100 мг аспирина и амоксициллина с клавулановой кислотой по схеме 1,2 г 3 раза в сут. внутривенно. Однако, несмотря на проводимый курс, СРБ увеличился с 18,3 до 107 мг/л, тропонин с 0,993

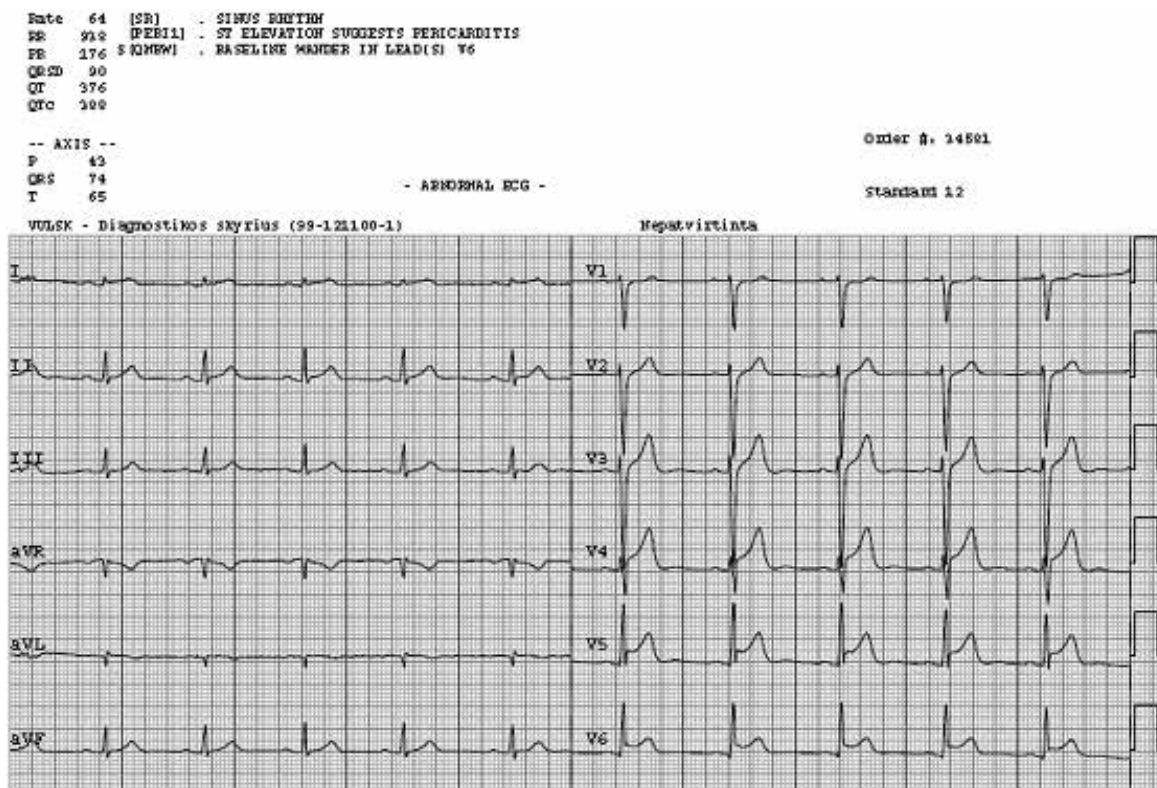


Рис. 1. Подъем сегмента ST в отведениях: I, II, V4-V6.

до 11,005 мкг/л, СК-МВ с 2,95 до 33,78 мг/л. На третьи сут. госпитализации пациенту был назначен гентамицин по 80 мг 3 раза в сут. внутривенно и кларитромицин 500 мг 2 раза в сут. внутривенно.

Посевы мочи и крови были отрицательные.

При проведении колоноскопии было выявлено набухание и отек слизистой стенки кишки. По данным биопсии — признаки активного воспаления (колита), предположительно бактериальной этиологии.

