

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №2

2017



ОБЗОРЫ

*УДК 616.12-005.4***ОСНОВНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ****© Молоткова С.А., Козырев О.А., Молотков А.О., Хохлова Ю.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме: дисфункция миокарда у пациентов с коронарной болезнью сердца не всегда обусловлена его некрозом или рубцовым поражением. Другой причиной развития зон асинергии служит ишемия миокарда. Такие участки миокарда содержат кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют минимальное потребление кислорода и основные компоненты клеточного метаболизма, то есть они «живы» и при этом как бы находятся в резерве. В обзоре рассмотрены основные механизмы адаптации миокарда к ишемии в зависимости от её длительности. Подробно рассмотрены метаболические изменения сердечной мышцы на фоне разных вариантов ишемического и постишемического воздействия. Особое внимание уделено клинической значимости основных ишемических синдромов, их диагностике. Представлены современные взгляды на пути медикаментозной коррекции возникающих в миокарде метаболических нарушений, особенно актуальные для пациентов, которым не могут быть выполнены процедуры хирургической реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование, баллонная коронарная ангиопластика).

Ключевые слова: ишемия миокарда, гибернация миокарда, ишемическое прекондиционирование

MAIN ISCHEMIC SYNDROME: CURRENT STATE OF THE PROBLEM**Molotkova S.A., Kozyrev O.A., Molotkov A.O., Khokhlova U.A.***Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Summary: dysfunction of the myocardium in patients with coronary heart disease is not always due to its necrosis or scar lesions. Another cause of asynergia zones development is myocardial ischemia. Such areas include myocardial cardiomyocytes, which are not actively reduced, but maintain a minimum oxygen consumption and the main components of cell metabolism, if they are "alive" and thus, as if they were in reserve. In the review we considered the basic mechanisms of myocardial adaptation to ischemia depending on its duration. Metabolic changes in the myocardium on the background of the different variants of ischemic and post-ischemic effects are discussed in detail. Particular attention is paid to the clinical significance of basic ischemic syndromes and their diagnosis. Presents modern views on medical correction of metabolic disorders occurring in the myocardium are given that is particularly relevant for patients who can not undergo surgical revascularization procedures (aortic coronary bypass surgery, balloon coronary angioplasty).

Key words: myocardial ischemia; myocardial hibernation; ischemic preconditioning

Введение

Традиционное понимание ишемии миокарда как комплекса адаптивных и патологических изменений, возникающих при неадекватном кровоснабжении мышцы сердца в ответ на чрезмерную нагрузку, совсем недавно сводилось к классическим состояниям, таким как стенокардия покоя и напряжения, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, безболевая ишемия миокарда, которые с позиций сегодняшнего понимания патологических процессов при ишемической атаке не могут объяснить ряд состояний, с которыми сталкиваются в клинической практике терапевты, кардиологи и, в особенности, кардиохирурги [6, 8, 10, 25, 33].

Жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии, которую можно разделить на два этапа в зависимости от длительности ишемической «атаки»: кратковременную защитную реакцию и фазу «выживания». На этапе кратковременного периода адаптации происходит переход на анаэробный гликолиз, истощаются запасы макроэргических

фосфатов в миокарде, что сопровождается в первую очередь нарушением диастолической фазы расслабления кардиомиоцита и, как следствие, снижением сократительной функции миокарда в области ишемии [21, 22, 24].

Как известно, выработка энергии в кардиомиоцитах осуществляется двумя основными путями: за счет окисления глюкозы и жирных кислот. В физиологических условиях основное количество АТФ (60-80%), необходимое для мышечного сокращения, вырабатывается при окислении жирных кислот, меньшее (30%) – при окислении глюкозы и 10% – при окислении лактата [30]. Различно и количество кислорода, необходимое для этого окисления. Наиболее выгодным путем выработки АТФ является аэробный гликолиз, окисление же жирных кислот требует больших затрат кислорода для производства равного количества АТФ по сравнению с окислением глюкозы. В здоровом сердце уровень АТФ остается относительно постоянным. При дефиците доставки кислорода, например, в случае стеноза коронарных артерий, происходит переключение метаболизма клетки от энергетически невыгодного окисления жирных кислот к более рентабельному окислению глюкозы с дальнейшим переключением с аэробного на анаэробный гликолиз. Это сопровождается истощением запасов АТФ в клетке, увеличением выработки лактата, развитием внутриклеточного ацидоза и накоплением большого количества недоокисленных активных форм жирных кислот (ацилкарнитина и ацил-КоА) в митохондриях. Эти метаболиты блокируют транспорт АТФ от места его синтеза в митохондриях к месту потребления и оказывают разрушительное действие на мембраны митохондрий [30, 32, 33, 41].

Фаза выживания – это этап самосохранения миокарда в условиях длительной ишемии. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация, оглушенность, преколондирование, преколондирование – второе окно защиты [1, 2, 10].

История вопроса

Впервые термин «оглушенность» ввели G.R. Heidricx с соавт. (1975); понятие «гибернация» в 1985 г. описал S.H. Rahimatoola; «преколондирование» С.Е. Murry и соавт. предложили в 1986 г., а «преколондирование – второе окно» – одновременно M.S. Marber с сотрудниками и Т. Kuzuua с соавт. в 1993 г. [26, 32, 33, 34].

Почему появилась необходимость внедрения в практику этих новых терминов? Л.Н. Оrie подчеркивает, что у больного ИБС нередко картина заболевания характеризуется 9-10 клиническими синдромами. Учитывая многообразие проявления ишемического синдрома, непредсказуемость развития и функционирования коллатерального кровообращения в миокарде, предполагается невозможность существования даже 2 одинаковых больных, у которых патофизиология и клиническое течение заболевания были бы абсолютно одинаковы. Ведь даже у одного и того же больного могут сочетаться и играть разную роль «новые ишемические синдромы» [35, 36].