На фоне 2-го курса антибактериальной терапии состояние пациента улучшилось: температура снизилась до нормальных значений, лабораторные маркеры воспаления пришли в норму. Пациент был выписан на 7 сут.

Обсуждение

Миокардит — это воспалительное заболевание сердечной мышцы. Точная распространенность миокардита неизвестна, хотя последствия воспалительных изменений миокарда находят в 5% аутопсий [6]. Наиболее часто инфекционный миокардит вызывается вирусами: Коксаки А и В, ЕСНО-вирусами, аденовирусами. Бактериальная этиология миокардита — это редкость. Тем не менее, с миокардитом могут быть ассоциированы стрептококки, стафилококки, пневмококки, нейссерии, легионелла, коксиелла, туберкулезная микобактерия [7]. Кишечная патогенная флора как возбудитель воспаления миокарда встречается еще реже, обычно это представители шигелл или сальмонелл. В настоящее время в литературе описано всего несколько случаев миокардита, ассоциированного с *C.jejuni*, преимущественно поражающего молодых мужчин [5, 8–13]. Миокардит может прогрессировать в хроническую кардиомиопатию, которая является лидирующей причиной смертности у взрослых до 40 лет [14].

По данным эпидемиологических исследований *Campylobacter* вызывает диарею у взрослых в 2–7 раз чаще, чем представители сальмонелл, шигелл или *Escherichia coli* O157:H7. Внекишечные проявления *Campylobacter*-инфекции встречаются довольно редко, и включают в себя: менингит, эндокардит, септический артрит, остеомиелит и сепсис новорожденных [15]. Наиболее частое постинфекционное осложнение — это синдром Гийена-Барре. Пациенты с лейкоцитарными антигенами HLA-27 более склонны к развитию реактивного артрита, спустя несколько недель после кампилобактерной инфекции. Другие постинфекционные

осложнения редки, это может быть увеит, гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, энцефалопатия и миокардит. Механизм поражения мио (пери) карда *Campylobacter* неясен. Это может быть: непосредственная бактериальная инвазия в сердечную ткань, повреждение бактериальными токсинами или циркулирующими иммунными комплексами, атака цитотоксических Т-лимфоцитов. Прямое поражение миокарда *Campylobacter* характерно для плодов, возбудитель в этих случаях почти всегда выделялся из крови. Однако в случаях с *C.jejuni*, микроорганизм был выявлен всего в одном случае. Данные ПЦР-анализа, полученные в одном случае летального исхода от *C.jejuni*-ассоциированного миокардита в США, были отрицательными, что не исключает теорию повреждения миокарда бактериальными токсинами [10]. Хотя *C.jejuni* имеет большой набор различных экзотоксинов с цитотоксическим, гемолитическим и гепатотоксическим эффектами, сведений об их кардиотоксичности нет [16]. Было описано несколько случаев сердечно-сосудистых осложнений и реактивного артрита, развивавшихся одновременно, спустя большой промежуток времени, чем у данного пациента, после энтероколита, что может быть аргументом в пользу теории повреждения миокарда иммунным ответом.

Диагноз «мио (пери) кардит», как правило, ставится по данным клинического обследования. Особенности клинической картины, наблюдаемые у данного пациента, не раз описывались в литературе. В первую очередь это повышение уровня маркеров повреждения миокарда и белков острой фазы. Оценка уровня тропонина I имеет высокую специфичность (89%), но ограниченную чувствительность (39%) при определении наличия миокардита (увеличивается у меньшей части пациентов с миокардитом), что в сочетании с кратковременным подъемом сегмента ST на ЭКГ или инверсий зубца T приводит к необходимости проведения дифференциального диагноза с другими патологиями сердца. Ферменты миокарда изначально повышаются, но снижаются сразу же после начала лечения, хотя эффективность антибактериальной терапии не доказана [17, 18]. ЭКГ в 12-ти отведениях может имитировать изменения при ОКС, тахикардии или брадикардии. Поэтому пациентам с болью в груди, изменениями на ЭКГ, повышенным уровнем маркеров повреждения миокарда необходимо проведение диагностической коронарографии для исключения обструкции коронарных артерий.