Понятие о новых ишемических синдромах, их клиническое значение

Оглушенность (stunning) – постишемическая дисфункция миокарда в виде нарушения процессов расслабления-сокращения. Клинически она выражается в угнетении насосной деятельности сердца несмотря на отсутствие необратимых повреждений и сохраняется в течение нескольких минут или дней после полного или почти полного восстановления коронарного кровотока. Отличительной особенностью оглушенности является то, что имеется несогласованность, при которой миокардиальный кровоток является нормальным, а сократительная функция снижена [19, 20].

Короткий период ишемии в течение 5 мин. (т.е. обычный ангинозный приступ) ведет к снижению сократимости левого желудочка на протяжении последующих трех часов, а в течение 15 мин. – на протяжении 6 и более часов [10]. Е. Braunwald и другие отмечают, что такая ситуация наблюдается в следующих случаях: 1) при некрозе миокарда в участках, к нему прилегающих; 2) после временного повышения потребности миокарда в кислороде в участках, кровоснабжаемых частично стенозированной артерией; 3) после эпизода субэндокардиальной ишемии во время чрезмерной физической нагрузки при наличии гипертрофии левого желудочка (без стенозирования сосудов сердца); 4) в случаях (в эксперименте) ишемии и реперфузии/гипоксии сердца с последующей реоксигенацией [17, 18].

При окклюзии коронарной артерии до 1 ч. восстановление насосной функции сердца происходит в течение 3-4 нед. – «хроническая оглушенность», или так называемое «тяжелое повреждение (maimed) миокарда».

При стэндинге (в отличие от гибернации) снижение кровотока, сопровождающееся падением сократимости мышцы сердца, носит транзиторный характер. Наиболее часто «оглушение» миокарда наблюдается при использовании тромболитика при остром инфаркте миокарда [7, 9, 12]. После периода внезапного прекращения кровоснабжения участка мышцы сердца и проведения эффективного тромболитика, несмотря на возобновление кровотока в полном объеме, сокращение данного сегмента (или всего сердца сразу) не восстанавливается до нормального уровня, а нормализуется на протяжении ряда последующих дней и недель.

Типичным клиническим проявлением оглушенности миокарда является ощущение «тяжелого, каменного сердца», в основе которого лежит нарушение диастолы левого желудочка – «неэффективная диастола». В настоящее время в формировании этого феномена главенствуют по крайней мере два фактора: 1) образование избыточного количества свободных кислородных радикалов после восстановления коронарного кровотока (реперфузии) с активацией перекисного окисления липидов; 2) неуправляемое входение Ca^{2+} и его избыточное накопление в кардиомиоците в результате повреждения сарколеммы перекисным окислением липидов после реперфузии [13, 14].

Ведущими в патогенезе «оглушенности» являются, по крайней мере, 3 фактора: образование избыточного количества АФК, постперфузионная кальциевая перегрузка кардиомиоцитов, снижение чувствительности миофибрилл к кальцию. В свою очередь кальциевая перегрузка миоплазмы может активировать кальпины – ферменты, вызывающие протеолиз миофибрилл. Необходимость ресинтеза новых миофиламентов является одним из факторов, определяющих длительность восстановления сократительной функции кардиомиоцитов [24, 27, 28].

Г.И. Сидоренко, суммируя результаты последних лет, отмечает, что выделяют также следующие варианты оглушения миокарда – предсердное, тахикардиомиопатию, микроваскулярную дисфункцию и «no-reflow» – синдром невозобновления кровотока. Предсердное оглушение возникает в период после кардиоверсии; тахикардиомиопатия – это состояние, сопровождающееся снижением функции левого желудочка вслед за восстановлением синусового ритма; микроваскулярная дисфункция – это микроваскулярная некомпетентность, медленная реканализация. Синдром «no-reflow» – это дисфункция микрососудов, сопутствующая оглушению и гибернации миокарда [8, 10].

«Гибернация миокарда», или «спящий миокард», означает снижение сократительной функции в ответ на снижение коронарного кровотока. Для гибернирующего (уснувшего) миокарда характерно хроническое снижение сократительной способности кардиомиоцитов при сохраненной их жизнеспособности. Это один из способов адаптации миокарда к ишемии путем изменения метаболизма, приводящего в соответствие регионарный кровоток и потребление кислорода [38, 39]. То есть это своеобразная защитная реакция «страдающего сердца» на неадекватное уменьшение коронарного кровотока к уровню потребления миокардом кислорода [6, 7, 10].

В 1990 г. V. Dilsizian с соавт. опубликовали результаты скintiграфического исследования сердца у пациентов с ИБС после стресс-нагрузки. Авторы, используя скintiграфическую технику с таллием, выявили от 31 до 49% жизнеспособной ткани в участках с необратимо сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка. То есть в местах сниженного локального кровотока сохраняется относительно нормальная метаболическая активность – миокард жизнеспособен, но он не может обеспечить нормальную региональную фракцию выброса. При этом имеются клинические симптомы проявления ишемии, но которые не заканчиваются развитием некроза миоцитов. В клинике подобные ситуации могут иметь место при стабильной и нестабильной стенокардии, безболевой ишемии миокарда, у пациентов с ХСН [24]. По данным E.V. Carlson с сотрудниками, опубликованным в 1989 г., у пациентов, перенесших эффективную коронароангиопластику, участки гибернации миокарда выявляются в 75% случаев среди больных с нестабильной стенокардией и в 28% наблюдений при стабильной стенокардии [22].

Минимизация обменных и энергетических процессов в мышце сердца с целью сохранения жизнеспособности миоцитов позволила некоторым исследователям назвать эту ситуацию либо «находчивым сердцем» (Smart Heart), либо «самосохраняющимся сердцем» (Self-preservation Heart), или «играющим сердцем» (Playing Heart). Итальянские исследователи подобное состояние сердечной мышцы определили как «миокардиальная летаргия» [16, 19, 20, 24].

Механизмы развития гибернации миокарда связывают со снижением синтеза сократительных белков в комбинации с изменением использования энергетического субстрата – глюкозы, что приводит к накоплению внутриклеточного гликогена. Принципиальным в сущности процесса гибернации является то, что угнетение сократительной функции происходит параллельно степени ишемии, т.е. ограниченное кровоснабжение сочетается с редуцированной утилизацией энергии. Это возможно при условии изменения метаболизма клетки и переключения его на иной вид

энергообразования. Таким образом, постепенно накапливающиеся метаболические изменения могут стать причиной дезорганизации структур сердечной мышцы [12, 14].

Преко́ндициони́рование (Preconditioning) – метаболическая адаптация к ишемии после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения коронарного кровотока, проявляющаяся повышенной устойчивостью мышцы сердца к последующей, более длительной ишемической атаке. Преко́ндициони́рование – это благоприятные изменения миокарда, вызываемые быстрыми адаптивными процессами во время кратковременного эпизода ишемической атаки на миокард с последующим быстрым восстановлением кровотока (реперфузия), которые защищают миокард от ишемических изменений до следующего эпизода ишемия/реперфузия [30, 32, 34, 38, 39].

Ишемическое преко́ндициони́рование представляет собой острую адаптацию сердца к ишемии и реперфузии, осуществляющуюся путем модуляции активности ферментов и эффективности метаболических путей.

Окклюзия ветви коронарной артерии сопровождается быстро развивающимися изменениями в миокарде, которые проявляются вскоре после прекращения коронарного кровотока. Сдвиг энергетического обмена от аэробного к анаэробному происходит через несколько секунд истощения кислорода, содержащегося в миокардиальной ткани в форме оксигемоглобина и оксимиоглобина. Одновременно с этим уменьшаются сокращения сердца, снижается мембранный потенциал клеток, и появляются характерные изменения ЭКГ. Поскольку энергетический запрос миоцитов превышает поступление энергии от анаэробного гликолиза, происходит истощение внутриклеточных фондов макроэргических фосфатов. Наиболее быстро катаболизируется основной резервный источник энергии – фосфокреатинин. В течение первых 30 с. ишемии его содержание снижается до 10% от исходного. Распад АТФ происходит медленнее, однако к окончанию обратимой ишемии может дефосфорилироваться до 75-80% АТФ, содержащегося в интактной ткани [33, 38, 39].

Быстрое восстановление артериального кровотока в обратимо поврежденном миокарде приводит к возобновлению аэробного обмена в ишемизированных миоцитах. При этом развивается реактивная гиперемия, которая достигает пика в течение первых 5 мин. реперфузии. Скорость кровотока в это время может увеличиваться в 4-6 раз. В течение последующих 10-20 мин. реперфузии артериальный кровоток возвращается к исходным значениям. Начало реперфузии характеризуется генерацией избытка свободных радикалов кислорода, максимум которой приходится на 4-7-ю мин. Этот процесс инициирует перекисное окисление липидов, которое в значительной степени нарушает ультраструктуру кардиомиоцитов. Связанное с этим набухание митохондрий и клеток легко обнаруживается с помощью электронной микроскопии [33, 36, 39].

Вызванные ишемией изменения ЭКГ исчезают после 1-2 мин. артериальной реперфузии и примерно в это же время содержание АТФ восстанавливается до 90% за счет рефосфорилирования АДФ и АМФ, накопленных в ткани в период ишемии. В это же время наблюдается быстрое увеличение фосфокреатина от ишемических значений до значений, превышающих нормальные в 1,5-2 раза. Одновременно увеличивается захват миокардиальными клетками глюкозы из интерстиция. Следствием этого является 4-6-кратное увеличение содержание глюкозы в миоцитах реперфузионного сердца [29, 36].

В 1986 г. в экспериментальных условиях на собаках С.Е. Murry с сотрудниками убедительно продемонстрировали, что повторные короткие эпизоды региональной ишемии миокарда адаптируют сердечную мышцу к следующим эпизодам ишемических атак, что документировано сохранностью внутриклеточного АТФ на достаточном уровне для функционирования кардиомиоцита с отсутствием некротического повреждения клеток [33, 34].

В других экспериментах было показано, что предварительные прерывистые 5-минутные эпизоды окклюзии коронарной артерии с последующими 5-минутными интервалами реперфузии (ишемия/реперфузия) приводят к уменьшению размеров ишемического некроза сердечной мышцы на 75% (по сравнению с контрольной группой собак, которым не проводился своеобразный 5-минутный тренинг – ишемия/реперфузия) в ответ на остановку кровообращения в течение 40 мин. Подобный кардиопротективный эффект кратковременных эпизодов ишемия/реперфузия был определен как «ишемическое преко́ндициони́рование». При этом было отмечено отсутствие развития феномена «реперфузионного синдрома». Позднее этот защитный феномен был идентифицирован R.A. Kloner и D. Yellon (1994 г.) в клинической практике [35, 36, 37, 38, 39].

Ранее считалось, что кардиопротективный эффект ишемического преко́ндициони́рования проявляется непосредственно после кратковременных эпизодов ишемия-реперфузия, а затем теряет свои защитные свойства через 1-2 ч. В 1994 г. D. Yellon в соавторстве с G.F. Baxter показали, что феномен «постишемического преко́ндициони́рования» может вновь развиваться через

12-24 ч. с длительностью до 72 ч., но в ослабленной форме [36]. Подобная, отдаленная фаза толерантности к ишемическому повреждению миокарда была определена авторами как «второе окно защиты» («Second Window Of Protection – SWOP»), в отличие от раннего «классического ишемического прекодиционирования» [32, 34, 35, 36].