Таким образом, четкой связи между клиническими, лабораторными и данными ЭКГ при миокардите не наблюдается, и нет точного диагностического критерия, который можно было бы использовать в повседневной практике.

Золотым стандартом диагностики миокардита является эндомикардиальная биопсия (ЕМВ). Метод способен подтвердить наличие инфильтрации миокарда воспалительными клетками с наличием или отсутствием очагов некроза. Тем не менее, эти критерии ненадежны из-за возможной ошибки выбора места биопсии и, как следствие ложно-отрицательного результата. Поэтому необходимо проведение специфической обработки образца иммунопероксидазными красителями на поверхностные антигены такие, как анти-CD3, анти-CD4, анти-CD20, анти-CD68 и антитела к антигенам лейкоцита человека. Однако из-за отсутствия чувствительности и инвазивного характера манипуляции ЕМВ обычно не используется [19, 20].

Неинвазивные методы — это первая линия диагностики миокардита. Недавние исследования показали, что магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолиниевым контрастом обеспечивает точность диагностики — 78% [21]. Гадолиний накапливается в местах с воспалительным процессом, поэтому на Т2-взвешенных изображениях хорошо визуализируются участки с лимфоцитарной инфильтрацией и миоцитоллизом [8]. МРТ сердца более чувствительный метод, чем эхокардиография [22].

Клиническая эффективность антимикробной терапии при *C.jejuni*-ассоциированном мио (пери)кардите не доказана. Лечение миокардита, как правило, симптоматическое. Лечение пациентов с острой сердечной недостаточностью обязательно должно начинаться с диуретиков и препаратов ангиотензин-превращающего фермента, после стабилизации пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка назначаются бета-блокаторы [23]. Аспирин может быть рекомендован в случае, если есть подозрение на сопутствующий перикардит, хотя на животных показано, что другие нестероидные противовоспалительные препараты, например, ибупрофен и индометацин ухудшают течение миокардита [7].

Заключение

В заключение стоит повторить, что, несмотря на редкую встречаемость *C.jejuni*-ассоциированного миоперикардита, надо помнить, что данное заболевание стоит подозревать в случае появления болей

в груди, спустя короткое время от эпизодов диареи и лихорадки. В основном поражаются молодые пациенты мужского пола, прогноз, как правило, благоприятный. При диагностике: ферменты миокарда изначально повышены, но быстро нормализуются. Подъемы сегмента ST и инверсия зубцов T возможны, но также исчезают в кратчайшие сроки. МРТ с гадолиниевым контрастом может быть более чувствительным и информативным методом, чем эхокардиография, т.к. способна показывать усиление контрастирования в местах воспаления в первые дни заболевания. *C.jejuni* может идентифицироваться в стуле при использовании особых питательных сред, убедительных доказательств эффективности антимикробной терапии нет.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000; 343 (19): 1388–98.
2. Allos BM. *Campylobacter jejuni* Infections: update on emerging issues and trends. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 (8): 1201–6.
3. Rafi A, Matz J. An unusual case of *Campylobacter jejuni* pericarditis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Oct 2002;89 (4): 362–7.
4. Nowakowski MLD, Freeman SR. Pericarditis associated with *Campylobacter jejuni* enterocolitis. *Hosp Physician Jan.* 2002;39–42.
5. Turley AJ, Crilly JG, Hall JA. Acute myocarditis secondary to *Campylobacter jejuni* enterocolitis. *Resuscitation.* 2008; 79 (1): 165–7.
6. Burlo P, Di Giola V, Passarino G, et al. Adult myocarditis in a general hospital: observations on 605 autopsies. *Pathologica.* 1995; 87 (6): 646–9.
7. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: the task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25: 587–610.
8. Panikath R, Costilla V, Hoang P. Chest pain and diarrhea: a case of *Campylobacter jejuni*-associated myocarditis. *J Emerg Med.* 2013; 46 (2): 180–3.
9. Alzand BSN, Ilhan M, Heesen WF, et al. *Campylobacter jejuni*: enterocolitis and myopericarditis. *Int J Cardiol.* 2010; 144 (1): e14–6.
10. Pena LA, Fishbein MC. Fatal myocarditis related to *Campylobacter jejuni* infection: a case report. *Cardiovasc Pathol.* 2007. 16 (2): p. 119–21.
11. Mera V, Lopez T, Serralta J. Take traveller's diarrhoea to heart. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5 (3): 202–3.