Клинические проявления «классического ишемического прекодиционирования» – синдром «разминки» (Warm-up Phenomen) или «перехаживания» (Walk-Through-Angina), которые заключаются в постепенном уменьшении частоты и интенсивности ангинозных приступов в течение продолжающейся умеренной физической или бытовой нагрузке [31, 32]. В основе феномена «расхаживания» лежит быстрая адаптация миокарда к нагрузке на фоне снижения отношения – коронарный кровоток/потребление миокардом кислорода после второго эпизода ишемии. Г.И. Сидоренко отмечает, что данный синдром наблюдается почти у 10% больных стенокардией, причем сегмент ST на стандартной ЭКГ, приподнятый во время первого приступа, снижается до изолинии, несмотря на продолжающуюся нагрузку [8, 10]. Аналогичная картина отмечается в ряде случаев при проведении нагрузочного тестирования, когда на высоте нагрузки появляется стенокардитическая боль и/или смещение сегмента ST, а при ее продолжении они исчезают. Подобные ситуации позволили сформулировать такие понятия как «первично спрятанная ангина» (First Holeangina) или «стенокардия первой нагрузки» (First – Effort – Angina) [38, 39].

Возможно, что ишемическое прекодиционирование лежит в основе того, что у пациентов с прединфарктной стенокардией отмечается тенденция к более благоприятному прогнозу по сравнению с теми больными, у которых ИМ развился на фоне предшествующего полного благополучия.

Показано, что предшествующие развитию инфаркта миокарда приступы стенокардии (предынфарктная стенокардия) могут оказывать защитное действие на миокард (уменьшение зоны поражения), если они возникали в течение 24-48 ч. до развития ИМ [46]. Подобные наблюдения в клинической практике напоминают кардиопротективный эффект отдаленного ишемического прекодиционирования («второе окно защиты») в экспериментах на животных [34].

Имеются сведения, что в клинической практике предынфарктная стенокардия способна уменьшить феномен «no-reflow», защищая тем самым миокард от ишемии и реперфузии, вызванными микрососудистыми повреждениями в сердце. При этом уменьшается риск развития инфаркта миокарда или его размеров, улучшается восстановление насосной функции левого желудочка в случаях его повреждения, а также значительно снижается риск внутригоспитальной летальности [33, 34, 35].

Основная причина снижения гибели прекодиционированных миоцитов – уменьшение энергетического запроса, характерное для ишемически прекодиционированной ткани. Он проявляется снижением скорости катаболизма макроэргических фосфатов, уменьшением осмотической перегрузки и внутриклеточного ацидоза. Замедление развития этих патогенных факторов ишемии, каждый из которых неизбежно сопровождает гибель клеток, хорошо согласуется с отсрочкой необратимого повреждения миокарда [28, 29].

Другой причиной является образование свободно-радикальных форм кислорода (супероксид-аниона и гидроксильного радикала) и перекиси водорода во время коротких ишемических и реперфузионных стимулов. Предполагают, что их полезное, а не повреждающее действие связано с ингибированием активности АТФаз и ферментов, использующих АТФ, т.е. с энергосберегающими эффектами [29, 30].

Влияние ишемического прекодиционирования на размеры ИМ и на степень сохранения его функционального состояния (насосной функции сердца) после перенесенного инфаркта миокарда зависит от многих факторов, в том числе от выраженности коллатерального коронарного кровотока, от продолжительности временного интервала между началом ишемии и лечения [8, 10].

Формирование постишемического прекодиционирования обусловлено включением множества сложных механизмов адаптации, из которых в настоящее время более изучены два: 1) снижение накопления кардиомиоцитами продуктов распада гликогена и адениновых нуклеотидов, таких как ионы H^+ , NH_3 , лактат, неорганические фосфаты, аденозин; 2) повышение активности или синтеза ферментных систем, оказывающих кардиопротективный эффект от ишемического повреждения [32-35].

Запуск ишемического прекодиционирования осуществляется взаимодействием эндогенных факторов (триггеров) с их специфическими рецепторами. Триггеры – биологические активные вещества, выделяющиеся из кардиомиоцитов при ишемических эпизодах и реперфузии (аденозин,

брадикинин, простаноиды, катехоламины, эндорфины, NO, АФК и др.), реализуют свои эффекты разными путями внутриклеточной сигнализации [13, 37-39].

Гипотеза участия триггерной системы в запуске ишемического прекондиционирования основана на следующих фактах, выявленных в экспериментах:

- внутриклеточная концентрация триггеров возрастает при ишемии;
- введение триггера в коронарное русло или неишемизированный миокард вызывает защитное действие, схожее с ишемическим прекондиционированием;
- введение ингибиторов триггера блокирует кардиопротективное действие ишемического прекондиционирования.

Изложенное выше показывает, что для уменьшения повреждения миокарда при постишемической реперфузии необходимо обеспечить восстановление энергетических запасов до первоначального уровня и предотвратить избыточное образование АФК [4, 5, 10, 13, 39].

Методы диагностики обратимой ишемической дисфункции миокарда

Методы диагностики обратимой ишемической дисфункции, то есть определения жизнеспособности дисфункционального миокарда, могут быть разделены на следующие группы:

- 1) доказательство наличия метаболической активности миокарда (позитронно-эмиссионная томография);
- 2) оценка перфузии миокарда и сохранности функциональных ультраструктур кардиомиоцитов (радиоизотопные исследования с ^{201}Tl и препаратами технеция, контрастная эхокардиография, контрастная магнитно-резонансная томография);
- 3) выявление сократительного резерва миокарда (стресс-эхокардиография с добутамином, магнитно-резонансная томография с добутаминовым тестом).

Различная стоимость аппаратуры и требования к обслуживающему персоналу определяют разную оснащенность лечебных учреждений. В связи с этим наиболее широкое распространение получила стресс-эхокардиография с добутамином, и менее – лучевые методы диагностики. С учетом различных критериев жизнеспособности, используемых в стресс-эхокардиографии (выявление резерва сократимости) и радионуклидных методов (оценка состояния мембран кардиомиоцитов), может быть целесообразным их совместное применение [10, 11, 13].

Позитронно-эмиссионная томография

В качестве «золотого стандарта» диагностики жизнеспособного миокарда в настоящее время рассматривается позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Уникальность данного метода заключается в том, что на сегодняшний день это единственная методика для оценки метаболических процессов *in vivo*.

В основе ПЭТ лежит использование радиофармпрепаратов (РФП), меченных изотопами – позитронных излучателей. 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. Изображения ПЭТ отражают распределение РФП в исследуемом органе и позволяют оценивать процессы клеточного метаболизма, кровотока и перфузии миокарда. При этом техника томографии дает возможность получать срезы в различных плоскостях.

Для выявления жизнеспособного миокарда с помощью ПЭТ в качестве РФП используется 18-фтордезоксиглюкоза (ФДГ). 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.

При оценке сердечного метаболизма ПЭТ имеет ряд преимуществ, к которым относятся большая разрешающая способность камеры, возможность коррекции ослабления фотонного излучения мягкими тканями и количественная оценка оборота меченых соединений. Благодаря высокой энергии позитронов высококачественные изображения удается получать даже у тучных пациентов [25, 35, 36].

Среди методов диагностики жизнеспособного миокарда ПЭТ обладает самой большой прогностической ценностью у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью и низкой

фракцией выброса. Для пациентов с нормальным или умеренным ухудшением функции левого желудочка прогностическая ценность ПЭТ сходна с добутаминовой стресс-эхокардиографией (положительная прогностическая ценность 69-83%, отрицательная прогностическая ценность, 81-90%) [21, 23, 25].

На первом месте среди недостатков ПЭТ стоит ее высокая стоимость. По большей части вследствие этого данный метод еще не получил достаточно широкого клинического распространения. Следует отметить и тот факт, что большинство изотопов для ПЭТ являются ультракороткоживущими и, следовательно, времени на их производство и доставку мало. В связи с этим такие изотопы вырабатывают на месте проведения исследования или вблизи него.

Определенную погрешность в исследование могут вносить факторы, влияющие на потребление ФДГ миокардом – диета обследуемого, чувствительность тканей к инсулину, симпатический тонус, а также наличие и тяжесть ишемии.

Перфузионная сцинтиграфия

Перфузионная сцинтиграфия миокарда является радиоизотопным методом исследования, предназначенным для оценки кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции. Метод основан на оценке распределения в сердечной мышце внутривенно введенного РФП, который включается в неповрежденные кардиомициты пропорционально коронарному кровотоку.

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 за счет дефектов перфузии. Распределение РФП в миокарде зависит как от самой перфузии, так и от целостности сарколеммы и сохранности клеточного метаболизма (жизнеспособности).

Благодаря сходству распределения в миокарде калия и используемых РФП, имеется возможность комбинированной оценки раннего и отсроченного включения РФП. Ранний паттерн распределения пропорционален потоку крови, в то время как последний паттерн распределения указывает на ткань с неповрежденным внутри-экстраклеточным градиентом, что позволяет дифференцировать жизнеспособный и нежизнеспособный (рубец, некроз) миокард [11, 35, 41].

Эталонным РФП для визуализации перфузии миокарда является ^{201}Tl – хлорид таллия, который является биологическим аналогом калия и, подобно калию, поступает в кардиомициты посредством К-Na-насоса. Жизнеспособность миокарда определяется по увеличению накопления изотопа как на отсроченных изображениях, так и при повторном его введении. Для участков жизнеспособного миокарда характерны так называемые полустабильные дефекты перфузии. Они характеризуются возвращением изображения миокарда к норме на поздних отсроченных сцинтиграммах и после реинъекции РФП в покое. Если область гипоперфузии сохраняется, то эта зона, по-видимому, соответствует нежизнеспособным участкам миокарда [11].

Сопоставление данных стресс-эхокардиографии с добутамином и перфузионной сцинтиграфии с результатами, полученными после успешной реваскуляризации, свидетельствует о примерно одинаковой чувствительности стресс-эхокардиографии (от 74% до 94%) и сцинтиграфии (от 89% до 100%). Однако специфичность радионуклидных методов ниже (40-55%) по сравнению со стресс-эхокардиографией (77-95%). В то же время стресс-эхокардиография обычно недооценивает степень жизнеспособности миокарда, который выявляется радионуклидными методами при пробе с добутамином [24].

Для выявления жизнеспособного миокарда может использоваться сцинтиграфия с жирными кислотами, меченными ^{123}I . Хотя у пациентов с ИБС использовались различные препараты жирных кислот, наибольший опыт применения накоплен по β -метил-йодо-пентадеканойдной кислоте, меченной ^{123}I . Нормальный миокард метаболизирует жирные кислоты вместо глюкозы, в то время как сегменты миокарда с обратимой дисфункцией потребляют глюкозу, в связи с чем, образуются дефекты перфузии жирных кислот. Показано, что перфузионная сцинтиграфия миокарда с препаратами жирных кислот более информативна для идентификации жизнеспособного миокарда, чем перфузионные исследования с препаратами таллия. В настоящее время в России данный метод пока не получил широкого распространения вследствие высокой стоимости этого РФП [11, 24].

Дополнительные возможности по сравнению с планарной сцинтиграфией предоставляет ее разновидность – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которая позволяет получить серию срезов по трем стандартным осям (продольные вертикальная и горизонтальная и короткая) левого желудочка [24, 26].

Перфузионной сцинтиграфии миокарда и ОФЭКТ свойственны некоторые недостатки, к которым относятся ограниченное пространственное разрешение, а также контакт с радионуклидными препаратами, что требует соответствующего дополнительного оборудования и существенно повышает стоимость обследования.

На сегодняшний день метод перфузионной сцинтиграфии уже прочно вошел в клиническую практику, и, несмотря на его относительно высокую стоимость, объем перфузионных исследований в мире постоянно возрастает [25].

Эхокардиографические методики

Исследование систолической функции миокарда с помощью эхокардиографии в покое не позволяет достоверно отнести сегменты с нарушенной кинетикой к жизнеспособной или рубцовой ткани.

Важной отличительной особенностью обратимой дисфункции миокарда является наличие положительного инотропного резерва, который проявляется увеличением сократимости в ответ на инотропную стимуляцию. Данный признак позволяет использовать эхокардиографию с нагрузкой (стресс-эхокардиография) для верификации жизнеспособного миокарда. В отличие от него нежизнеспособный миокард (рубец или некроз) сократимость не улучшает (отрицательный инотропный резерв). Следует помнить, что положительный инотропный резерв может быть выявлен в случае нетрансмурального некроза, если эти участки миокарда содержат неповрежденные кардиомиоциты, способные увеличить свою сократимость при нагрузке [11, 16].

С целью выявления жизнеспособного миокарда при стресс-эхокардиографии используются пробы с фармакологическими препаратами. В качестве стресс-агента также может использоваться дипиридамола. Наиболее часто для верификации жизнеспособного миокарда применяется введение добутамина, который в малых дозах (5-10 мкг/кг/мин) способен повышать сократимость жизнеспособного миокарда без существенного повышения частоты сердечных сокращений. Важным ограничением использования фармакологического стресс-агента добутамина являются желудочковые нарушения ритма высоких градаций. Противопоказания к проведению стресс-эхокардиографии едины для нагрузочных проб, используемых для верификации ИБС.

В настоящее время стресс-эхокардиография является методом выбора для верификации жизнеспособного миокарда. Это связано, прежде всего, с тем, что, в отличие от лучевых методов диагностики жизнеспособности миокарда, стресс-эхокардиография обладает относительно меньшей стоимостью оборудования, отсутствием воздействия ионизирующей радиации, а также всеми положительными сторонами эхокардиографии как диагностического метода [10, 11].

В то же время, нельзя не отметить и ряд недостатков стресс-эхокардиографии. К ним относятся проблемы визуализации, которые могут возникать при трансторакальном ультразвуковом исследовании сердца (пациенты с эмфиземой легких, ожирением), а также полуколичественная оценка кинетики миокарда.

Частично технические проблемы, связанные со стресс-эхокардиографией могут быть решены путем внедрения компьютерной цифровой технологии обработки ультразвукового изображения сердца, применения тканевой доплерографии и ее вариантов. Тканевая доплерография миокарда обладает преимуществом по сравнению с традиционной эхокардиографией, поскольку не только позволяет количественно охарактеризовать сократимость выбранного участка миокарда, но и обеспечивает более качественную визуализацию сердца за счет отсутствия влияния неподвижной грудной стенки на доплеровский сигнал. В ряде работ показана высокая информативность стресс-эхокардиографии, дополненной оценкой скорости движения и скорости деформации миокарда. Продолжается поиск наиболее информативных показателей тканевой доплерографии и разработка протокола стресс-эхокардиографии с анализом скоростных параметров кинетики миокарда. При этом ряд авторов в качестве перспективного подхода к выявлению жизнеспособного миокарда рассматривает контрастную эхокардиографию. Современные контрастные вещества, вводимые внутривенно, позволяют улучшить визуализацию эндокарда и оценить миокардиальную перфузию.

Магнитно-резонансная томография

В последние годы в качестве метода для оценки структуры и функции сердца все шире используется магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ обладает высоким пространственным разрешением (1-2 мм), что делает этот метод одним из наиболее точных для измерения объемов полостей сердца и амплитуды движения участков миокарда, а также расчета фракции выброса. Наибольший интерес представляет оценка инотропного резерва с помощью

МРТ и добутаминовой пробы, чувствительность которой составляет 89%, а специфичность – 94%. Имеются данные о высокой точности МРТ с использованием контрастных веществ при идентификации жизнеспособного миокарда [11, 32].

Таким образом, исследование жизнеспособности миокарда наиболее показано больным с тяжелой левожелудочковой дисфункцией (фракция выброса ЛЖ 35% и менее). Пациенты с выявленной жизнеспособностью дисфункционального миокарда демонстрируют возрастание сократительной функции после реваскуляризации. Улучшение левожелудочковой функции может ассоциироваться с улучшением прогноза жизни, уменьшением стенокардии и симптомов сердечной недостаточности. Таким образом, у пациентов с жизнеспособным миокардом операция реваскуляризации миокарда может быть альтернативой трансплантации сердца [11, 16, 31, 32].

Основные подходы к лечению обратимой ишемической дисфункции миокарда

Лечение обратимой ишемической дисфункции миокарда является актуальной задачей современной кардиологии. Используемые на сегодняшний день методы хирургической реваскуляризации миокарда (операции аорто- и маммарокоронарного шунтирования, баллонная коронарная ангиопластика со стентированием коронарных артерий) способствуют улучшению функции миокарда [2, 4]. В то же время, на отдаленные результаты оперативного лечения влияет целый комплекс факторов, которые необходимо учитывать в каждом конкретном случае:

- 1) клинический статус пациента, включая симптомы ишемии или сердечной недостаточности;
- 2) наличие одной или более коронарной артерии в зоне гибернации с анатомией, подходящей для аортокоронарного шунтирования;
- 3) доказательство жизнеспособности миокарда одной или более методиками изображения;
- 4) распространенность области жизнеспособного миокарда;
- 5) риск оперативного вмешательства с учетом возраста пациента и сопутствующей патологии.

При реперфузии восстанавливается окислительное фосфорилирование в митохондриях, однако сократимость миокарда некоторое время остается сниженной и лишь спустя какое-то время возвращается к уровню до периода ишемического повреждения, то есть так «биохимически» возникает описанный выше феномен «оглушенности» миокарда. Отсюда просматриваются 3 медикаментозных подхода, направленных на переключение энергетического метаболизма со свободных жирных кислот на углеводы путем: 1) усиление гликолиза; 2) подавление окисления СЖК и опосредованного усиления окисления глюкозы и 3) прямой активизации комплекса пируватдегидрогеназы и окисления глюкозы [2-4].

Предотвратить или ограничить поток СЖК через мембраны митохондрий можно, используя три варианта торможения их β -окисления [2, 5, 32].

Первый подход заключается в ингибировании ферментов, осуществляющих β -окисление ЖК в митохондриях, на чем основан механизм действия триметазидина. При этом существует возможность накопления внутри митохондрий недоокисленных ЖК.

Второй подход заключается в ингибировании ферментов, ответственных за транспорт ЖК через митохондриальные мембраны, то есть в этом случае блокируется возможность их попадания в митохондрии, что лежит в основе действия этанола.

Третий подход заключается в ингибировании биосинтеза непосредственно самого переносчика ЖК через митохондриальные мембраны – карнитина, что послужило основой создания милдроната. Последний представляет собой аналог γ -бутиробетаина и обратимо конкурирует за рецепторы последнего фермента в цепочке биосинтеза карнитина. Кроме того, милдронат активирует оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы, тем самым предотвращая образование лактата, то есть ацидоз клетки.

Из богатого арсенала лекарственных средств, широко используемых в кардиологической практике, потенциальным свойством кардиопротекции обладают многие лекарства: нитраты, антагонисты кальция, β -блокаторы, ИАПФ; цитопротекции – неон (фосфокреатин), карнитин, милдронат, антиоксиданты (витамин Е в дозе 300 мг/сут, эмоксипин). Из кардиопротекторов цитопротекторным свойством обладает карведилол (вследствие наличия групп карбазола в составе препарата) [2, 23].

Из множества лекарственных средств, потенциально полезных в плане воздействия на состояние трех «новых ишемических синдромов», следует отметить триметазидин, поскольку он позволяет оказывать благоприятное влияние на главные патогенетические звенья развития этих синдромов.

Препарат переключает энергетический метаболизм миокарда с «жирнокислого» на «углеводный» путь, то есть он ингибирует β -окисление СЖК, вторично стимулирует окисление глюкозы. Результат положительного эффекта триметазида у пациентов при гибернации миокарда получен в ряде рандомизированных исследований [16, 33]. Известно, что гибернация миокарда играет важную роль в возникновении безболевой ишемии миокарда и ангинозного синдрома. Множеством исследований доказана высокая антиангинальная эффективность триметазида, в том числе у пациентов с ИБС и сахарным диабетом [2, 16, 31, 35].

Заключение

Больным ИБС, имеющим в покое нарушения локальной сократимости миокарда, целесообразно оценивать жизнеспособность дисфункцирующих участков сердечной мышцы для выявления обратимой ишемической дисфункции. Для этого современная кардиология располагает достаточным количеством высокоинформативных методов. У пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом значительно возрастает потребность миокарда в кислороде из-за увеличения размеров сердца. При наличии жизнеспособного дисфункцирующего миокарда им должна быть выполнена та или иная процедура реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование, баллонная коронарная ангиопластика). При невозможности хирургического вмешательства проводимая медикаментозная терапия должна включать в себя ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и цитопротекторы.

Литература (References)

1. Атрошенко Е.С. Новые ишемические синдромы – новая цель кардиолога // Сердце. – 2006. – Т.5, №2. – С.73-78. [Atroshchenko E.S. *Serdtsse*. Heart. – 2006. – Т.5, N2. – P. 73-78. (in Russian)]
2. Атрошенко Е.С. «Новые ишемические синдромы» и возможности эндогенной цитопротекции // Медицинские новости. – 2003. – №1. – С. 84-90. [Atroshchenko E.S. *Meditsinskie novosti*. Medical news. – 2003. – N1. – P. 84-90. (in Russian)]
3. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазида на обратимые формы дисфункции миокарда при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1999. – №6. – С.33-38. [Buziashvili Yu.I., Makolkin V.I., Osadchii K.K. i dr. *Kardiologiya*. Cardiology. – 1999. – N6. – P. 33-38. (in Russian)]
4. Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.И., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазида в восстановлении функции спящего миокарда. // Кардиология. – 2001. – №5. – С.18-25. [Makolkin V.I., Buziashvili Yu.I., Osadchii K.K. i dr. *Kardiologiya*. Cardiology – 2001. – N5. – P. 18-25. (in Russian)]
5. Марбер М. Гибернация, «оглушенность» и прекондиционирование. // Ишемическая болезнь сердца. – 2001. – №19. – С. 1-3. [Marber M. *Ishemicheskaya bolezni' serdtsa*. Ischemic heart disease. – 2001. – N19. – P. 1-3. (in Russian)]
6. Саидова М. А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. – 2005. – Т. 45, №9. – С.47-54. [Saidova M. A. *Kardiologiya*. Cardiology – 2005. – V.45, N9. – P. 47-54. (in Russian)]
7. Сидоренко Г.И., Комисарова С.М., Островский Ю.П. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным прекондиционирования) // Кардиология. – 2006. – №3. – С.19-24. [Sidorenko G.I., Komisarova S.M., Ostrovskii Yu.P. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2006. – N3. – P. 19-24. (in Russian)]
8. Сидоренко Г.И. Новые ишемические синдромы. Руководство по кардиологии – Минск: Беларусь, 2003. – С. 277-289. [Sidorenko G.I. *Rukovodstvo po kardiologii*. Guidance on a cardiology. – Minsk: Belarus', 2003. – P. 277-289. (in Russian)]
9. Соколова Р.И., Жданов В.С. Гибернация и станинг как проявление ишемической дисфункции миокарда // Архив патологии – 2002. – №1. – С.50-54 [Sokolova R.I., Zhdanov V.C. *Arkhiv patologii*. Archive of pathology – 2002. – N1. – P.50-54 (in Russian)]
10. Соколова Р.И., Жданов В.С. Механизмы развития и проявления «гибернации» и «станинга» миокарда // Кардиология. – 2005. – Т.45, №9. – С. 71-78. [Sokolova R.I., Zhdanov V.C. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2005. – V.45, N9. – P. 73-77. (in Russian)]
11. Писаренко О.И. Ишемическое прекондиционирование: от теории к практике // Кардиология. – 2005. – Т.45, №9. – С. 65-72. [Pisarenko O.I. *Kardiologiya*. Cardiology – 2005. – V.45, N9. – P. 65-72. (in Russian)]
12. Цыпленкова В.Г. Критические замечки по поводу парадигмы «гибернирующий и оглушенный миокард» // Кардиология. – 2005. – Т.45, №9. – С. 43-46. [Tsyplenkova V.G. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2005. – V.45, N9. – P. 43-46. (in Russian)]

13. Шилов А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т.15, №9. – С.686-692. [Shilov A.M. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Russian medical magazine. – 2007. – V.15, N9. – P. 686-692. (in Russian)]
14. Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunction myocardium to the low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy // *European Heart Journal*. – 2001. – V.22, N21. – P. 64-70.
15. Braunwald E., Kloner R. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // *Circulation*. – 1986. – V.74, N5. – P. 1124-1136.
16. Braunwald E. Stunning of the myocardium: an update Text // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1991. – V.5. – P. 849-851.
17. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning // *Circulation*. – 1990. – V.82. – P. 723-738.
18. Bolli R. Myocardial stunning in man // *Circulation*. – 1992. – V.86. – P. 1671-1691.
19. CRISTMAS: The Carvedilol Hibernation Reversible Ischemia Trial: Marker of Success // *European Journal of Heart Failure*. – 1999. – V.1, N2. – P. 191-196.
20. Hamer A.W., Takayama M., Abraham K.A. et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction // *Circulation*. – 1994. – V. 90. – P. 2899-2904.
21. Laky D., Parasca L., Candea V. Myocardial stunning. Morphological studies in acute experimental ischemia and intraoperative myocardial biopsies. // *The Journal of Clinical Investigations*. – 2008. – V. 56.– P. 978 - 985.
22. Li Y.W., Whittaker P., Kloner R.A. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia // *American Heart Journal*. – 1992. – V.123. – P. 346-353.
23. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease // *Physiological Reviews*. – 2010. – N.9. – P. 207-258.
24. Lu C., Dabrowski P., Fragrasso G., Chierchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patient with coronary artery disease // *American Journal of Cardiology*. – 1998. – V.82, N1 – P. 898-901.
25. Marber M.S., Latchman D.S., Walker J.M., Yellon D.M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction // *Circulation*. – 1993. – V.88. – P. 1264-1272.
26. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. – 1986. – V.74. – P. 1124-1136.
27. Opie L.H. The multifarious spectrum of ischemia left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 1996. – V.28. – P. 2403-2414.
28. Osada M., Sato T., Komori S., Tamura K. Protective effect of preconditioning on reperfusion induced ventricular arrhythmias of isolated rat hearts // *Cardiovascular Research*. – 1991. – V.25. – P. 441-444.
29. Rahimtoola S.H. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina // *Circulation*. – 1998. – V.72. – P.123-135.
30. Rahimtoola S.H. Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low dose dobutamine // *Circulation*. – 1996. – V.94. – P. 3055-3061.
31. Rahimtoola S.H. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium // *American Journal of Cardiology*. – 1995. – V.75. – P. 16-22.
32. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium in ischemia and congestive heart failure // *European Heart Journal* – 1993. – V.14. – P. 22-26.
33. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L. et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions // *Cardiovascular Research*. – 1997. – V. 33. – P. 243-257.
34. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M. et al. Proposed Antiischemic Effects of Trimetazidine in Coronary Diabetic Patients. A Substudy from TRIMPOL-1 // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1999. – V.13. – P. 217-222.
35. Yellon D.M., Baxter G.F., Marber M.S. Angina reassessed pain or protector? // *Lancet*. – 1996. – V.347. – P. 1159-1162.
36. Yellon D.M., Baxter G.F., Garcia-Dorado D. et. al. Ischemic preconditioning: present position and future directions // *Cardiovascular Research*. – 1998. – V.37. – P. 21-33.
37. Yellon D.M., Baxter G.F. Protecting the ischemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? // *Heart*. – 2000. – V.83. – P. 381-387.
38. Yellon D.M., Dana A. The preconditioning phenomenon: a tool for the scientists or a clinical reality? // *Cardiovascular Research*. – 2000. – V.87, N.7. – P. 543-550.
39. Yellon D.M., Rubino A. Ischemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protection the heart? // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2000. – V.21. – P. 225-230.

Информация об авторах

Молоткова Светлана Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgmu.info

Молотков Артем Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Хохлова Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kho.julia@list.ru