12. Fica A, Seelmann D, Porte L, et al. A case of myopericarditis associated to *Campylobacter jejuni* infection in the southern hemisphere. *Braz J Infect Dis*. 2012; 16 (3): 294–6.
13. Cunningham C, Lee CH. Myocarditis related to *Campylobacter jejuni* infection: a case report. *BMC Infect Dis*. 2003; 3: 16.
14. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68 (13): 1388–92.
15. Allos BM. *Campylobacter jejuni* Infections: Update on Emerging Issues and Trends. *Clin Infect Dis*, 2001 (32): 1201–6.
16. Wassenaar TM. Toxin production by *Campylobacter* spp. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10 (3): 466–76.
17. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest*. 2004. 125 (5): 1877–84.
18. Smith, SC, Ladenson JH, Mason JW, et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*. 1997; 95 (1): 163–8.
19. Herskowitz A, Ahmed-Ansari A, Neumann DA, et al. Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a nonhistologic marker of myocarditis. *JACC*. 1990;15:624–32.
20. Maisch B, Portig I, Ristic A, et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus: a status report. *Herz*. 2000;25:200–9.
21. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2012;98:835–40.
22. Yelgec NS, Dymarkowski S, Ganame J, et al. Value of MRI in patients with a clinical suspicion of acute myocarditis. *Eur Radiol*. 2007; 17 (9): 2211–7.
23. Magnani JW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006 (113): 876–90.



Отчет по итогам VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа

25–26 октября 2016 года в городе Грозный состоялась VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа. Мероприятие было организовано при содействии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Представительства Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО), Администрации Главы и Правительства Чеченской Республики, Министерства здравоохранения Чеченской Республики, Чеченского государственного университета, Российского кардиологического общества и Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».

На церемонии открытия министр здравоохранения Чеченской Республики Эльхан Сулейманов выступил с приветствием участников, и отметил, что участие в профессиональных конференциях подобного масштаба является хорошей возможностью повысить уровень знаний для врачей первичного звена и организаторов здравоохранения. Министр выразил глубокую благодарность ведущим ученым, коллегам и всем гостям из других регионов за активное участие в работе конференции. На пленарном заседании выступили главные кардиолог и кардиохирург СКФО с годовым отчетом по организации кардиологической службы и оказанию специализированной помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

В конференции приняли участие более 700 врачей и делегатов из республик СКФО и различных городов 5 Федеральных округов РФ.

Научная программа включала более 120 докладов и лекций ведущих экспертов из 26 городов РФ и стран СНГ. Конференцию проводили параллельно в четырех залах Чеченского государственного

университета. Тематика конференции включала вопросы профилактики, распространенности, медикаментозного и хирургического лечения, реабилитации при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях, коморбидности в клинической практике и вопросы организации здравоохранения. Проводился мастер класс по функциональной диагностике и эхокардиографии. Организация диспансеризации оказалась одной из актуальных и дискуссионных тем конференции. Были представлены основные аспекты новых европейских рекомендаций и результаты международных клинических исследований в области кардиологии.

Большой интерес вызвали лекции ведущих экспертов: почетного президента Российского кардиологического общества, президента фонда «Кардиопрогресс», академика РАН Рафаэля Гегамовича Оганова, профессора Ж.Д. Кобалавы, профессора Ф.Т. Агеева, главного врача Астраханского федерального сердечно-сосудистого центра Дмитрия Тарасова, профессора М.Н. Мамедова и др. Впервые в научной программе конференции принимали участие эксперты из различных регионов России — Урала, Сибири, городов — Саратова, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, а также из Казахстана. Наряду с этим, около 60% докладов были представлены специалистами из различных регионов Северного Кавказа, включая Чеченскую Республику. Отрадно, что 8 ведущих кардиологических институтов, центров и вузов организовали собственные симпозиумы по различным направлениям кардиологии и терапии. Новым в научной программе этого года было проведение 4 симпозиумов по интервенционной кардиологии и кардиохирургии с участием специалистов из различных

республик СКФО и федеральных центров РФ. В научную программу были включены 2 симпозиума молодых ученых с участием 10 докладчиков. Все доклады сопровождались дискуссиями.

К конференции опубликован сборник научных трудов (300 тезисов из 60 городов России и стран СНГ), являющийся приложением октябрьского номера журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

В рамках конференции также была организована выставка производителей лекарственных препаратов и медицинской техники. В ней принимали участие 9 компаний. Делегаты получали медицинскую литературу, информационные буклеты и диски с международными клиническими рекомендациями.

Департамент культуры города Грозный подготовил концертную программу с участием мастеров искусства Чеченской Республики. Участие и регистрация делегатов, кофе брейки и торжественный фуршет осуществлялись бесплатно.

По итогам работы конференции делегаты получили свидетельства об обучении в рамках реализации новой модели непрерывного медицинского образования с 12 кредитными часами.

Были вручены дипломы и подарки 5 врачам за вклад в развитие кардиологической службы. В первый день конференции министр здравоохранения Чеченской Республики, пригласив 15 ведущих экспертов из Северного Кавказа, других регионов России и Казахстана в Минздрав, выразил слова благодарности от Главы Республики за оказание содействия в образовании врачей Чеченской

Республики и соседних регионов. Была организована пресс-конференция с участием ведущих профессоров. Позже Глава Чеченской Республики Рамзан Кадыров принял 5 выдающихся российских ученых и президента ассоциации терапевтов Казахстана. Ученые выразили готовность к помощи в подготовке специалистов для здравоохранения Чеченской Республики.

Конференция широко освещалась в федеральных и региональных СМИ. В частности, ЧГТРК Грозный подготовила специальный новостной блок, несколько репортажей и интервью, освещающие работу конференции. Информация о конференции была опубликована в новостных блоках ТАСС, «Вести Кавказа», «Рамблер новости», Информационном агентстве «Грозный информ», а также в профильных СМИ и на официальных сайтах Минздравов СКФО. Информационную поддержку в подготовке и проведении конференции оказали ведущие журналы России: «Кардиология», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» и «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний».

Следующая VII Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием состоится в конце октября 2017 года в двух городах Дагестана — в Махачкале и Дербенте. Подробная информация, фото- и видеоматериалы о мероприятии представлены на официальном сайте Фонда «Кардиопрогресс»: www.cardioprogress.ru.



Инструкция для авторов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Требования при подаче статей для публикации

Требования при подаче статей для публикации в «Международном журнале сердца и сосудистых заболеваний» основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE); они доступны для ознакомления на веб-сайте www.ICMJE.org.

Эти требования определяют основу отношений между редакторами «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний», далее называемые «Редакция», и автором (ами), который (е) представляет (ют) рукописи к публикации, далее называемый (ые) «Автор (ы)».

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, отчеты о конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также описания клинических случаев. Журнал издается 4 раза в год (каждые 3 месяца).

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатные для читателей и организаций. Пользователи могут читать, скачивать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Такая политика

соответствует принципам Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (*Budapest Open Access Initiative; BOAI*).

1. Правила подачи/издательская политика

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по e-mail: submissions.ihvdj@gmail.com. Номер телефона редакции: +7 (965) 236-16-00.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, поручает (ют) Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т. ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

1.4. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в т.ч. на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора (ов)

в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор(ы) передает(ют) Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор(ы) гарантирует(ют) наличие у него/нее (них) исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения этой гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется (ются) урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение авторских гарантий.

1.8. За Автором(ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в т. ч. научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов с ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись будет опубликована.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому Автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автор(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.

1.12. Редакция направляет материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: Автор(ы) не знает(ют), кто рецензент, а рецензент не знает, кто Автор(ы), включая место его/ее (их) работы или учреждения, откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента направляются автору (ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автор(ов) на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вно-

сить правки в рукопись или отказать в публикации. Цель научного редактирования, сокращения и исправления рукописи, изменения дизайна графиков, рисунков и таблиц — приведение материала в соответствие со стандартами журнала.

1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» www.cardioproggress.ru, в разделе «Для авторов».

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, рецензированию, редактированию и публикации рукописей. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ

2.1. Желательно соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (*Consolidated Standards of Reporting Trials — CONSORT*), разработанным группой ученых и редакторов. Со всей необходимой информацией можно ознакомиться на веб-сайте CONSORT: www.consort-statement.org

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двойным межстрочным интервалом; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) — 6 страниц; обзоров и лекций — 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом: (1) титульный лист; (2) структурированное резюме и ключевые слова; (3) если возможно – перечень сокращений; (4) текст; (5) благодарности (если применимо); (6) список литературы; (7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; (8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии – на отдельных страницах в по-

рядке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации. В ответственность Автора (ов) входит определить необходимость разрешения для копирования материала, а также получение соответствующего разрешения.

2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

3. Публикация результатов неконтролируемых исследований

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, посвященные неконтролируемым исследованиям, будут приниматься к печати в рубрике «Практический опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение; раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

4. Этические аспекты

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Автор (ы) должен (ы) предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы, и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или

родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в Редакцию.

4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики» (Good Laboratory Practice), утвержденным «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», и принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

5. Авторство

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов, 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

6. Конфликт интересов / финансирование

6.1. Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в т. ч. корпоративные).

7. Содержание рукописи

7.1. Титульный лист

7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.

7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.

7.1.3. Сведения об авторах, включая их имена полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в т. ч. корпоративные).

7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

7.2. Резюме

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов или словосочетаний.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

7.3. Список выбранных сокращений и их определения

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например,

АКШ – аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе (по возможности) и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

7.4. Текст

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждые ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.4.6. Каждые рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

7.5. Статистика

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

7.6. Благодарности

7.6.1. Раздел «Благодарности» или «Приложение» должен содержать не более 100 слов.

7.7. Ссылки

7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках – (тезисы).

7.7.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в Перечень журналов, рекомендуемых ВАК.

7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация источников, представленные на других языках с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы источников ответственность несут авторы.

7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

Периодические издания

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications

for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285 (18): 2370-5.

Источники на других языках с транслитерацией:

Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;24:65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2002;24:65-86).

Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска ставится точка и пробел, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники литературы часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.

Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать «et al.» или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.

Главы в книге

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255-309.

Источники на других языках с транслитерацией:

Belenkov YuN. Cardiomyopathies. In.: Chazov EI, Belenkov YuN, eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431-452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431-452).

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:» или «In:», потом редакторов (титовых авторов) книги, ее название, номер

издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.

Книга

Источники на других языках с транслитерацией:

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

Веб-сайты

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

7.8. Графики, схемы, рисунки

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

7.8.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

7.9. Таблицы

7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводят пояснительные примечания ниже таблицы.

7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, †† и т. д.

7.9.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно* указание на письменное разрешение от издателя.



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioproggress.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия