

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. академика И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БОНДАРЕВ

Сергей Анатольевич

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА
СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ
РАБОТОСПОСОБНОСТЬЮ, ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ФИЗИЧЕСКИЙ ИЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

14.03.11 — восстановительная медицина спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
Михаил Дмитриевич Дидур
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1 Понятие стрессорного повреждения сердца	20
1.2 Механизмы развития метаболических нарушений в миокарде при стрессорном повреждении сердца	26
1.3 Клинические проявления, распространенность и прогностическая значимость изменений в миокарде под влиянием хронического психоэмоционального и физического стресса	38
1.4 Современные методы диагностики метаболических нарушений в миокарде	53
1.5 Современные пути коррекции метаболических нарушений в миокарде при стрессорных воздействиях	66
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	73
2.1 Объект исследования	73
2.2 Методы исследования	76
2.2.1 Лабораторное обследование	77
2.2.2 Психологическое обследование	79
2.2.3 Инструментальные исследования	84
2.3 Схема применения препаратов с метаболическим эффектом	90
2.4 Методы статистической обработки полученных данных	91

ГЛАВА 3

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ИСПЫТЫВАЮЩИХ

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ХРОНИЧЕСКОЕ

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ИЛИ ФИЗИЧЕСКОЕ

ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕ 93

3.1. Результаты оценки физической работоспособности у лиц
испытывающих преимущественно физический и преимущест-
венно психоэмоциональный стресс 933.2. Результаты ЭКГ-исследований в 12 стандартных отведени-
ях в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при суточном монитори-
ровании у лиц с различной работоспособностью, испытывающих
преимущественно хронический психоэмоциональный стресс 943.3 Клинические особенности лиц с различной работоспособно-
стью, испытывающих преимущественно хронический психо-
эмоциональный стресс 1013.4. Результаты ЭКГ-исследований в 12 стандартных отведениях
в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при суточном монитори-
ровании у лиц с различной работоспособностью, испытывающих
преимущественно хронический физический стресс 1163.5. Анализ клинической значимости низкой работоспособности
лиц молодого возраста, испытывающих преимущественно хро-
нический физический стресс..... 120

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ И

КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ЛИЦ ИСПЫТЫВАЮЩИХ

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ХРОНИЧЕСКИЙ

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ ИЛИ ФИЗИЧЕСКИЙ СТРЕСС .

РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И

ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЭТИХ ГРУПП.....	133
4.1 Клиническая характеристика обследованных групп	133
4.2 Результаты психологического исследования	136
4.3 Оценка состояния вегетативной регуляции сердечной дея- тельности	142
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛИПОПРОТЕИДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМЫ КРОВИ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ФИЗИЧЕСКИЙ ИЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС	
	148
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПОКОЕ, ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОМ СТРЕСС-ТЕСТЕ И ПРИ СУТОЧНОМ МОНИТОРИРОВАНИИ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ФИЗИЧЕСКИЙ ИЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС	
	153
6.1 Результаты ЭКГ-исследования в 12 стандартных отведениях в покое	153
6.2 Результаты ВЭМ-стресс-теста	157
6.3 Результаты суточного мониторирования ЭКГ	165
6.4 Частота отклонений от нормы данных ЭКГ-исследований в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при суточном мониторировании	172
ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ФИЗИЧЕСКИЙ ИЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС.	
	176
7.1 Результаты эхокардиографического исследования	176
7.2 Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной то- мографии сердца	187

ГЛАВА 8. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕРДЦЕ, РАЗВИВШИХСЯ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ФИЗИЧЕСКОГО СТРЕССА	195
ГЛАВА 9. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ В СОСТОЯНИИ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ И ФИЗИЧЕСКОМ СТРЕССЕ	202
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	209
ВЫВОДЫ.....	235
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	237
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	238
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	243
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	310

Актуальность темы диссертации

Возможность поражения миокарда под воздействием физических и психоэмоциональных перегрузок изучается уже несколько десятилетий [Кушаковский М. С. и др., 1980; Виру А. А., 1981; Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., 1988; Дембо А. Г., Земцовский Э. В., 1989, 1994; Лапина Н. П., 1998; Гаврилова Е.А.; Calkins H. et al., 1995; Maron B. J., 2005; Corrado D. et al., 2014; Elliott P. et al., 2014, Akkerman M., 2015]. Изучение проблемы изменений сердца, вызванных воздействием хронического стресса чрезвычайно актуально для решения целого ряда научных и практических задач, прежде всего, связанных с профессиональным отбором лиц, избравших для себя профессии повышенного риска, экспертизой труда у лиц соответствующих профессий, оценкой профессиональной пригодности и перспективности.

Своевременная диагностика изменений сердца, вызванных хроническим психоэмоциональным или физическим стрессом, сталкивается с рядом объективных трудностей, связанных со скудностью симптоматики на ранних стадиях заболевания и нередким сокрытием жалоб и клинических проявлений из-за повышенной мотивации испытуемых к сохранению своей профессиональной деятельности. Поскольку сбор анамнеза, позволяющий повысить точность диагностики заболеваний у этого контингента, оказывается недостаточно информативным, в силу их склонности к дизаггравации, на передний план выступают инструментальные и лабораторные методы исследования.

Помимо общеклинического основным методом диагностики таких изменений, до настоящего времени остается изучение процессов реполяризации на ЭКГ покоя [Iqbal M. B. et al., 2006; Lisi M. et al., 2007; Maron B. J.]. Не менее актуальны исследования распространенности отклонений при проведении ЭхоКГ у лиц, профессии которых связаны с воздействием хронического стресса, и комплексные кардиологические обследования, включающие ЭКГ покоя, в условиях стресс – теста и в процессе СМ, а также кардиоритмографию,

лабораторные исследования [Медведев Ю. В., Толстой А. Д., 2000; Лишманов Ю. Б. и др., 2003; Ishii N., Senoo-Matsuda N., 2004; Maslov L. N. et al., 2014]. Несмотря на наличие значительного числа публикаций, посвященных указанным методам у таких пациентов, отсутствует единство в тактике обследования и трактовке результатов, что требует дальнейшего изучения. Наряду с этим особо актуальной является прижизненная диагностика нарушений метаболизма миокарда. Возможность исследовать и проанализировать характер нарушения транспорта веществ в кардиомиоцитах сегодня появилась благодаря методам ядерной кардиологии — позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) [Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., 2014; Corrado D. et al., 2014; Maron V. J., 2014]. Однако критерии диагностики стрессорных повреждений миокарда с помощью этих методов сегодня не разработаны.

Степень разработанности темы диссертации

Большинство исследователей сходятся во мнении, что у лиц, испытывающих стрессорные воздействия, изменения в сердце могут быть непосредственно обусловлены или спровоцированы воздействием стресса. Хронический стресс принято рассматривать лишь как триггер возникновения уже известных и хорошо изученных заболеваний. Хорошо известно, что психоэмоциональный, а нередко и физический стресс является причиной развития гипертонической болезни, ИБС, язвенной болезни и других. С другой стороны стресс является триггером манифестации детерминированных заболеваний, таких как гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, а так же каналопатии [Аккерман М., 2015]. Иные изменения в сердце еще требуют описания и изучения. В Российских Национальных рекомендация по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу (2011г.) ряд изменений на ЭКГ отнесены к варианту нормального спортивного сердца. Сегодня остается крайне актуальным вопрос дальнейшего изучения нормы и патологии сердца под воздействием стресса, своевременная диагности-

ка и их прогностическое значение. Литературные данные позволяют предполагать, что одним из важных предрасполагающих факторов к развитию изменений в сердце, низкой стрессоустойчивости под воздействием стресса, является низкая физическая работоспособность. Регулярные же физические нагрузки позволяют иметь более мощные адаптационные механизмы физическим и психоэмоциональным стрессорным воздействиям [Нкамуа Тегия Арно Джеймс, 2007; Каулина Е.М., 2009].

Таким образом, значительный интерес представляет изучение изменений в сердце, развивающихся под воздействием хронического физического или психоэмоционального стресса у лиц с относительно сниженной физической работоспособностью.

Удобной моделью изучения стрессорных воздействий на организм человека являются профессиональные группы машинистов железнодорожного транспорта и высококвалифицированных спортсменов [Цфасман А. З., 1998; Halinen M. et al., 1994].

В последние годы опубликовано большое количество исследований по коррекции метаболических нарушений в сердечной мышце путем воздействия на различные звенья транспорта веществ в миокарде [Кальвиньш И.Я., 2002; Гаврилова Е.А., 2007; Кулиненко О.С., 2016; Gianni M. et al., 2006; Maron V. J. et al., 2007]. Но до сих пор нет общепринятых методов и стандартов профилактики и лечения изменений сердца, вызванных хроническим психоэмоциональным или физическим стрессом.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучение особенностей кардиальной патологии у лиц, подверженных воздействию хронического психоэмоционального и физического стресса, а так же своевременной диагностики и медикаментозной коррекции изменений сердца, вызванных хроническим стрессом психоэмоционального или физического генеза.

Цель исследования

Повысить качество диагностики и профилактики изменений в сердце у лиц с различным уровнем физической работоспособности, испытывающих хронический психоэмоциональный стресс

Задачи исследования

1 Определить структуру и частоту развития сердечно-сосудистой патологии у лиц с различным уровнем физической работоспособности, испытывающих хронический психоэмоциональный стресс.

2 Оценить состояние и динамику клинико-инструментальных клинических, электрокардиографических, кардиоритмографических и метаболических показателей у лиц с различным уровнем физической работоспособности, испытывающих хронический психоэмоциональный стресс, на примере различных профессиональных групп (спортсмены, машинисты).

3 Исследовать особенности психофизиологического статуса пациентов, у которых диагностированы изменения сердца под влиянием физического или хронического психоэмоционального стресса.

4 Разработать технологию визуализирующей диагностики изменений в миокарде при воздействии физического и хронического психоэмоционального стресса и определить ее диагностическую значимость.

5 Разработать алгоритм диагностики изменений в сердце под воздействием хронического психоэмоционального стресса при отсутствии данных за известные заболевания сердечно-сосудистой системы

6 Изучить эффективность фармакологического мониторинга изменений в миокарде вызванных воздействием физического или хронического психоэмоционального стресса у лиц с различным уровнем физической работоспособности.

Научная новизна исследования

В процессе выполнения научной работы впервые уточнена частота сердечно-сосудистой патологии, развивающейся у лиц молодого возраста,

работающих в профессии, связанной с воздействием хронического психоэмоционального и физического стресса.

Выявлена распространенность отклонений формы предсердно-желудочкового комплекса на ЭКГ и клинически значимых аритмий, требующих экспертной оценки у лиц молодого возраста, профессия которых связана с регулярным воздействием хронического психоэмоционального и физического стресса.

Впервые продемонстрирована возможность развития и выявлена распространенность клинко-инструментальных изменений сердца, вызванных хроническим психоэмоциональным и физическим стрессом, при отсутствии иных известных заболеваний сердечно-сосудистой системы у мужчин молодого возраста.

На основании проведенного психологического тестирования определено, что для пациентов с изменениями сердца, вызванными хроническим психоэмоциональным стрессом, характерно наличие особенностей психологического профиля личности в виде повышения непродуктивной нервно-психической напряженности, тревожности и эмоциональной лабильности.

Впервые установлено, что для лиц со сниженной физической работоспособностью, испытывающих хронический психоэмоциональный или физический стресс, при отсутствии иных факторов, кроме стрессорных, характерно выявление на ЭКГ покоя нарушений процессов реполяризации и нарушений ритма сердца, признаков централизации регуляции сердечно-сосудистой системы и активизации симпатической нервной системы, развития дислипидемии атерогенного профиля,

Впервые продемонстрировано, что для лиц со сниженной физической работоспособностью, испытывающих хронический психоэмоциональный или физический стресс, при отсутствии иных факторов, кроме стрессорных, характерно выявление диастолической дисфункции при доплеровском ЭхоКГ-исследовании, нарушения захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при однофотонной

эмиссионной компьютерной томографии сердца, как косвенного маркера нарушения метаболизма кардиомиоцитов.

Впервые разработан алгоритм диагностики и профилактики дальнейшего развития изменений сердца, вызванных хроническим психоэмоциональным и физическим стрессом, основанный на выявлении доплеровского показателя времени замедления скорости потока быстрого наполнения левого желудочка, наличия малых аномалий сердца при ЭхоКГ-исследовании, нарушения захвата радиофармпрепарата при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца с ^{99m}Tc -тетрафосмином, наличия нарушений процессов реполяризации на ЭКГ. Все вышеописанные изменения в сердце лиц молодого возраста развиваются на фоне достоверно более низкой работоспособности в сравнении со здоровыми обследуемыми, так же испытывающими хронический психоэмоциональный и физический стресс.

Продемонстрирована возможность использования препарата с метаболическим эффектом (милдония) с целью медикаментозной коррекции изменений сердца, вызванных хроническим психоэмоциональным и физическим стрессом. Обоснован принцип повышения стрессоустойчивости организма к воздействию хронического психоэмоционального и физического стресса путем повышения физической работоспособности.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенных исследований установлено, что для лиц, со сниженной физической работоспособностью характерна низкая стрессоустойчивость, проявляющаяся развитием изменений в сердце. Для лиц, имеющих высокую физическую работоспособность характерна высокая стрессоустойчивость в отношении хронического физического и психоэмоционального стресса. Для лиц, профессия которых связана с регулярным воздействием хронического психоэмоционального стресса среди заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее характерно развитие эссенциальной артериальной гипертензии. Для лиц, профессия которых связана с регулярным воздействием хронического физического стресса характерно наличие пороков, ма-

лых аномалий сердца, гипертрофической кардиомиопатии, при которых в ответ на стресс манифестируют клинически значимые нарушения в состоянии сердца.

Установлено, что у лиц со сниженной физической работоспособностью испытывающих хронический психоэмоциональный или физический стресс, в ряде случаев, развиваются клинически значимые изменения в сердце, не укладывающихся в известные нозологические формы. Предложена трактовка клинической значимости наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, выявляемых с различной частотой. Дана трактовка клинической значимости часто встречаемых у такого контингента нарушений процессов реполяризации на ЭКГ.

Установлено, что изменения сердца, вызванные хроническим психоэмоциональным или физическим стрессом, характеризуются: централизацией вегетативной регуляции сердечной деятельности, выявлением дислиппротеидемии, ЭКГ нарушений процессов реполяризации, аритмий и блокад сердца, высокой частотой малых соединительнотканых аномалий сердца и ЭхоКГ признаков диастолической дисфункции левого желудочка, а так же умеренными и выраженными нарушениями захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца.

Установлено, что лица с изменениями сердца, вызванными ХПЭС, имеют отклонения в психологическом профиле личности, характеризующиеся повышением реактивной, личностной тревожности и депрессивности, а также снижением готовности к экстренному действию.

Показано, что для лиц, испытывающих хронический физический и хронический психоэмоциональный стресс, характерны сходные функциональные ЭхоКГ и ОЭКТ изменения сердца в виде нарушений функции расслабления миокарда и накопления РФП, ^{99}Tc технеция тетрафосмина.

Выработаны общие для физического и для психоэмоционального стресса наиболее значимые критерии вероятности развития изменений сердца, вызванных хроническим стрессорным воздействием. Создан алгоритм, основыв-

вающейся на выявлении совокупности значимых показателей: времени замедления скорости потока быстрого наполнения левого желудочка, малых аномалий сердца при ЭхоКГ-исследовании, нарушения захвата радиофармпрепарата при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца с ^{99m}Tc -тетрафосмином, а также ЭКГ нарушений процессов реполяризации.

Оценена возможность использования препарата с метаболическим действием (мильдоний) с целью уменьшения изменений сердца, вызванных хроническим психоэмоциональным или физическим стрессом.

Методология и методы исследования

Обследованы пациенты 2 профессиональных групп. 3700 человек, испытывающих хронические психоэмоциональные нагрузки, работающих в профессии машиниста. 223 человека, испытывающих хронические физические нагрузки, являющихся спортсменами циклических, средне-статических высокодинамических видов спорта [Mitchell J. H. et al., 1996].

Оценена физическая работоспособность указанного контингента. На основании углубленного обследования изучена частота встречаемости и распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у этого контингента и зависимость их развития от исходной работоспособности. Изучены изменения сердца, вызванные воздействием хронического стресса, проявляющиеся как манифестацией известных нозологических форм, так и развитие которых может быть объяснено исключительно стрессом. Последние представляли особый интерес и составили основную группу 1 для лиц, испытывающих преимущественно психоэмоциональный стресс и основную группу 2 для лиц, испытывающих преимущественно физический стресс.

Изучены распространенность и частота встречаемости таких изменений, а также особенности их клиники, диагностики. Сравнение проведено с практически здоровыми лицами. Группы контроля (1 и 2), выделены из основного массива, лиц относящихся к профессии с преимущественно хроническим психоэмоциональным или физическим стрессорным воздействием. В работе для всего массива пациентов использованы методы: клиничко-лабораторное об-

следование, рентгенография грудной клетки, ЭКГ в покое, при стресс-тесте и по Холтеру, эхокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости, фиброгастроскопия.

Для основной группы и группы контроля (1 и 2) были проведены дополнительно психологическое тестирование и однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с Tc99m - тетрафосмином в покое и при ВЭМ стресс-тесте. Медикаментозная коррекция проводилась в условиях стационара препаратом милдоний (милдронат). Исследования выполнялись до и после лечения. Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием методов, применяемых в медицинских исследованиях и многофакторного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1 Клинически значимые изменения в сердце, развивающиеся под воздействием физического или психоэмоционального стресса, преимущественно выявляются у лиц, имеющих сниженную физическую работоспособность. У 51% лиц испытывающих преимущественно хронический психоэмоциональный стресс развиваются клинически значимые изменения в сердце. Из них у 10% такие изменения не укладываются в рамки известных нозологических форм и имеют объяснения только наличием стрессорного воздействия. У 88% лиц испытывающих преимущественно хронический физический стресс развиваются клинически значимые изменения в сердце. Из них у 81% такие изменения не укладываются в рамки известных нозологических форм и имеют объяснения только наличием стрессорного воздействия.

2 Стрессорные повреждения миокарда тесно связаны с низкой стрессоустойчивостью, характеризующейся централизацией регуляции сердечно-сосудистой системы. Для лиц, испытывающих преимущественно хронический психоэмоциональный стресс, стрессорные повреждения миокарда также связаны с повышением непродуктивной нервно-психической напряженности, тревожности, преобладанием негативных и астенических переживаний, ухудшением профессиональных психологических характеристик.

3 Для пациентов, испытывающих хронический психоэмоциональный или физический стресс, характерны жалобы на переутомление, неритмичную работу сердца или кардиалгии, изменения на ЭКГ в виде аритмий сердца, нарушений процессов реполяризации не ишемического характера, нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности с преобладанием симпатического тонуса, централизацией и напряжением регуляторных систем, дислиппротеидемия.

4 Эхокардиография диагностирует высокую частоту малых соединительнотканых аномалий сердца, признаки диастолической дисфункции левого желудочка, коррелирующей с централизацией и напряжением регуляторных систем. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с ^{99m}Tc -тетрафосмином позволяет выявить и количественно оценить выраженность и распространенность изменений в миокарде под воздействием хронического психоэмоционального стресса.

5 Алгоритм, основанный на совокупности значимых показателей: увеличения показателя времени замедления потока быстрого наполнения левого желудочка, умеренного нарушения захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина, нарушение процессов реполяризации на ЭКГ, характеризует вероятность изменений сердца, вызванных хроническим психоэмоциональным или физическим стрессом.

Личный вклад в исследование

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах. Оно представляет собой: обследование всего массива пациентов с изучением частоты встречаемости и распространенности сердечно-сосудистой патологии у изучаемого контингента; последующее формирование основной и контрольной групп: выполнение методик, используемых в работе (сбор анамнеза, объективный осмотр, назначение медикаментозной коррекции, психологическое тестирование, ЭКГ в покое и при стресс - нагрузке, СМ ЭКГ, ЭхоЭКГ, участие в ОЭКТ ис-

следовании миокарда), а так же математический и статистический анализ полученных результатов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивалась репрезентативным материалом. В работе использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные методы на соответствующем оборудовании. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.11). Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась величина $p < 0,05$. Для выявления диагностически важных пороговых значений параметров, использованных в построении алгоритма, применялся метод построения классификационных деревьев с одновременным использованием количественных и качественных предикторных переменных.

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петербургский государственный университет путей сообщений императора Александра 1» Северо-Западного территориального управления Федерального агентства железнодорожного транспорта Министерства транспорта Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургского учреждения здравоохранения «Врачебно-физкультурный диспансер Красногвардейского района», Санкт-петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения

«Городская Мариинская больница», Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской врачебно-физкультурный диспансер».

Материалы исследования представлены в виде докладов более чем на 40 конференциях и конгрессах федерального и международного уровней, из них на 5 за рубежом. В том числе: на Международном славянском конгрессе по электро-стимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» [СПб., 18–22 февраля 1996 г.; СПб., 18–20 февраля 1998 г.; СПб., 12–15 сентября 2001 г.; СПб., 2–5 февраля 2004 г.; СПб., 9–11 февраля 2006 г.; СПб., 9–11 февраля 2008 г.; СПб., 18–20 февраля 2010 г.]; Санкт-Петербургском медико-биологическом конгрессе [СПб., 25–30 мая 1997 г.]; Конгрессе ассоциации кардиологов СНГ [СПб., 9 сентября 2003 г.]; Всероссийской конференции «Неделя здорового сердца и мозга» [СПб., 27 мая 2004 г.]; Российском национальном конгрессе кардиологов [Томск, 12–14 октября 2004 г.]; Всероссийской научно-практической конференции «Достижения и перспективы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной 25-летию основания НИИК [25–26 мая 2005 г.]; Международной конференции «Ядерная медицина» Европейской ассоциации ядерной медицины [Стамбул, 15–19 октября 2005 г.]; Ежегодном конгрессе Европейского общества ядерной медицины [Цюрих, 23–24 октября 2005 г.]; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания миокарда: диагностика, лечение, проблемы профилактики» [СПб., 14–15 сентября 2006 г.]; Научной конференции с участием специалистов ближнего и дальнего зарубежья «Новые технологии в ядерной медицине» [СПб., 12–13 октября 2006]; Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы цитопroteкции в клинической практике» [Днепропетровск, Ук-

раина, 20 октября 2006 г.]; Российской научно-практической конференции «Стандарты диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Сердечно-сосудистые заболевания» [СПб., 11–16 ноября 2007 г.]; Международной научно-практической конференции «Современные проблемы физической культуры и спорта» [СПб., 24–25 апреля 2008 г.]; Международном конгрессе «Человек и Здоровье» [СПб., 26–29 ноября 2008 г.]; 47-м ежегодном конгрессе Немецкого общества ядерной медицины [Лейпциг, Германия, 15–16 марта 2009 г.]; 4-м Международном конгрессе «Человек, спорт, здоровье» [СПб., 23–24 апреля 2009 г.], Ежегодном конгрессе Европейской ассоциации ядерной медицины [Вена, Австрия, 9-13 октября 2010 г.], Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике» [Санкт-Петербург, 13-15 сентября 2012 г.], Международный 6-й «Невский радиологический форум – 2013» [Санкт-Петербург, 5-7 апреля 2013 г.], Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасный спорт» [Санкт-Петербург, 19-20 июня 2014 г.], Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасный спорт» [Санкт-Петербург, 19-20 июня 2016 г.], Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология – 2016: вызовы и пути решения» [Екатеринбург, 20-23 сентября 2016 г.], Всероссийская научно-практическая конференция «Вопросы спортивной науки в детско-юношеском спорте и спорте высших достижений» [Москва, 30 ноября- 2 декабря 2016 г.], 6 Международный форум кардиологов и терапевтов [Москва, 28-30 марта 2017 г.], 18- й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) [Нижний Новгород, 26-27 апреля 2017 г.].

По результатам диссертации опубликовано 79 работ. Из них: 24 в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы диссертации использованы при написании 1 методического руководства для студентов, интернов и клинических ординаторов, рекомендованное Федеральным агентством по здравоохранению и социальному развитию, глав в

двух коллективных монографиях и одном справочном издании по кардиологии.

Объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 319 страницах, содержит 50 таблиц, 12 рисунков, 19 приложений. Список литературы включает 558 отечественных и зарубежных источников.

1.1 Понятие стрессорного повреждения сердца

Изучение заболеваний сердца — одно из наиболее актуальных и активно развивающихся направлений в современной медицине. Впервые зависимость развития изменений в сердце от стрессорных воздействий была описана Уолтером Б. Кенноном (1914). Он же в 1914 году впервые использовал термин «стресс», ввел понятие «fight or flight response» и выявил роль катехоламинов в развитии стрессорных реакций.

Канадский ученый и философ Г. Селье (1936) развил эту тему и сформулировал понятие стресса, используемое в настоящее время: «Стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявляемое ему требование». Это определение было дано в рамках введенного им понятия общего адаптационного синдрома [Селье Г., 1960]. Автор указал, что стресс — это неспецифический ответ организма, проходящий три стадии: тревоги, резистентности, истощения.

По теории Г. Селье, срыв адаптации к стрессорным воздействиям на стадии истощения ведет к болезням. Борьба же со стрессорными воздействиями приводит к совершенствованию организма. Ранее это положение гениально было предвосхищено Ч. Дарвином при описании воздействия окружающей среды на эволюцию живых существ (1859).

Изменения в организме при стрессе развиваются в определенной последовательности [Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., 1988]:

а) адаптивное увеличение потенциальной мощности стресс-реализующих систем;

б) снижение степени включения этих систем, т. е. снижение стресс-реакции по мере повторения стресс-ситуации;

в) снижение реактивности нервных центров и исполнительных органов к медиаторам и гормонам стресса и их своеобразная десенситизация;

г) истощение адаптационных механизмов.

Истощение является необязательной стадией адаптации. Такой исход возможен только при чрезмерном напряжении [Анохин П. К., 1975].

На сегодняшний день выделяют срочные, средней продолжительности и длительные механизмы ответа организма на стресс. К таким системам относятся: быстрореагирующая автономная периферическая нервная система с активизацией выброса адреналина симпатического отдела периферической нервной системы, реагирующая со средней скоростью, — система активизации неокортекса, лимбической системы, надпочечников. Пролонгированный ответ длится от нескольких минут до недель и обеспечивается нейроэндокринным путем. К нему относятся выработка вазопрессина, антидиуретического гормона, серотонина, мелатонина, тереотропного гормона и тироксина, адренкортикотропного гормона с выбросом кортизола, альдостерона, адреналина и норадреналина [Grizzlli G., Mitchell T., 2007]. Нейроэндокринный путь обеспечивает выживание человека при воздействии хронического стресса.

Указанный принцип последовательного включения систем реагирования на стресс обеспечивает как немедленный ответ в виде первоочередного гемодинамического обеспечения питания клеток, так и дальнейшую перестройку обмена, и психическую готовность организма к длительным испытаниям.

По мнению А. Д. Сперанского (1935) и П. К. Анохина (1975), существуют процессы срочной и долговременной адаптации организма к чрезмерным воздействиям окружающей среды. Срочная адаптация характеризуется мобилизацией предшествующих адаптационных механизмов и формированием функциональной системы, ответственной за адаптацию.

Долговременная адаптация характеризуется отсутствием стресс-реакции и приспособлением организма к определенной ситуации, а именно:

а) компенсацией энергетического обеспечения клетки (повышение образования АТФ);

б) защитой мембран и ферментов клеток (активация антиоксидантных, буферных систем, ферментов детоксикации микросом, синтеза компонентов мембран), уменьшением дисбаланса ионов и жидкостей с компенсацией механизмов расстройства регуляции внутриклеточных процессов (изменение числа рецепторов, аденилат - и гуанидатциклазной систем, внутриклеточных регуляторов метаболизма) [Анохин П. К., 1975].

Важно подчеркнуть, что повреждающее воздействие стресса на организм является многофакторным [Селье Г., 1969]. Известно, что стрессовыми могут быть различные факторы окружающей среды. В условиях все возрастающих требований к человеку, непрерывно увеличивающейся интенсивности труда наиболее актуальным с позиций клинической медицины вообще и кардиологии в частности является последствие воздействия на организм чрезмерных физических и психоэмоциональных нагрузок. Изучению таких влияний и посвящена настоящая работа. При решении этой проблемы производится анализ состояния сердца с позиции оценки реакции функциональной системы и всего организма на стрессовое воздействие с целью сохранения его целостности [Таймазов В.А. и др., 2013; Цыган В.Н. и др. 2012].

На сегодняшний день принято выделять острые и хронические стрессорные воздействия на организм человека. Среди них основными являются психологический и физический дистресс. В работах американских авторов чаще используется понятие острого психологического стрессорного воздействия на организм, в частности на сердечно-сосудистую систему. Термины «стрессорное воздействие», «стресс» и «перенапряжение» используются как синонимы [Barbier et al., 2006]. В данной работе термины «стресс» и «перенапряжение» также обозначают идентичные понятия и соответствуют понятию «дистресс» по Г. Селье. Термин «стресс»

используется в связи с его более частым применением в научных статьях и докладах.

К хроническому стрессу чаще всего относится психоэмоциональный стресс, испытываемый лицами, профессия, которых связана с высоким уровнем ответственности и малой степенью свободы в принятии самостоятельного решения. Хронический физический стресс наиболее характерен для групп профессиональных спортсменов [Corrado D. et al., 1992; Colvicchi F. et al., 2002; Biffi A. Et al, 2014].

В нашей стране разработка проблемы стрессорных воздействий на миокард связана с именем профессора Г. Ф. Ланга. В 1938 г. Г. Ф. Ланг сделал предположение о важной роли физических перегрузок в развитии изменений сердца спортсменов. Он выделил два варианта «спортивного сердца» — физиологический и патологический. Последний, по мнению Г. Ф. Ланга, представляет собой проявление «дистрофии миокарда — некоронарогенного и невоспалительного заболевания, возникающего вследствие нарушения обмена и приводящего к недостаточности сократительной и других функций сердца». Активное изучение некоронарогенной патологии сердца под воздействием физических стрессорных нагрузок на примере спортсменов проводил А. Г. Дембо. В 50-е годы прошлого столетия он сформулировал представление о самостоятельном некоронарогенном заболевании сердца под воздействием физического стресса — «дистрофии миокарда вследствие физического перенапряжения (ДМФП)». Этот термин используется в нашей стране по сегодняшний день.

В зарубежной литературе проблема метаболических нарушений в сердце при воздействии психоэмоциональных стрессорных факторов изучалась лишь в отношении развития острых состояний. D. Pavin и I. Wittstein (1997) предложили термины «stress cardiomyopathy» и «broken heart syndrome». Однако большая часть трудов об изменениях в сердце под влиянием стресса связана с изучением последствий физического перенапряжения. Такие изменения в англоязычной литературе обозначаются

терминами «heart strain» — напряженное сердце [Bernes, 1929], «cardiac fatigue» — утомленное сердце [Gordon W. M., Armstrong P. W., 1996; Kawakubo K., 1996; Oakley G. D. G., 1996; Borgesson M. et al., 2014].

В то же время в соответствии с Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), патологическое спортивное сердце относится к кардиомиопатиям с вторичным вовлечением миокарда в условиях воздействия физических и стрессовых перегрузок. Кардиомиопатия — это известное или идиопатическое заболевание миокарда, ассоциирующееся с его систолической или диастолической дисфункцией сердца (ВОЗ, МКБ-10, 1995). По решению экспертов ВОЗ, поражение миокарда вследствие его метаболических нарушений относится к диагнозу «вторичная кардиомиопатия», раздел I 42.9 [Гаврилова Е. А., 2007].

Известны публикации о роли профессионального стресса в развитии ИБС и гипертонической болезни [Шевченко О. П., 2005]. И хотя на протяжении более чем 100 последних лет изучалось влияние различных факторов на развитие патологии сердца (первые публикации, связанные с этой проблемой, относятся к 1901 г. — M. Gallaverdin), вопрос о роли профессионального хронического физического и психоэмоционального стрессов в развитии патологии сердечной мышцы остается малоизученным.

В то время как влиянию хронических физических перегрузок на сердце посвящено много исследований [Фурланелло Ф. и др., 2002; Caselli S. Et al., 2014], проблема воздействия хронического психоэмоционального стресса на сердце остается практически не изученной. Этот вопрос также не рассматривался и в опубликованной в 2007 г. классификации кардиомиопатий, где выделяется острая стрессорная кардиомиопатия на фоне психоэмоциональных переживаний (takotsubo cardiomyopathy), отнесенная к первичным приобретенным кардиомиопатиям, и лишь упоминается возможность развития аналогичных изменений при хроническом психоэмоциональном стрессе и при физических перегрузках [Maron B. J. et al., 2007; Vanhees L. et al., 2014].

В этом направлении наиболее значительный вклад сделал патофизиолог Ф. З. Меерсон, активно изучавший воздействие на сердце физического и психоэмоционального стресса. В 1993 г. он предложил понятие стрессорной аритмической болезни сердца для характеристики патофизиологических и биохимических изменений в миокарде на фоне указанных факторов.

Упомянутые выше результаты исследований нашли отражение в официальной позиции рабочих групп по изучению кардиомиопатии Американской кардиологической ассоциации [Elliott P. et al., 2008]. По мнению экспертов рабочей группы по миокардиальным и перикардиальным заболеваниям Европейского кардиологического общества [Thiene G. et al., 2008], а так же Европейской ассоциации кардиоваскулярной профилактики и реабилитации [Borjesson M. et al., 2011] стрессорное повреждение сердца в виде кардиомиопатии может развиваться на фоне психоэмоционального и физического стресса, который, как правило, является острым, а в ряде случаев — хроническим.

На сегодняшний день вопрос о изменения в сердце под воздействием хронического психоэмоционального стресса рассматриваются как проявления известных заболеваний манифестирующих под его воздействием. Влияние же хронического физического стресса так же рассматривается как триггер развития известных заболеваний, таких как гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, ионоканальные кардиомиопатии. Случаи с выявлением клинических и инструментальных изменений, при невозможности поставить диагнозы согласно МКБ 10, требуют дальнейшей верификации и изучения [Ackerman M., 2014].

1.2 Механизмы развития метаболических нарушений в миокарде при стрессорном повреждении сердца

Впервые на возможность развития метаболических нарушений в миокарде как самостоятельного процесса указал F. Wuhrmann (1939, 1956) на

основании исследования большого контингента больных с поражением сердца, вызванным дефицитом белков и электролитов в плазме крови. В дальнейшем этот подход нашел отражение в работах G. Brand (1976) и G. Blobel (1999).

При стрессе нарушается взаимодействие стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, что приводит к повреждению [Меерсон Ф. З., 1993]. Основой этого нарушения при непреодолимом стрессе является активизация стресс-реализующей системы во фронтальном отделе коры головного мозга, лимбической системе и ретикулярной формации, гиперадренергия под влиянием центральной импульсации, оказывающая периферическое действие.

На сегодняшний день очевидно, что влияние любого стрессора осуществляется либо непосредственно через периферические интра- и экстрарецепторы, либо через центральную нервную систему: гипоталамус, ретикулярную формацию среднего мозга, миндалевидный комплекс, гиппокамп [Виру А. А., 1981]. Основную роль в реализации этих механизмов играет симпатoadреналовая система. По данным К. J. Raavonen и соавт. (2001), как при физическом, так и при психоэмоциональном стрессе происходит выброс катехоламинов. Их выброс при психоэмоциональном стрессе происходит в результате последовательной активизации рецепторов (зрительных, слуховых, тактильных и т. д.), таламокортикальной системы, гипоталамуса, нейронов коры больших полушарий, а затем ядер ствола головного мозга и нейронов продолговатого мозга, осуществляющих симпатическую и парасимпатическую иннервацию сердца. В результате этих реакций происходит активизация симпатического и подавление парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [Виноградов В. В., 2007].

При существовании единых механизмов адаптационного синдрома в ответ на стрессорные воздействия имеются различия в развитии физического и психоэмоционального стресса: для психоэмоционального основную роль играет первоначальная активация центрального звена регуляции, для

физического — периферического звена [Виру А. А., 1981]. Это положение хорошо согласуется с данными о более высокой смертности у пациентов с психоэмоциональным стрессом в сравнении с физическим [Гаврилова Е. А., 2007].

Особый интерес представляет собой профилактика развития стрессорных повреждений сердца и выявление предикторов их развития. В этом отношении важно уточнение возможностей занятий физической культурой. По мнению ряда авторов лица с более высокой работоспособностью имеют более высокую стрессоустойчивость [Каулина Е. М., 2009]. Однако, необходимо уточнение актуальности этого тезиса в отношении хронического физического и хронического психоэмоционального стресса.

Встает вопрос об актуальности поиска различий в клинических проявлениях изменений в сердце при физическом и психоэмоциональном стрессе.

Активно проводимые в последнее время исследования стрессоустойчивости организма и ее генетической детерминированности позволяют утверждать, что мощность стресс-лимитирующих систем и активность адаптивных процессов во многом зависят от генетической предрасположенности. При этом, несмотря на многообразные генетические проявления и предрасположенность, возможно формирование ряда сходных фенотипических реакций в ответ на стрессорное воздействие. В связи с этим Н.Л. Делоне и В. Г. Солониченко (1999) предложили термин «адаптационный фенотип». Сходство морфофункциональных характеристик этих фенотипов позволяет изучить сходство механизмов «общего адаптационного синдрома» отдельных адаптивных фенотипов.

Большинство современных зарубежных и отечественных научных публикаций, посвященных проблеме стрессорного воздействия, свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию патологии.

Сегодня известен ряд генных полиморфизмов, характеризующих качество выносливости человека. К ним относят аллели: CNB 1, NFATC4 Gly, PGC1BPro, TFAMThr, VEGFC, UCP2 Val, UCP3T, соответственно ген кальциневрина В, ядерного фактора активированных Т-клеток, коактиватора PPARG 1А типа и 1В типа, митохондриального транскрипционного фактора А, фактора роста эндотелия сосудов, разобщающего белка 2 и 3. Указанные гены кодируют активность захвата кальция, активность митохондриального биогенеза, роста сосудов, разобщения дыхания, окислительного фосфорилирования и транспорта жирных кислот [Астратенкова И. В. и др., 2008; Ахметов И. И. и др., 2008].

О генетической детерминированности сниженной стрессоустойчивости свидетельствуют данные Европейского общества кардиологов по вопросам предупреждения внезапной смерти спортсменов [Corrado D. et al., 2005], указывающие на высокий риск развития внезапной аритмической смерти у спортсменов с пролапсом митрального клапана, аномалией развития хорд, наследственным анамнезом внезапной смерти родственников во время занятий спортом.

М. Bilsen и Р. J. Smeets [Bilsen M., Smeets P. J., 2004; Guz T. Et al., 2014] считают, что развитие кардиомиопатии на фоне хронического стресса во многом зависит от генетической детерминированности транскрипции генов, ответственных за синтез белков митохондриальной мембраны. Нарушение синтеза этих белков создает условие для нарушения транспорта жирных кислот и глюкозы в митохондрии и, как следствие, синтеза АТФ с последующим развитием кардиомиопатии. По мнению Е. А. Гавриловой [Гаврилова Е. А., 2006], для лиц со стрессорным повреждением сердца характерно наличие признаков соединительнотканной дисплазии (63% случаев), II (А) группы крови (41% случаев) и особого завиткового узора на пальцах рук (20% случаев). На большую роль врожденного дефекта соединительной ткани при малых и больших соединительнотканых

дисплазиях в развитии СКМП указывается в работах Э. В. Земцовского (1998, 2000). У таких лиц значимо чаще развивается аритмический вариант СКМП.

По данным Э. В. Земцовского и Е. С. Вороненко [Земцовский Э. В., Вороненко Е. С., 2008], при психоэмоциональном перенапряжении имеется достоверно высокий риск развития СКМП у носителей аллеля 4a (генотипы 4a/4b и 4a/4a) по сравнению с носителями генотипа 4b/4b гена eNOS (NO-синтетаза); D-аллеля гена ACE и наличие аллеля 4a гена eNOS; аллеля E₂ E₄ гена Apo E (апопротеина E); аллеля T гена MTHFR (метилтетрафолатредуктазы). Таким образом, в ряде случаев к метаболическим нарушениям в миокарде под влиянием стресса может приводить нарушение эндотелиальной функции коронарных сосудов.

Результаты современных исследований убедительно свидетельствуют о наличии генетически детерминированной низкой стрессоустойчивости и предрасположенности к метаболическим нарушениям в миокарде и развитию СКМП, в частности вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения.

Под воздействием стрессорных факторов при непреодолимом стрессе развивается нейрогормональная дисфункция: гиперкатехоламинемия, гипоинсулинизм, гипергликемия, гиперинсулинизм, гипертиреоз, иммунный и интерфероновый сдвиг [Аракелов Г. Г., Свергун О. Ю., 1992; Апчса В. Я., Цыган В. Н., 1999; Цыган и др., 2009]. С учетом теории общего адаптационного синдрома данные процессы касаются как физического, так и психоэмоционального вариантов стрессорного воздействия.

Кроме указанных реакций, в организме происходит активизация выброса цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 и -2, гранулацитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор роста, провоспалительные цитокины и др.), ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем [Шляхто Е. В. и др., 2005; Yan L., 2014]. Аналогичные результаты получены при обследовании спортсменов, испытывающих смешанные физические и психоэмоциональные перегрузки. При этом у них

отмечались, наряду с ростом титра цитокинов в крови, рост титра антимиеокардиальных антител и одновременное достоверное снижение работоспособности [Таймазов В.А. и др., 2003]. Такой гуморальный ответ на стрессорное воздействие может приводить к описываемым ниже метаболическим изменениям в кардиомиоцитах с последующей структурной перестройкой в виде гипертрофии, дилатации миокарда, нарушения его систолической и диастолической функций. Указанную реакцию миокарда на гуморальные воздействия V. Bilsen (2004) предложил характеризовать как метаболическое ремоделирование. Особенностью этого процесса является то, что на начальных стадиях поражения миокарда под воздействием стресса достаточно высоки компенсаторные возможности сердца, и истинная миокардиальная слабость развивается достаточно медленно.

Важно подчеркнуть, что под влиянием стрессорного агента перестраивается энергетическое снабжение клетки. На первой стадии стресса, стадии тревоги, происходит выброс энергетических субстратов: жирных кислот и глюкозы [Селье Г., 1960]. Это позволяет использовать как высокоэнергетические жирные кислоты, так и легко усвояемую глюкозу.

При длительном стрессе организм снижает выброс адреналина, токсичного для тканей, и использует жиромобилизирующие гормоны: кортикотропин, соматотропин, пролактин, которые способствуют выбросу гормонов коры надпочечников, основным из которых является кортизол. Последний по механизму действия подобен адреналину, но сильнее стимулирует выброс жирных кислот и их утилизацию. Это вторая стадия стресса, стадия резистентности. На данной стадии могут утилизироваться дефицитные аминокислоты, и даже лимфоциты. Это является борьбой за выживание. Под воздействием продуктов распада жирных кислот в митохондриях клеток нарушается утилизация глюкозы, притом, что извлечение энергии из жирных кислот само по себе требует высоких энергетических затрат [Кальвинш А. Н. и др., 2001]. Таким образом, возникает порочный круг энергодефицита в кардиомиоците, отражающийся на его функциональном и структурном состоянии. Патофизи-

зиологическое описание стадийности развития метаболических нарушений в миокарде под влиянием стресса отражает динамику развития и обратимость последствий стрессорного поражения миокарда.

Особый интерес для клинической практики представляет прижизненное изучение этого процесса.

Знание механизмов повреждения сердца при стрессе позволяет выбрать оптимальные методы ранней диагностики и этиопатогенетического лечения.

Активизация выброса катехоламинов, сопровождающаяся активизацией кининов, ренина и ангиотензина приводит к нарушению выработки эндотелий-зависимых релаксирующих факторов (эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор, брадикинин, простагландин I-2) и усилению выработки ангиотензина-2, альдостерона, эндотелина. В ряде случаев этому способствует наблюдающееся нарушение обмена липопротеидов в крови с повышением коэффициента атерогенности. Это описано в работах Е. А. Гавриловой (2006) на примере спортсменов-профессионалов, страдающих стрессорной кардиомиопатией вследствие хронического физического перенапряжения. Аналогичные патофизиологические процессы описаны и при психоэмоциональном стрессорном воздействии [Виноградов В. В., 2007; Nozadze D. N. et al., 2014; Lishmanov Ju. B. Et al., 2014].

Аналогичные данные получены целым рядом исследователей [Spieker L. et al., 2002], изучавших активность эндотелин-А рецепторов эндотелия на фоне хронического психоэмоционального стресса. Отмечено снижение активности этих рецепторов, что, по мнению авторов, способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Указанные работы выполнены на основе исследований патофизиологических процессов, целью которых является выбор наиболее рациональных путей метаболической коррекции. О роли нарушения эндотелиальной функции свидетельствуют наблюдения, указывающие на генетическую детерминированность эндотелиальной

дисфункции у пациентов со стрессорным повреждением сердца [Вороненко Е. С. и др., 2004].

Нарушение синтеза эндотелиальных гормонов, и в первую очередь оксида азота (NO), приводит к формированию эндотелиальной дисфункции с потенцированием вазоконстрикции в ответ на стресс, активизацией тромбоцитов с повышением свертываемости, усилением адгезии моноцитов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [Карпов Ю. А., 2002; Виноградов В. В., 2007; Strike Ph. C. et al., 2006].

Снижение выработки NO провоцирует патологическое усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), что способствует нарушению транспортных функций эндотелия коронарных сосудов и трофики кардиомиоцитов [Карпов Ю. А., 2005].

Патологическое усиление процессов ПОЛ является ведущим механизмом повреждения кардиомиоцитов. В норме процесс ПОЛ определяет вязкость клеточных мембран и их проницаемость, т. е. всю трофику клеток. Регулируется ПОЛ соотношением полинасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. В условиях срыва адаптации при стрессе происходит выжигание в результате ПОЛ ненасыщенных жирных кислот, что ведет к увеличению вязкости мембран и частичной утрате их барьерных функций [Лишманов Ю. Б. и др., 2003].

Кроме того, ПОЛ может способствовать модификации ДНК. Это, в свою очередь, усиливает образование эйкозаноидов с аритмическим эффектом.

В саркоплазматическом ретикулуме ПОЛ приводит к утечке Ca^{2+} , нарушению его накопления, изменению активности АТФ-аз. Все это повреждает сарколемму. Возникает порочный круг [Владимиров Ю. А. и др., 1991]. Важно отметить, что образование свободных радикалов происходит и в самом кардиомиоците на этапе деятельности четвертого комплекса митохондриальной дыхательной цепи — цитохромоксидазы. Главным участником этой цепи является кислород, диффундирующий из цитоплазмы

клетки, восстанавливающийся до воды с образованием на этом пути свободных радикалов, таких как супероксидный ион-радикал O_2^- , гидроксильный радикал OH , пероксильный радикал RO_2 [Михаэлес, 1993].

Все дистрессорные изменения в работе организма приводят к так называемому медиаторному и оксидантному взрывам с нарушением целостности билипидного слоя мембран и, в конечном итоге, к «аутоканнибализму». О возможности развития таких необратимых процессов свидетельствует работа итальянских физиологов [Costoli T. et al., 2004]. В рамках проблемы кардиальной патологии у высокотренированных спортсменов они изучали воздействие хронического психоэмоционального дистресса на сердце у крыс, помещенных в одну клетку с агрессивным животным. Гистологически у крыс выявлялись миокардиальный фиброз и разрастание коллагена в интиме коронарных артерий.

В основе стрессорного повреждения кардиомиоцитов, по мнению Г. Селье (1960), лежат общие и частные механизмы срыва адаптации.

К общим изменениям относятся активация саркоплазматического ретикулума, выход K^+ , Mg^{2+} из клеток и накопление Na^+ , Ca^{2+} в клетке, нарушение энергетического обеспечения клеток, изменение физико-химических свойств клеточных ферментов, дисбаланс соотношения в клетке ионов и жидкостей, изменение генетической программы клеток, изменение механизмов регуляции органов-мишеней.

К частным изменениям в кардиомиоцитах относятся нарушение синтеза, транспорта и усвоения АТФ, изменение функции клеток (по Г. Селье, 1960). Они возникают под воздействием стрессорных факторов при повреждающем влиянии катехоламинов, активизации ПОЛ, что ведет к нарушению свойств билипидного слоя мембраны. Такие изменения, очевидно, могут приводить к нарушениям сократительной функции миокарда и являться основной причиной нарушений ритма сердца [Гаврилова Е. А., 2006; Matsuoka N. et al., 1997; Verdile L. et al., 2014; Yan L. et al., 2014].

На уровне кардиомиоцита под воздействием катехоламинов происходит увеличение синтеза цАМФ в мембранах кардиоцитов [Лишманов Ю. Б., Маслов Л. Н., 1994], что приводит к активации протеинкиназы А, которая фосфорилирует медленные Ca^{2+} -каналы и ведет к повышенному поступлению Ca^{2+} в клетку [Sperelakis N., 1988]. В свою очередь, Ca^{2+} усиливает активность кальмодулина, который стимулирует гликолиз и тормозит ресинтез гликогена [Walsh M. P. et al., 1980]. Через этот же механизм Ca^{2+} и кальмодулин под влиянием катехоламинов стимулируют ПОЛ, липазы, фосфолипазы, что ведет к разрушению мембран кардиомиоцитов [Skinner S. D. et al., 1983]. Указанные патофизиологические процессы, очевидно, приводят к нарушению электролитного и энергетического процессов и являются основой развития СКМП различной этиологии. Наряду с описанными механизмами важную роль играет рациональное и сбалансированное питание лиц, испытывающих стрессовые нагрузки. Энерготраты могут колебаться в зависимости от особенностей деятельности даже у одного человека. Это требует своевременной и адекватной коррекции (Цыган В.Н. и др., 20120).

С участием известных механизмов активации стресс-реализующих систем организма, под воздействием непреодолимого стресса развивается метаболическое ремоделирование миокарда как комплекс разнообразных патогенетических факторов [Bilsen V. et al., 2002]. Среди них нарушения энергетического метаболизма с переключением миокарда на преимущественную утилизацию свободных жирных кислот; нарушение не только накопления ионов кальция, но и его депонирования внутри клеток с повышением затрат энергии для сокращения миокарда [Шляхто Е. В. и др., 2005]. В результате происходит деструкция сарколеммы клеток и повреждение кардиомиоцитов [Мальшев В. В. и др., 1986; Маслов Л. Н. и др., 1996; Лишманов Ю. Б., и др., 1997; Miller D. G., Mallov S., 1977]. Эти данные были получены при изучении аккумуляции Тс-пирофосфата в миокарде животных, подвергающихся физическому и психоэмоциональному стрессу,

при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ).

При гистологическом исследовании с гематоксилином и эозином выявлены очаговые изменения срезов миокарда, множественные контрактурные поражения с возникновением волнообразной деформации, усилением сродства к эозину отдельных групп миоцитов [Сергеенко О. В., 1985]. Это согласуется с описываемыми Ф. З. Меерсоном в аналогичных условиях очаговыми некробиотическими и некротическими изменениями отдельных волокон сердца при психоэмоциональном и физическом стрессе.

Этой же точки зрения придерживаются D. Grieve и A. Shah (2003), полагающие, что на фоне стрессорных физических или психоэмоциональных воздействий активизируются ферменты металлопротеиназы, усиливающие оксидативное повреждение как наружной клеточной, так и митохондриальной мембран.

Контрактурные изменения при стрессе, по данным О. В. Сергеенко (1985), могут иметь три степени тяжести и носить сегментарный и субсегментарный характер. При применении электронной микроскопии он отмечал расхождение плазматических мембран, образующих вставочный диск.

При электронной микроскопии на фоне стресса у экспериментальных животных изменения происходят не только на уровне плазматических мембран и ядер кардиомиоцитов, но и (до 40%) на уровне митохондрий в виде размытости, разрывов в их мембранах, уменьшении числа крист [Лишманов Ю. Б. и др., 2003]. Под влиянием стрессорных факторов возможно развитие нарушения как активности митохондриального цикла, так и репарации митохондриальной ДНК с последующим нарушением синтеза АТФ, а в дальнейшем его транспорта и утилизации клеточными структурами. Примечательно, что снижение синтеза АТФ приводит к нарушению ресинтеза белков-обменников в рибосомах, которые, в свою очередь, отвечают за трансмембранный транспорт электролитов. Большую роль в этом играют

белки-обменники $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, Na^+/H^+ , Na^+/K^+ [Avkiran M., 2005]. Таким образом, нарушения синтетических свойств кардиомиоцита, электролитные сдвиги, вероятно, могут вызывать изменения, идентичные гибернирующему миокарду при ИБС [Berger A., Wijns W., 2005].

По данным исследований последних лет, в реакции организма на стрессорные воздействия помимо адренорецепторов большую роль играют опиоидные пептиды. Тропные к ним эндогенные лиганды — мет- и лейэнкефалины — представляют собой олигопептидные цепочки, образующиеся в результате процессинга в секреторных гранулах эндоплазматического ретикулума из белковых молекул проопиомеланокорина, проэнкефалина, продинорфина. В кардиомиоцитах происходит полный цикл синтеза энкефалинов: от экспрессии генов, кодирующих синтез белков-предшественников, до выброса гормонов в ответ на стимуляцию адренорецепторов или увеличения содержания цитоплазматического Ca^{2+} . [Springhorn J. P., Glaycomb W. J., 1992]. Тропные к опиоидам К- и сигма-рецепторы находятся непосредственно на мембране кардиоцитов, а мю-рецепторы — в постсинаптических терминалях адренорецепторов. Эти рецепторы уменьшают стресс-индуцированный выброс катехоламинов и непосредственно действуют на мембраны [Лишманов Ю. Б. и др., 2003, 2012].

Стимуляция периферических мю-опиоидных рецепторов приводит к уменьшению альтерации клеток сократительного миокарда в сравнении с контролем, улучшению целостности мембран митохондрий, увеличению их энергетической активности; отмечаются скопления рибосом, свидетельствующие об увеличении белкового синтеза и процессов репарации. При этом визуально уменьшается степень контрактурных повреждений миокарда, что может указывать на уменьшение его перегрузки Ca^{2+} [Малышев В. В. и др., 1986, Chien K. R. et al., 1981; цит. по Ю. Б. Лишманову и соавт., 2003]. На фоне стрессорных воздействий резко снижается число вышеуказанных опиоидных рецепторов.

Таким образом, под воздействием ряда стресс-реализующих факторов в случае непреодолимого стресса развивается комплекс патофизиологических и биохимических процессов, ведущих к нарушению энергообразующих, репаративных, сократительных способностей кардиомиоцита с последующим разрушением его органелл и общей гибелью. Можно сделать вывод, что на уровне кардиомиоцита под воздействием стресса происходит «метаболическое ремоделирование миокарда» [Bilsen V. M. et al., 2004; Alleman R. G. Et al., 2014].

Сегодня есть все основания полагать, что в основе патологии миокарда при воздействии хронического стресса лежат нарушения его метаболизма, а поражения миокарда следует рассматривать как стрессорную кардиомиопатию. При этом, если влияние физического стресса изучалось многими авторами [Меерсон Ф. З., 1988, 1993; Corrado D., Pelliccia A., 1998, 2005; Maron B. J., 1988, 2005], то психоэмоциональный стресс и сочетание его с физическим изучены недостаточно.

Глубокое понимание механизмов адаптации и дизадаптации к стрессорным воздействиям может позволить использовать современные диагностические и лечебные методы в решении проблемы последствий воздействия на миокард хронического психоэмоционального стресса.

Вышеописанные патофизиологические, биохимические процессы в основном изучались на экспериментальных моделях и, видимо, имеют место при основных видах стрессорных воздействий. Однако вопрос о развитии таких изменений у человека под влиянием социальных, психоэмоциональных и физических воздействий изучен недостаточно. В первую очередь это, видимо, связано со сложностью прижизненных методов диагностики. Очевидно, что изучение этих процессов требует применения более сложных методик, прямо или косвенно отражающих характер нарушения транспорта электролитов, синтеза макроэргов. Использование таких методик тем более важно, что позволяет своевременно выбрать адекватную терапевтическую

тактику и начать профилактические мероприятия с учетом накопленных знаний об этиопатогенезе стрессорных повреждений кардиомиоцитов.

1.3 Клинические проявления, распространенность и прогностическая значимость изменений в миокарде под влиянием хронического психоэмоционального и физического стресса

Приведенные выше данные литературы дают основание полагать, что нарушение метаболизма, в частности в миокарде, может развиваться и при хронических стрессорных воздействиях. Именно в этих случаях включается совокупность нейроэндокринных механизмов, в том числе активизация неокортикальной, лимбической системы, выработка активных гормонов: вазопрессина, антидиуретического гормона, кортизола, тиреотропного гормона и тироксина, а также адреналина и норадреналина. Такой каскад реакций приводит к вышеописанным механизмам клеточных нарушений и повреждений с формированием особой клинической картины. Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день максимально хорошо изучены клинические проявления изменений в сердце при хроническом физическом стрессе, которые на начальных этапах характеризуются отсутствием жалоб и стертой отклонений физикальных данных.

Крайне актуальным является возможность развития синдрома внезапной смерти у лиц, испытывающих хронический стресс. Прежде всего это относится к стрессу в спорте. Частота смертей от сердечной патологии лиц, занимающихся физической культурой и спортом, составляет 1-3:100,000, что в 2, 8 раза выше, чем у не занимающихся молодых людей до 30 лет. При этом явных клинически значимых жалоб пациенты не предъявляют (данные отчета Европейского кардиологического общества, 2015г.). Ведущими причинами изменений в сердце под воздействием хронического физического стресса являются известные заболевания миокарда: кардиомиопатии (гипертрофическая кардиомиопатия, или аритмогенная

правожелудочковая кардиомиопатия), сердечная ионные каналопатии (синдромы длинного и короткого интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия), аномалия коронарной артерии, преждевременная ИБС, осложнения, связанные с синдромом Марфана, приобретенная патологией (острый миокардит).

Однако, оценка результатов патологоанатомических вскрытий жертв ВСС и генетического анализа их родственников первой степени родства определяет в 46% случаев первичный аритмогенный синдром, без выявления известных заболеваний ССС [Paradakis M., Raju H, Behr ER, et al., 2013]. Эти факты требуют детального изучения проблемы и поиска ранней симптоматики, предикторов и уточнения генеза.

Яркая симптоматика вплоть до признаков сердечной недостаточности появляется лишь на поздних стадиях при длительном стрессорном воздействии, на что неоднократно указывали многие авторы [Дембо А. Г., Земцовский Э. В., 1989; Делоне Н. Л., Солониченко В. Г., 1999; Соболева А. В., 2000; Дегтярева Е., 2002; Земцовский Э. В., Гаврилова Е. А., 2002]. Аналогичную клиническую картину описывают зарубежные авторы в отношении последствий хронических стрессорных физических воздействий у спортсменов [Corrado D. et al., 2006]. Стрессорное воздействие может приводить к метаболическим изменениям в кардиомиоцитах с последующей гипертрофией, дилатацией миокарда, нарушением его систолической и диастолической функций.

Среди начальных проявлений стрессорных изменений сердца — возникновение неспецифических жалоб на повышенную утомляемость, кардиалгии ноющего характера, длящиеся иногда часами, ощущение перебоев в работе сердца, приступов сердцебиения или потери сознания [Земцовский Э. В., 2001; Maron B. J., 1980, 1987, 2006; Pelliccia A., 1995; Hazzanazzaman M. et al., 2013; Verdile L. et al., 2014]. Необходимо отметить, что такие жалобы характерны как для хронического физического, так и для хронического психоэмоционального стресса. Жалобы весьма неспецифичны, что требует

углубленной дифференциальной диагностики с иными состояниями, в первую очередь ИБС. Особенностью этого процесса является то, что на начальных стадиях развития поражения миокарда под воздействием стресса достаточно высоки компенсаторные возможности сердца, и истинная миокардиальная слабость развивается достаточно медленно. Изучение ультраструктуры миокарда показало, что описанные изменения могут наступать через 39–45 ч после окончания стрессового воздействия [Малышев В. В., 1986].

Стрессорные изменения в миокарде развиваются примерно в 60% всех случаев снижения фракции выброса, нарушений процессов реполяризации на ЭКГ при отсутствии коронарной патологии. Из них в 26,8% случаев причиной развития СКМП является психоэмоциональный, а в 31,8% — физический стресс [Gianni M., Dentali F., 2006]. E. Braunwald (2001) при обследовании 100 человек с последствиями острого психоэмоционального стресса при выполнении инструментальных кардиологических исследований (ЭКГ и ЭхоКГ) у 69% выявил отклонения от нормы, из них у 10% пациентов рецидив заболевания наступил в течение 4 лет, у 3,6% исходом была смерть от фатальных нарушений ритма сердца. Лица с психоэмоциональным перенапряжением имели худшую выживаемость, чем с физическим.

В работах многих авторов [Лишманов Ю. Б. и др., 1994; Лямина Н. П., 1998; Земцовский Э. В., 2002; Фурланелло Ф., 2002; Виноградов В. В., 2007; Skinner J. S., Bered S. D., 1987] показано, что аритмии сердца являются основной причиной внезапной смерти в профессиях, связанных с высоким риском. Зарубежные авторы связывают возможность развития психоэмоционального стресса в первую очередь с остро возникшими психическими перегрузками у женщин пост- и перименопаузального периода, и только как исключение предполагают возможность развития таких изменений у лиц обоих полов других возрастных групп при остром и при хроническом психоэмоциональном стрессе [Ghiadoni L. et al., 2006; Verdile L. et al., 2014]. Однако, по мнению отечественных авторов, большую роль в развитии СКМП играет именно хронический психоэмоциональный стресс. Выявляемые изменения в сердце соот-

ветствуют критериям нозологической единицы в связи с наличием жалоб, изменений при объективном осмотре, отклонениями от нормы при инструментальных и лабораторных исследованиях, в том числе с нарушением диастолической функции, изменения размеров миокарда, а так же наличием предрасполагающих генетических аномалий [Гаврилова Е. А., 2007; Земцовский Э. В. и др., 2008]. Данный тезис требует дальнейшего изучения. По мнению М. Halinen и А. Jaussi (1994), 2,1% всех смертельных случаев у водителей приходится на внезапно развившуюся аритмию, вероятно, возникшую вследствие хронической стрессорной кардиомиопатии. Психоэмоциональный стресс наиболее часто является причиной гибели врачей (38%), моряков (32%) и полицейских (9%) [Halinen M., Jaussi A., 1994].

Социальные последствия развития изменений сердца, вызванных воздействием ХПЭС очевидны. Это в первую очередь касается людей, задействованных в профессиях с высоким психоэмоциональным напряжением, ночным характером работы, высокой ответственностью за результат труда и т. п. В частности, известно, что для водительской группы, в том числе и для машинистов железнодорожного транспорта, характерны высокое психоэмоциональное напряжение и постоянное стрессорное воздействие при управлении быстро движущимся объектом, высокий уровень социальной и профессиональной ответственности, частое развитие экстремальных ситуаций, требующих быстрой реакции и высокого напряжения, а также нарушения режима труда и отдыха в связи со сменным графиком работы.

Такие особенности профессиональной деятельности создают основу для развития хронического психоэмоционального стресса [Цфасман А. З., 2003; Wang P. D. et al., 2001; Ezoe S., Morimoto K., 2002; Jovanovic J., Lukic S., 2007].

Внезапные изменения обстановки, неполадки в работе системы, в том числе отказ технических средств, являются мощными стрессорными факторами, вынуждающими работать в экстремальных, иногда опасных для жизни ситуациях. Все вышесказанное предъявляет повышенные требования к оперативному мышлению (необходимость решения оперативных задач при

дефиците времени), высокой скорости реакции, готовности к экстренному действию в условиях монотонии, выдержке, а также обуславливает высокую персональную ответственность машиниста, так как ценой даже незначительной ошибки может стать человеческая жизнь.

Причинами ошибок могут быть нарушения психологической (неправильное, несвоевременное выполнение или невыполнение профессиональных психологических действий), физиологической (утомление, травма, заболевание) или демографической (старение, неизлечимые заболевания) надежности машиниста [Нерсесян Л. С., 1992].

Принципиальный интерес может представлять оценка интенсивности психоэмоционального стресса. Согласно закону Йоркса-Долсона стрессорное воздействие малой и большое интенсивности могут приводить к повреждениям организма. Первое – за счет отсутствия подключения в полную мощность защитных механизмов, второй- за счет разрушающего воздействия [Таймазов В. А. и др., 2003].

Психологическая надежность обусловлена многими факторами, наиболее важными из которых являются индивидуально-типологические особенности личности, тренированность, мотивация, квалификация работника, т. е. те, которые во многом определяют работоспособность человека. С другой стороны, на работоспособность влияют утомление, снижение бдительности, особенно в ночное время, монотонность работы, а также вибрация — факторы, вызывающие укачивание и сонливость.

Таким образом, наиболее важными и профессионально значимыми психическими качествами, необходимыми для успешного управления локомотивом и обеспечивающими безопасность движения поездов, являются: способность к высоким сенсорным нагрузкам, устойчивость к монотонии, готовность к экстренному действию (ГЭД), интенсивное и устойчивое внимание, эмоциональная устойчивость, высокая мотивированность.

С увеличением скоростей движения перечисленные выше функции становятся необходимой предпосылкой успешной работы в условиях

дефицита времени. Увеличение интенсивности стрессовых воздействий создает дополнительную психоэмоциональную нагрузку и предъявляет самые высокие требования к общей эмоционально-волевой сфере личности.

Для повышения надежности профессиональной деятельности машиниста и предупреждения возможных ошибок в его работе особое внимание уделяется оценке психофизиологического состояния человека — как исходному (при поступлении на работу), так и ежегодному плановому обследованию. При прохождении ежегодной врачебно-экспертной комиссии проводится углубленное обследование, регламентированное приказом № 15 МПС РФ. Исследование психологического статуса проводится с использованием профессиональных и личностных тестов (тест Люшера и тест Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина) специалистами психологической службы железной дороги.

С целью диагностики качеств, необходимых для успешной профессиональной деятельности, используются специальные психологические тесты, которые применяют в настоящее время при проведении профессионального отбора кандидатов, а также при плановом обследовании уже работающих лиц. К ним относятся профессиональные психологические тесты с оценкой таких показателей, как ГЭД, эмоциональная устойчивость, скорость переключения внимания [Нерсисян Л. С., 1992], а также личностные тесты (тест Люшера). Необходимо отметить, что проводимое психологическое тестирование, направленное на отбор и комиссование лиц с повышенной сонливостью, возможно, способствует «отбору» лиц с определенным типом высшей нервной деятельности и повышенным уровнем реагирования, т. е. более подверженных гиперреакциям в ответ на стрессорные воздействия.

Таким образом, можно говорить, что профессия машиниста железнодорожного транспорта требует от человека определенных психологических качеств и свойств личности, предъявляет повышенные требования как к эмоционально-волевой сфере, так и к общему

психофизиологическому состоянию и рассматривается как серьезный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В силу сказанного в процессе проведения врачебно-экспертных обследований особое внимание уделяется и состоянию сердечно-сосудистой системы.

Согласно известным данным литературы, психоэмоциональные перегрузки (хронический стресс с часто повторяющимися психогенными острыми стрессами), являются признанным фактором риска заболеваемости ИБС и смертности от нее [Чазов Е. И., 1975; Сидоренко Б. А. и др., 1988; Kodat V. et al., 2005], поскольку способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, субклинических нарушений иммунной системы, гематологических и нейро-эндокринных изменений, давая толчок к началу и прогрессированию атеросклеротического процесса [Strike P. C. et al., 2002].

С большой долей вероятности можно предположить, что указанные механизмы развития кардиальной патологии особенно актуальны для представителей профессий высокого риска, в том числе и для машинистов железнодорожного транспорта, что подтверждается результатами специальных исследований.

Так, согласно данным литературы, повышение АД у машинистов железнодорожного транспорта встречается достоверно чаще, чем в контрольных группах, в том числе чем у помощников машинистов, особенно в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет. Уместно подчеркнуть, что машинисты с далеко зашедшими стадиями ГБ и ее кризовым течением отстраняются от работы и потому в эту статистику не попадают [Цфасман А. З., 2002].

Кроме того, было показано, что такие факторы, как психоэмоциональные перегрузки, сменная работа с ночными сменами, гиподинамия, работа с некоторыми химическими веществами, вредные привычки (курение), косвенно связанные с профессией машиниста железнодорожного транспорта, способствуют развитию ИБС [Цфасман А. З., 2002]. Показано увеличение индекса угрозы ИБС у машинистов на 5% в сравнении с железнодорожниками других профессий [Морозова Е. П., 1996]. Такое, на первый взгляд, незначитель-

ное увеличение может быть объяснено повышением риска ИБС и у представителей других железнодорожных профессий, что подтверждают исследования А. Keys [цит. по В. И. Метелице и Н. А. Мазуру, 1976]. Есть основание полагать, что увеличение частоты ИБС может быть связано с характером работы, что подтверждается результатами других исследований. Так, в Хельсинском исследовании было показано, что сменная работа, включающая частые ночные смены, также способствует возникновению ИБС. Отмечается также, что у лиц с трехсменным графиком работы, включающим ночные смены, чаще выявляется гиперхолестеринемия и имеет место большее пристрастие к курению [Цфасман А. З., 2003; Tenkanen L. et al., 1977].

Согласно статистическим данным, за 4-летний период (1998 — апрель 2002 г.) было зарегистрировано 45 случаев внезапной смерти у машинистов железной дороги, 43 из которых могли быть отнесены к внезапной сердечной смерти [Цфасман А. З., 2002].

Не удалось найти данных литературы, напрямую свидетельствующих о взаимосвязи хронического стрессорного воздействия с развитием изменений сердца, вызванных ХПЭС у машинистов железнодорожного транспорта. Большинство исследователей рассматривают кардиальную патологию в профессиональных группах и, в частности, у машинистов железнодорожного транспорта с позиций факторов риска ИБС. По мнению Ф. З. Меерсона (1988), патогенез стрессорных и ишемических повреждений миокарда во многом сходен, что дает нам основание рассматривать факторы риска ИБС и как факторы, способные вызывать стрессорные повреждения сердца. Е. А. Гаврилова убедительно продемонстрировала взаимосвязь развития изменений сердца вследствие хронического физического перенапряжения с повышением уровня холестерина (2007). С этих позиций особенно актуальным является изучение липопротеидного состава плазмы крови.

С учетом высокой вероятности участия генетических маркеров предрасположенности к ИБС в развитии стрессорных повреждений сердца

изучение взаимосвязи изменений сердца, вызванных воздействием ХПЭС, и нарушений липидного обмена представляется достаточно обоснованным.

С одной стороны, стресс изменяет липидный обмен в атерогенную сторону [Хомуло П. С., 1982; Ляпина Н.П., 1998; Roy M. P. et al., 2001]. Этому способствуют активация процессов воспаления, наблюдающаяся при хроническом стрессе [Kiecolt-Glaser J. K. et al., 2003], а также развитие эндотелиальной дисфункции, которая может быть причиной прогрессирования атеросклероза [Ghiadoni L. et al., 2000; Spieker L. et al., 2002; Nozadze D. N. et al., 2014]. С другой стороны, генетические особенности липидного обмена, наследственная отягощенность по ИБС во многом определяют ход адаптации к стрессу [Лопухин Ю. М. и др., 1983; Гаврилова Е. А., 1993].

Существуют многочисленные данные литературы, свидетельствующие о нарушениях липидного обмена у спортсменов. Выполненное на кафедре факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова исследование Н. Т. А. Джеймса (2007) убедительно показало, что физический стресс инициирует развитие дислипидемии. Показано, что нарушения липидного обмена ведут к ограничению функциональных возможностей миокарда вне прямой связи с атерогенезом за счет способности дислипидемии изменять реологические свойства крови, модифицировать клеточные мембраны и метаболические процессы в клетках, вызывать отек и набухание эндотелиоцитов [Лопухин Ю. М. и др., 1983; Гавриш А. С., 1992; Ohayon J. et al., 2007; Mak I. T., 2014].

В эксперименте установлено, что при стрессорном воздействии в условиях гиперхолестеринемии наблюдаются слущивание эндотелиоцитов и обнажение базальной мембраны, которая обладает выраженными тромбогенными свойствами. В условиях гиперхолестеринемии количество закрытых капилляров постепенно возрастает, что приводит к нарушению трофики миокарда, появлению в нем микрофокусов циркуляторной гипоксии, ограничению транскапиллярного транспорта и формированию «капилляротрофической

недостаточности» вне зависимости от стенозирующего поражения артерий [Гавриш А. С., 1992].

Были получены эхокардиографические данные, свидетельствующие о нарушении общей сократительной способности миокарда у лиц с гиперлипидемией [Липовецкий Б. М. и др., 1991].

Существуют данные об увеличении жесткости артерий у лиц молодого возраста с наследственной гиперхолестеринемией, не имевших никаких симптомов поражения артериальных сосудов [Карпман В. Л., 1988; Суворова С. С., 1999; Tabas I., 2002].

Существует и другой аспект проблемы гиперхолестеринемии. При повышении в крови содержания холестерина, как известно, снижается поступление в клетки полиеновых кислот [Титов В. Н., 1998], содержание которых определяет структуру и физико-химические свойства плазматических мембран клеток [Small D. M., 1984; Tabas I., 2002]. При дефиците полиеновых кислот изменяются многие параметры функционирования клеток. Клетки начинают приспосабливаться к не физиологичным условиям низкой степени насыщенности кислот, кроме того, снижается синтез эйкозаноидов, локально регулирующих тонус сосудов и функцию гладкомышечных клеток [Izrael D. N., Gordin R., 1992; Ohayon J. et al., 2007].

С учетом вышеизложенного становятся понятными данные, свидетельствующие о нарушениях липидного обмена у спортсменов, а также о наследственной отягощенности по ИБС у этой группы лиц [Хрущев С. В., Шварц Ю. Г., 1986; Гаврилова Е. А., 2001]. Данных, посвященных изучению состояния липидного обмена у машинистов железнодорожного транспорта без признаков ИБС, в доступной литературе мы не обнаружили. Однако, учитывая общий высокий уровень стрессорных воздействий, характерный для профессиональной деятельности как машинистов, так и спортсменов, можно предположить, что и для машинистов железнодорожного транспорта характерны те же патогенетические механизмы нарушения липидного обмена.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости изучения нарушений липидного обмена у машинистов железнодорожного транспорта, поскольку полученные данные могут дать ключ к пониманию механизмов развития нарушений адаптации сердца к стрессорным воздействиям у лиц, занятых в профессиях повышенного риска.

Индикатором адаптационных механизмов является изменение вегетативной регуляции ССС. Вегетативная регуляция непосредственно связана с особенностями психологических изменений личности на фоне стресса. Так, у лиц с гиперсимпатикотонией развиваются астенофобические, истеродистимические расстройства, а у ваготоников — астенические и ипохондрические нарушения [Семке В. Я., 1999]. Наиболее высокие показатели личностной и реактивной тревожности отмечаются у машинистов с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции, депрессивные расстройства выявляются при парасимпатикотоническом типе вегетативной регуляции [Дмитриева Т. Б. и др., 2009]. В свою очередь, у лиц с низкой психологической стрессоустойчивостью усиливаются вегетативные расстройства, что приводит к развитию соматоформной вегетативной дисфункции. По данным Т. Б. Дмитриевой и соавт. (2009), в группе машинистов в 81% случаев соматоформных заболеваний развиваются кардиоваскулярные нарушения — они занимают первое ранговое место среди всей соматической патологии (для сравнения: нарушения функции желудочно-кишечного тракта составляют лишь 21,5%). По данным этих же авторов, среди машинистов железнодорожного транспорта с 1998 по 2008 г. отмечен 30% прирост смертности от болезней ССС, темп прироста выхода на инвалидность по причине болезни кровообращения за этот период составил 52%. Важно отметить, что для машинистов характерна дизаггравация. Инструментальные методы более чем в 2 раза чаще дают указания на развитие патологии ССС, чем жалобы обследованных. Среди жалоб основными являются повышенная утомляемость, вялость, снижение настроения, раздражительность, цефалгии. Жалоб на дискомфорт в области

сердца нет. При этом число диагностированных случаев соматоформной вегетативной дисфункции увеличилось в 4 раза. Высокие требования к психофизиологическим резервам на фоне регулярного психоэмоционального стресса определяют необходимость разработки целостной системы социально-психологического сопровождения и разработки современных методов диагностики снижения психологической стрессоустойчивости и патологии ССС.

Вероятно, можно говорить о существовании «маркеров низкой стрессоустойчивости» организма, наличие и неблагоприятное сочетание которых под воздействием стрессорных факторов определяет развитие кардиальной патологии.

Можно предполагать, что такими маркерами являются психологические особенности личности (лабильность нервной системы, нейротизация), в том числе определяющие уровень симпатической стимуляции, а также морфологические изменения миокарда и клапанного аппарата.

Особую роль в профессиональной деятельности машинистов локомотивов железнодорожного транспорта играет психологическая стрессоустойчивость. Последняя характеризуется как сложный структурный признак, определяемый на уровне целостной личности ее психологическими качествами и физиологическими возможностями [Нерсисян Л. Г., 1992]. В свою очередь, уровень стрессоустойчивости организма определяет заболеваемость, тяжесть течения болезни и эффективность ее лечения [Selye H., 1977; Signal R. K., 1993; Horowitz, 1993; Knowlton A. A., 1994; Engelman D. T., 1995; Nilsson M. et al., 2006]. Важно отметить, что основной вклад в развитие соматических нарушений на фоне психоэмоционального стресса — по мнению Т. Б. Дмитриевой и др. (2009), до 85% — вносят профессиональные факторы и условия социальной среды.

В качестве маркеров низкой стрессоустойчивости рассматриваются такие психологические особенности личности, как повышенный уровень тревожности и депрессивности, лабильность нервной системы, тип А поведения,

нейротизация [Маляренко Т. Н., 1984; Бакирова З. А., 2000; Гаврилова Е. А., 2001; Beutel M., 1991; Ezoe S., Morimoto K., 1994; Merecz D., 2000; Drezner J. A. et al., 2013]. Данные, полученные Е. А. Гавриловой (2001) при обследовании спортсменов, убедительно показали наличие тесной взаимосвязи психологических особенностей личности и проявлений изменений в сердце, вызванных ХПЭС.

Вопрос о связи между особенностями психологического статуса машинистов железнодорожного транспорта и развитием у них изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, ранее не рассматривался. Вместе с тем результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о существовании тесной положительной взаимосвязи значимых желудочковых событий и типа эмоционального поведения у здоровых животных без сердечно-сосудистой патологии [Sgoifo A. et al., 1994, 1996; Hanna N. et al., 2004]. Это дает основание для поиска психологических маркеров риска развития таких изменений.

С другой стороны, результаты суточного мониторинга ЭКГ практически здоровых машинистов локомотивов показали, что желудочковая экстрасистолия имеет место у половины машинистов в возрасте 40–49 лет. Кроме того, частота экстрасистолии в период спокойного вождения локомотива существенно не отличается от таковой в соответствующий период дома во время бодрствования, причем у 4% обследованных число желудочковых экстрасистол превышает 30 в час [Вильк М. Ф., Цфасман А. З., 2002].

К сожалению, других публикаций, посвященных изучению взаимосвязи психологического статуса и развития кардиальной патологии у машинистов железнодорожного транспорта, найти не удалось.

В связи с малочисленностью и противоречивостью данных о стрессорных повреждениях сердца в различных профессиональных группах остается неясным вопрос о степени влияния хронического психоэмоционального стресса на формирование изменений сердца, вызванных ХПЭС, как самостоятельного заболевания. Остается неясным, играет ли хронический стресс ве-

душую роль в развитии изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, или такие изменения следует рассматривать как следствие плохого психологического отбора, в результате чего в профессию попадают лица, имеющие низкую стрессоустойчивость.

Сказанное свидетельствует о высокой частоте развития изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, а также значимости их своевременной диагностики и лечения.

Последствия физического стресса также имеют большое клиническое значение. По мнению Е. А. Гавриловой (2001), с 1956 по 1999 г. частота развития СКМП увеличилась с 1 до 16% в год. Встречаемость этого заболевания особенно возросла в последние десятилетия.

Как ранее указывал А. Г. Дембо (1977), нарушения ритма являются одной из характеристик метаболических нарушений, развивающихся под воздействием физического перенапряжения и при психоэмоциональном стрессе. По данным D. Corrado (1999), основанным на наблюдениях за 33 735 спортсменами в возрасте младше 35 лет, нарушения ритма и проведения в сердце составляют 38,3% всей кардиальной патологии, а метаболические нарушения в миокарде становятся причиной от 0,002 до 6% случаев внезапной смерти. Те или иные отклонения в характеристиках сердца имеют 1,8% спортсменов. Среди них 38% составляют нарушения проведения и образования ритма [Corrado D., 2006; Maron B. J. et al., 2014].

Возможность развития поражения сердца на фоне смешанных физических и психоэмоциональных стрессорных воздействий установил в своих исследованиях, проведенных на спортсменах, еще А. Г. Дембо (1977). Однако работ в этом направлении выполнено немного. Малоизученными остаются клинические различия воздействия хронических физических и хронических психоэмоциональных перегрузок на организм в целом и сердечно-сосудистую систему в частности. По мнению ряда авторов [Кропотов С. П. и др., 1990; Меерсон Ф. З., 1993; Зайчик А. Ш. и др., 1999], психосоциальные стресс-реакции вызывают проявления, свойственные физическому стрессу. Мен-

тальный стресс приводит к стимуляции адренергической активности, при этом возможны изменения в кардиомиоцитах, аналогичные развивающимся при физическом стрессе [Maron B. J., 2005]. Однако среди исследователей нет единой точки зрения на приоритетное влияние какого-либо из этих двух вариантов стрессорных воздействий. Так, по мнению К. Раавонен и соавт. (2001), при физическом стрессе концентрация катехоламинов в крови значимо выше, чем при психоэмоциональном. Как следствие, физический стресс оказывает более значимое воздействие на миокард. Б. Йоханнес и В. П. Сальницкий (2001) считают, что психическое напряжение при ожидании умеренно опасной физической нагрузки вызывает более значительные изменения частоты сердечных сокращений, чем сама физическая нагрузка, а следовательно, его воздействие на миокард более значимо. По мнению R. S. Lazarus (1966), проявления и реакция различных систем организма на физический и психоэмоциональный стресс различны. При хроническом психоэмоциональном стрессе превалирует влияние норадреналина, в отличие от лиц с агрессивной, соревновательным азартом, у которых преобладает влияние адреналина [Айрапетянц М. Г., 1992; Аракелов Г. Г., Свергун О. Ю., 1992].

В связи с высоким риском фатальных осложнений при развитии метаболических нарушений в миокарде Европейской ассоциацией кардиологов и Американской кардиологической ассоциацией разработаны рекомендации по дифференциальной диагностике и стандарты обследования (2005) для спортсменов.

По данным литературы, на сегодняшний день отсутствуют не только стандарты и рекомендации, но и репрезентативные исследования в отношении клинической интерпретации последствий метаболических нарушений под воздействием хронического психоэмоционального стресса. Целесообразно изучение:

— частоты развития изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, у лиц не занимающихся спортом, и испытывающих психоэмоциональный стресс;

— частоты развития и характера нарушений ритма сердца у лиц с изменениями в сердце, вызванными воздействием ХПЭС,;

— различий клинических и инструментальных проявлений изменений в сердце, вызванных воздействием стресса, у лиц, профессия которых связана с его физическим и психоэмоциональным вариантами.

1.4 Современные методы диагностики метаболических нарушений в миокарде

По мнению Е. Braunwald и соавт. (2005), на фоне регулярных стрессовых воздействий возможно развитие ряда адаптационных процессов в миокарде. Аналогичного мнения придерживается Р. М. Баевский (1979, 2005), считая необходимым анализировать состояние ССС на этапах срочной, долговременной адаптации и дизадаптации в ответ на стрессорные воздействия. Это побуждает к поиску критериев нормы адаптационного синдрома в ответ на стрессовые воздействия и проявлений срыва адаптации при перенапряжении. Соответственно получение ответа на этот вопрос ставит следующую важную задачу поиска наиболее значимых методов диагностики и выработки стандартов, отсутствующих на сегодня в отношении хронического психоэмоционального стресса.

1.4.1 Психологическое тестирование

Если физическое перенапряжение достаточно легко оценить по показателям физической работоспособности, снижению профессиональных или спортивных результатов, то определение наличия хронического психологического перенапряжения может вызывать затруднения.

Для диагностики этого состояния в настоящее время используются пакеты психологических тестов, включая профессиональные. Наиболее часто применяются:

а) Оценка реактивной и личностной тревожности. Тест разработан Ч. Д. Спилбергером (США) и адаптирован Ю. Л. Ханиным (Россия). Тест состоит из двух шкал с оценкой реактивности личности и степени ее тревожности [Карелин А. А., 1998].

б) Оценка уровня депрессивности с использованием шкалы депрессии В. Зунга в модификации Т. И. Балашовой [Балашова Т. И., 1978].

в) Оценка эмоциональной устойчивости в ответ на стрессорное воздействие, а также тревоги, стремления, уверенности, настроения на успех и борьбу, собранность. Эти качества позволяет оценивать широко применяемый тест Люшера [Люшер М., 1995]. Тест основан на трактовке отношения человека к четырем основным и четырем дополнительным цветам. Оцениваются сигнальные установки.

г) При диагностике проявлений профессионального психоэмоционального стресса помимо вышеуказанных методик применяются специальные тесты с анализом важнейших качеств. Для лиц, профессия которых связана с вождением транспорта, это оценка готовности к экстренному действию и эмоциональной устойчивости по методу Л. С. Нерсеяна (1992).

Отклонения указанных характеристик личности позволяют констатировать наличие у обследуемого психоэмоционального напряжения.

Кардиоритмографическое исследование

С учетом важной роли активности симпатической и парасимпатической нервной системы в развитии нарушений в миокарде под воздействием хронического стресса одним из методов, позволяющих говорить о состоянии сердечно-сосудистой системы и о степени адаптации к стрессовым воздействиям, является кардиоритмография [Баевский Р.М., Никулина Г.А., 2000].

По данным Г. Селье (1960), при стрессорных воздействиях может происходить переход от симпатикотонии к парасимпатикотонии вследствие истощения стресс-реализующих систем. Это обуславливает важность

диагностики вегетативного баланса при решении вопроса о наличии перенапряжения организма. Именно этот метод является основным при решении вопросов о норме и патологии и при оценке ранних проявлений срыва адаптации в Российском аэрокосмическом агентстве [Баевский Р. М. и др., 2005]. Применение функциональных проб значительно расширяет возможности метода. Наибольшее распространение получили проба с дозированным дыханием и ортопроба [Ewing D. J., 1986]. Выраженность дыхательной аритмии является основным показателем эфферентной активности блуждающих нервов, так как симпатические влияния в данной ситуации незначительны [Klossek H., 1988]. Это позволяет расширить анализ активности или подавленности отделов ВНС. Вегетативная регуляция в настоящее время оценивается путем статистического анализа как непосредственно динамики и соотношения интервалов R – R ЭКГ, так и частотного анализа волновой структуры сердечного ритма, в котором выделяют медленные волны 1-го и 2-го порядка и быстрые волны [Березный Е. А., Рубин А. М., 1999; Земцовский Э. В. и др., 2004]. Кардиоритмографическое обследование применяется при решении вопросов о наличии дизадаптации и ранней доклинической диагностики патологии сердца [Земцовский Э. В., 1994; Соболева А. В., 2000]. И это логично, так как именно состоянию ВНС отводится ведущая роль в формировании дистресса по Г. Селье [Земцовский Э. В., 1994; Березный Е. А., Рубин А. М., 1999; Гаврилова Е. А., 2003, 2006]. Повышение мощности MB1 и MB2 и снижение мощности быстрых волн при спектральном анализе сердечного ритма свидетельствуют о дизадаптации регуляторных систем и всего организма к стрессорным воздействиям. Такие данные получены при обследовании как спортсменов, так и лиц других экстремальных профессий (летчики, космонавты и др.) [Баевский Р. М., 1995; Трефни З., Давид Э., 2001; Goldberger et al., 1994].

Однако остается малоизученной взаимозависимость развития вегетативных нарушений регуляции ССС и иных инструментальных

характеристик метаболических нарушений в миокарде под воздействием психологических и физических стрессорных факторов. Представляется важным изучение возможностей использования признаков нарушения вегетативной регуляции ритма сердца для ранней диагностики изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС.

1.4.2 Биохимические исследования

В изучении процессов формирования стрессорных изменений в сердце, как указано выше, большое значение придается исследованию не только уровня катехоламинов, кининов, ренина, ангиотензина, эндотелий-зависимых релаксирующих факторов, кортизола, инсулина, но и активности процессов ПОЛ и естественных антиоксидантных систем организма, электролитного и липопротеидного состава плазмы крови.

В анализе активности антиоксидантных систем организма, электролитного состава плазмы крови важную роль играет уровень убихинона, а также калия и магния [Кушаковский М. С., Журавлева Н. Б., 1982; Кушаковский М. С., 2000].

Особое внимание состоянию липопротеидного обмена при стрессе уделено в работах Е. А. Гавриловой (1998, 2006) и Э. В. Земцовского (1998) на примере изучения срыва адаптации к физическим перегрузкам у военных физкультурников. Было отмечено явное повышение уровня холестерина, пре-бета- и бета-холестерина в липопротеидах низкой и очень низкой плотности. Аналогичные данные были получены А. Швалевым (2008). Известно, что дислипотеидемия приводит к нарушению эндотелиальной функции сосудов сердца. Кроме того, нарушение обмена холестерина и триглицеридов отражается на состоянии билипидного слоя мембран, изменяя его жидкостные характеристики, транспортные возможности в отношении большинства веществ. Таким образом, состояние липопротеидного спектра у пациентов, подвергающихся стрессу, может иметь большое прогностическое значение, а

также должно учитываться при лечении [Константинов В. О., Гуревич К. Я., 2002, 2003]. Однако в доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных изучению сдвигов липидного спектра при изменениях в сердце, вызванных воздействием ХПЭС.

1.4.3 Электрокардиографические исследования

Несмотря на бурное развитие диагностических методов, в большинстве случаев на практике диагностика стрессорных изменений в сердце сводится к оценке процессов реполяризации на ЭКГ в покое, разработанной в 60-х годах прошлого столетия А. Г. Дембо. В первую очередь это связано с простотой обследования и низкой его стоимостью при массовой работе. Так, в рекомендациях по предупреждению внезапной смерти на фоне хронического физического и острого психоэмоционального перенапряжения Европейской и Американской ассоциаций кардиологов ЭКГ в состоянии покоя в 12 стандартных отведениях является главным исследованием [Corrado D. et al., 2005]. Отклонением от нормы рекомендуется считать признаки перегрузки предсердий по длительности зубца Р в отведении V_1 , его амплитуды в отведениях II и III. Помимо этого, патологией предлагают считать резкое отклонение угла альфа влево или вправо; амплитудные признаки гипертрофии левого желудочка; появление патологического зубца Q; депрессию сегмента ST; сглаженность, двухфазность или инверсию зубца Т более чем в одном отведении, патологическое расширение интервала Q – Т.

Согласно М. С. Кушаковскому и соавт. (1980), диагностировать и классифицировать стрессорные изменения в сердце надо по следующим критериям: 1) ЭКГ-стадия на основании степени инверсии зубца Т на ЭКГ в покое; 2) механизм нарушения реполяризации (калиевый, кальциевый, гиперadrenergический, вагусный). Последние также определялись по динамике ЭКГ в ответ на введение электролитов, бета-блокаторов или атропина соответственно. По мнению М. С. Кушаковского, высказанному в

монографии «Метаболические кардиомиопатии» (2000), «без изменений процессов реполяризации на ЭКГ диагноз метаболической кардиомиопатии не правомочен, не обоснован, не доказан, не надежен». На сегодняшний день очевидно, что лежащая в основе диагностики оценка степени инверсии зубца Т в состоянии покоя не является специфичной без учета иных проявлений заболевания. Тем не менее в центре по изучению влияния психоэмоционального стресса на миокард (Университет Джона Хопкинса, США) основной методикой диагностики стрессорного повреждения сердца является изучение особенностей процессов реполяризации на ЭКГ в покое [Bohrer G. J., Haynes L., 2006].

Появление новых методик: суточного мониторирования: ЭКГ, ЭхоЭКГ, кардиоритмографии — дало новый импульс к изучению аритмий при обменных нарушениях в миокарде. Этому способствует и современная точка зрения, развиваемая в нашей стране, с указанием на необходимость постановки диагноза СКМП исключительно на основании комплексного клинического обследования с обязательным использованием суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочной ВЭМ или тредмил-ЭКГ-пробы [Земцовский Э. В., 2001].

Высокий риск смерти от кардиальных причин, по данным Европейской кардиологической ассоциации (2,3 на 100 000 спортсменов), привел к выработке в 2005 г. соглашения по стандартам обследования лиц, испытывающих физическое перенапряжение и занимающихся физической культурой и спортом, подготовленного рабочими группами Европейской ассоциации кардиологов. В эти стандарты вошли обязательный сбор анамнеза, физикальное обследование, данные ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и ЭхоЭКГ. При подозрении на кардиальную патологию к этим исследованиям добавляются нагрузочная проба, холтеровское мониторирование, изотопные исследования и магнитно-резонансная томография сердца. В ряде случаев также рекомендуется прижизненная биопсия миокарда. Аналогичные рекомендации на основании разработок

Европейского протокола приняты Американской кардиологической ассоциацией в 2005г. в рамках предотвращения случаев внезапной кардиальной смерти при остром и хроническом физическом перенапряжении, Подобные вошли в «Российские Национальные рекомендации по допусшению спортсменов с отклонениями со стороны ССС [Бойцов С. А. и др., 2011] . Необходимо отметить, что такие стандарты в отношении своевременной диагностики и предотвращения случаев внезапной смерти при остром (более подробно изученном) и хроническом психоэмоциональном стрессе на сегодняшний день не разработаны.

Таким образом, в настоящее время ЭКГ остается наиболее используемым и общепризнанным методом диагностики стрессорной кардиомиопатии.

Высокую значимость ЭКГ-исследований при нагрузочных пробах и в процессе суточного мониторирования по Холтеру сложно недооценить, в особенности в отношении диагностики нарушений ритма сердца. Однако с учетом неспецифичности таких данных и необходимости выбора метода терапии представляются актуальными дальнейшее изучение особенностей поражения сердца на фоне хронического психоэмоционального стресса с применением современных инструментальных возможностей, а также сопоставление данных ЭКГ в покое и результатов нижеперечисленных высокотехнологичных методов обследования сердца.

1.4.4 Визуализирующие методы обследования

В последние годы одним из методов дифференциальной диагностики стрессорных изменений в сердце является ЭхоКГ [Maron В. J., 1987, 1996, 2005]. При этом в миокарде могут отмечаться морфологические изменения. Речь идет, прежде всего, о развитии дилатации левых камер сердца, гипертрофии миокарда [Гаврилова Е. А., 2001; Corrado, D. et al., 1994, 2006]. Выявление при ЭхоКГ малых аномалий соединительной ткани в виде добавочных

хорд в желудочках, пролапса митрального клапана может являться маркером предрасположенности к развитию изменений вследствие хронического физического перенапряжения, которые авторы относят к СКМП, а также анатомической основой развития нарушений ритма сердца [Земцовский Э. В., 2000; Лобанов М. Ю., 2000]. В далеко зашедших случаях этого заболевания возможно развитие систолической дисфункции [Земцовский Э. В., 2002].

Есть основания полагать, что аналогичные изменения могут быть выявлены и при хронических психоэмоциональных перегрузках. Однако до настоящего времени подобные исследования не проводились.

Сегодня имеются лишь данные ЭхоКГ в отношении острой СКМП. Речь идет о снижении фракции выброса у таких больных до 30–40% с формированием шарообразного сердца (80% случаев) при тако-тсубо кардиомиопатии [Van de Walle et al., 2006; Vultaggio A. et al., 2007].

К наиболее ранним диагностическим ЭхоКГ-критериям изменений в сердце, вызванных воздействием стресса, относится диастолическая дисфункция: регистрируются повышенные значения IVRT, Tdec, Ve/Va и диастазиса — соотношение времени изоволюметрического расслабления левого желудочка и времени всей диастолы, определяемые доплерографически [Лобанов М. Ю., 2000; Maron B. J., 2005, 2014; D'Ascenzi F. et al., 2014]. Выявленные ЭхоКГ изменения хорошо согласуются с данными о накоплении при стрессе в клетках ионов Ca^{2+} и снижении синтеза макроэргических соединений [Лобанов М. Ю., Земцовский Э. В., 1998; Кушаковский М. С., 2000; Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., 2002; Ajith T. A. et al., 2014; Gu Z. T. et al., 2014]. Особый интерес может представлять изучение показателей диастолической функции с использованием данных тканевой доплерографии согласно Европейским рекомендациям [F. Nagueh et al., 2009].

В работах последних лет указывается, что оценка диастолической дисфункции имеет большое значение при диагностике изменений в сердце вследствие хронического физического перенапряжения [Земцовский Э. В., Гаврилова Е. А., 2001; Земцовский Э. В., 2002]. Вопрос о возможности развития

диастолической дисфункции при изменениях в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, ранее не рассматривался.

Возможность развития малосимптомных и аритмических вариантов клинического течения под воздействием стресса требует качественной и своевременной диагностики обменных нарушений в миокарде. В связи с этим помимо ЭхоКГ целесообразно применять иные современные методы диагностики, позволяющие непосредственно визуализировать процессы метаболизма клеток сердца.

Такими методами являются ОЭКТ и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ) сердца. Они позволяют оценивать степень нарушения метаболизма миокарда, эффективность метаболической терапии. Первые публикации по изучению метаболизма миокарда появились в 1965 г. [Evans J. R. et al., 1965]. Особый интерес представляет работа по изучению стрессорной устойчивости организма, выполненная в 1994 г. Ю. Б. Лишмановым. Он описал возможность возникновения и обратного развития стресс-индуцированных нарушений метаболизма в миокарде с использованием технеция пирофосфата.

Сегодня при решении вопросов изучения метаболизма сердца используется ПЭТ [Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., 2005]. Метаболизм миокарда можно оценить на пути получения энергии как из глюкозы, так и из жирных кислот. При этом можно проанализировать активность и состояние процессов цикла трикарбоновых кислот в митохондриях (конечный цикл для глюкозы и ЖК). Для этого используется ПЭТ с ^{11}C -ацетатом, ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, а также аммонием (^{13}N). Метаболизм жирных кислот заключается в расщеплении до ацил-кофермента А и направлении по двум путям — быстрого бета-окисления с образованием АТФ и медленного синтеза триглицеридов и фосфолипидов для восстановления липидного слоя биомембран. ПЭТ с ^{11}C -пальмитатом позволяет в начале его распада анализировать бета-окисление, а затем синтез триглицеридов и

фосфолипидов. Аналогичную картину дают жирные кислоты, меченные ^{123}I [Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., 2004; 2014].

Наряду с высокотехнологичным, но дорогостоящим методом ПЭТ сегодня имеются препараты, позволяющие оценить метаболизм с использованием более дешевой и доступной ОЭКТ. Это ^{123}I -идофенолпентадекановая и ^{123}I -бетаметилидофенолпентадекановая кислоты. Эти ЖК, включаясь в участки миокарда, в митохондриях которых происходит бета-окисление жирных кислот, позволяют оценить метаболические изменения, вызванные различными патологическими процессами. Кроме описанных подходов, в диагностике кардиомиопатий используется изучение симпатической иннервации миокарда с препаратом MIBG (Iodine-123, metaiodobenzylguanidin), что может быть информативным при анализе интенсивности катехоламиновых воздействий на миокард [Шумаков В. И., Остроумова Е. Н., 2003; Сергиенко В. Б., 2004].

Для оценки транспортных способностей мембран кардиомиоцита, особенностей его митохондриального метаболизма является актуальным активно развивающееся в настоящее время применение коротко- и длинноцепочечных ЖК, меченных технецием [Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., 1997, 2014; Шумаков В. И., Остроумова Е. Н., 2003; Narojima K., Tonami N., 1994; Imamura Y., Ando H., 1995].

Однако наиболее доступным на сегодняшний день в нашей стране является метод ОЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмином. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмин разработан J. D. Kelli в 1993 г. Это катионный комплекс технеция, который мало накапливается в печени и достаточно быстро распадается, что позволяет за один рабочий день проводить пациенту два исследования (в состоянии покоя и при нагрузочной пробе). Применение метода ОЭКТ с технеция тетрафосмином с учетом фармакокинетики препарата и его возможности метаболизироваться в митохондриях кардиомиоцитов косвенно позволяет оценить активность митохондриального синтеза и транспортные возможности поверхностной мембраны клеток. При этом сравнение данных, полученных в

покое и при пробе с нагрузкой, дает информацию о возможном нарушении перфузии в коронарном русле и о реакции клеток в ответ на их стимуляцию катехоламинами. При таком подходе можно уточнить распространенность патологического процесса, а также констатировать возможность обратного развития выявленных изменений в захвате ^{99m}Tc -тетрафосфина. С учетом вышеописанных механизмов развития стрессорных изменений в сердце метод сцинтиграфического исследования миокарда представляется чрезвычайно актуальным и доступным для диагностики последствий хронического психоэмоционального и физического стресса. При анализе сцинтиграмм рекомендуется использовать метод полярного картирования, или «бычий глаз», по методике, описанной [J. J. Machmarian и соавт., 1990].

По данным J. J. Machmarian и соавт. (1990), чувствительность ОЭКТ с таллием составляет 90%, а специфичность — 63%. При клиническом анализе ОЭКТ с технецием специфичность составляет 83%, чувствительность — 90%.

В последние годы в литературе появились указания на использование ОЭКТ с вышеуказанными РФП для описания метаболических особенностей состояния миокарда при гипертрофической и алкогольной кардиомиопатиях [Сергиенко В. Б., 2004]. С учетом высокой стандартизации и хорошей воспроизводимости этот метод является уникальным не только для изучения одномоментного нарушения метаболизма, но и для оценки его динамики.

Такие выводы дают основание полагать целесообразным применение метода ОЭКТ для оценки степени нарушения, а также восстановления на фоне лечения, при развитии изменений в сердце, вызванных воздействием хронического психоэмоционального или физического перенапряжения (ФП).

Очевидно, что при использовании указанных методик можно в полной мере охарактеризовать особенности состояния обменных и энергетических процессов кардиомиоцита, в том числе описать степень и стадийность патологического процесса при стрессе. Помимо этого большой интерес представляет сравнительный анализ особенностей метаболизма миокарда под

влиянием различных видов стрессорного воздействия — психоэмоционального и физического.

Суммируя изложенные данные, можно полагать, что использование доступных визуализирующих методик позволит повысить точность и своевременность диагностики стрессорных повреждений в сердце. Кроме того, применение такого подхода, вероятно, позволит с высокой точностью в динамике оценивать эффективность проведенного лечения, а также производить подбор рациональной фармакотерапии.

1.4.5 Генетическое обследование и прижизненная биопсия миокарда

С учетом вышеописанной генетической предрасположенности к развитию стрессорного повреждения сердца на фоне психоэмоционального стресса целесообразно учитывать ряд наследственных факторов и продолжать исследовательскую работу в этом направлении. С практической стороны это особенно актуально для прогнозирования профессиональной пригодности при отборе в профессии с повышенным риском стресса. Сложностями при выполнении таких исследований являются необходимость обследования большого числа людей, длительность работ и высокая их стоимость.

Вышеперечисленные подходы к комплексному обследованию сердца, при всей их многоплановости, не учитывают степень метаболических нарушений и стадию их развития [Biffi A. et al., 2014]. Эти вопросы способен решить метод прижизненной биопсии.

Классическое описание гистологической картины при СКМП было дано Л. А. Семеновой и Ю. Г. Целлариусом (1978). По мнению авторов, существуют три основных типа гистологических изменений при дистрофии: внутриклеточный миоцитолиз, контрактурное повреждение, первичный глыбчатый распад. Не вызывает сомнений возможность эволюции описанных изменений в мелкоочаговый фиброз миокарда. Этот тезис нашел подтверждение в работе Д. С. Лебедева (2003). Он выполнил прижизненную

биопсию 20 больным с аритмиями сердца, и в 70% случаев данные гистологического исследования свидетельствовали о дистрофических процессах при «идиопатических» жизнеопасных желудочковых аритмиях у молодых людей, испытывающих хроническое психоэмоциональное перенапряжение.

По данным О. В. Сергеевко (1985), при световой микроскопии с гематоксилином и эозином на фоне стрессорных воздействий появляются волнообразная деформация и усиление сродства к эозину отдельных групп миоцитов, а также множественные очаги контрактурных поражений с окраской по методу ГОФП. Это согласуется с выявлением Ф. З. Меерсоном в аналогичных условиях очаговых некробиотических и некротических изменений отдельных волокон сердца. Контрактурные изменения [Сергеевко О. В., 1985] носят сегментарный и субсегментарный характер и в зависимости от степени тяжести процесса разделяются на три степени. Кроме того, отмечалось увеличение количества рыхлой соединительной ткани по ходу артерий. Наблюдались отек и миграция тканевых базофилов. Увеличивался процент дегранулированных базофилов (признак стресс-реакции).

Однако при всей неопровержимой значимости биопсии она инвазивна и дает точный результат лишь при пункции пораженного участка миокарда. С учетом инвазивности методики в настоящей работе такое исследование не выполнялось.

1.4.6 Современные пути коррекции метаболических нарушений в миокарде при стрессорных воздействиях.

Вопросы лечения стрессорного повреждения сердца поднимались уже с момента появления теории Г. Селье.

Терапия известных нозологических форм, развивающихся на фоне стресса широко описана в соответствующей литературе. Лечение же

изменений в сердце не укладывающихся в известные на сегодняшний день заболевания представляет особые интерес.

Безусловно, психические нарушения, приводящие к нарушению функции ССС, требуют коррекции. Основными методами являются патогенетическая и когнитивная психотерапия, а также применение медикаментозных средств. Используется достаточно широкий спектр препаратов: ноотропы, транквилизаторы с депримирующим действием, антидепрессанты с седативным и противотревожным действием, при необходимости нейролептики и психостимуляторы [Дмитриева Т. Б. и др., 2009].

При достаточном многообразии фармацевтических средств и наличии многочисленных исследовательских работ в области коррекции нарушений метаболизма миокарда [Вальдман А. В., Козловская М. М., 1979; Кушаковский М. С. и др., 1980; Апчса В. Я., Цыган В. Н., 1999, 2003; Дегтярева Е. А., 2000; Robert P. et al., 2013; Ajith T. A. et al., 2014] до сих пор нет четких рекомендаций и показаний к проведению терапии проявлений обменных нарушений под влиянием стрессорных факторов. Одними из главных причин представляются отсутствие выраженного клинического эффекта от применения этих препаратов.

В литературе чаще всего встречаются рекомендации по синдромальному лечению пациентов в зависимости от регистрации того или иного проявления. В работах используются препараты, повышающие энергообеспечение клетки, но без глубокого изучения проблем этиопатогенеза заболевания сердца. К сожалению, доступны лишь отечественные разработки, вероятно, в связи с тем, что многие современные достижения в этой области являются профессиональной тайной разработчиков и использующих эти продукты лиц экстремальных профессий. Надо отметить, что большую роль в создании концепции лечения проявлений обменных нарушений под влиянием стрессорных факторов играют работы в области спортивной кардиологии [Дидур М. Д., 2003]. В работах последних

лет можно найти серьезные и продуманные разработки по этиопатогенетическому лечению последствий физического стресса [Дегтярева Е. А. и др., 2002; Соболева А. В., 2002; Дидур М. Д., 2003; Цыган В. Н. и др., 2012; Кулиненко О. С., 2015]. Подобные исследования в отношении хронического психоэмоционального стресса начаты лишь в последние годы.

Подходы и стандарты лечения и профилактики изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, требуют активного изучения и внедрения в практику.

При решении задачи лечения поражения сердца у лиц, испытывающих стресс, возможно применение двух подходов. Первый основан на обратимости процессов, которыми можно управлять и корректировать. Второй напрямую связан с наличием или отсутствием необратимых процессов в миокарде, доказанной генетической предрасположенностью или наличием выраженного нарушения функции сердца. В этом случае в основе лечения будет лежать максимальная изоляция пациента от стрессовых агентов [Сперанский А. Д., 1930; Анохин П. К., 1978].

Так как прямое прекращение контакта со стрессом зачастую невозможно, то в этой ситуации необходимо приспособливаться и искать оптимальный путь адаптации организма, прибегая к лекарственным препаратам с целью профилактики и лечения развития изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС.

Исходя из изложенных выше данных об этиопатогенезе развития проявлений обменных нарушений под влиянием стрессорных факторов, можно сделать вывод, что современное лечение стрессорного поражения сердца базируется из трех принципах:

- а) восстановление поврежденных структур и воздействие на метаболизм кардиомиоцита;
- б) уменьшение активности стресс-реализующей системы и последствий ее действия;
- в) активизация стресс-лимитирующего звена адаптации к стрессу.

В основе лечения стрессорного поражения сердца лежат знания о механизмах стрессорных повреждений в организме, базирующиеся на результатах современных биохимических и инструментальных исследований. Нормализация электролитного баланса, энергетического дефицита, уменьшение активности перекисного окисления липидов мембран кардиоцитов, усиление синтеза NO эндотелием, очевидно, способствуют предотвращению проявлений обменных нарушений под влиянием стрессорных факторов или уменьшению последствий стресса. Более того, такие воздействия могут позволить купировать ряд нарушений ритма сердца (НРС) без применения специфических антиаритмических средств или, по крайней мере, способствовать их наиболее эффективному и быстрому воздействию, а также снизить риск их проаритмогенного эффекта. Такую точку зрения высказывал еще в 1977 г. М. С. Кушаковский в отношении кардиомиопатий метаболического генеза.

Одной из первых концепций восстановления клеточных элементов и метаболизма кардиомиоцита была концепция нормализации электролитного баланса плазмы крови и назначение бета-блокаторов [Кушаковский М. С. и др., 1980].

В настоящее время эти методы являются актуальными [Соболева А. В., 2000]. На основании современных данных установлено, что важную роль в нормализации энергетического, электролитного баланса организма играет рациональное питание (Цыган В.Н. и др., 2012). Помимо них, с учетом известных механизмов развития проявлений обменных нарушений под влиянием стрессорных факторов, целесообразны восстановление эндотелиальной функции сосудов сердца, билипидного слоя мембран кардиомиоцита, экономизация работы сердца с уменьшением энергозатрат при синтезе АТФ, а также усиление антиоксидантных и антигипоксантных возможностей организма. С этой целью все более широко применяется ряд веществ, среди которых можно отметить препараты с антиоксидантным,

антигипоксантами, энергетическим действием, а также нормализующие липопротеидный обмен.

Существующие принципы терапии стрессорного повреждения сердца основаны на данных по лечению последствий хронического физического стресса. Зарубежные публикации, посвященные проблеме кардиомиопатии, развивающейся на фоне острого психоэмоционального стресса, рекомендуют лишь полный покой и синдромальное лечение при возникновении urgentных ситуаций. Вопрос лечения при психоэмоциональном стрессе требует дальнейшего изучения.

Кроме медикаментозных средств, вероятно, важную роль могут играть психотерапевтические методы лечения, а также методы генной инженерии. Так, например, Ю. Б. Лишманов (1998, 2014), В. В. Малышев (1986), Ф. З. Меерсон (1994) высказали мысль о возможности модулирования стресс-лимитирующей системы вплоть до воздействия на экспрессию генов, ответственных за синтез белков теплового шока в ответ на физиотерапевтические воздействия.

Таким образом, для лечения клинических проявлений изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, и формирования этиопатогенетических принципов такой коррекции можно применять сочетание большого числа немедикаментозных и медикаментозных подходов. Подбор же наиболее эффективных методов лечения требует поиска самых информативных и доступных способов ранней диагностики метаболических нарушений в сердце. Этому и посвящена данная работа.

При наличии большого количества метаболических препаратов остается важной проблема выбора правильного пути коррекции метаболизма. Это возможно лишь при адекватном доступном, воспроизводимом методе инструментального контроля. Важную роль здесь играют изотопные методы инструментального контроля [Сергиенко И. В. и др., 2005; Maslov et al., 2013, 2014; Lishmanov Ju. B. et al., 2014], позволяющие определить уровень и

характер нарушения метаболических процессов, от транспорта веществ до синтеза энергоносителей.

Современные научные работы дополнили знания о процессах, протекающих при стрессорных воздействиях. Сегодня можно с уверенностью говорить о множественности изменений, возникающих при дистрессорных воздействиях. Соответственно заболевания, возникающие при этом, являются полиэтиологичными, а обследование, проводимое для установки диагноза, определения степени тяжести процесса и контроля эффективности лечения, должно быть комплексным. Необходимо использовать как клинические данные, так и визуализирующие методики для контроля особенностей метаболизма. В современном лечении целесообразно учитывать этиопатогенез развития метаболического нарушения, а оценку его эффективности производить на основании данных проспективных слепых рандомизированных многоцентровых исследований.

Заключение

Своевременная диагностика кардиальной патологии, развивающейся на фоне хронического профессионального психоэмоционального стресса, имеет высокую социальную значимость, так как в первую очередь касается работников профессий, связанных с необходимостью соблюдения как личной, так и общественной безопасности (транспортные работники, диспетчера, сотрудники министерства чрезвычайных ситуаций, спортсмены и физкультурники, пожарные, милиционеры, летчики, работники служб скорой медицинской помощи, хирурги и др.),.

Одной из удобных и ярких моделей профессионального стресса является группа водителей, управляющих быстродвижущимся транспортом, для которых характерно незначительное специфическое физическое утомление в виде поддержания вынужденной позы, десинхронозмонотонии, вибрации, укачивания. Главным видом психологического напряжения, связанного с об-

щим напряжением, является повышенное чувство ответственности, необходимость готовности к экстренному действию, быстрому анализу меняющейся ситуации и контролю показаний приборов (Belkic K. et al., 2005). Достаточно отметить, что из-за недоучета психологических возможностей человека на транспорте происходит 80% всех техногенных катастроф.

Другой организованной группой, являющейся ярким представителем лиц, испытывающих преимущественно физический стресс являются лица циклических видов спорта, занимающихся средне-статическими высокодинамическими его вариантами (согласно классификации, используемой в Национальных рекомендациях по допуску к соревновательной деятельности лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (2011г.)

Проведенное изучение литературы позволило заключить, что основными вопросами, требующими исследования особенностей изменения в сердце под воздействием хронического физического или психоэмоционального стресса являются:

- 1 Изучение частоты, распространенности и характера заболеваний ССС у лиц, профессия которых связана с хроническим психоэмоциональным или физическим стрессом
- 2 Изучение особенностей психологического профиля личности
- 3 Анализ особенностей клинического течения изменений в сердце.
- 4 Исследование показателей липидного обмена.
- 5 Изучение особенностей вегетативной регуляции ССС, а также особенностей и распространенности ЭКГ-изменений не только в состоянии покоя, но и при выполнении нагрузочных стресс-тестов и при суточном мониторинге наблюдения.
- 6 Использование лучевых методов диагностики ССС с целью поиска ранних ЭхоКГ- и ОЭКГ-маркеров развития изменений в сердце.
- 7 Разработка оптимальных и стандартных подходов к диагностике изменений в сердце, вызванных воздействием хронического физического или психоэмоционального стресса.

8 Поиск методов профилактики повреждений миокарда, вызванных воздействием хронического физического или психоэмоционального стресса.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Обследованы: 3700 мужчин, работающих в течение $9,0 \pm 5,0$ лет в профессии машиниста железнодорожного транспорта, в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $32,5 \pm 9,5$ года).

Обследованы 223 спортсменов мужского пола, средний возраст $30,0 \pm 7,3$ года. Спортсмены занимались циклическими видами спорта, с средне-статическими высокодинамическими нагрузками (согласно классификации, Национальных рекомендаций по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу, 2011г.)

Принципы формирования групп обследованных:

С целью изучения характера кардиальной патологии у лиц, работающих в профессии машиниста, связанной с регулярным психоэмоциональным стрессом, на основании углубленного обследования из общего массива выделены 983 человека с изменениями при ЭКГ-исследованиях с регистрацией постоянных или транзиторных нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения. Они были разделены на 2 группы с относительно низкой ($7,1 \pm 0,5$ МЕТ) и относительно высокой ($8,9 \pm 0,3$ МЕТ) работоспособностью ($p < 0,05$) на основании выполнения нагрузочного ВЭМ теста по протоколу Брюса [Bruce, R. A., 1981]. У пациентов с высокой работоспособностью (2717 человек) какая либо известная патология выявлена не была. Отсутствовали и изменения в клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании ССС. Эти пациенты расценены как практически здоровые. Из этих пациентов выделена группа контроля из 106 человек (средний возраст $32,5 \pm 9,5$ года).

Среди лиц с низкой работоспособностью (всего 983 человека) выделено три группы:

— 397 человек с изменениями на ЭКГ, которые в процессе обследования были расценены как практически здоровые (средний возраст $32,5 \pm 9,5$ года);

— группа пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. 484 человека с заболеваниями ССС (средний возраст $32,5 \pm 9,5$ года), у которых в результате углубленного обследования были диагностированы известные заболевания ССС, включенные в МКБ-10;

— основная группа 1, ее составили 103 человека; у них в результате углубленного обследования были выявлены изменения ЭКГ, которые не могли быть объяснены развитием одного из заболеваний ССС, верифицированных по МКБ-10. У этих пациентов предполагалось развитие изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС.

В основную группу 1 вошли мужчины, работающие машинистами локомотивного движения на железной дороге. Средний возраст составил $32,5 \pm 1,6$ года, стаж работы в профессии машиниста соответствовал средним значениям во всем массиве обследованных лиц ($9,0 \pm 5,0$ лет, $p > 0,05$).

Критерии включения в основную группу 1:

- профессиональная принадлежность к машинистам локомотивов;
- данные ЭКГ в покое с регистрацией постоянных или транзиторных нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения.

Критерии исключения из основной группы 1:

- заболевания ССС (ИБС, гипертоническая болезнь, миокардиты, врожденные и приобретенные пороки сердца, первичные кардиомиопатии);
- острые и хронические соматические заболевания;
- злоупотребление алкоголем и курение;
- повышенная масса тела;
- известные причины нарушения электролитного баланса организма.

Контрольную группу составили 106 здоровых мужчины, работающих машинистами локомотивов на железной дороге (средний возраст $32,0 \pm 1,0$ год), со стажем работы в профессии машиниста железной дороги $8,7 \pm 5,7$ года. Статистических различий по показателям возраста и стажа работы в профессии с основной группой получено не было ($p > 0,05$). Обследование пациентов этой группы проведено по такой же схеме, что и основной группы. При отборе в контрольную группу учитывались критерии исключения, принятые для основной группы.

Группу лиц, испытывающих преимущественно физический хронический стресс составили 223 профессиональных спортсменов высшего спортивного мастерства, (средний возраст $30,0 \pm 7,3$ года; различие с основной группой $p > 0,05$). Спортивный стаж составил $4,0 \pm 0,4$ года. Эта группа была так же разделена на лиц с относительно высокой ($12 \pm 0,5$ MET, 111 человек, средний возраст $27,0 \pm 6,3$ года) и относительно низкой ($9,0 \pm 3$ MET, 112 человек, средний возраст $31,0 \pm 7,5$ лет) работоспособностью ($p < 0,05$) на основании ВЭМ - стресс-теста по протоколу Брюса. В группе с высокой работоспособностью каких либо заболеваний ССС выявлено не было. Почти в 1,3 случаев отмечались ЭКГ изменения (изменения 1 группы), являющиеся вариантом нормы сердца спортсмена согласно Национальным (2011г.) и Европейским рекомендациям (Сиетлские критерии, 2013г.). В группе с низкой работоспособностью пациенты были разделены так же на 3 группы. В одной – 13 человек на основании обследования патология выявлена не была и они расценивались как здоровые, во второй были выявлены известные заболевания сердца (8 человек), в третьей (91 человек) были выявлены изменения ЭКГ соответствующие группе 2 согласно Национальным и Европейским рекомендациям (2011 и 2014 гг., соответственно). У этих пациентов не были выявлены известные заболевания ССС, и они составили основную группу 2 (средний возраст $31,0 \pm 7,5$ лет, спортивный стаж $4,1 \pm 0,3$ года). Соответствующую контрольную группу 2 составили 71 пациент с высокой работоспособностью с отсутст-

вием данных за изменение в состоянии ССС (средний возраст $27,0 \pm 6,3$ года, спортивный стаж $3,8 \pm 0,3$ года).

Критерии включения и исключения для основной группы 2 и контрольной группы 2, с учетом принадлежности к спортсменам, были идентичны включению в основную группу 1 и контрольную группу 1.

2.2 Методы исследования

В работу были включены только те пациенты, которые дали добровольное письменное согласие на обследование, лечение и участие в научно-исследовательской работе, а так же согласие на обработку медицинских и персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и проводилось в рамках плановой научно-исследовательской работы. Все пациенты получали первичное обследование в рамках профессиональных требований по профилактике развития сердечно-сосудистой патологии, а так же углубленное обследование в рамках научного исследования. Все исследования выполнялись строго по показаниям. Первичное обследование включало: клинико-лабораторные исследования; рентгенографию грудной клетки; ЭКГ в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при суточном мониторинге по Холтеру; ЭхоКГ-исследование; УЗИ органов брюшной полости; ФГДС; консультации специалистов: стоматолога, отоларинголога, гастроэнтеролога, окулиста, кардиолога, эндокринолога, психотерапевта, психиатра, нарколога, уролога.

Исследования в рамках научной работы изложены ниже.

2.2.1 Лабораторные исследования

Выполнялись лабораторные исследования крови и мочи: анализ уровня холестерина, билирубина, креатинина, АЛТ, АСТ, электролитов, общий анализ мочи. Исследовался липопротеидный спектр крови с оценкой уровня об-

щего холестерина (ОХ), триглицеридов (Тг), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) с расчетом коэффициента атерогенности (КА) ($КА = (ОХ - ХЛПВП) / ХЛПВП$). Биохимические исследования проводились с использованием диагностических наборов «Randox». Холестерин ЛПВП, ЛПНП и ОХ определялись энзиматическим методом. Триглицериды определялись колориметрическим методом. Исследования проводились на аппарате «Cobas mira Plus» фирмы «La Roche» (Швейцария).

2.2.2 Психологические исследования

У всех пациентов контрольной группы и группы машинистов выполнено психологическое исследование. Для оценки психического статуса использованы четыре методики психодиагностики: тесты для оценки ситуативных личностных характеристик: восьмицветный тест Люшера [Тимофеев В. И., Филимоненко Ю. И., 1985; Lusher M., 1993], тест шкал самооценки Ч. Д. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина [Ханин Ю. Л., 1976], уровня депрессивности (в модификации Т. И. Балашовой, 1978), а также профессиональные психологические тесты — на готовность к экстремному действию (ГЭД) и эмоциональную устойчивость (ЭУ) [Нерсесян Л. С., 1992].

2.2.2.1 Тест Люшера

Ядром концепции М. Люшера служит утверждение, что постоянное сочетание определенных цветов с типовыми жизненными ситуациями по законам высшей нервной деятельности приводит к ассоциированию цвета с этой ситуацией и вызывает определенные психофизиологические перестройки, подготавливающие организм к столкновению с ней [Claz H. I., 1974].

Порядок проведения теста: испытуемому предъявлялись восемь карточек теста Госстандарта России ГП «Иматон»: серый, темно-синий, зеленый, оранжево-красный, желтый, фиолетовый, коричневый и черный цвет в случайном порядке. После этого предлагалось выбрать и отложить в сторону наиболее приятный в данный момент цвет, затем цвет из оставшихся — и так до тех пор, пока перед испытуемым не останутся три последние карточки. Три последние цвета выбирались по мере наиболее неприятного. Такое инструктирование позволяло распределить восемь цветов в ряд по степени убывания их субъективной приятности. По окончании первой серии выборов карточки снова раскладывались перед испытуемым, и выбор предлагалось сделать повторно. На этом тестирование завершалось.

По результатам тестирования определялись два показателя, наиболее часто используемые в научно-исследовательских работах: суммарное отклонение (СО) [Филимоненко Ю. И., Юрьев А. И., 1982] и вегетативный коэффициент (ВК) [Шипош К., 1980].

Процедура вычисления СО исходит из выбора М. Люшером в качестве аутогенной нормы следующего порядка цветовых предпочтений: красный, желтый, зеленый, фиолетовый, синий, коричневый, серый, черный. Мера удаленности предпочтений от их аутогенной нормы, т. е. СО, вычисляется как сумма отклонений места расположения цвета в выборе испытуемого от нормы по всем восьми цветам (таблице 3).

Значения СО располагаются в диапазоне от 0 до 32 баллов и могут быть только четными.

Показатель вегетативного коэффициента основан на том, что в тесте М. Люшера есть мобилизующие, ассоциированные с активностью цвета (красный и желтый) и цвета пассивные, ассоциированные с бездействием (синий и зеленый). В отношении испытуемого к этим двум парам цветов обнаруживается его энергетическая установка. Коэффициент определяется по формуле: $ВК = (18 - \text{Крас.} - \text{Желт.}) : (18 - \text{Син.} - \text{Зелен.})$, где в числитель и знаменатель подставляются места соответствующих цветов в выборе испы-

туемого. Значения ВК больше 1 обнаруживают установку на энергозатраты, расходование сил, действие. Психофизиологической основой такой установки служит доминирование симпатического отдела ВНС. Значение ВК меньше 1 фиксируют установку на минимизацию усилий, восстановление, самосохранение. Значение ВК изменяется в диапазоне от 0,2 до 5 баллов.

Таблица 1 - Пример теста Люшера

Параметр	Кр.	Желт.	Зел.	Фиол.	Син.	Кор.	Сер.	Черн.
Место цвета в выборе испытуемого	1	6	4	2	3	7	5	8
Место цвета в аутогенной норме	1	2	3	4	5	6	7	8
Отклонение по цвету	1-1=0	6-2=4	4-3=1	4-2=2	5-3=2	7-6=1	7-5=2	8-8=0
СО = 0 + 4 + 1 + 2 + 2 + 1 + 2 + 0 = 12 баллов								

2.2.2.2 Тест Спилберга — Ханина

С помощью шкалы самооценки Ч. Д. Спилберга в модификации Ю. Л. Ханина (1976) определяли уровень реактивной тревожности (РТ) (тревожность в данный момент) и уровень личностной тревожности (ЛТ) как устойчивой характеристики человека.

Личностная тревожность характеризует склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Очень высокая РТ вызывает нарушения внимания, иногда нарушения тонкой координации, в то время как очень высокая ЛТ прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями.

Первая шкала теста (вопросы №№ 1–20) оценивает РТ, вторая (№№ 21–40) — ЛТ. За ответ на вопросы варианта А дается 1 балл, В — 2 балла, С — 3 балла, D — 4 балла. $РТ = \sum_1 - \sum_2 + 35$, где \sum_1 — сумма за-

черкнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18; Σ_2 — сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20).

$$ЛТ = \Sigma_1 - \Sigma_2 + 35,$$

где Σ_1 — сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; Σ_2 — сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39). При интерпретации результат можно оценивать так: до 30 баллов — низкая тревожность; 31–45 баллов — умеренная тревожность; 46 баллов и более — высокая тревожность.

Высокая тревожность предполагает склонность к проявлению состояния тревоги у человека в ситуациях оценки его компетентности; необходимо формирование чувства уверенности в успехе.

Низкая тревожность требует повышения мотивации к ответственности либо является результатом активного вытеснения личностью тревоги с целью показать себя в «лучшем свете».

2.2.2.3 Тест определения уровня депрессивности

Шкала депрессии В. Зунга в модификации Т. И. Балашовой [Балашова Т. И., 1978] позволяет определить уровень депрессии обследуемого (УД).

$$\text{Уровень депрессии (УД)} = \Sigma_{\text{пр.}} + \Sigma_{\text{обр.}},$$

где $\Sigma_{\text{пр.}}$ — сумма зачеркнутых цифр к «прямым» высказываниям №№ 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19; $\Sigma_{\text{обр.}}$ — сумма цифр, «обратных» зачеркнутым, к высказываниям №№ 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20. За ответ на прямые вопросы варианта А дается 1 балл, В — 2 балла, С — 3 балла, D — 4 балла. За обратные вопросы: А — 4 балла, В — 3 балла, С — 2 балла, D — 1 балл.

УД лежит в диапазоне от 20 до 80 баллов. УД не менее 50 баллов расценивается как состояние без депрессии. УД 50–59 баллов — легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. УД 60–69 баллов — субдепрессив-

ное состояние или маскированная депрессия. При УД более 70 баллов можно говорить об истинном депрессивном состоянии.

2.2.2.4 Профессиональные тесты

Тесты выявляли психологическую стрессоустойчивость организма человека. Они выполнялись по методике Л. С. Нерсисяна (1992). С их помощью определялись ГЭД [Нерсисян Л. С., 1992] и ЭУ [Платонов К. К., 1975; Вильк М. Ф., Цфасман А. З., 2002].

1. Готовность к экстремному действию в условиях монотонии определяется как психологический показатель, позволяющий оценить время реакции испытуемого на экстренный внешний сигнал в условиях монотонии, а также конституционально-физиологическую склонность к сонливости [Вильк М. Ф., Цфасман А. З., 2002]. Прибор, на котором проводится исследование, состоит из двух отдельных блоков — испытуемого и экспериментатора. Лицевая часть блока испытуемого представляет собой оперативное поле белого цвета, на котором с шагом 6° расположены 60 направленных по радиусу щелей шириной 3 мм и высотой 8 мм, снабженных матовыми фильтрами. При включении прибора каждая щель последовательно освещается вспышкой света в направлении по часовой стрелке с интервалом в 1 с. Каждый «шаг» света сопровождается звуковым щелчком. Сигналом к действию служит нарушение последовательности вспышек, т. е. перескок светового пятна через одну щель. При этом испытуемый должен быстро отреагировать быстрым нажатием на реактивный ключ, в результате чего световое пятно возвращается в исходное положение до «перескока». Такого рода сигналы могут подаваться с предупреждением или без предупреждения. При подаче сигнала с предупреждением в центре поля зажигается желтая лампочка, которая «предупреждает» испытуемого о том, что через некоторое время последует перескок, на который он должен быстро среагировать. Время от предупредительного сигнала до экстренного варьировало от 5 до 25 с. Общая продолжительность опыта 1 ч.

За это время подавалось 12 командных сигналов, из которых 6 с предупреждением и 6 без него — экстренных. Сигналы следовали по одной для всех испытуемых программе, составленной по закону случайного распределения, временные интервалы варьировали от 4 до 7 секунд. Высокая монотонная нагрузка создавалась спецификой самого эксперимента, а именно однообразием и частотой повторяющихся воздействий.

Блок экспериментатора представляет собой контрольно-измерительный аппарат, регистрирующий латентный период реакций и ошибочные действия испытуемого.

При проведении теста регистрировалась разность времени реакции на экстренные сигналы и сигналы с предупреждением (в секундах). Данный показатель и определялся как готовность к экстренному действию.

При интерпретации результатов показатель ГЭД не должен превышать 250, максимальное количество ошибок — 2 (не более 16%). При проведении второй серии исследования (второй час теста) количество ошибок не должно превышать 40%. В этом случае психофизиологическое состояние человека характеризуется как уверенное, с максимальной быстротой реакции, высоким уровнем интенсивности и устойчивости внимания, а также большим объемом и высокой скоростью зрительного восприятия. При показателе ГЭД более 250, а также увеличении количества ошибок (более 2) можно говорить о скованности и эмоциональной напряженности обследуемого, снижении бдительности, внимания, активности, а следовательно и о снижении эффективности его деятельности [Нерсисян Л. С., 1992].

Эмоциональная устойчивость также определяла стрессоустойчивость обследуемого и выполнялась по методике Шульте — Платонова на основе черно-красных таблиц Шульте в модификации К. К. Платонова (1975).

В ходе проведения исследования для оценки эффективности работы было важно не обращать внимание на входящие в виде помех сенсорные раздражители и продолжать основную деятельность.

Испытуемый должен выполнить четыре задания: 1 — последовательное нахождение на таблице черных цифр в восходящем порядке — от 1 до 25; 2 — поиск красных цифр в нисходящем порядке — от 24 до 1; 3 — чередование поиска черных и красных чисел при возрастании черного и убывании красного ряда, а четвертое задание повторяло третье с той лишь разницей, что при отсчете пары чисел 14 черных — 11 красных вводился дополнительный эмоциогенный фактор, в роли которого выступала магнитофонная запись голоса, читающего эту таблицу вслух в том же порядке, в каком их должен находить испытуемый, но скорость подачи речевых помех заведомо превышала темп его работы. Целью первых двух заданий было дать испытуемому предварительную ориентировку в материале и способах работы с ним. ЭУ определялась как разность времени выполнения 4-го и 3-го заданий (в секундах).

Применение черно-красных таблиц с введением неожиданных помех позволяет выявить эмоциональные реакции испытуемого, создать условия, в которых достаточно ярко проявляется уровень его ЭУ.

При оценке результатов исследования ЭУ не должна превышать 100 мс. В этом случае состояние обследуемого характеризуется высокой эмоциональной устойчивостью, выдержанностью, собранностью. Выполнение задания с грубыми ошибками и с разницей во времени между 3-м и 4-м заданиями более 100 мс является показателем недостаточной эмоциональной устойчивости, которая в аварийных ситуациях может проявляться в качественно различных формах (импульсивность, суматошность, замедленность действий и т. п.) и сопровождаться различного рода переживаниями (чувство страха, неуверенность, растерянность, беспомощность).

Проявления эмоциональной неустойчивости могут быть различными по выраженности — от легкой растерянности до полной аффективной дезорганизации, самоотстранения от деятельности [Нерсисян Л. С., 1992].

2.2.3 Инструментальные исследования

2.2.3.1 ЭКГ исследования

Анализ ЭКГ в покое и при выполнении ВЭМ-стресс-теста в 12 общепринятых отведениях ЭКГ в 12 общепринятых отведениях снимали по стандартной методике Эйтховена в положении лежа на спине в течение 1 минуты. Под нарушениями ритма сердца на ЭКГ покоя понимали регистрацию одиночной предсердной или желудочковой экстрасистолии чаще 5 в 1 мин, а также регистрацию эпизодов парной, политопной, полиморфной предсердной и/или желудочковой экстрасистолии; эпизодов предсердной или желудочковой тахикардии.

Под нарушениями процессов реполяризации понимали регистрацию смещения сегмента ST выше или ниже изолинии на 0,1 мВ и более в точке j и на расстоянии 0,08 с от точки j при скорости регистрации 50 мм/с, а также изменение формы и/или полярности зубца T. Такие нарушения отмечались хотя бы в двух смежных ЭКГ-отведениях.

Нагрузочная ЭКГ проводилась с использованием ВЭМ-стресс-теста с последующей регистрацией ЭКГ в положении сидя в течение 5 минут восстановительного периода. ВЭМ-стресс-тест проводился по протоколу Брюса с достижением субмаксимальной (85%) ЧСС по возрасту и полу [Bruce R. A., 1971].

Изучали динамику нарушений ритма сердца, нарушений SA-, АВ- и внутрижелудочкового проведения, процессов реполяризации. Значимыми нарушениями ритма при выполнении ВЭМ-стресс-теста считали регистрацию на нагрузке или в восстановительном периоде хотя бы одного эпизода предсердной и/или желудочковой экстрасистолии или тахикардии. При проведении пробы оценивалась работоспособность с расчетом максимального потребления кислорода, который проводился на последней ступени нагрузки по

номограммам Астранда [Astrand P. O., 1976, цит. по Д. М. Аронову, В. П. Лупанову, 2002]. ЭКГ-исследование проводилось на аппарате фирмы «Siemens».

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

СМ ЭКГ выполнялось по методу Холтера [Holter N. J., 1961] на аппарате «Кардиотехника 4000» фирмы «Инкарт», Россия в течение 24 ч с регистрацией сигналов по трем каналам, характеризующим задние, переднеперегородочные и боковые отделы левого желудочка. Под нарушениями ритма сердца при выполнении суточного мониторирования ЭКГ понимали регистрацию предсердной и/или желудочковой экстрасистолии, выявляемой хотя бы в течение 1 часа за сутки в количестве более 30, а также эпизоды парной, поли-топной, полиморфной предсердной и/или желудочковой экстрасистолии; эпизоды предсердной или желудочковой тахикардии.

Под нарушением проведения понимали регистрацию хотя бы одного эпизода СА- и/или АВ-блокады более I степени при выполнении любого из ЭКГ-исследований.

В исследовании не учитывались ЭКГ-изменения, традиционно расцениваемые как проявление нормы: умеренная синусовая аритмия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации.

2.2.3.2 Эхокардиографическое исследование сердца

Выполнялось на аппарате «Vingmed Vivid Five» (General Electric) в М- и В-режимах (проводилась оценка размеров и ультразвуковых характеристик структур и полостей сердца), постоянно-волновом и импульсном режимах. Каждое измерение выполнялось в пяти сердечных циклах. За истинное значение принималась средняя величина. Морфометрия проводилась в М- и В-режимах по длинной и короткой оси сердца по методике, описанной Н. Б. Шиллером и М. А. Осиповым с расчетом прямых величин и индексов относительно площади поверхности тела [Шиллер Н. Б. и. Осипов М. А., 2005]. Рассчитывалась фракция выброса по Симпсону. Объем левого желу-

дочка и левого предсердия измерялся в двухкамерной позиции с верхушки. Объем правого предсердия измерялся в четырехкамерной позиции сердца с верхушки. Изучалась диастолическая функция левого желудочка сердца с оценкой времени изоволюмического расслабления миокарда (IVRT, мс), времени замедления раннего трансмитрального потока E (Tdec, мс), соотношения скоростей быстрого и медленного трансмитральных потоков крови E/A по методике, описанной в ряде работ [Новиков В. И., Самойлович Т. М., 1996; Мазур Н. А., 2001; Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., 2002]. Для оценки диастолической функции помимо изучения трансмитрального доплеровского кровотока определялась скорость подъема основания левого желудочка методом тканевой доплерографии с оценкой e' септальной и e' латеральной на уровне митрального кольца. Оценка диастолической функции производилась согласно европейским рекомендациям [Sherif F. Nagueh и др., 2009].

При проведении ЭхоКГ выявлялись диспластические изменения, малые аномалии сердца: добавочные хорды, пролапс клапанов сердца [Земцовский Э. В., 2000].

Все вышеописанные исследования проводились в утренние часы через 1,5 ч после легкого завтрака.

2.2.3.3 Кардиоритмографическое исследование

Выполнялось на аппарате «Валента» научно-производственного объединения «Нео» (Россия) с использованием оригинального программного обеспечения. Исследование проводилось в утренние часы натощак в условиях основного обмена после 10 мин отдыха в специально оборудованном кабинете с комфортными условиями по звукоизоляции, влажности, температуре и освещению. Длительность записи 256 кардиоциклов.

Исследование изначально проводилось в положении лежа, затем выполнялась функциональная проба с активным ортостазом: после 15 мин отдыха в горизонтальном положении обследуемый быстро, без задержек, прини-

мал вертикальное положение и стоял без напряжения 5–7 мин. Регистрация ритмограммы была непрерывной.

При интерпретации данных кардиоритмографического исследования использовалась запись интервалов R – R ЭКГ с анализом моды (M_0) интервалов R – R и волновой структуры сердечного ритма. Вегетативная регуляция сердечного ритма оценивалась по данным анализа спектральной плотности мощности ритма. Выбор был остановлен на изучении мощности высокочастотного компонента (high frequency — HF, 0,15–0,4 Гц) или быстрых волн (БВ), низкочастотного компонента (low frequency — Lf, 0,04–0,15 Гц) или медленных волн 1-го и 2-го порядка. Мы исходили из изложенного Р. М. Баевским и соавт. [19] положения о том, что MB2 моделируются колебанием веществ в гуморально-метаболической среде, MB1 — симпатическим влиянием на клетки синусного узла, БВ — парасимпатическим воздействием и связаны с дыханием.

Проводился анализ дифференциального индекса ритма (ДИ), определяемого по формуле $ДИ = 1/\sum (R - R_i + 1 - R - R_i/R - R_i + 1) 2/n$, где i — номер текущего интервала, n — число интервалов R – R. По данным Е. А. Березного и А. М. Рубина (1999), при нормотонии его значения близки к 20, при возрастании симпатического влияния он достигает 80–85, его увеличение высоко коррелирует с риском внезапной смерти.

Изменение вегетативной регуляции деятельности сердца в ответ на активную ортостатическую пробу оценивалось с помощью коэффициента реакции (КР), определяемого по формуле $Кр = (R - R_{max} - R - R_{min}) / R - R_{max} \times 100\%$. По данным А. М. Рубина и Е. А. Березного [28], нормальные значения Кр составляют более 40%.

В работе использовался интегральный показатель дизадаптации к стрессовым нагрузкам, ИН — индекс напряжения регуляторных систем [Баевский Р.М., 1974]. $ИН = A_{M_0}/(2BP \times M_0)$, отражающий степень централизации управления сердечным ритмом, где: A_{M_0} — амплитуда моды — число кардиоинтервалов, попавших в диапазон моды (в %). Величина амплитуды моды зависит

от влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы и отражает степень централизации управления сердечным ритмом. ВР – вариационный размах, $ВР=RRMAXx-RRMIN$ — максимальная амплитуда колебаний значений кардиоинтервалов, определяемая по разности между максимальной и минимальной продолжительностью кардиоцикла. Вариационный размах отражает суммарный эффект регуляции ритма вегетативной нервной системой в значительной мере связанный с состоянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Мо - мода — диапазон наиболее часто встречающихся значений кардиоинтервалов. Обычно в качестве моды принимают начальное значение диапазона, в котором отмечается наибольшее число R-R-интервалов. Чем меньше величина ИН, тем больше активность парасимпатического отдела и автономного контура. Чем больше величина ИН, тем выше активность симпатического отдела и степень централизации управления сердечным ритмом. ИН у хорошо физически развитых лиц колеблется в пределах от 80 до 140 усл.ед..

Помимо вышеуказанных показателей, оценивались отношения средней дневной к средней ночной ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ. С этой целью использовался показатель циркадного индекса (ЦИ), среднее значение которого составляет $1,33 \pm 0,05$. Ригидность циркадного ритма и снижение ЦИ менее 1,2 отмечается при снижении вагосимпатической регуляции (вегетативная денервация сердца). Усиление циркадного профиля ритма сердца при ЦИ выше 1,5 характерно при повышении чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям [Moss A., Stern S., 1997].

2.2.3.4 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца

ОЭКТ выполнялась совместно с лабораторий изотопной диагностики ЦНИИ рентгенорадиологии МЗ РФ и Военно-медицинской академии МО РФ. Благодарю за сотрудничество руководителей лабораторий: канд. мед. наук

А. Н. Ялфимова, канд. мед. наук В. Ю. Сухова, доктора. мед. наук, профессора Д. В. Рыжкову.

Исследование выполнялось на аппаратах «ЕСАМ» с использованием единой аппаратной компьютерной обработки.

В качестве радиофармпрепарата использовался ^{99m}Tc -тетрафосмин (Myoview) («Nucomed», Англия), липофильный катионный комплекс, маркер повреждения митохондриальных мембран, в дозе 0,23 мг. Этот препарат включается в кардиомиоциты посредством пассивного транспорта и диффузии.

На нагрузке РФП вводили в дозе 350–550 мкБ, в состоянии покоя — 550–750 мкБ. При внутривенном введении перфузионных препаратов, меченных ^{99m}Tc -тетрафосмином, в дозе 400 МБк лучевая нагрузка на все тело составляла 4 мЗв. Все перечисленные уровни радиационной нагрузки не превышают пределов, установленных нормами радиационной безопасности (НРБ-99, 2.6.1).

2.2.3.4.1 Методика введения радиофармпрепарата.

Исследование проводилось по однодневному протоколу. Первое исследование выполнялось после нагрузочной пробы с проведением ВЭМ-стресс-теста по протоколу Брюса. Препарат вводился на высоте выполнения нагрузки.

Так как ^{99m}Tc -тетрафосмин практически не дает перераспределения, повторная сцинтиграфия в состоянии покоя производилась через 4 ч после первого введения РФП.

Методика исследования миокардиальной перфузии с помощью ^{99m}Tc -тетрафосмина

Сцинтиграфия начиналась через 30 мин после инъекции. Используемый режим сбора: матрица 64×64 , набор импульсов не менее 100 тыс. на проекцию, Zoom = 1,0, вращение детектора по эллипсу или орбите, дуга $180\text{--}360^\circ$ с

шагом 6°, общее количество кадров 30/60, время сбора 10 мин [Фадеев Н. П. и др., 2000].

ОЭКТ сердца выполнялась пациентам до начала метаболической терапии (или периода отдыха) и после курса метаболической терапии (или отдыха).

Временной интервал между серией исследований соответствовал длительности терапии.

Анализ результатов ОЭКТ проводился исходя из общепринятых подходов по методике Takina (1998). Патологическим накоплением препарата считалось менее 70% от максимального. Использовалось построение круговых диаграмм с делением на 17 секторов. За 100% принималась зона с максимальным накоплением РФП. Накопление более 70% от максимума принималось за нормальное, 69–55% расценивалось как умеренное снижение захвата РФП, 54–45% — как выраженное снижение, 44–30% — как очень выраженное.

В основной группе обследование проводилось до и после применения препаратов с метаболическим эффектом или только после отдыха (в случаях отказа пациентов от лечения).

2.3 Схема применения препаратов с метаболическим эффектом

Препараты с метаболическим эффектом с целью коррекции выявленных нарушений применялись у пациентов основной группы 1 и основной группы 2. Обследование проводилось до и после проведения медикаментозной коррекции.

В качестве препарата использовался препарат мельдоний согласно инструкции с рекомендацией применения для лечения или предупреждения кардиальной патологии вследствие острого или хронического физического и/или психоэмоционального стресса. Препарат позволяет корректировать обменные нарушения в сердце, влияя на эндотелиальную функцию, мембранопатию, митохондриальную дисфункцию. Метаболическая коррекция проводилась в

утренние часы в течение 14 дней, применялась внутривенная форма мельдония.

Мельдоний (Милдронат, производство фирмы «Гриндекс», Латвия). Назначался внутривенно струйно в дозе 20 мл 10% раствора. Далее в тексте диссертации использовано название Милдронат.

2.4 Методы статистической обработки полученных данных

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11). В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных (Сергиенко В. И., Бондарева И. Б., 2000; Реброва О. В., 2002) нами выполнялись:

- построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных;
- определение типов распределений данных;
- построение гистограмм разброса данных;
- расчет частотных таблиц, как одномерных, так и многоуровневых;
- расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных);
- построение и визуальный анализ корреляционных полей связи между анализируемыми параметрами;
- расчет корреляционных матриц на основе линейной корреляции и непараметрических методов;
- сравнение частот качественных параметров с помощью непараметрических методов χ^2 ; χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера;
- сравнение количественных показателей в исследуемых группах с использованием критериев Вальда, Манна — Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA;

— сравнение изучаемых показателей до и после нагрузки, а также до и после лечения пациентов с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона (Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., 2002).

Для обеспечения устойчивости выводов был использован принцип получения одного и того же смысла p по всему комплексу использованных критериев. При наличии различий указывалось наибольшее значение p из всего применяемого нами комплекса.

Для выявления диагностически важных пороговых значений параметров, использованных в построении алгоритма, применялся метод построения классификационных деревьев с одновременным применением количественных и качественных предикторных переменных [Дюк В. А., Самойленко А. В., 2001]. В работе выявлялись показатели и их пороговые значения для обоснования развития риска изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС. В качестве потенциальных признаков классов использовались все основные переменные (предикторные). С целью поиска факторов, позволяющих прогнозировать риск развития изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, использовался алгоритм CART (полный перебор всех возможных вариантов одномерного ветвления) для задания типа ветвления, меры χ^2 Бартлетта для измерения критерия согласия и алгоритм FAST для выбора момента прекращения дальнейшего ветвления [Боровиков В. П., Боровиков И. П., 1997].

Для представления частотных характеристик признаков были построены диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения представлены в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера. Критерием

статистической достоверности получаемых выводов считалась величина $p < 0,05$ [Сергиенко В. И., Бондарева И. Б., 2000].

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ХРОНИЧЕСКОЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ИЛИ ФИЗИЧЕСКОЕ
ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕ

В рамках настоящей работы обследованы пациенты, испытывающие преимущественно физический и преимущественно Психоэмоциональный стресс, соответственно 223 спортсменов и 3700 машинистов железнодорожного транспорта. Средний возраст обследуемых составил $30,0 \pm 7,3$ года для спортсменов и $32,5 \pm 9,5$ года для машинистов. Все пациенты ранее признаны практически здоровыми по результатам предшествующих обязательных углубленных медицинских осмотров и были допущены, соответственно, к соревнованиям или к работе машинистами.

Все пациенты дали информированное согласие на проведения как первичного, так и последующего углубленного обследования.

В настоящем исследовании у всех выполнены ЭКГ-исследования в состоянии покоя, при ВЭМ-стресс-тесте и суточном мониторинге. При этом у 984 обследованных выявлена различная работоспособность. Состояние сердечно-сосудистой системы при различных уровнях работоспособности явилось предметом изучения.

3.1 Результаты оценки физической работоспособности у лиц испытывающих преимущественно физический и преимущественно психоэмоциональный стресс

Нагрузочная проба проводилась путем велоэргометрии с регистрацией ЭКГ по протоколу Брюса по критериям ВОЗ согласно рекомендаций R. Shephard (1969).

Были получены следующие результаты.

У пациентов, испытывающих преимущественно Психоэмоциональный стресс в 2717 случаях работоспособность оказалась равной $8,9 \pm 0,3$ МЕТ. У 983 человек работоспособность оказалась значимо ниже, $7,1 \pm 0,5$ МЕТ. Соотношение составило 73,4% и 26,6%. Различия между этими группами статистически значимы, на уровне $p < 0,01$. Это позволило весь массив лиц, испытывающих преимущественно психоэмоциональный стресс из 3700 человек разделить на 2 группы - 2717, состоящая из пациентов высокой работоспособности и 983 – пациентов со сниженной (сравнительно) работоспособностью.

У 111 пациентов (50%), испытывающих преимущественно физический стресс отмечалась работоспособность равная $12 \pm 0,5$ МЕТ. У 112 человек работоспособность была равна $9,0 \pm 3$ МЕТ. Соответственно такие пациенты так же были разделены на 2 группы со, сравнительно, высокой и низкой работоспособностью. Различия между этими группами были достоверны на уровне $p < 0,05$, что характеризует разный исходный уровень физической тренированности.

Важно отметить, что работоспособность между группами, испытывающими преимущественно физический и преимущественно психоэмоциональный стресс так же различалась на уровне $p < 0,01$ для групп с высокой работоспособностью и $p < 0,01$ для групп с низкой работоспособностью.

3.2 Результаты ЭКГ-исследований в 12 стандартных отведениях в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при суточном мониторинге у лиц с различной работоспособностью, испытывающих преимущественно хронический психоэмоциональный стресс

Изменения ЭКГ были выявлены у 983 из 3700 обследованных лиц с преимущественно психоэмоциональным стрессом, что составило 26,5%. (26,5+-2)

Особенностями обследуемого контингента являются высокая мотивация к работе, отсутствие склонности к ипохондрии и поиску заболеваний, молодой возраст. В связи с этим малая симптоматика выявленных в процессе обследования заболеваний не обращала на себя внимания врача во время предыдущих профилактических осмотров.

Заболевания ССС находятся на втором месте среди причин временной нетрудоспособности машинистов и на первом месте среди причин увольнения по состоянию здоровья [Цфасман А. З., 1998]. Таким образом, перед врачом стоит сложная и крайне ответственная задача: не допустить к работе больного машиниста и одновременно не допустить беспричинного увольнения высококвалифицированного работника, подготовка которого занимает многие годы, требует больших материальных затрат. Основными доступными объективными параметрами, позволяющими при скрининговых исследованиях проводить углубленное кардиологическое обследование, являются результаты ЭКГ-исследований. Выявляем в покое, в течение суток, а так же при выполнении нагрузочных проб.

В связи с высокой частотой выявления отклонений на ЭКГ нами были выполнены ЭКГ-исследования с последующей их клинической оценкой.

У всех 3700 пациентов выполнено ЭКГ-исследование в покое в 12 стандартных отведениях. Из них у 310 человек на ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях выявлялись синдром ранней реполяризации (в 104 случаях в сочетании с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, в

38 случаях — с единичной предсердной и в 52 — с единичной желудочковой экстрасистолией), у 240 человек — картина неполной блокады правой ножки пучка Гиса (в сочетании с единичной предсердной экстрасистолией в 36 случаях, с единичной желудочковой экстрасистолией — в 53), у 120 — единичная предсердная, а у 143 — единичная желудочковая экстрасистолия, менее 5 в минуту. В 30 случаях отмечалась СА-блокада II степени 1-го типа в виде однократного эпизода. Было зарегистрировано 397 пациентов с такими ЭКГ-данными, что составило 10,7 % от всех обследованных машинистов.

Особенностью этих 397 машинистов явились результаты ЭКГ-исследования при выполнении стресс-теста и СМ. При выполнении нагрузки картина синдрома ранней реполяризации нивелировалась, СА-блокада, предсердная и желудочковая экстрасистолия не регистрировались, неполная блокада правой ножки пучка Гиса была без динамики. При выполнении СМ ЭКГ у них отсутствовало нарастание степени блокады, не отмечалось нарушений процессов реполяризации ишемического характера, картина синдрома ранней реполяризации нивелировалась при выполнении нагрузок. Количество предсердных и желудочковых экстрасистол не превышало 15 в час. Эпизодов парной экстрасистолии, предсердных или желудочковых тахикардий выявлено не было.

У 587 из 3700 обследованных на ЭКГ в состоянии покоя выявлялись изменения в виде частой предсердной и/или желудочковой экстрасистолии (более 5 в минуту), более одного эпизода СА- или АВ-блокады II степени 2 типа, НПР в виде косонисходящей депрессии сегмента ST, двугорбого или отрицательного неравностороннего зубца T. Из всех пациентов, испытывающих преимущественно психоэмоциональный стресс они составили 16%. Эту группу из 587 пациентов отличали более частое развитие нарушений ритма сердца и проведения, чем в вышеуказанной группе из 446 человек, а также НПР иного характера (таблица 2, данные приведены из всего массива обследованных).

Как следует из таблицы, среди всего контингента лиц с психоэмоциональным стрессом наиболее часто на ЭКГ в покое встречались нарушения процессов реполяризации (10%), желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (9,4 и

6% соответственно). Клинических проявлений и гемодинамических нарушений при регистрируемых нарушениях ритма сердца не было. СА-блокада была II степени 1-го типа, АВ-блокада — I степени и II степени 1-го типа. Наджелудочковая тахикардия носила пароксизмальный характер, регистрировалось от 5 до 15 комплексов.

Таблица 2 - Встречаемость отклонений ЭКГ от нормы в покое в 12 общепринятых отведениях (n = 3700)

ЭКГ-нарушения	Частота	
	абс.	%
Наджелудочковая экстрасистолия ¹	225	6,0
Желудочковая экстрасистолия ²	349	9,4
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия ³	7	0,1
СА-блокада	7	0,1
АВ-блокада	24	0,6
Нарушения процессов реполяризации	375	10,0

Примечание - Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:
1 - с ЖЭ в 63 случаях (28%), с ПНЖТ в 7 случаях (3%), с СА-блокадой в 3 случаях (1,3%), с АВ-блокадой в 2 случаях (0,8%), с НПР в 135 случаях (60%).

2 - с ПНЖТ в 2 случаях (0,6%), с СА-блокадой в 1 случае (0,3%), с АВ-блокадой в 2 случаях (0,6%), с НПР в 228 случаях (65%).

3 - сНПР в 7 случаях (10%).

Под нарушением процессов реполяризации понимали изменения на ЭКГ не менее чем в двух смежных отведениях с формированием инвертированных или двухфазных зубцов Т, а также подъем или депрессию сегмента ST.

В рамках проводимого обследования у всех 3700 пациентов был выполнен ВЭМ-стресс-тест с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Работоспособность обследованных была в пределах средних значений, МПК $8,9 \pm 0,5$ МЕТ. Признаков сердечной недостаточности при проведении пробы не отмечалось. Результаты ЭКГ-исследования представлены в таблице 3 (данные приведены для всего массива обследованных).

Таблица 3 - Встречаемость отклонений ЭКГ от нормы при выполнении ВЭМ-стресс-теста (n = 3700)

ЭКГ-нарушения	Частота	
	абс.	%
Наджелудочковая экстрасистолия ¹	287	7,7
Желудочковая экстрасистолия ²	353	9,5
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия ³	1	0,02
СА-блокада	0	0,0
АВ-блокада	0	0,0
Нарушения процессов реполяризации	461	12,5

Примечание - Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:
 1 - с ЖЭ в 78 случаях (27%), с ПНЖТ в 1 случае (0,3%), НПР в 160 случаях (56%)
 2 - с НПР в 325 случаях (92%)
 3 - с НПР в 1 случае (100%)

Из таблицы видно, что наиболее часто на ЭКГ с нагрузкой, аналогично данным ЭКГ в покое, встречались нарушения процессов реполяризации (10,4%), желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (10 и 5% соответственно). Как было указано, у 446 человек с редкими НРС и проведения, а также в НПР в виде синдрома ранней реполяризации такие ЭКГ-проявления были нивелированы во время ВЭМ-стресс-теста.

Для 537 человек с НПР и НРС более частого характера особенностью ЭКГ при ВЭМ-стресс-тесте было развитие и купирование в ряде случаев нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения в сердце в ответ на нагрузку. Динамика результатов ЭКГ при ВЭМ-стресс-тесте представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы, наиболее часто в ответ на нагрузку развивались нарушения процессов реполяризации, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия (113, 84 и 37 случаев, изменение на 30,0, 37,0 и 10,6% соответственно).

Таблица 4 - Частота отклонений ЭКГ от нормы при проведении ВЭМ-стресс-теста (n = 587)

ЭКГ-нарушения	ЭКГ покоя	ЭКГ-отклонения при ВЭМ	
		развились	нормализова- лись
Наджелудочковая экстрасистолия	225	84 ¹	22 ²
Желудочковая экстрасистолия	349	37	33 ³
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	7	1	–
СА-блокада	7	–	7
АВ-блокада	24	–	24
Нарушения процессов реполяризации	375	113	27

Примечание - Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:
 1 - с НПП в 21 случае (29,0%).
 2 - с НПП в 5 случаях (23,0%).
 3 - с НПП в 11 случаях (33,0%).

Чаще купировались желудочковая экстрасистолия, НПП и желудочковая экстрасистолия (33, 27 и 22 случая, изменение на 9,4 и 7,2 и 4,0% соответственно). СА- и АВ-блокады в ответ на нагрузку были купированы у всех пациентов, что свидетельствовало о функциональном характере изменений на ЭКГ (100%). Купированные в ответ на нагрузочную пробу аритмии сердца расценивались как брадизависимые. На нагрузочной ЭКГ имелся ряд сочетаний нарушений ритма сердца и проводимости и нарушений процессов реполяризации. В результате изолированные тахизависимые нарушения ритма сердца отмечались в 101 случае (2,8% на 3700 случаев). Изолированное развитие НПП выявлено в 50 случаях (1,3% на 3700 случаев).

Изолированные брадизависимые нарушения ритма сердца на нагрузке нормализовались в 80 случаях (19% на 3700 случаев). Кроме того, в 16 случаях отмечено исчезновение в ответ на ВЭМ-стресс-тест брадизависимых аритмий в сочетании с НПП.

В рамках проводимого обследования у всех 3700 пациентов выполнялось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Его результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Встречаемость отклонений ЭКГ от нормы при выполнении суточного мониторирования (n = 3700)

ЭКГ-нарушения	Частота	
	абс.	%
Наджелудочковая экстрасистолия ¹	301	8,1
Желудочковая экстрасистолия ²	423	11,4
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия ³	19	0,5
СА-блокада ⁴	15	0,4
АВ-блокада ⁵	28	0,7
Нарушения процессов реполяризации	459	12,4

Примечание - Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:
 1 - сЖЭ в 221 случае (73,0%), с ПНЖТ в 19 случаях (6,0%), с СА-блокадой в 3 случаях (1,0%), с АВ-блокадой в 5 случаях (1,6%), с НПР в 140 случаях (46,5%)
 2 - с ПНЖТ в 9 случаях (2,0%), с СА-блокадой в 3 случаях (0,7%), с АВ-блокадой в 8 случаях (2,0%), с НПР в 384 случаях (91,0%)
 3 - с НПР в 15 случаях (79,0%)
 4 - сНПР в 4 случаях (27,0%)
 5 - с НПР в 7 случаях (25,0%)

Как видно из таблицы, при СМ ЭКГ наиболее часто встречались нарушения процессов реполяризации (12,4%), желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (11,4 и 8,1% соответственно).

Были учтены результаты всей совокупности ЭКГ-исследований (покой, нагрузка, суточное мониторирование) у 587 человек с отклонениями ЭКГ. Нарушения ритма сердца в различных сочетаниях выявлены у 498 (85,0%) пациентов, из них сочетания с нарушениями процессов реполяризации отмечались у 416 (71,0%). Изолированные нарушения ритма регистрировались у 85 (14,5%), а НПР — у 82 (14,0%) пациентов.

ЭКГ-нарушения, выявленные хотя бы при одном из исследований в покое, при нагрузке или в течение суток, представлены на рисунке 1.

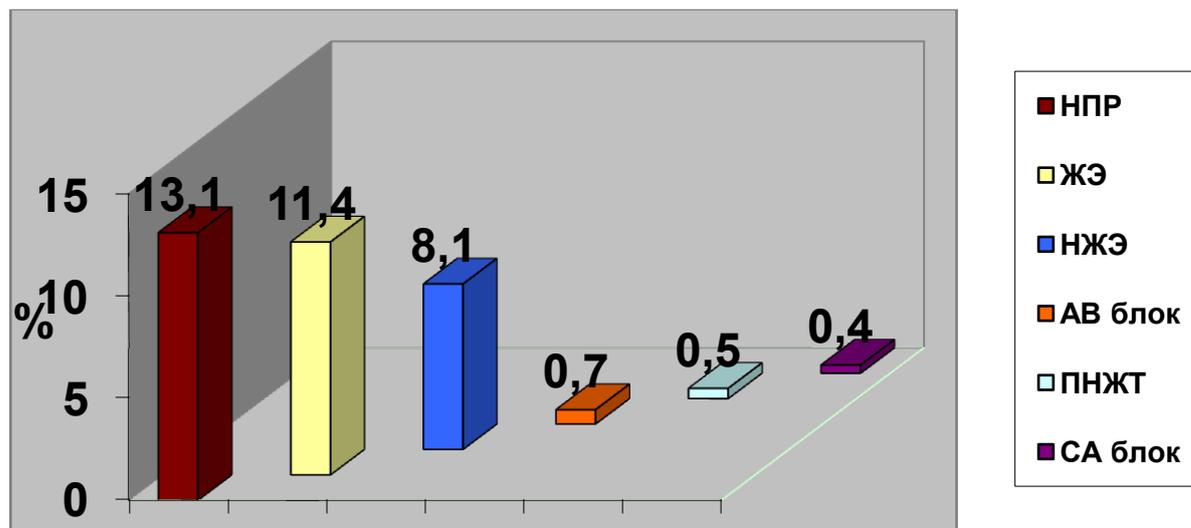


Рисунок 1 - Частота ЭКГ-нарушений у обследованных пациентов (n = 3700)

На рисунке представлено распределение изменений на ЭКГ, выявленных у 3700 обследованных. Наиболее часто регистрировались нарушения процессов реполяризации, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (в 13,1; 11,4 и 8,1% случаев соответственно). Такие результаты совпадают с данными литературы о частоте выявления нарушений ритма сердца у профессиональных водителей автотранспорта [Jovanovic J. et al., 1997]. Таким образом, у 537 человек были выявлены изменения, требующие углубленного клинического обследования для уточнения причин, лежащих в их основе.

3.3 Клинические особенности лиц с различной работоспособностью, испытывающих преимущественно хронический психоэмоциональный стресс

При клиническом обследовании у 397 человек с редкими изменениями на ЭКГ в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при СМ жалобы отсутствовали, отклонений от нормы не зарегистрировано. Работоспособность у этих пациентов была в пределах $8,9 \pm 0,3$ МЕТ. ЭхоКГ-исследование отклонений в размерах сердца не выявило, нарушения клапанного аппарата, глобальной и локальной

сократительной способности отсутствовали. Таким образом, 397 пациентов с вышеуказанными ЭКГ-изменениями признаны здоровыми, а сами изменения — клинически незначимыми. Это составило 10,7% от всех обследованных машинистов.

У 587 пациентов из 983 (59,7%) отклонения на ЭКГ в большинстве случаев были проявлением каких-либо известных заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом учитывались как отдельные ЭКГ-нарушения, так и их сочетания.

Заболевания сердечно-сосудистой системы диагностировали на основании углубленного обследования, включавшего не только подробный анализ данных ЭКГ, но и результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований (в том числе ФГДС, УЗИ брюшной полости, ЭхоКГ, клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи).

По результатам клинического обследования получены следующие данные:

- У всех пациентов не отмечено признаков нарушения сократительной функции сердца.
- При измерении артериального давления у 318 человек выявлена эссенциальная артериальная гипертензия I или II степени, у остальных пациентов АД было в пределах нормы.
- При физикальном обследовании у всех пациентов границы сердца не расширены, I тон ослаблен на верхушке сердца у 6 человек, у остальных обследованных I тон ясный. Систолический шум выслушивался на верхушке и в точке Боткина без иррадиации в 10 случаях и с иррадиацией в подмышечную область и на аорту у 48 человек. В одном случае с выслушиваемым шумом без иррадиации диагностирована гипокалиемическая кардиомиопатия. У 9 пациентов с регистрируемым шумом без иррадиации не установлено диагноза, соответствовавшего МКБ-10. Аускультативные данные с иррадиацией шума у 38 человек соответствовали случаям с выявленной артериальной гипертензией, в одном случае — дефекту межжелудочковой перегородки, в 6 случаях — ревматическому митральному пороку сердца, в 2 случаях — мио-

кардиту. Иных отклонений от нормы при физикальном обследовании получено не было.

- Жалоб пациенты при первичном осмотре не предъявляли и считали себя абсолютно здоровыми.

Проведенные углубленные инструментальные и лабораторные исследования у большинства пациентов патологии не выявили. Исключение составили 66 человек со снижением уровня калия в плазме крови, у которых диагностирована калийдефицитная кардиомиопатия.

У 64 пациентов в крови отмечалось незначительное увеличение уровня билирубина, АЛТ и АСТ. У этих пациентов диагностирована токсическая кардиомиопатия. У 6 из них при ФГДС выявлялись признаки поверхностного гастрита.

У 12 обследованных диагностирован острый и подострый миокардит. Из них 3 пациента имели острое течение, легкую степень заболевания и 9 человек — подострое течение, легкую степень. У этих пациентов отмечались воспалительные изменения в клиническом анализе крови и повышенные титры миокардиальных антигенов и антител к миокарду.

При выполнении ЭхоКГ-исследований значимой дилатации полостей сердца, снижения сократительной способности, гипо- или гиперкинезии миокарда выявлено не было.

У ряда пациентов с артериальной гипертензией определялась гипертрофия межжелудочковой перегородки. У 3 человек с врожденным пороком сердца в виде дефекта межжелудочковой перегородки отмечались соответствующие этим заболеваниям ЭхоКГ-отклонения. У 12 человек с ревматическим поражением выявлялись характерные сращения по комиссурам митрального клапана сердца.

Полученные в результате обследования данные свидетельствовали о том, что ряд нарушений ритма, проведения и процессов реполяризации в сердце выявляется у практически здоровых машинистов (446 случаев). У 538 человек частые нарушения ритма и проведения в сердце, несомненно, были

проявлением той или иной патологии ССС, требующей уточнения при углубленном обследовании. У 318 (8,5%) человек ЭКГ-нарушения нарушения были объяснены артериальной гипертензией I и II степени. У этих пациентов регистрировались:

— на ЭКГ в покое наджелудочковая экстрасистолия в 140 случаях, желудочковая экстрасистолия — в 189 случаях, нарушения процессов реполяризации — в 210 случаях;

— на ЭКГ при выполнении ВЭМ-стресс-теста развитие наджелудочковой экстрасистолии в 17 случаях, желудочковой экстрасистолии — в 23 случаях, НПР — в 90 случаях;

— при выполнении ВЭМ-стресс-теста у 19 человек — купирование желудочковой экстрасистолии, у 12 — НПР, ранее выявляемых на ЭКГ в покое (под нормализацией реполяризации понималось исчезновение инверсии или двугорбости зубца T и возвращение к изолинии сегмента ST);

— при СМ ЭКГ в 150 случаях — наджелудочковая экстрасистолия, в 240 случаях — желудочковая экстрасистолия, в 4 случаях — ПНЖТ, в 6 случаях — АВ-блокада II степени 1-го типа, в 303 случаях — НПР.

У этих же пациентов отмечалась гипертензивная реакция в ответ на нагрузочную пробу.

У 64 (1,7%) человек ЭКГ-нарушения объяснялись регулярным злоупотреблением алкоголем с развитием токсической кардиомиопатии. У этих пациентов выявлялись:

— на ЭКГ в покое наджелудочковая экстрасистолия в 30 случаях, желудочковая экстрасистолия — в 63 случаях, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия — в 2 случаях, СА-блокада — в 5 случаях, АВ-блокада — в 12 случаях, НПР — в 64 случаях;

— на ЭКГ при выполнении ВЭМ-стресс-теста в 40 случаях развилась наджелудочковая экстрасистолия;

— при выполнении ВЭМ-стресс-теста у 8 человек купировалась наджелудочковая экстрасистолия, у 11 — желудочковая экстрасистолия, у 7 — НПР, выявляемые на ЭКГ в покое;

— при СМ ЭКГ в 66 случаях отмечалась наджелудочковая экстрасистолия, в 60 — желудочковая экстрасистолия, в 4 — СА-блокада, в 4 — АВ-блокада I степени и в 8 случаях — II степени, в 57 случаях — НПР.

У 66 (1,7%) человек ЭКГ-нарушения объяснялись калийдефицитной кардиомиопатией, сопровождавшейся снижением уровня калия в плазме крови. У этих пациентов выявлялись:

— на ЭКГ в покое наджелудочковая экстрасистолия — в 32 случаях, желудочковая экстрасистолия — в 50 случаях, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия — в 1 случае, СА-блокада — в 2 случаях, АВ-блокада — в 6 случаях, НПР — в 66 случаях;

— на ЭКГ при выполнении ВЭМ-стресс-теста развитие у 12 человек наджелудочковой экстрасистолии, у 5 — желудочковой экстрасистолии;

— при выполнении ВЭМ-стресс-теста купирование у 4 человек наджелудочковой экстрасистолии, выявляемой на ЭКГ в покое;

— при СМ ЭКГ в 42 случаях отмечалась наджелудочковая экстрасистолия, в 60 случаях — желудочковая экстрасистолия, в 3 случаях — пароксизмальная предсердная тахикардия, в 1 случае — АВ-блокада I степени и в 7 — АВ-блокада II степени 1-го типа, в 6 случаях — СА-блокада II степени 1-го типа, в 66 случаях — НПР.

У 12 (0,3%) человек ЭКГ-нарушения объяснялись ревматической болезнью сердца с формированием митрального порока сердца (неактивная фаза процесса). У этих пациентов выявлялись:

— на ЭКГ в покое в 12 случаях наджелудочковая экстрасистолия, в 8 случаях — желудочковая экстрасистолия;

— при выполнении ВЭМ-стресс-теста в покое в 6 случаях купирование выявляемой на ЭКГ в покое наджелудочковой экстрасистолии;

— при выполнении СМ ЭКГ в 12 случаях наджелудочковая экстрасистолия, в 10 случаях — желудочковая экстрасистолия, в 1 случае — пароксизмальная предсердная тахикардия.

У 12 (0,3%) человек ЭКГ-нарушения были объяснены миокардитом. У этих пациентов выявлялись:

— на ЭКГ в покое в 10 случаях наджелудочковая экстрасистолия, в 5 случаях желудочковая экстрасистолия, в 2 — СА-блокада, в 7 случаях — НПР;

— на ЭКГ при ВЭМ-стресс-тесте развитие у 2 человек наджелудочковой экстрасистолии, у 5 — НПР;

— при выполнении СМ ЭКГ в 12 случаях наджелудочковая экстрасистолия, в 10 случаях — желудочковая экстрасистолия, в 12 случаях — НПР.

У 11 (0,29%) человек диагностирована ИБС. У них выявлялись:

— на ЭКГ в покое в 8 случаях желудочковая экстрасистолия;

— на ЭКГ при ВЭМ-стресс-тесте у 5 человек развитие наджелудочковой экстрасистолии, у 11 человек — НПР;

— на ЭКГ при ВЭМ-стресс-тесте сохранение нарушений ритма;

— при выполнении СМ ЭКГ в 8 случаях желудочковая экстрасистолия, в 3 случаях — НПР.

У 3 (0,1%) человек ЭКГ-нарушения объяснены врожденным пороком сердца — дефектом межжелудочковой перегородки. У них выявлялись:

— на ЭКГ в покое в 3 случаях наджелудочковая экстрасистолия;

— на ЭКГ при ВЭМ-стресс-тесте сохранение нарушений ритма;

— при выполнении СМ ЭКГ в 3 случаях наджелудочковая экстрасистолия.

Наряду с вышеописанными изменениями на ЭКГ у 53 человек (1,4% от 3700) не было диагностировано какое-либо заболевание, укладывающееся в известные нозологические формы по МКБ-10. У этих пациентов выявлялись:

— на ЭКГ в покое в 6 случаях наджелудочковая экстрасистолия, в 13 случаях — желудочковая экстрасистолия, в 6 случаях — АВ-блокада

II степени 1-го типа, в 4 случаях — пароксизмы наджелудочковой тахикардии, в 28 случаях — НПР;

— на ЭКГ при ВЭМ-стресс-тесте в 2 случаях развитие желудочковой экстрасистолии и в 7 случаях — НПР в виде отрицательных зубцов T;

— при ВЭМ-стресс-тесте купирование в 3 случаях желудочковой экстрасистолии, в 4 случаях — наджелудочковой экстрасистолии, в 8 случаях — НПР;

— при выполнении СМ ЭКГ в 16 случаях наджелудочковая экстрасистолия, в 35 случаях — желудочковая экстрасистолия, в 11 случаях — пароксизмы наджелудочковой тахикардии, развившиеся во время нагрузки, в 5 случаях — СА-блокада II степени 1-го типа, в 2 случаях — АВ-блокада II степени 1-го типа, в 18 случаях — НПР.

Кроме того, у одного пациента из этой группы при СМ ЭКГ зарегистрирован короткий пароксизм желудочковой тахикардии из 18 комплексов, не сопровождавшийся выраженными нарушениями гемодинамики. У этих 53 пациентов клинические анализы крови и мочи не изменены, не было указаний на нарушение функции печени, почек, электролитных нарушений. При выполнении ФГДС и УЗИ не выявлено признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Однако встречающиеся без сочетания с аритмиями и блокадами НПР в виде косовосходящей депрессии сегмента ST в состоянии покоя, косонисходящей депрессии сегмента ST на фоне нагрузки с отклонением не более 0,1 мВ в точке j и на расстоянии 0,08 с от точки j, отрицательности, сглаженности или двугорбости зубца T при отсутствии яркой клинической симптоматики патологии ССС вызывали сложности и сомнения в трактовке и решении вопроса о норме и патологии. Подобные нарушения были зарегистрированы у 286 человек. Характер таких изменений отражен в таблице 6.

Таблица 6 - Нарушения процессов реполяризации, вызвавшие затруднения в трактовке причин их развития у пациентов с клинически значимыми изменениями при ЭКГ-исследованиях (n = 286)

Нарушения процессов реполяризации	ЭКГ в покое (n = 100)	ЭКГ при ВЭМ (n = 100)	СМ ЭКГ (n = 86)
Косовосходящая депрессия ST	Ревм. — 4 ВПС — 3 НВЗ — 5	АГ — 21 ТКМП — 10	ВПС — 3 НВЗ — 2
Косонисходящая депрессия ST	АГ — 13 Миокардит — 2 НВЗ — 6	АГ — 36	АГ — 17 КдКМП — 3
Сглаженный зубец T	АГ — 12 ТКМП — 6 КдКМП — 7 НВЗ — 4	ТКМП — 8	ТКМП — 8 КдКМП — 9 НВЗ — 4
Отрицательный зубец T	АГ — 6 ТКМП — 6 КдКМП — 5 НВЗ — 5	ТКМП — 18 НВЗ — 7	ТКМП — 12 КдКМП — 7 Миокардит — 2
Двугорбый зубец T	КдКМП — 4 Миокардит — 4 НВЗ — 4 ТКМП — 5		КдКМП — 14 НВЗ — 5

Примечание - АГ — артериальная гипертензия, ТКМП — токсическая кардиомиопатия, ВПС — врожденный порок сердца, ревм. — ревматическая болезнь сердца, НВЗ — неverified заболeвание ССС, КдКМП — калийдефицитная КМП

У пациентов с выявленной в последующем артериальной гипертензией НПР отмечались в области переднеперегородочных отделов левого желудочка. У пациентов с токсической кардиомиопатией отмечались диффузно распространенные НПР, это касалось как депрессии сегмента ST, так и изменений формы зубца T. Аналогичные изменения происходили и при калийдефицитной КМП. Для миокардита оказалось характерным формирование двугорбого и отрицательного зубца T, а также косонисходящей депрессии сегмента ST.

Сложностью явилось отсутствие специфичности выявленных ЭКГ-нарушений у пациентов, отрицающих какую-либо симптоматику заболеваний ССС. При этом необходимо было исключить и не пропустить не только АГ, которая выявлялась при регулярном наблюдении, но и воспа-

лительные заболевания миокарда, потребовавшие дополнительных иммунологических исследований с выявлением антител к миокарду. Тем не менее в ряде случаев только НПР отмечались у пациентов с неverified заболеванием ССС, с патологией миокарда, не укладывающейся в известные нозологические формы, вероятно как проявление изменений сердца, вызванных ХПЭС. Как видно из таблицы, наиболее часто возникали затруднения при трактовке косонисходящей депрессии сегмента ST, отрицательного и двугорбого зубца T.

В результате последующего углубленного обследования большинство случаев косонисходящей депрессии ST на ЭКГ покоя, ВЭМ и СМ объяснены артериальной гипертензией (соответственно в 13, 36, 17 случаях, что составило $13 \pm 3,4$; $36 \pm 4,8$ и $12 \pm 3,5\%$ от количества таких нарушений).

Отрицательный неравносторонний зубец T чаще выявлялся при токсической КМП при выполнении ВЭМ-стресс-теста и СМ (соответственно 18 и 12 случаев; $18 \pm 3,8$ и $14 \pm 3,5\%$ от количества таких нарушений).

Двугорбый зубец T наиболее часто регистрировался при СМ у лиц на фоне снижения уровня калия плазмы крови до $3,4 \pm 0,4$ ммоль/л (иных отклонений в клинических и биохимических анализах крови выявлено не было). Такие пациенты расценивались как больные с калийдефицитной КМП (14 случаев, $16 \pm 4,0\%$ от количества таких нарушений). Снижение уровня калия плазмы крови отмечалось у лиц- жителей регионов Северо-Запада регулярно, по окончании работы, посещающих парную в бане.

В случаях с неуточненными, неverified заболеваниями ССС (от 2 до 7, что составило $2 \pm 1,4$ и $7 \pm 2,6\%$ от количества таких наблюдений) практически с равной частотой встречались вышеуказанные варианты НПР как в состоянии покоя, так и при ВЭМ и СМ. Эти пациенты заслуживали особого внимания, у них проводилось дальнейшее обследование.

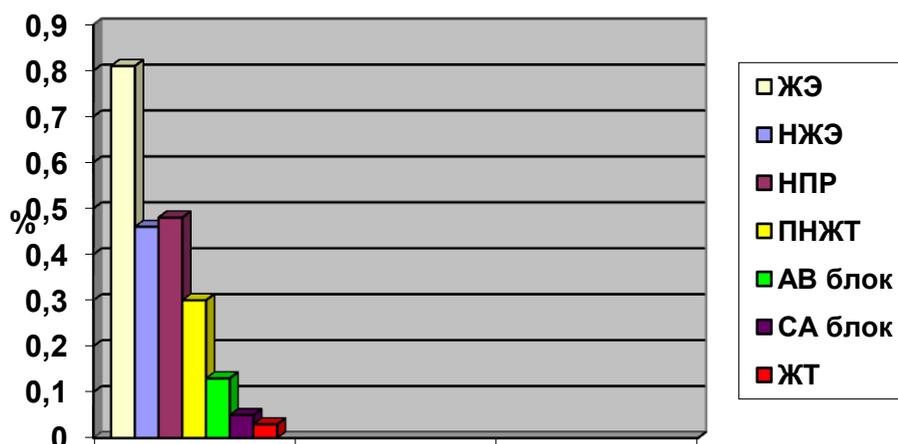


Рисунок 2 - Частота выявления ЭКГ нарушений при неверифицированном диагнозе у обследованных пациентов (n = 3700) (%)

На рисунке 2 представлена частота ЭКГ-нарушений, выявленных хотя бы одним из методов среди лиц, у которых при постановке диагноза отмечались затруднения. Основными являлись желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, нарушения процессов реполяризации и пароксизмы наджелудочковой тахикардии (0,8; 0,5; 0,5 и 0,3% соответственно).

Встречаемость ЭКГ-нарушений, зарегистрированных хотя бы одним из использованных методов при каждом из диагностированных заболеваний, представлена в таблице 7.

Из таблицы следует, что основными ЭКГ-нарушениями были НПР, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия — соответственно 468 (35,5 ± 1,3%); 455 (34,4 ± 1,3%) и 329 (25,0 ± 1,2%) от всех зарегистрированных отклонений ЭКГ. Наиболее частыми ЭКГ-изменениями были следующие: при артериальной гипертензии: НПР — 304 случая (65,0 ± 2,2% таких аритмий), ЖЭ — 283 случая (61,0 ± 2,3%), НЖЭ — 168 случаев (47,0 ± 2,8%), при токсической кардиомиопатии: НПР — 64 случая (14 ± 1,6%), ЖЭ — 65 случаев (14,0 ± 1,6%), НЖЭ — 329 случаев (20,0 ± 2,2%) и калийдефицитной кардиомиопатии: НПР — 66 случаев (13,6 ± 1,6%), ЖЭ — 66 случаев (13,6 ± 1,6%), НЖЭ — 50 случаев (15,0 ± 2,8%).

Таблица 7 - Число случаев регистрации отклонений ЭКГ, выявленных хотя бы одним из кардиографических методов (в покое, при ВЭМ-стресс-тесте, при СМ, n = 3700)

ЭКГ-нарушения	Общ. частота изм.	АГ	ТКМП	Калий деф. КМП	Ревм. б-знь	Миокардит	ИБС	ВПС	Неверифицированное заболевание
НЖЭ	329	160	66	50	12	12	8	3	31
ЖЭ	455	283	65	62	10	10	9	1	22
ПНЖТ	21	4	2	3	1	–	–	–	23
СА-блокада	17	–	5	6	–	2	–	–	18
АВ-блокада	28	6	12	8	–	–	–	–	4
НПР	468	304	64	66	–	12	11	–	31
ЖТ	1	–	–	–	–	–	–	–	2
Всего	1319	597	214	187	23	36	28	4	131

Примечание

1 - все изменения на ЭКГ имели сочетания

2 - АГ — артериальная гипертензия, ТКМП — токсическая кардиомиопатия, ВПС — врожденный порок сердца, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НПР — нарушения процессов реполяризации, ПНЖТ — пароксизмы наджелудочковой тахикардии, ЖТ — желудочковая тахикардия

Четвертое место по количеству регистрируемых ЭКГ-нарушений занимали случаи с недиагностированной кардиальной патологией: НПР выявлялись в 31 случаях ($5,4 \pm 1,0\%$ таких аритмий), ЖЭ — в 22 случаях ($3,2 \pm 0,8\%$ таких аритмий), НЖЭ — в 31 случаях ($5,4 \pm 1,2\%$ таких аритмий).

На основании результатов инструментальных и лабораторных исследований можно сделать вывод, что одним из изменений, обнаруженным у 587 из 3700 обследованных машинистов железной дороги, были ЭКГ-изменения при следующих заболеваниях:

— эссенциальная артериальная гипертензия I и II степени с риском сердечно-сосудистых осложнений I и II степени — 318 (54,2%) человек;

— токсическая кардиомиопатия, которая проявлялась нарушениями процессов реполяризации, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией на фоне злоупотребления алкоголем — 64 (10,9%) человека;

— калийдефицитная кардиомиопатия, которая сопровождалась снижением уровня калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л и формированием инвертированных зубцов Т на ЭКГ в покое — 66 (11,2%) человек;

— ревматическая болезнь сердца с формированием митрального порока сердца — 12 (1,4%) человек;

— острый и подострый миокардит — 12 (1,4%) человек (из них 3 пациента имели острое течение, легкую степень заболевания и 9 человек — подострое течение, легкую степень);

— ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения I функционального класса — 11 (1,3%) человек;

— врожденные пороки сердца, дефект межпредсердной перегородки — 3 (0,4%) человека;

— диагноз не установлен (не верифицирован) у 103 (12, %) человек.

Особенностью течения указанных заболеваний была малосимптомность клинической картины, отсутствие сердечной недостаточности. Это стало причиной невыявления их при предыдущих профилактических медицинских осмотрах. В настоящем исследовании машинисты были подвергнуты углубленному обследованию на основании регистрации ЭКГ-изменений, развитие которых потребовало соответствующих объяснений. Это касается не только ИБС, которая диагностирована на основании положительной нагрузочной пробы, но и пороков сердца, при которых имелись минимальные органические изменения и которые требовали не скринингового обследования, а прицельного поиска патологических токов крови и детальной визуализации клапанного аппарата. Воспаление миокарда было диагностировано на основании пристального сбора анамнеза, получения данных иммунологического исследования с повышенным титром миокардиальных антител и антигенов, трактовки минимальных изменений в клиническом анализе крови. Выявление ка-

лийдефицитной кардиомиопатии производилось на основании обнаружения у пациентов с ЭКГ-изменениями снижения уровня калия в плазме крови и анамнестическим указанием причин таких изменений. Указания на мышечные судороги отсутствовали. Токсическая кардиомиопатия была диагностирована на основании анамнестического указания на регулярное употребление алкоголя, благодаря детальному опросу пациентов с ЭКГ-изменениями, не склонных в обычной ситуации при медицинском осмотре давать такие сведения. Эссенциальная гипертензия обнаружена при многократном измерении артериального давления с регистрацией артериальной гипертензии.

Наиболее часто диагностировались эссенциальная артериальная гипертензия, токсическая и калий дефицитная кардиомиопатия. Такое распределение частоты выявления кардиальной патологии соответствовало аналогичным данным в отношении группы водителей наземного транспорта [Jovanovic J. et al., 1999; Wang P. D. et al., 2001]. Хотя абсолютная частота выявленных заболеваний у машинистов железнодорожного транспорта была ниже, что можно объяснить более строгим профессиональным отбором.

При постановке диагноза на четвертом месте по численности оказалась группа пациентов, у которых изменения на ЭКГ нельзя было отнести к известным нозологическим формам.

Таким образом, важно отметить, что у всех пациентов с выявленным относительным снижением физической работоспособности по результатам ВЭМ с показателем равным $7,1 \pm 0,5$ МЕТ (587 человек) были выявлены клинически значимые изменения при ЭКГ исследованиях.

На основании результатов обследования у 103 пациентов, испытывающих преимущественно хронический психоэмоциональный стресс (ХПЭС) диагностированные изменения на ЭКГ не могли быть объяснены каким-либо известным заболеванием. Эти люди считали себя здоровыми, у них не было указаний на какие-либо заболевания, отсутствовали вредные привычки. Не найдено никаких объяснений выявляемых нарушений ритма и реполяризации на ЭКГ, с которыми эти пациенты не могли продолжать профессиональную дея-

тельность без уточнения их генеза, оценки возможного исхода и лечения. Однако у всех этих пациентов имелись указания на работу в профессии, связанной с регулярным психоэмоциональным стрессом. Эти пациенты характеризовались как имеющие изменения в сердце, вызванные воздействием ХПЭС без установленной связи с развитием известных заболеваний ССС. Эта группа пациентов явилась предметом дальнейшего углубленного обследования и предметом изучения.

Среди ежегодно обследуемых на протяжении 5 лет наблюдения лиц испытывающих ХПЭС отмечена четкая тенденция к увеличению числа пациентов с изменениями в сердце вследствие психоэмоционального перенапряжения с 0,16% в 2003 г. до 0,4% в 2007г. (рисунок 3).

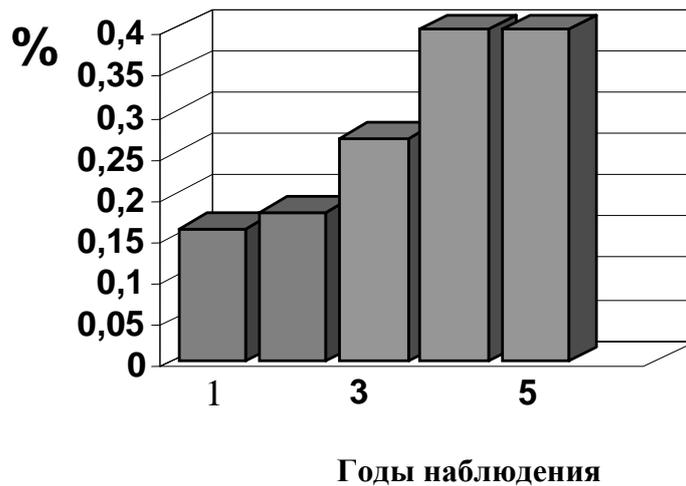


Рисунок 3 - Динамика выявления изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС без установленной связи с развитием известных заболеваний ССС (на 3700чел.)

3.4 Результаты ЭКГ-исследований в 12 стандартных отведениях в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при суточном мониторинге у лиц с различной работоспособностью, испытывающих преимущественно хронический физический стресс

Изменения ЭКГ были выявлены у 142 из 223 обследованных лиц с преимущественно хроническим физическим стрессом, что составило 63,7% (63,7±4).

Особенностями обследуемого контингента являются высокая мотивация к занятиям спортом, отсутствие склонности к ипохондрии и поиску заболеваний, молодой возраст. В связи с этим малая симптоматика выявленных в процессе обследования заболеваний не обращала на себя внимания врача во время предыдущих профилактических осмотров.

Так же как и у пациентов с преимущественным хроническим психоэмоциональным стрессом основными (согласно отечественным рекомендациям РКО, 2013г.) методами диагностики отклонений от нормы в состоянии ССС является регистрация ЭКГ.

В связи с высокой частотой выявления отклонений на ЭКГ нами были выполнены ЭКГ-исследования с последующей их клинической оценкой.

У всех 223 пациентов выполнено ЭКГ-исследование в покое в 12 стандартных отведениях. Характер изменений отражен в таблице 8.

Под нарушением процессов реполяризации понимали изменения на ЭКГ не менее чем в двух смежных отведениях с формированием инвертированных или двухфазных зубцов Т, а также подъем или депрессию сегмента ST.

Таблица 8 - Изменения на ЭКГ в 12 стандартных отведениях в у лиц с преимущественно хроническим физическим стрессом, n=223

ЭКГ нарушения	Частота	
	Абс.	%
Синусовая брадикардия с ЧСС < 35 в	30	13,5
Синдром ранней реполяризации	85	38
Нарушения процессов реполяризации (отрицательный или двуфазный Т)	72	32,3
АВ блокада 1 степени	15	6,7
АВ блокада 2 степени 1 тип	8	3,6
АВ блокада 2 степени 2 тип	6	2,7
АВ блокада 3 степени	2	1
Наджелудочковая экстрасистолия	45	20
Желудочковая экстрасистолия	34	15,2
Предсердная тахикардия	2	1
ЭКГ критерии гипертрофии левого желудочка	46	20,6

В рамках проводимого обследования у всех 223 пациентов был выполнен ВЭМ-стресс-тест с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Результаты ЭКГ-исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Встречаемость отклонений ЭКГ от нормы при выполнении ВЭМ-стресс-теста у лиц с преимущественно хроническим физическим стрессом (n = 223)

ЭКГ нарушения	Частота	
	Абс.	%
Нарушения процессов реполяризации (отрицательный или двуфазный Т)	90	40,4
Наджелудочковая экстрасистолия	46	21
Желудочковая экстрасистолия	53	23,8

Из таблицы видно, что наиболее часто на ЭКГ с нагрузкой, аналогично данным ЭКГ в покое, встречались нарушения процессов реполяризации, же-

лудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. СА, АВ блокада в ответ на пробу с физической нагрузкой не выявлялись.

На высоте нагрузки не отмечался синдром ранней реполяризации, пароксизмы желудочковой и наджелудочковой тахикардий так же не выявлялись. Это позволяет говорить об отсутствии данных за тяжелое органическое поражение миокарда. В ряде случаев отмечалось исчезновение наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, а так же нарушений процессов реполяризации и синдрома ранней реполяризации. В ряде случаев эти изменения возникали или не купировались. Это нашло отражение в таблице 10.

Таблица 10 - Динамика изменений на ЭКГ у пациентов, преимущественно испытывающих физический стресс при проведении ВЭМ-стресс-теста (n = 223)

ЭКГ-нарушения	ЭКГ покоя	ЭКГ-отклонения при ВЭМ	
		развились	нормализо- вались
Наджелудочковая экстрасистолия	45	31	30
Желудочковая экстрасистолия	34	37	20
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	2	-	-
АВ блокада 1 степени	15	-	15
АВ блокада 2 степени 1 тип	8	-	8
АВ блокада 2 степени 2 тип	6	-	6
АВ блокада 3 степени	2	-	2
Синусовая брадикардия с ЧСС < 35 в	30	-	30
Синдром ранней реполяризации	85	-	
Нарушения процессов реполяризации	72	37	53

Чаще купировались желудочковая экстрасистолия, НПР и желудочковая экстрасистолия. СА- и АВ-блокады в ответ на нагрузку были купированы у всех пациентов, что свидетельствовало о функциональном характере изменений на ЭКГ (67%, 59%, 100%, 100%, соответственно по отношению к регистрируемым в исходно в покое). Купированные в ответ на нагрузочную пробу аритмии сердца расценивались как брадизависимые. Развитие изменений на

ЭКГ в ответ на нагрузочную пробу (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия и НПР неишемического характера 14%, 16,5%, 16,5%, соответственно) может быть расценено как неблагоприятное. На нагрузочной ЭКГ имелся ряд сочетаний нарушений ритма сердца и проводимости и нарушений процессов реполяризации.

В рамках проводимого обследования у всех 223 пациентов выполнялось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Его результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Встречаемость отклонений ЭКГ от нормы при выполнении суточного мониторирования у пациентов испытывающих преимущественно физический стресс (n = 223)

ЭКГ нарушения	Частота	
	Абс.	%
Синусовая брадикардия с ЧСС < 35 в	30	13,5
Синдром ранней реполяризации	85	38
Нарушения процессов реполяризации (отрицательный или двуфазный Т)	93	41,7
АВ блокада 1 степени	21	9,4
АВ блокада 2 степени 1 тип	11	5
АВ блокада 2 степени 2 тип	12	5,4
АВ блокада 3 степени	4	1,8
Наджелудочковая экстрасистолия	65	29
Желудочковая экстрасистолия	53	23,8
Предсердная тахикардия	6	2,7
Желудочковая тахикардия	4	2

Лишь в 3 % случаев отмечалась изолированная аритмия. В остальных отмечалось сочетание НПР с нарушениями ритма и проводимости в сердце.

Изменения при регистрации ЭКГ в покое, в течение суток и при выполнении ВЭМ стресс теста отмечались как у лиц с более низкой, так и с более высокой работоспособностью. Всего изменения на ЭКГ выявлены у 142 чело-

век. В группе с высокой работоспособностью изменения на ЭКГ выявлены во всех 112 случаях. В группе с низкой работоспособностью – в 30.

Совокупность всех изменений зарегистрированных на ЭКГ отражена на рисунке 4.

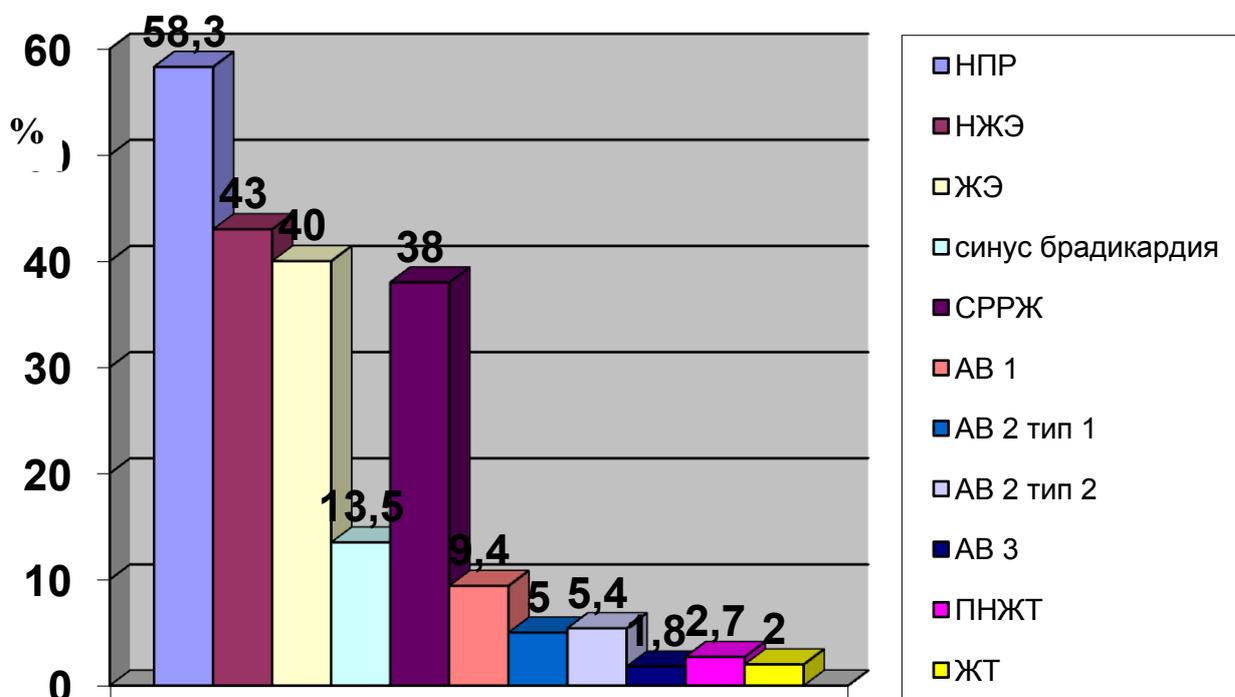


Рисунок 4 - Совокупные изменения изменения зарегистрированные на ЭКГ в 12 стандартных отведениях у лиц преимущественно испытывающих физический стресс с высокой и низкой работоспособностью (n=223)

Примечание - НПР – нарушения процессов реполяризации, СРРЖ – синдром ранней реполяризации, ПНЖТ – пароксизмы наджелудочковой тахикардии (предсердная тахикардия), ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, АВ – атриовентрикулярная блокада 1,2 и 3 типа, ЖТ- желудочковая тахикардия

Выявленные ЭКГ изменения, согласно динамике в ответ на ВЭМ стресс тест во многом носят проходящий характер. Нарушений явно свидетельствующих о наличии ИБС не выявлено. Данных за генетические аномалии, такие как синдром удлиненного/укороченного QT интервала или Бругада синдром не зарегистрировано. Эпизодов кардиальной смерти так же не зарегистрировано.

Изменения на ЭКГ зарегистрированы у 63,7+-4 % обследованных, что значительно больше, чем у лиц группы с преимущественно психоэмоциональным стрессом (26,5+-2 %, $p<0,001$).

3.5 Анализ клинической значимости низкой работоспособности лиц молодого возраста, испытывающих преимущественно хронический физический стресс

Ряд изменений, выявленных у пациентов из группы, испытывающей преимущественно физический стресс согласно Национальным рекомендациям по допуску спортсменов с отклонениями в состоянии ССС к тренировочному и соревновательному процессу (2011 г.), а так же Сиетлским критериям ЭКГ спортсменов (2013 г.) соответствовали 1 группе, а часть второй. Первой группе соответствовали изменения характерные для лиц, занимающихся физической культурой и спортом и являющиеся вариантом нормы. К ним относились: признаки гипертрофии левого желудочка, синдром ранней реполяризации, атриовентрикулярная блокада, исчезающая на нагрузке 1 степени и 2 степени 1 типа; редкая предсердная экстрасистолия (менее 750 за сутки). Регистрируемый синдром ранней реполяризации носил диффузный характер и отмечался как в левых так и в правых грудных отведениях. Распределение этих ЭКГ изменений в группах со сниженной и с высокой работоспособностью отражено в таблице 12.

Таким образом среди пациентов с высокой работоспособностью так же выявлены ЭКГ изменения, но являющиеся вариантом нормы как проявление «спортивного сердца». Основными изменениями явились синдром ранней реполяризации и ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка. Из 111 человек таких пациентов было выявлено 30, что составило 27% в этой группе.

Таблица 12 - Частота встречаемости совокупных ЭКГ изменений группы 1 (Сиетлские критерии, 2013г.) у лиц испытывающих преимущественно хронический физический стресс

Изменения на ЭКГ	Частота встречаемости, %	
	Лица с низкой работоспособностью (n=112)	Лица с высокой работоспособностью (n=111)
Синдром ранней реполяризации	49	27
ЭКГ амплитудные критерии гипертрофии левого желудочка	32	9
АВ блокада 1 степени	13,4	5,4
АВ блокада 2 степени 1 тип	8	2,7
Редкая наджелудочковая экстрасистолия	10,7	3,6

Среди пациентов с относительно сниженной работоспособностью наиболее часто выявляемыми отклонениями от нормы так же оказались синдром ранней реполяризации желудочков и амплитудные признаки гипертрофии левого желудочка. Эти изменения отмечались у всех пациентов из этой группы.

Всем пациентам, испытывающим хронический физический стресс были выполнены обследования, включающие клинические, лабораторные (клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи) и инструментальные исследования (ФГДС, УЗИ брюшной полости, ЭхоКГ).

По результатам клинического обследования получены следующие данные: При физикальном обследовании в 46 случаях отмечалось увеличение границ сердца влево до левой среднеключичной линии. 1 тон ясный во всех случаях. У 24 пациентов выслушивался на верхушке и в точке Боткина мезосистолический шум. У одного пациента выслушивался грубый шум, усиливающийся к концу диастолы в точке Боткина. Артериальное давление у всех пациентов было в норме.

При выполнении ЭхоКГ у 10 пациентов группы с высокой работоспособностью и у 36 группы с низкой работоспособностью было выявлено уве-

личение объема левого желудочка со средними значениями 80 ± 5 мл/м². Объем левого предсердия составил 36 ± 2 мл/м². Фракция выброса была в пределах нормальной. Толщина межжелудочковой перегородки у этих пациентов была в пределах $13 \pm 0,4$ мм. Исключение составили 3 человека у которых отмечалось увеличение толщины межжелудочковой перегородки до 17мм и задней стенки левого желудочка до 14мм. Это послужило основанием для подозрения наличия гипертрофической кардиомиопатии и рекомендации дальнейшего углубленного обследования.

Из 24 пациентов с выслушиваемым мезосистолическим шумом в точке Боткина в 4 случаях был диагностирован пролапс митрального клапана 3 степени. Отмечалась миксематозная дегенерация передней створки, дилатация левого предсердия (объем в пределах 15 мл/м²). Струя регургитации достигала легочных вен. В легочных венах диастолический кровоток преобладал над систолическим. Этим пациентам рекомендовано было дообследование. У одного пациента с грубым систолическим шумом, имевшим низкую работоспособность, был диагностирован врожденный порок сердца, дефект овального окна. У этого пациента отмечалась гипертрофия левого желудочка в пределах спортивной нормы. На ЭКГ у этих пациентов отмечались во всех случаях частая наджелудочковая экстрасистолия и нарушения процессов реполяризации.

Таким образом у 9 пациентов из группы с относительно низкой работоспособностью были диагностированы известные нозологические формы в виде пороков сердца, малых аномалий, 6% случаев и аномалия развития сердца в виде гипертрофической кардиомиопатии в 3%.

Во всех случаях с высокой работоспособностью патологических изменений и врожденных аномалий выявлено не было. При углубленном лабораторном и инструментальном обследовании какой либо патологии выявлено не было. Таким образом, пациенты с высокой работоспособностью были признаны здоровыми.

У 13 пациентов из группы с низкой работоспособностью и выявлением клинически незначимых изменений на ЭКГ так же какой либо патологии при

углубленном обследовании выявлено не было. Они были расценены как практически здоровые.

У 99 пациентов группы с низкой работоспособностью помимо клинически не значимых изменений на ЭКГ отмечались изменения, расцениваемые как группа 2, клинически значимые отклонения от нормы у лиц занимающихся спортом (Сиетлские критерии, 2013г.). Данные изменения нашли отражение в таблице 13.

Таблица 13 - Клинически значимые результаты ЭКГ исследований (покой, нагрузка, СМЭКГ) и их сочетания у пациентов с низкой работоспособностью испытывающих преимущественно хронический физический стресс (n=99)

ЭКГ нарушения	Частота	
	Абс.	%
Синусовая брадикардия с ЧСС < 35 в	30	30,3
Синдром ранней реполяризации	30	30,3
Нарушения процессов реполяризации (отрицательный или двуфазный Т)	93	94
АВ блокада 1 степени	6	6
АВ блокада 2 степени 1 тип	2	2
АВ блокада 2 степени 2 тип	12	12
АВ блокада 3 степени	4	4
Наджелудочковая экстрасистолия	53	53,5
Желудочковая экстрасистолия	53	53
Предсердная тахикардия	6	6
Желудочковая тахикардия	4	4
Сочетание нарушений процессов реполяризации и нарушений ритма и проведения	90	91

У лиц группы с низкой работоспособностью отмечались изменения, характерные, согласно Сиетлским критериям, 2 группе клинически значимых изменений на ЭКГ. Это свидетельствует, что при выявлении изменений на ЭКГ целесообразно выполнение всей совокупности ЭКГ исследований. Не

только в покое, но при Стресс-тесте и в виде суточного мониторинга. Среди клинически значимых изменений наиболее часто регистрировались нарушения процессов реполяризации, сочетания нарушений процессов реполяризации с нарушениями ритма и проведения, а так же наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. Среди таких изменений в 8 случаях были известные заболевания ССС. В 91 случае иных причин, кроме хронического физического стресса выявлено не было. Эта группа явилась предметом дальнейшего углубленного изучения.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования пациентов различной работоспособности, испытывающих преимущественно психоэмоциональный стресс свидетельствуют, что у этих людей, считающихся практически здоровыми, при углубленном обследовании достаточно часто выявляются заболевания сердечно-сосудистой системы. Причины развития кардиальной патологии у этих лиц требуют специального анализа, учитывающего характер их профессиональной деятельности. Известно, что для машинистов железнодорожного транспорта, явившихся основным контингентом в данной группе, характерны высокое психоэмоциональное напряжение в процессе управления быстро движущимся объектом, высокий уровень социальной и профессиональной ответственности, частое развитие экстремальных ситуаций, требующих быстрой реакции и высокого напряжения, а также нарушения сна и отдыха в связи со сменным графиком работы. Нет сомнения в том, что такие особенности профессиональной деятельности создают основу для развития хронического психоэмоционального стресса [Цфасман А. З., 2003; Wang P. D. et al., 2001].

Исходя из данных литературы и современных представлений о физиологии стрессорного ответа, можно предположить, что развитие таких заболеваний, вероятно, является следствием приспособительных реакций на хронический стресс. Это согласуется с известным положением о нейроэндокринной

реализации стресса в виде активации выработки антидиуретического гормона, вазопрессина, кортикотропного гормона и тиреотропного гормона гипофизом, активации продукции минерало- и глюкокортикоидов, а также адреналина и норадреналина в надпочечниках. Кроме того, происходит увеличение синтеза альдостерона [Halinen M. et al., 1994; Ezoe S., Morimoto K., 2002; Jovanovic J., Lukic S., 2007; Цыган В.Н. и др., 2009]. Вышеперечисленные изменения в нейроэндокринной системе могут являться основой формирования гипертензии, а также электролитных нарушений в плазме крови и ткани миокарда. Известное положение о возникновении иммуносупрессии в ответ на стрессорное воздействие позволяет объяснить развитие воспалительных заболеваний у обследованного контингента [Grizzlli G., Mitchell T., 2007]. Более того, склонность к употреблению алкоголя в профессиональных группах водителей ряд авторов объясняют последствием снижения выработки при стрессе серотонина и мелатонина с последующим развитием депрессивных состояний и склонности к употреблению алкоголя [Halinen M. et al., 1994; Ezoe S., Morimoto K., 2002; Jovanovic J., Lukic S., 2007; Цыган В. Н. и др., 2009].

Наше исследование основано на результатах углубленного клинического и ЭКГ-обследования 3700 практически здоровых лиц молодого возраста, профессия которых связана с регулярным воздействием психоэмоционального стресса (машинист). Все обследованные характеризовались сохраненной работоспособностью, отсутствием активно предъявляемых жалоб. Однако, эта группа оказалась неоднородна. И состояла из двух – с более низкой $7,1 \pm 0,5$ МЕТ и более высокой $8,9 \pm 0,3$ работоспособностью различия были статистически значимы, $p < 0,05$. Условным обозначением в делении на группы были приняты термины «низкой» и «высокой» работоспособности.

У пациентов с высокой работоспособностью (2717 человек) на основании углубленного клинико-инструментального обследования какая либо известная патология выявлена не была. Отсутствовали и изменения в клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании ССС. Эти пациенты

расценены как практически здоровые. Из этих пациентов выделена группа контроля из 106 человек.

У лиц с низкой работоспособностью (всего 983 человека) были выявлены те или иные отклонения от нормы на ЭКГ покоя, и/или при проведении ВЭМ-стресс-теста, и/или при суточном мониторинге по Холтеру (с учетом сочетаний) выявлены нарушения ритма, внутрисердечного проведения и нарушения процессов реполяризации.

У 397 пациентов из группы низкой работоспособности (40,4% от всех лиц с низкой работоспособностью) зарегистрированы синдром ранней реполяризации, единичные эпизоды СА-блокады II степени 1-го типа, предсердной и желудочковой экстрасистолии, а также картина неполной блокады правой ножки пучка Гиса. В результате углубленного обследования такие ЭКГ-изменения были признаны вариантом нормы, а пациенты — практически здоровыми. Эти лица составили 10,7% от всех обследованных. Полученные нами результаты согласуются с данным литературы, согласно которым 18% выявляемых НПР и 23% НРС при ЭКГ-исследованиях являются вариантом нормы и встречаются у практически здоровых машинистов [Лифляндская Л. Б., 2008].

У 587 пациентов (15,9% из 3700 человек) были зарегистрированы клинически значимые ЭКГ-нарушения и выявлены различные заболевания ССС. Основными ЭКГ-нарушениями, по результатам совокупного анализа данных покоя, стресс-нагрузки и СМ, явились наджелудочковая экстрасистолия (у 81 из 1000 обследованных), желудочковая экстрасистолия (у 114 из 1000 обследованных), нарушения процессов реполяризации (у 130 из 1000 обследованных). Реже выявлялись СА-блокады более 2 степени (у 40 из 1000 обследованных), АВ-блокады 2 степени 2 типа и выше (у 70 из 1000 обследованных) и пароксизмы наджелудочковой тахикардии (у 50 из 1000 обследованных). При этом тахизависимые нарушения с учетом сочетаний выявлены в 96 (2,6%), брадикардиозависимые нарушения — в 51 (0,5%) случае.

Такие высокие цифры соответствуют данным литературы, свидетельствующим о высокой частоте внезапной смерти среди машинистов железных дорог, испытывающих регулярный психоэмоциональный стресс. Так, по данным А. З. Цфасмана, за 1998–2002 гг. во время или сразу после работы внезапно умерли 43 машиниста. Наиболее характерной аритмией для этого контингента является частая (более 30 в час) желудочковая экстрасистолия [Вильк М. Ф., Цфасман А. З., 2002].

Определенные трудности в клинической трактовке вызвала регистрация на ЭКГ НПР, которые не являлись специфическими и требовали исключения артериальной гипертензии, токсической и калийдефицитной кардиомиопатии, миокардита и врожденных пороков сердца. Особые трудности проведения дифференциальной диагностики в подобных случаях были сопряжены со склонностью обследуемых отрицать какую-либо симптоматику сердечно-сосудистой патологии.

Для постановки диагноза использовался широкий арсенал современных инструментальных и лабораторных методов. Из 587 пациентов с ЭКГ-изменениями у 484 (82,5%) диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы, верифицированные по МКБ-10, среди которых ведущее место занимали эссенциальная артериальная гипертензия (59%), токсическая кардиомиопатия на фоне злоупотребления алкоголем (12%), калийдефицитная кардиомиопатия (12%), воспалительные заболевания миокарда и эндокарда (4%), ИБС (2%). Ведущее место артериальной гипертензии среди всей кардиальной патологии у машинистов железнодорожного транспорта отмечается и в других исследованиях. Так, А.З. Цфасман [243] подчеркивает высокую частоту развития эссенциальной артериальной гипертензии у машинистов, связывая это с высоким уровнем хронического психоэмоционального напряжения, что совпадает с мнением Т. Б. Дмитриевой и соавт. [75] о распространенности дисфункции ВНС, которая выявляется у 14% машинистов. Это свидетельствует о высокой актуальности подробного обследования лиц, профессия которых связана с хроническим психоэмоциональным стрессом, тем более что за

последние 5 лет частота выхода на инвалидность по причине патологии ССС у машинистов значимо возросла и составила по данным упомянутых авторов 52% случаев.

У 103 пациентов с низкой работоспособностью (17,5% случаев) выявленные нарушения ритма и проводимости и нарушения реполяризации не могли быть объяснены какими-либо известными нозологическими формами кардиальной патологии. С учетом указания на работу в профессии с регулярным длительным психоэмоциональным стрессом нами высказано предположение о развитии у этих лиц изменений на фоне хронического психоэмоционального перенапряжения.

Основными ЭКГ-отклонениями были желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, нарушения процессов реполяризации и пароксизмы наджелудочковой тахикардии. В целом такое распределение частоты ЭКГ-нарушений соответствует выявляемому у пациентов с СКМП вследствие физического перенапряжения [Гаврилова Е. А., 2007].

Как следует из полученных нами данных, за 5-летний период наблюдения частота выявления таких нарушений процессов реполяризации, желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии достоверно увеличилась (соответственно с 50 до 79; с 78 до 105 и с 71 до 110 случаев, $p < 0,05$). Это может быть объяснено, с одной стороны, увеличением частоты диагностированной артериальной гипертензии, токсической КМП, а также случаев неуточненных заболеваний сердца, расцениваемых нами как изменения сердца, вызванные ХПЭС. С другой стороны, вероятно, что такое возрастание частоты выявления отклонений на ЭКГ может объясняться высоким уровнем мотивации на сохранение работы и нежеланием проходить профилактическое лечение. Такие данные совпадают с выявленной другими исследователями аналогичной тенденцией и в группе работников железной дороги, профессия которых не связана с вождением поездов [Ефимов Н. В. и др., 2006].

Выявляемые ЭКГ-нарушения по степени сложности носили различный характер, в том числе и потенциально жизнеугрожающий. Такая си-

туация ставит вопрос о профессиональной пригодности лиц, работающих в экстремальной профессии, а также об определении клинической и прогностической значимости выявленных изменений. Частота выявления таких ЭКГ-нарушений нарастала с 0,15 до 0,4% за пятилетний период наблюдения, что свидетельствует о тенденции к возрастанию количества случаев кардиальной патологии, сопряженной с воздействием психоэмоционального стресса у данного контингента.

В группе лиц испытывающих преимущественно хронический физический стресс [55] обследовано 223 человека, испытывающих преимущественно хронический физический стресс. Эти лица имели по результатам ВЭМ нагрузочного теста так же различную работоспособность. В 111 случаях она была равна $12 \pm 0,5$ МЕТ, а у 112 человек - $9,0 \pm 3$ МЕТ, различия в работоспособности были значимы, на уровне $p < 0,05$. Особенностью этой группы явилось то, что изменения на ЭКГ патологического характера отмечались лишь в группе лиц с низкой работоспособностью. В то время как изменения, которые могут быть объяснены занятием спортом и особенностями сердца спортсмена, отмечались у всех пациентов со сниженной работоспособностью и, практически у 1/3 пациентов с высокой работоспособностью. В ответ на пробу с физической нагрузкой и этих лиц в ряде случаев происходило купирование нарушений, в ряде развитие. Чаще купировались желудочковая экстрасистолия, НПР и желудочковая экстрасистолия. СА- и АВ-блокады в ответ на нагрузку были купированы у всех пациентов, что свидетельствовало о функциональном характере изменений на ЭКГ (67%, 59%, 100%, 100%, соответственно, по отношению к регистрируемым в исходно в покое). Купированные в ответ на нагрузочную пробу аритмии сердца расценивались как брадизависимые. Развитие изменений на ЭКГ в ответ на нагрузочную пробу (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия и НПР не ишемического характера, 14%, 16,5%, 16,5%, соответственно) расценивалось как патологическое.

Такая особенность соответствует описанной в литературе [318, 431, 432]. У пациентов с низкой и высокой работоспособностью среди ЭКГ изменений соответствующих особенностям нормального спортивного сердца основными изменениями были синдром ранней реполяризации и амплитудные признаки гипертрофии левого желудочка.

У пациентов с низкой работоспособностью отмечались одновременно изменения на ЭКГ характерные для 1 и 2 групп, согласно Сиетлским критериям (2013г.). В связи с этим можно полагать, что при выявлении любых отклонений на ЭКГ целесообразно проведение углубленного обследования для исключения возможной патологии ССС. Среди пациентов с низкой работоспособностью в 8,7% были выявлены генетически детерминированные заболевания сердца в виде пролапса митрального клапана 3 степени, дефекта овального окна и гипертрофической кардиомиопатии (требующей генетического подтверждения). Такие заболевания согласно Национальным рекомендациям по допуску спортсменов с отклонениями в ССС к тренировочно-соревновательному процессу (2011г.) имеют четкие ограничения по возможности заниматься видами спорта и по участию в соревнованиях.

При выполнении биохимических и клинических лабораторных исследований у пациентов с хроническим физическим стрессом отклонений от нормы выявлено не было. Так же при клинических и инструментальных исследованиях иной соматической патологии диагностировано не было. Это можно объяснить достаточно высоким профессиональным уровнем обследуемых и наличием медицинского контроля. Тяжелых травм пациенты в период наблюдения не имели.

Среди лиц с низкой работоспособностью 91 пациент, испытывающий хронический физический стресс, был с изменениями на ЭКГ 2 типа [37]. Однако иных известных заболеваний ССС у них диагностировано не было.

Все сказанное послужило основанием для дальнейшего углубленного обследования лиц с низкой работоспособностью, испытывающих хроническое стрессорное воздействие психоэмоционального и физического характера. Ими явились 103 человека с неverified заболеванием ССС, проявляющимся изменениями сердца, вызванными ХПЭС, составивших основную группу 1, и 91 человек с неverified заболеванием ССС, проявляющимся изменениями сердца, вызванными хроническим физическим стрессом (ХФС), составивших основную групп 2. У них изучены данные клинических, биохимических и инструментальных исследований. С позиций основоположника учения о стрессе Г. Селье [199], данный контингент испытывал дистресс (в работе, в дальнейшем, с целью удобства восприятия использован термин стресс).

В качестве контрольной группы 1 были обследованы 106 человек из числа практически здоровых лиц с ХПЭС. В качестве контрольной группы 2 были обследованы 71 человек из числа практически здоровых лиц с ХФС. В контрольных группах пациенты не имели каких либо отклонений от нормы, в том числе и на ЭКГ.

Резюме

У лиц с высокой работоспособностью испытывающих хронический психоэмоциональный и физический стресс отклонений от нормы при углубленном обследовании не выявляется. Исключение составляет 1/3 обследованных с ХФС, у которых отмечаются на ЭКГ изменения характерные для сердца спортсмена.

При сниженной работоспособности, что составило 26,6%, при ХФС и ХПЭС в ряде случаев отмечались клинически не значимые изменения на ЭКГ, а при углубленном обследовании каких либо отклонений со стороны органов и систем, лабораторных анализов не выявлялось. Такие пациенты так же мог-

ли быть отнесены к практически здоровым. Для лиц с ХПЭС это составило 40,4%, для лиц с ХФС - 11,6%.

У лиц с высокой работоспособностью, испытывающих ХФС в 1/3 случаев выявляют изменения ЭКГ, однако соответствующие нормальному сердцу спортсмена.

Снижение работоспособности у лиц с ХПЭС и ХФС не является патологией, однако свидетельствует о более низких адаптационных возможностях и, вероятно о более высоком риске развития дизадаптации и заболеваний ССС. В целом показатели работоспособности лиц с ХФС значимо выше, чем у лиц с ХПЭС.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ
ГРУППЫ ЛИЦ ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ ИЛИ ФИЗИЧЕСКИЙ
СТРЕСС .
РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКИ
СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЭТИХ ГРУПП

4.1 Клиническая характеристика обследованных групп

У лиц с низкой физической работоспособностью, составивших основную группу 1 и основную группу 2 при детальном сборе анамнеза и внимательном физикальном осмотре был выявлен ряд особенностей.

У всех пациентов основной группы 1 при физикальном обследовании границы сердца были не расширены, 1-й тон был ясный на верхушке сердца, АД находилось в пределах нормальных значений. Систолический шум выслушивался на верхушке и в точке Боткина (без иррадиации) в основной группе в $19 \pm 5,4\%$, в контрольной группе в $3 \pm 3,1\%$ случаев ($p < 0,05$), в группе сравнения в $55 \pm 15,0\%$ случаев ($p < 0,05$). Такая аускультативная картина была объяснена более частым выявлением при ЭхоКГ-исследовании у лиц с СКМП малых соединительнотканых аномалий сердца (МАС). Характер жалоб, предъявляемых пациентами основной группы, представлен в таблице 14.

Как видно из таблицы, в контрольной группе пациенты жалоб не предъявляли. Несмотря на стремление к дизаггравации в основной группе, при проведении пристального опроса указания на жалобы получены у большинства обследованных. В основной группе главными жалобами являлись снижение внимания и скорости реакции, быстрая физическая и психо-

эмоциональная утомляемость (соответственно $60,0 \pm 6,7$; $65,0 \pm 6,6$; $52,0 \pm 6,9$ и $71,0 \pm 6,2\%$). Жалобы кардиального характера были минимальны: на боли в области сердца в $4,0 \pm 2,7\%$, на перебои в области сердца — в $6,0 \pm 3,3\%$ случаев.

Таблица 14 - Частота жалоб в группах обследованных, % (M \pm m)

Жалобы	Группа		p
	основная 1 (n = 103)	контрольная 1 (n = 106)	
Боли в области сердца	$4,0 \pm 2,7$	0,0	< 0,05
Перебои в работе сердца	$6,0 \pm 3,3$	0,0	< 0,05
Быстрая физическая утомляемость	$52,0 \pm 6,9$	0,0	< 0,001
Быстрая психоэмоциональная утомляемость	$71,0 \pm 6,2$	0,0	< 0,001
Снижение внимания	$60,0 \pm 6,7$	0,0	< 0,001
Снижение скорости реакции	$65,0 \pm 6,6$	0,0	< 0,001
Сочетание жалоб	$78,0 \pm 1,9$	0,0	< 0,05

У всех пациентов основной группы 2 при физикальном обследовании границы сердца были не расширены, 1-й тон был ясный на верхушке сердца, АД находилось в пределах нормальных значений. Систолический шум выслушивался на верхушке и в точке Боткина (без иррадиации) в основной группе в $55 \pm 5,4\%$, в контрольной группе в $5 \pm 3,1\%$ случаев ($p < 0,05$). Характер жалоб, предъявляемых пациентами основной группы 2, представлен в таблице 15. Как видно из таблицы, в контрольной группе 2 пациенты жалоб не предъявляли. В основной группе главными жалобами являлись перебои в работе сердца, физическая утомляемость и снижение скорости реакции. Жалоб на психоэмоциональную утомляемость, снижение внимания эти пациенты не имели. Это отличало их от группы 1. Жалобы на боли в области сердца и снижение скорости реакции были значимо реже, чем в группе 1. Более того, жалобы на перебои в работе сердца значимо чаще встречались у пациентов основной группы 2 ($p < 0,05$).

Боли в области сердца в обеих основных группах носили неишемический характер и объяснялись мышечными, экстракардиальными причинами.

Таблица 15 - Частота жалоб в основной и контрольной группах 2 обследованных, % ($M \pm m$)

Жалобы	Группа		p
	основная 2 (n = 91)	контрольная 2 (n = 71)	
Боли в области сердца	1,0 ± 0,5	0,0	< 0,05
Перебои в работе сердца	54,0 ± 5,2	0,0	< 0,05
Быстрая физическая утомляемость	79,0 ± 3,2	0,0	< 0,001
Быстрая психоэмоциональная утомляемость	0,0	0,0	< 0,001
Снижение внимания	0,0	0,0	< 0,001
Снижение скорости реакции	6,0 ± 4,6	0,0	< 0,001
Сочетание жалоб	20,0 ± 3,0	0,0	< 0,05

Обсуждение

Согласно полученным данным, люди, испытывающие профессиональные психоэмоциональные перегрузки, в 85% случаев предъявляют жалобы. Это противоречит мнению А. З. Цфасман [245] об отсутствии у этих пациентов каких-либо жалоб.

В основной группе 1 жалобы на быструю утомляемость, снижение скорости реакции и внимания представляют собой основные проявления психоэмоционального переутомления. Полученные нами данные о выявлении сочетаний жалоб у $78,0 \pm 1,9\%$ обследуемых основной группы 1 согласуются с результатами аналогичных исследований у машинистов [Дмитриевой Т. Б. и соавт., 2009], отмечавших в 80% случаев жалобы на психоэмоциональное переутомление и снижение скорости реакции.

Жалобы в основной группе 2 соответствуют физическому утомлению. Они соответствуют описываемым литературе жалобам при СКМП спортсменов [Дембо А. Г., Земцовский Э. В., 1989]. Такие же жалобы описывают авто-

ры, изучающие «broken heart syndrom», как характерные при развитии стрессорной кардиомиопатии [Strike P. C., 2006; Biffi A. et al., 2013].

4.2 Результаты психологического обследования

Психологическое тестирование было проведено в обеих основных и контрольных группах

Были выполнены тесты, позволяющие определить общую степень напряженности и адаптации организма, охарактеризовать ситуационную и долговременную тревожность, оценить уровень депрессивности. Для основной группы 1, были выполнены тесты характеризующие профессиональную деятельность машинистов – готовность к экстренному действию и эмоциональную устойчивость по методу Шульте-Платонова. Результаты выполнения тестов изложены в таблице 16.

Таблица 16 - Результаты теста Люшера в основной и контрольной группах 1 ($M \pm m$)

Показатель (баллы)	Группа		p
	основная 1 (n = 103)	контрольная 1 (n = 106)	
Суммарное отклонение	18,7 ± 4,8	15,4 ± 4,9	< 0,001
Вегетативный коэффициент	0,76 ± 0,34	0,98 ± 0,38	< 0,01

Как видно из таблицы 16, по тесту Люшера выявлены достоверные различия показателей суммарного отклонения (СО) и вегетативного коэффициента (ВК) у пациентов основной и контрольной групп ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Увеличение показателя СО у пациентов основной группы свидетельствует о более высоком уровне непродуктивной нервно-психической напряженности, возможном переутомлении, связанном с постоянно действующим волевым контролем, а также об ухудшении общего эмоционального фона с склонностью к повышенной возбудимости, тревожности, неуверен-

ности. Увеличение СО в стрессовой ситуации свидетельствует о низкой стрессоустойчивости и психофизиологической «беспомощности» организма. Относительное снижение ВК в основной группе можно интерпретировать как потребность в отдыхе вследствие низкого энергетического потенциала. Выявленные различия говорят о менее благополучном психофизиологическом состоянии пациентов в основной группе по сравнению с контрольной.

Изменения, выявляемые при анализе показателей теста Ч. Д. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина — реактивной тревожности и личностной тревожности, а также теста В. Зунга в модификации Т. И. Балашовой — уровня депрессивности, представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Результаты тестов Ч. Д. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина и В. Зунга в модификации Т. И. Балашовой. Основная и контрольная группы 1 ($M \pm m$)

Показатель (баллы)	Группа		p
	основная 1 (n = 103)	контрольная 1 (n = 106)	
Реактивная тревожность	32,3 ± 7,5	22,9 ± 5,7	< 0,01
Личностная тревожность	42,2 ± 7,8	33,2 ± 5,5	< 0,01
Уровень депрессивности	33,2 ± 5,8	29,1 ± 4,6	< 0,01

Как видно из таблицы, определяется достоверное увеличение показателей РТ, ЛТ и УД у пациентов основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,01$), что отражает более высокую тревожность в момент исследования. Это можно расценивать и как устойчивую характеристику личности пациентов основной группы. По данным шкалы депрессивности у всех пациентов основной и контрольной группы УД не превышал 50 баллов, что расценивается как состояние без депрессии. Однако в основной группе было отмечено достоверное увеличение указанного показателя по сравнению с контрольной ($33,2 \pm 5,8$ и $29,1 \pm 4,6$, $p < 0,001$), что подтверждает ухудшение эмоционально-психологического благополучия.

Результаты профессиональных психологических тестов отражены в таблице 18.

Таблица 18 - Данные профессиональных психологических тестов. Основная и контрольная группы 1 ($M \pm m$)

Показатель (сек.)	Группа		p
	основная 1 (n = 103)	контрольная 1 (n = 106)	
Готовность к экстренному действию	141,5 ± 39,4	124,0 ± 37,1	< 0,01
Эмоциональная устойчивость	30,1 ± 16,1	23,2 ± 15	< 0,05

При анализе готовности к экстренному действию и эмоциональной устойчивости отмечено, что все показатели не выходят за пределы нормы. Выявлено достоверное увеличение таких показателей в основной группе (соответственно 141,5 ± 39,4 и 124,0 ± 37,1, $p < 0,01$; 30,1 ± 16,1 и 23,2 ± 15, $p < 0,05$, сек.), что свидетельствует о большей эмоциональной напряженности и снижении стрессоустойчивости у пациентов основной группы.

Проведен анализ взаимосвязей показателей психологического состояния пациентов основной группы и данных анамнеза. Жалобы на боли в области сердца имели достоверную связь с суммарным отклонением по тесту Люшера ($r = 0,4$; $p < 0,01$).

Результаты психологического обследования в основной группе 2, таблица 19.

Таблица 19 - Результаты теста Люшера в основной и контрольной группах 2 ($M \pm m$)

Показатель (баллы)	Группа		p
	основная 2 (n = 91)	контрольная 2 (n = 71)	
Суммарное отклонение	23,4 ± 3,8	17,8 ± 3,9	< 0,001
Вегетативный коэффициент	1,34 ± 0,04	1,0 ± 0,10	< 0,01

Как видно из таблицы 19, по тесту Люшера выявлены достоверные различия показателей суммарного отклонения (СО) и вегетативного коэффициента (ВК) у пациентов основной и контрольной групп ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Показатели СО в целом находятся в пределах нормы согласно рекомендациям автора [140]. Однако сравнительное с контролем увеличение показателя СО у пациентов основной группы 2 свидетельствует о более высоком уровне непродуктивной нервно-психической напряженности, возможном переутомлении, связанном с постоянно действующим волевым контролем, а также об ухудшении общего эмоционального фона с склонностью к повышенной возбудимости, тревожности, неуверенности. Увеличение СО в стрессовой ситуации свидетельствует о низкой стрессоустойчивости и психофизиологической «беспомощности» организма.

Относительное снижение ВК ниже 1 в основной группе 2 можно интерпретировать как выраженное напряжение симпатической регуляции организма, находящееся в стрессовой ситуации. Это отличает пациентов основной группы 2 от группы 1.

Изменения, выявляемые при анализе показателей теста Ч. Д. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина — реактивной тревожности и личностной тревожности, а также теста В. Зунга в модификации Т. И. Балашовой — уровня депрессивности, представлены в таблице 20.

Как видно из таблицы, определяется достоверных различий в показателях долговременной и ситуационной, личностной тревожности, а так же уровня депрессивности между основной группой 2 и контролем 2 не получено. Можно полагать, что таких изменений в указанной группе не было.

Таблица 20 - Результаты тестов Ч. Д. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина и В. Зунга в модификации Т. И. Балашовой. Основная и контрольная группы 2 ($M \pm m$)

Показатель (баллы)	Группа		p
	основная 2 (n = 103)	контрольная 2 (n = 106)	
Реактивная тревожность	23,2 ± 6,3	21,4 ± 4,7	>0,05
Личностная тревожность	33,1 ± 8,8	32,2 ± 4,6	>0,05
Уровень депрессивности	29,2 ± 4,8	28,9 ± 4,7	>0,05

Обсуждение

В основной группе 1 были выявлены изменения как личностных, так и профессиональных психологических характеристик, указывающие на повышение непродуктивной нервно-психической напряженности, тревожности, преобладание негативных и астенических переживаний, снижение активности. Кроме того, обследуемых данной группы отличали большая восприимчивость к внешним раздражителям, возбудимость, неуравновешенность, наличие негативных переживаний, что также свидетельствует об их эмоциональной лабильности. Об этом свидетельствовало значимое отличие суммарного отклонения и вегетативного коэффициента от контроля на уровне $p < 0,01$ и $p < 0,001$, а так же наличие статистически значимого отклонения от контроля уровня ситуационной, личностной тревожности и депрессивности ($32,3 \pm 7,5$ и $22,9 \pm 5,7$; $42,2 \pm 7,8$ и $33,2 \pm 5,5$; $33,2 \pm 5,8$ и $29,1 \pm 4,6$, соответственно, $p < 0,01$).

Повышенное напряжение адаптационных возможностей отмечается в основной группе 2. О чем свидетельствуют результаты пробы Люшера. Так ВК был равен $23,4 \pm 3,8$, а СО $-1,34 \pm 0,04$ баллов, что значимо отличалось от контроля ($p < 0,01$ и $0,001$). Данных за депрессию и тревожность в основной группе 2 получено не было ($p > 0,05$). Это соответствует отсутствию жалоб у

пациентов основной группы 2 на психологическое утомление. Вероятно психоэмоциональный фактор не играет ведущей роли в формировании патологии сердца у этих пациентов.

Выполнение профессиональных психологических тестов свидетельствует о повышенной эмоциональной напряженности пациентов основной группы 1 и снижении их стрессоустойчивости. Готовность к экстренному действию и эмоциональная лабильность были соответственно равны $141,5 \pm 39,4$ и $30,1 \pm 16,1$ сек., что отличалось на уровне значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$ от контроля.

Такие результаты свидетельствуют о несостоятельности личностных ресурсов психологической защиты. По мнению Ю. М. Губачева (2000), это может приводить к хронизированным психосоциальным последствиям.

Полученные значимые взаимосвязи психологических показателей пациентов основной группы 1 с их жалобами подчеркивают воздействие психоэмоционального стресса на формирование кардиальной патологии. Такие взаимозависимости подтверждались описанными ниже связями с результатами инструментальных исследований.

Наибольшее значение для психосоматической дизадаптации имеют невротизация, тревожность, тип реагирования на фрустрацию, а высокий уровень невротизации ведет к нарушению адаптации к любому стрессу [Beutel M., 1991]. По мнению S. Ezoe, K. Morimoto (1994), H. Hemingway, M. Malik (2001), такие психосоциальные факторы, как беспокойство, депрессия, враждебность, социальная незащищенность и характер работы, имеют прямую причинную связь с развитием сердечно-сосудистой патологии. Психологическая дизадаптация лежит в основе развития патологии ССС [Александровский Ю. А., 1998]. Таким образом, выявленные в основной группе 1 увеличение реактивной и личностной тревожности, уровня депрессивности, а также уменьшение эмоциональной устойчивости и готовности к экстренным действиям, с одной стороны, являются результатом исходно низкой адаптационной возможности и свидетельством плохого

профессионального отбора, а с другой — лежат в основе развития изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС.

4.3 Оценка вегетативной регуляции сердечной деятельности

Оценка вегетативной регуляции в основных и контрольной группах проводилась с использованием суточного мониторирования ЭКГ и кардиоритмографического исследования.

При проведении СМ ЭКГ выполнялось сравнение показателей ЧСС и циркадного индекса (ЦИ). Результаты этого исследования для основной и контрольной групп 1 представлены в таблице 21.

Как видно из таблицы, ЧСС как в дневное, так и в ночное время у пациентов основной группы 1 была достоверно выше, чем в контроле 1 ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно). Показатель ЦИ не имел достоверных различий между группами.

Таблица 21 - Показатели ЧСС и ЦИ у обследованных пациентов основной группы 1 и контрольной группы 1 ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	основная 1 (n = 103)	контрольная 1 (n = 106)	
ЧСС днем, в 1 мин	77,6 ± 6,4	67,8 ± 8,1	< 0,01
ЧСС ночью, в 1 мин	60,1 ± 5,9	55,1 ± 4,9	< 0,01
Циркадный индекс	1,29 ± 0,06	1,23 ± 0,08	> 0,05

Таким образом, у пациентов основной группы 1 была выявлена тенденция к тахикардии, что, по-видимому, связано с усилением симпатoadренального влияния, являющегося одним из механизмов стрессорного повреждения сердца. Эти результаты сочетались с данными, полученными при кардиоритмографическом исследовании, проводимом в автоматическом режиме при регистрации 256 кардиоциклов.

Результаты такого кардиоритмографического исследования представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Результаты кардиоритмографического исследования основной группы 1 и контрольной группы 1 ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	основная 1 (n = 103)	Контрольная 1 (n = 106)	
Мода, с	0,9 ± 0,1	1,4 ± 0,5	< 0,05
Быстрые волны, мс ²	1155,9 ± 71,3	1003,2 ± 375,3	> 0,05
Медленные волны 2-го порядка, мс ²	494,0 ± 99,2	289,2 ± 67,8	< 0,05
Медленные волны 1-го порядка, мс ²	756,4 ± 138,4	718,4 ± 130,0	> 0,05
Дифференциальный индекс	29,3 ± 3,9	22,3 ± 2,1	< 0,05
Индекс напряжения	204 ± 11,5	140 ± 8,9	< 0,05
Коэффициент реакции, %	37,4 ± 1,3	36,8 ± 1,7	> 0,05

Получены статистически значимые различия между и показателями основной и контрольной групп по показателям MB2, ДИ (соответственно $494,0 \pm 99,2$ и $289,2 \pm 67,8$, $p < 0,05$; $29,3 \pm 3,9$ и $22,3 \pm 2,1$, $p < 0,05$). Преобладание показателей MB2 и ДИ в основной группе по сравнению с контрольной свидетельствует о напряжении регуляторных процессов и тенденции к централизации регуляции сердечной деятельности при психоэмоциональном стрессе. Полученное значение моды (M_0) в основной группе оказалось значимо меньше, чем в контрольной, что также подтверждает напряжение адаптационных процессов, активизацию симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма в виде тенденции к более частому ритму (соответственно $0,9 \pm 0,1$ и $1,4 \pm 0,5$, $p < 0,05$). Аналогичный вывод можно сделать и на основании оценки интегрального показателя, индекса напряжения (ИН) по Баевскому [19, 20, 21]. Его значение в основной группе 1 было значимо выше контроля. Более того, согласно литературным данным, ИН более 200 соответствует состоянию дистресса. Это является характеристикой и показателем нахождения па-

циентов указанной группы в состоянии стресса на уровне дистресса, дизадаптации по Селье.

Для пациентов основной группы 2 и контрольной группы 2 результат оценки регуляторных систем организма был следующим.

Как видно из таблицы 23, ЧСС как в дневное, так и в ночное время у пациентов основной группы 2 была достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно). Показатель ЦИ не имел достоверных различий между группами.

Таблица 23 - Показатели ЧСС и ЦИ у обследованных пациентов основной группы 2 и контрольной группы 2 ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	основная 2 (n = 91)	контрольная 2 (n = 71)	
ЧСС днем, в 1 мин	70,6 ± 4,4	62,8 ± 3,2	<0,05
ЧСС ночью, в 1 мин	45,1 ± 6,7	56,1 ± 4,9	< 0,01
Циркадный индекс	1,3 ± 0,05	1,25 ± 0,07	> 0,05

У пациентов основной группы 2 была выявлена тенденция к тахикардии, что аналогично данным основной группы 1, по-видимому, связано с усилением симпатoadреналового влияния, являющегося одним из механизмов стрессорного повреждения сердца. В ночное время отмечалась выраженная брадикардия. Полученные результаты сочетались с данными, полученными при кардиоритмографическом исследовании, проводимом в автоматическом режиме при регистрации 256 кардиоциклов

Результаты такого кардиоритмографического исследования представлены в таблице 24.

Получены статистически значимые различия между и показателями основной 2 и контрольной 2 групп по показателям M_0 , мощности быстрых волн, $MВ2$ и ДИ. Преобладание показателей $MВ2$ и ДИ в основной группе по сравнению с контрольной свидетельствует о напряжении регуляторных

процессов и тенденции к централизации регуляции сердечной деятельности при психоэмоциональном стрессе.

Таблица 24 - Результаты кардиоритмографического исследования основной группы 2 и контрольной группы 2 ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	основная 2 (n = 91)	Контрольная 2 (n = 71)	
Мода, с	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,5	< 0,05
Быстрые волны, мс ²	1078,3 ± 64,8	1700,2 ± 146,8	<0,05
Медленные волны 2-го порядка, мс ²	500,0 ± 83,1	307,2 ± 70,4	< 0,05
Медленные волны 1-го порядка, мс ²	748,6 ± 157,3	734,4 ± 127,5	> 0,05
Дифференциальный индекс	30,8 ± 2,8	20,3 ± 3,3	< 0,05
Индекс напряжения	245±21,7	160±7,3	<0,05
Коэффициент реакции, %	36,4 ± 2,3	32,8 ± 2,7	> 0,05

Полученное значение мощности быстрых волн БВ, моды (M_0) в основной группе 2 оказалось значимо меньше, чем в контрольной, что также подтверждает напряжение адаптационных процессов, активизацию симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма в виде тенденции к более частому ритму. Полученные данные подтверждаются значениями ИН. Его значение в основной группе 2 значимо выше контроля и превышает пороговое значение 200, что свидетельствует о состоянии срыва адаптации или дистресса у обследуемого контингента [19, 20, 21].

Обсуждение

Анализ результатов исследования волнового спектра сердечного ритма в группах обследования позволяет прийти к заключению об отсутствии грубых нарушений в регуляции сердечного ритма у пациентов основной группы 1 и 2. При этом получены достоверные, сочетающиеся между собой данные о наличии нарушения адаптации в сравнении с результатами контрольной группы 1 и 2. Это достигнуто для основной группы 1 по показате-

лям ЧСС в дневные и ночные часы. ($p < 0,01$ и $p < 0,01$). А так же преобладанием значений МВ2, ДИ и ИН над показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

Для основной группы 2 - по превышению ЧСС в дневное время и значимому снижению ЧСС в ночное время для основной группы 2 ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Что, вероятно, может расцениваться особенностью регуляции функции синусового узла у лиц с преимущественным физическим стрессом. Аналогично основной группе 1, в основной группе 2 получено преобладание мощности МВ2, значение ДИ и ИН на данными контроля ($p < 0,05$). Так же у этих пациентов отмечалось значимое снижение мощности БВ в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Такие данные свидетельствуют о централизации и преобладании симпатического отдела ВНС в регуляции деятельности сердца в обеих основных группах [Баевский Р. М. и др., 1997, 1998] и, соответственно, о более высоком риске развития осложнений, в том числе аритмий сердца. Это согласуется с мнением Т. Б. Дмитриевой и соавт. (2009), указывающих, с одной стороны, на причинно-следственную связь развития повышенной реактивной и личностной тревожности лиц с гиперсимпатикотонией и депрессивности лиц с парасимпатикотонией, а с другой — на выраженную соматизацию таких процессов.

Таким образом, для пациентов основной группы 1 и группы 2 оказалось характерным проявление дизадаптации по данным суточного контроля дневной и ночной ЧСС, временного и спектрального анализа сердечного ритма что свидетельствует о низкой стрессоустойчивости и наличии срыва адаптации, дистресса. Это состояние вызвано, с одной стороны, психоэмоциональным перенапряжением, с другой стороны, физическим перенапряжением.

Для пациентов основной группы 1 оказались характерны жалобы на снижение внимания и быструю психоэмоциональную утомляемость. Выявляемые изменения психологического профиля личности в виде снижения психологической стрессоустойчивости, повышения реактивной и личностной тревожности и депрессивности являются следствием работы в профессии, связанной с психоэмоциональным стрессом, и основой для развития изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС.

Для пациентов обеих основных групп оказались характерными наличие дизадаптации, низкой стрессоустойчивости, что подтверждалось по данным теста Люшера ухудшением регуляции психической деятельности. Развитие в основной группе 1 и основной группе 2 состояние нарушения регуляции сердечно-сосудистой деятельности подтверждалось результатами кардиоритмографического исследования. Совокупность полученных данных психологического и кардиоритмографического обследования характеризовала состояние дистресса организма пациентов указанных групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ЛИПОПРОТЕИДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМЫ КРОВИ ОСНОВНОЙ И
КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ФИЗИЧЕСКИЙ ИЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

По результатам лабораторных исследований крови и мочи с анализом уровня холестерина, билирубина, креатинина, АЛТ, АСТ, электролитов, общего анализа мочи в основной 1 и 2, контрольной 1 и 2 группах отклонений от нормы выявлено не было.

Результаты исследования липопротеидного спектра плазмы крови в основной 1 и контрольной 1 группах изложены в таблице 25.

Таблица 25 - Липопротеидный спектр плазмы крови основной 1 и контрольной 1 групп (ммоль/л), ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	Основная 1 (n = 103)	Контрольная 1 (n = 106)	
Общий холестерин	5,1±0,3	4,8±0,3	>0,05
Триглицериды	4,4±3,8	2,4±0,2	<0,05
Холестерин липопротеидов высокой плотности	0,8±0,5	1,2±0,1	<0,01
Холестерин липопротеидов низкой плотности	2,2±0,4	1,9±0,0	>0,05
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности	5,9±4,5	5,5±0,1	>0,05
Коэффициент атерогенности	3,7±2,5	2,8±0,9	<0,05

Как видно из таблицы, в основной группе 1 в целом в липопротеидном спектре плазмы крови имелся сдвиг в атерогенную сторону. Это касается показателей триглицеридов и коэффициента атерогенности, превышающих значения в контрольной группе 1 (соответственно $4,4 \pm 3,8$ по отношению к

$2,4 \pm 0,2$, $p < 0,05$; $3,7 \pm 2,5$ и по отношению к $2,82 \pm 0,9$, $p < 0,05$). Показатель ХЛПВП в основной группе 1 был достоверно ниже, чем в контроле 1 (соответственно $0,80 \pm 0,5$ по отношению к $1,2 \pm 0,1$, $p < 0,01$).

Результаты исследования липопротеидного спектра плазмы крови в основной 2 и контрольной 2 группах изложены в таблице 26.

Таблица 26 - Липопротеидный спектр плазмы крови основной 2 и контрольной 2 групп (ммоль/л), ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	Основная 2 (n = 91)	Контрольная 2 (n = 71)	
Общий холестерин	$6,6 \pm 0,7$	$4,5 \pm 0,5$	$< 0,05$
Триглицериды	$3,2 \pm 1,4$	$1,9 \pm 0,6$	$> 0,05$
Холестерин липопротеидов высокой плотности	$0,8 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,3$	$< 0,01$
Холестерин липопротеидов низкой плотности	$2,4 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,3$	$> 0,05$
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности	$4,5 \pm 1,5$	$4,2 \pm 0,5$	$> 0,05$
Коэффициент атерогенности	$3,5 \pm 1,5$	$2,4 \pm 0,7$	$< 0,05$

Как видно из таблицы, в основной группе 2 явных грубых нарушений в липопротеидном спектре не отмечалось. Однако общая тенденция соответствовала атерогенному сдвигу. Это касается показателей холестерина липопротеидов высокой плотности, которых был ниже контроля, коэффициента атерогенности, превышающего контроль. Уровень общего холестерина, в отличие от данных основной группы 1 был выше в основной группе 2 в сравнении с контролем 2.

Обсуждение

Анализ средних значений позволяет констатировать значимое увеличение по сравнению с известными международными нормами [Гуревич В. С., 2002] коэффициента атерогенности в основной группе 1 ($3,7 \pm 2,5$, $p < 0,05$). Дан-

ный факт, а также значимый сдвиг в атерогенную сторону показателей триглицеридов и ХЛПВП по сравнению с показателями в контроле позволяют сделать предположение о связи развития стрессорного повреждения сердца и дислиппротеидемии (соответственно, $4,4 \pm 3,8$ по отношению к $2,4 \pm 0,2$, $p < 0,05$; $4,4 \pm 3,8$ и $0,80 \pm 0,5$ по отношению к $1,2 \pm 0,1$, $p < 0,01$, соответственно).

Аналогичная ситуация регистрировалась в основной группе 2. Отличие составило повышение уровня общего холестерина, в сравнении с контролем. Но при отсутствии превышения уровня триглицеридов. В целом, такая картина, по данным литературы, характерна для лиц испытывающих хронический физический стресс [54]. (общий холестерин $6,6 \pm 0,7$, холестерин липопротеидов высокой плотности $0,8 \pm 0,4$, КА $3,5 \pm 1,5$, отличие от контроля на уровне $p < 0,05$).

По имеющимся литературным данным возможно как возникновение дислиппротеидемии под воздействием стресса [Гуревич В. С., 2002], так и формирование стрессорного повреждения миокарда на фоне атерогенного состава плазмы крови. Последнее положение соответствует позиции Е. А. Гавриловой (2001), описавшей развитие СКМП у профессиональных спортсменов с наследственно детерминированной дислиппротеидемией. Возможность развития «проаритмогенных» изменений в обмене липопротеидов у лиц на фоне хронического физического стрессорного воздействия убедительно показана в работе Н. Т. Арно Джеймса (2007). Автор отметил повышение уровня общего холестерина, ХЛПНП и ХЛПОНП при выполнении интенсивной физической нагрузки. Вероятно, можно предполагать, что дислиппротеидемия является одним из механизмов развития изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, у пациентов основной группы. Этот тезис подтверждается публикациями Е. С. Вороненко [48, 49, 50], указывающей на возможность развития СКМП у пациентов с повышенным уровнем общего холестерина в крови при наличии и при отсутствии генетической детерминированности дислиппротеидемии.

Полученные данные в целом согласуются с результатами исследований упомянутых авторов, что побуждает к поиску взаимосвязей этих показателей

и других результатов исследований в основной группе. Известно, что нарушение обмена липопротеидов приводит непосредственно к развитию мембранопатии кардиомиоцитов с изменением свойств текучести клеточных мембран [Липовецкий Б. М., 1993]. Кроме того, развивается эндотелиальная дисфункция, нарушается гемостаз вследствие повышения вязкости крови, изменяются транспортные свойства мембран эритроцитов, что ведет к нарушению обмена кислорода [Гаврилова Е. А., 2001]. Такие изменения приводят к гипоксии тканей и в целом способствуют развитию метаболических нарушений в кардиомиоцитах.

По данным многочисленных исследований, аллель 677Т гена MTHFR, аллель D гена ACE, полиморфизм гена ApoE ассоциируются с развитием ИБС и расцениваются как молекулярно-генетические маркеры ИБС в молодом возрасте [Agerholm-Larsen B. et al., 2000; Seidman J. et al., 2005]. При исследовании генетических особенностей пациентов с СКМП отмечено достоверное увеличение частоты сочетания генотипов C/T по гену MTHFR и I/D по гену ACE, а также повышение уровней ОХ и ХЛПНП у носителей аллеля E₄ гена ApoE (генотипы E₃/E₄ и E₄/E₄) [Земцовский Э. В. и др., 2008]. Таким образом, остается открытым вопрос, можно ли рассматривать дислипотедемию у лиц молодого возраста, испытывающих регулярный психоэмоциональный и или физический стресс и имеющих на ЭКГ клинически значимые нарушения ритма и НПР «неишемического» характера, как результат стрессорных повреждений сердца, или эти изменения следует трактовать как раннее доклиническое проявление ИБС. Нельзя исключить, что отбор спортсменов в виды спорта производится с учетом соответствующих качеств, детерминирующих особенности липопротеидного обмена. С учетом работ Э. В. Земцовского (2008) можно предположить, что изменения в сердце, вызванные воздействием ХПЭС и известная нозологическая форма, ИБС на доклиническом уровне в ряде случаев имеют единые механизмы развития.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В
ПОКОЕ, ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОМ СТРЕСС-ТЕСТЕ
И ПРИ СУТОЧНОМ МОНИТОРИРОВАНИИ ОСНОВНОЙ И
КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ФИЗИЧЕСКИЙ ИЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

6.1 Результаты ЭКГ-исследования в 12 общепринятых отведениях
в состоянии покоя

Нарушения образования и проведения импульсов, а также процессов реполяризации по результатам ЭКГ-исследования в 12 общепринятых отведениях в состоянии покоя для основной группы 1 и 2 послужили критериями включения. Такой принцип отбора основан на том, что до сих пор отсутствуют стандарты диагностики изменений в сердце, вызванных воздействием стресса, любого генеза и варианта клинического течения. Помимо данных анамнеза, общепринятой является лишь регистрация на ЭКГ в состоянии покоя вышеупомянутых нарушений при условии исключения иных кардиальных и некардиальных причин их развития [Кушаковский М. С., 2000], в связи с этим данный принцип отбора соблюдался при решении поставленных в работе задач.

Характер зарегистрированных нарушений ритма, образования и проведения импульса, нарушений процессов реполяризации в основной 1, контрольной группе 1 отражен в таблице 27.

Как видно из таблицы, у пациентов контрольной группы 1 ЭКГ-изменений не было (это условие также было одним из критериев отбора в контрольную группу).

Таблица 27 - Частота отклонений ЭКГ от нормы по результатам исследования в 12 общепринятых отведениях в состоянии покоя основной группы 1, контрольной группы 1 (%) ($M \pm m$)

ЭКГ-нарушения	Группа	
	основная 1 (n = 103)	контрольная 1 (n = 106)
Наджелудочковая экстрасистолия	11,0 ± 4,3	0
Желудочковая экстрасистолия	24,5 ± 5,9	0
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	7,0 ± 3,5	0
СА-блокада	0	0
АВ-блокада	11,0 ± 4,3	0
Нарушения процессов реполяризации	55,0 ± 6,8	0

Нарушения образования и проведения в СА-узле на ЭКГ в покое в основной группе не регистрировались. Наиболее часто на ЭКГ покоя выявлялись НПП ($55,0 \pm 6,8$ и $72,0 \pm 13,5\%$ соответственно). Второе и третье места в основной группе 1 занимали желудочковая, наджелудочковая экстрасистолия и нарушение АВ-проведения. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии в основной группе были представлены предсердной тахикардией и выявлялись в 7% случаев (у 4 человек). Наджелудочковая экстрасистолия в основной группе была представлена в 4 (67%) случаях предсердной экстрасистолией и в 2 (33%) случаях экстрасистолией из АВ-узла. Желудочковая экстрасистолия в основной группе носила характер монотопной, мономорфной, единичной, частой (более 10 в 1 мин). АВ-блокада в основной группе в 2 случаях была I степени (33%), в 4 случаях — II степени 1-го типа (77%).

Сочетания нарушений ритма и проведения в сердце с НПП отмечались в 5 случаях, что составило 9% от всех исследований в основной группе. Изолированные НПП выявлены у 24 человек основной группы, что составило 45% от всех ЭКГ-исследований в этой группе. Аритмии (в том числе в сочетании с

НПР) выявлены у 29 человек, что составило 88,6% пациентов основной группы 1.

По данным ЭКГ покоя, преобладающими были нарушения реполяризации в виде двухфазного или отрицательного зубца T, а также наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия.

Результаты анализа внутрижелудочкового проведения в основной и контрольной группе представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Внутрижелудочковое проведение в группах обследования основной группы 1, контрольной группы 1 (M ± m)

Показатель	Группа		p
	Основная 1 (n = 103)	Контрольная 1 (n = 106)	
P – Q, мс	152,24 ± 4,4	148,21 ± 4,7	>0,05
QRST, мс	354,7 ± 12,1	351,0 ± 18,47	>0,05
QRS, мс	87,1 ± 3,9	108,3 ± 15,2	>0,05
ЧСС, в 1 мин	76,79 ± 6,2	76,79 ± 6,2	>0,05

Как следует из таблицы, значимых различий по атриовентрикулярному и внутрижелудочковому проведению в основной группе, группе сравнения и контроля не было. Патологического укорочения или удлинения интервалов P – Q, QRS, QRST не зарегистрировано.

Характер зарегистрированных нарушений ритма, образования и проведения импульса, нарушений процессов реполяризации в основной 2 и контрольной группе 2 отражен в таблице 29.

Как видно из таблицы, у пациентов контрольной группы 2 ЭКГ-изменений не было (это условие также было одним из критериев отбора в контрольную группу). Нарушения образования и проведения в СА-узле на ЭКГ в покое в основной группе 2 проявлялось выраженной брадикардией менее 35 ударов в минуту.

Таблица 29 - Частота отклонений ЭКГ от нормы по результатам исследования в 12 общепринятых отведениях в состоянии покоя основной группы 2, контрольной группы 2 (%) ($M \pm m$)

ЭКГ-нарушения	Группа	
	основная 2 (n = 91)	контрольная 2 (n = 71)
Наджелудочковая экстрасистолия	33,0 ± 4,3	0
Желудочковая экстрасистолия	32,5 ± 0,1	0
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	2,0 ± 0,1	0
Синусовая брадикардия с ЧСС < 35 в мин	30 ± 2,3	0
АВ-блокада более 2 степени 1 типа	8,0 ± 1,3	0
Нарушения процессов реполяризации	70,0 ± 2,1	0

Наиболее часто на ЭКГ покоя выявлялись НПР. Второе и третье места в основной группе 2 занимали желудочковая, наджелудочковая экстрасистолия. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии в основной группе были представлены предсердной тахикардией. Желудочковая экстрасистолия в основной группе 2 (аналогично данным в основной группе 1) носила характер монотопной, мономорфной, единичной, частой (более 10 в 1 мин).

Сочетания нарушений ритма и проведения в сердце с НПР отмечались в 65% случаев. Аритмии (в том числе в сочетании с НПР) выявлены в 89% случаев.

Результаты анализа внутрижелудочкового проведения в основной 2 и контрольной группе 2 патологии не выявили и не имели значимых отличий от данных основной группы 1 и контрольной группы 1

Обсуждение

Главными нарушениями на ЭКГ покоя основной группы 1 и основной группы 2 были нарушения ритма сердца: наджелудочковая и желудочковая

экстрасистолия. Жизнеопасных ЭКГ-изменений выявлено не было. Аритмии (в том числе в сочетании с НПР) выявлены у 29 человек, что составило 88,6% пациентов основной группы 1.

В основной группе 2 наиболее часто на ЭКГ покоя выявлялись НПР ($70,0 \pm 2,1\%$). Второе и третье места в основной группе 2 занимали наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия ($33,0 \pm 4,3\%$, $32,5 \pm 0,1\%$). Пароксизмы наджелудочковой тахикардии в основной группе были представлены предсердной тахикардией ($2,0 \pm 0,1\%$). Желудочковая экстрасистолия в основной группе 1 и в основной группе 2 носила характер монотопной, мономорфной, единичной, частой (более 10 в 1 мин).

Нарушений внутрижелудочкового проведения, в первую очередь увеличения продолжительности интервала QRST, связываемого с высоким риском внезапной смерти у лиц, подвергающихся стрессорным воздействиям, выявлено не было [Бойцов С.А. и др., 2011; Corrado D. et al., 2005; Davido A. et al., 2006; Maron B. J. et al., 2014]. Однако регистрируемые ЭКГ-нарушения не являлись вариантом общепринятой нормы и требовали углубленного обследования пациентов для объяснения причин их развития.

6.2 Результаты ВЭМ-стресс-теста

Результаты ЭКГ наблюдения при нагрузочной пробе в основной группе 1 представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Частота отклонений ЭКГ от нормы при выполнении ВЭМ-стресс-теста в основной группе 1 (n = 103) (M ± m)

ЭКГ-нарушения	Частота, %
Наджелудочковая экстрасистолия ¹	$2,0 \pm 1,9$
Желудочковая экстрасистолия ²	$9,0 \pm 3,9$
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	$2,0 \pm 1,9$
Нарушения процессов реполяризации	$28,0 \pm 6,2$

Примечание - Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:
1 - с НПР в 2 случаях (100%).

2 - с НПР в 1 случае (25%).

Как видно из таблицы, во время ВЭМ-стресс-теста чаще регистрировались нарушения процессов реполяризации и желудочковая экстрасистолия.

В контрольной группе (n = 106) нарушений ритма и процессов реполяризации при выполнении ВЭМ-стресс-теста не регистрировалось.

В основной группе пароксизмы наджелудочковой тахикардии были представлены предсердной тахикардией. Особенностью пароксизмов были кратковременность (до 60 в 1 мин), ЧСС, не превышающая 160 в 1 мин с отсутствием выраженных гемодинамических нарушений, сохранением уровня АД и отсутствием жалоб. Спровоцированные пароксизмы были причиной прекращения нагрузки и купировались самостоятельно в восстановительном периоде.

Наджелудочковая экстрасистолия была предсердной, а желудочковая экстрасистолия была монотопной, мономорфной, более 10 в 1 мин.

В данной работе учитывались исходные изменения на ЭКГ до нагрузки и появление или исчезновение нарушений ритма, проведения импульсов, процессов реполяризации в процессе нагрузки, а также в первую минуту восстановительного периода, таблица 31.

Таблица 31 - Частота отклонений ЭКГ от нормы при проведении ВЭМ-стресс-теста исходно и на последней ступени нагрузки в основной группе 1 (%) (M ± m)

ЭКГ-нарушения	Основная группа (n = 103)		p
	до на- грузки	При на- грузке	
Наджелудочковая экстрасистолия	11 ± 4,3	3 ± 2,3	> 0,05
Желудочковая экстрасистолия	24 ± 5,9	23 ± 5,8	> 0,05
АВ-блокада	11 ± 4,3	0,0	< 0,05
Нарушения процессов реполяризации	53 ± 6,9	52 ± 6,9	> 0,05

Как следует из таблицы, динамика экстрасистолии, нарушений процессов реполяризации в процессе выполнения нагрузки в основной группе имелись в абсолютных значениях, однако статистически эти различия не были значимы. Достоверно снижалось количество нарушений АВ-проводения (соответственно $11 \pm 4,3$ и $0,0$, $p < 0,05$).

В основной группе в ответ на нагрузку купирование изменений на ЭКГ превалировало над их развитием на уровне тенденции ($p > 0,05$). Как показано на рис. 4, в основной группе чаще развивались нарушения процессов реполяризации и желудочковая экстрасистолия (соответственно 15 и 13% случаев), чаще купировались случаи нарушения процессов реполяризации и нарушения АВ-проводения (соответственно 15 и 11%).

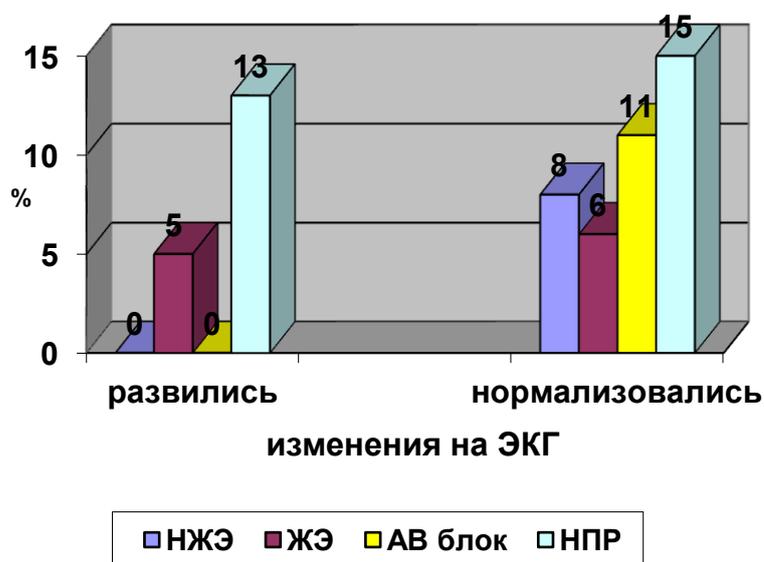


Рисунок 4 - Динамика ЭКГ-нарушений в основной группе 1 на последней ступени ВЭМ-стресс-теста (n = 103)

Примечание - НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; АВ-блок — атриовентрикулярная блокада; НПР — нарушения процессов реполяризации

Результаты ЭКГ наблюдения при нагрузочной пробе в основной группе 2 представлены в таблице 32. Изменения на ЭКГ, отнесенные ранее к группе ЭКГ изменений спортсменов № 1 не анализировались, как вариант нормы, согласно российским национальным рекомендациям.

Таблица 32 - Частота отклонений ЭКГ от нормы при выполнении ВЭМ-стресс-теста в основной группе 2 (n = 91) (M ± m)

ЭКГ нарушения	Частота	
	Абс.	%
Нарушения процессов реполяризации ¹ (отрицательный или двуфазный Т)	81	89
Наджелудочковая экстрасистолия ²	37	40,6
Желудочковая экстрасистолия	53	58,2

Примечание - Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:

1 - с НПР в 2 случаях (100%)

2 - с НПР в 1 случае (25%)

Как видно из таблицы, во время ВЭМ-стресс-теста чаще регистрировались нарушения процессов реполяризации и желудочковая экстрасистолия.

В контрольной группе (n = 71) нарушений ритма и процессов реполяризации при выполнении ВЭМ-стресс-теста не регистрировалось.

В основной группе пароксизмы наджелудочковой тахикардии были представлены предсердной тахикардией. Особенностью пароксизмов были кратковременность (до 60 в 1 мин), ЧСС, не превышающая 150 в 1 мин с отсутствием выраженных гемодинамических нарушений, сохранением уровня АД и отсутствием жалоб. Спровоцированные пароксизмы купировались самостоятельно в восстановительном периоде.

Наджелудочковая экстрасистолия была предсердной, а желудочковая экстрасистолия была монотопной, мономорфной, более 10 в 1 мин.

В данной работе учитывались исходные изменения на ЭКГ до нагрузки и появление или исчезновение нарушений ритма, проведения импульсов, процессов реполяризации в процессе нагрузки, а также в первую минуту восстановительного периода, таблица 33.

Как следует из таблицы, динамики экстрасистолии, нарушений процессов реполяризации в процессе выполнения нагрузки в основной группе не отмечалось. Достоверно снижалось количество нарушений АВ-проведения (соответственно $7,0 \pm 1,3$ и $0,0$, $p < 0,05$).

Таблица 33 - Частота отклонений ЭКГ от нормы при проведении ВЭМ-стресс-теста исходно и на последней ступени нагрузки в основной группе 2 (%)
($M \pm m$)

ЭКГ-нарушения	Основная группа (n = 91)		p
	до на- грузки	при на- грузке	
Наджелудочковая экстрасистолия	34 ± 1,3	37 ± 2,3	> 0,05
Желудочковая экстрасистолия	32 ± 3,9	25 ± 5,8	> 0,05
АВ-блокада 2 степени 2 типа и более	7,0 ± 1,3	0,0	< 0,05
Нарушения процессов реполяризации	50 ± 4,8	52 ± 6,9	> 0,05
Синусовая брадикардия с ЧСС < 35 в мин	28 ± 1,5	0,0	<0,05

Таблица 34 - Динамика ЭКГ-нарушений в основной группе 2 на последней ступени ВЭМ-стресс-теста (n = 91)

ЭКГ-нарушения	ЭКГ покоя	ЭКГ-отклонения при ВЭМ	
		развились	нормализо- вались
Наджелудочковая экстрасистолия	36	16	18
Желудочковая экстрасистолия	34	24	15
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	2	-	-
АВ блокада 2 степени 2 тип	6	-	6
АВ блокада 3 степени	2	-	2
Синусовая брадикардия с ЧСС < 35 в мин	30	-	30
Нарушения процессов реполяризации	63	37	47

В основной группе в ответ на нагрузку купирование изменений на ЭКГ превалировало над их развитием на уровне тенденции ($p > 0,05$). Как показано в таблице 34, в основной группе 2 чаще развивались нарушения процессов реполяризации и наджелудочковая, купировались случаи нарушения процессов реполяризации и нарушения АВ-проведения и выраженной синусовой брадикардии.

Такая реакция на нагрузку может объясняться усилением сниженного на фоне перенапряжения симпатического влияния на сердце, а также неглубоким стрессорным повреждением миокарда с восстановлением электрогенеза и тахисистолическим купированием нарушений ритма.

Случаи с развитием нарушений процессов реполяризации в ответ на нагрузку не имели клинической симптоматики поражения коронарных артерий. Вероятно, у таких пациентов, а также у пациентов с развитием экстрасистолии были более глубокие стрессорные повреждения миокарда, чем в случаях с отсутствием динамики или купированием нарушений на ЭКГ. У 4 пациентов основной группы с НПР в ответ на нагрузку была выполнена коронарография (совместно с кардиохирургами отделения рентгеноэндоваскулярной хирургии городской больницы № 2 Санкт-Петербурга). Патологических изменений коронарных артерий не выявлено.

Тенденции развития изменений на ЭКГ и их купирования в обеих основных группах были сходны.

Работоспособность и переносимость физических нагрузок оценивались путем расчета максимального потребления кислорода (МПК) на последней ступени нагрузки в метаболических единицах (МЕТ) [Astrand P. O., 1976]. В основной группе 1 она составила $7,94 \pm 0,3$ МЕТ, в контрольной 1 — $8,9 \pm 0,3$ МЕТ. Различия между этими группами статистически значимы, на уровне $p < 0,01$. Однако снижение работоспособности в основной группе 1 не было значимо клинически с позиции формирования сердечной недостаточности.

В основной группе 2 работоспособность оказалась на уровне $9,0 \pm 3$ МЕТ. В контрольной группе 2 - на уровне $12 \pm 0,5$ МЕТ. Различия в показателе между контролем и основной группой были значимы ($P < 0,01$). Однако, так же как и в основной группе 1 такое снижение не было значимым в общеклиническом понимании сердечной недостаточности

В результате выполнения ВЭМ-стресс-теста данных, свидетельствующих о наличии ИБС, у пациентов основной группы 1 и 2 получено не было. Пациенты обеих основных групп относились к контингенту со сравнительно низкой работоспособностью по отношению к группе контроля (1 и 2, соответственно). Важным моментом является отсутствие у изучаемого контингента признаков клинически значимой сердечной недостаточности.

В основной группе 1 во время ВЭМ-стресс-теста чаще регистрировались нарушения процессов реполяризации ($28,0 \pm 6,2\%$) и желудочковая экстрасистолия ($9,0 \pm 3,9\%$). В основной группе 1 пароксизмы наджелудочковой тахикардии были представлены предсердной тахикардией ($2,0 \pm 1,9$). Наджелудочковая экстрасистолия была предсердной, а желудочковая экстрасистолия была монотопной, мономорфной, более 10 в 1 мин. Нарушения ритма не сопровождалась в основной группе 1, а так же и группе 2 развитием нарушений гемодинамики. Это свидетельствует об отсутствии тяжелого поражения миокарда. В ответ на нагрузку значимой динамики а экстрасистолии, нарушений процессов реполяризации в процессе выполнения нагрузки в основной группе 1 не отмечалось. Достоверно снижалось количество нарушений АВ-проведения (соответственно $11 \pm 4,3$ и $0,0$, $p < 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии органического поражения проводящей системы.

В ряде случаев в основной группе 1 развивались нарушения процессов реполяризации и желудочковая экстрасистолия (соответственно 15% и 13% случаев), а купировались нарушения процессов реполяризации и нарушения АВ-проведения (соответственно 15% и 11%).

В основной группе 2 изменения и реакция на пробу с физической нагрузкой были аналогичным изменениям в основной группе 1. На нагрузке наиболее часто выявлялись НПП ($50 \pm 4,8\%$), наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия ($37 \pm 2,3\%$ и $25 \pm 5,8\%$). В сравнении с ЭКГ покоя достоверно изменялось АВ и СА проведение. Отмечалась полная нормализация,

$p < 0,05$. Это свидетельствовало об отсутствии органического поражения проводящей системы на фоне стресса.

Развитие изменений на ЭКГ в виде наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии не позволяют в полной мере исключать ИБС в обеих основных группах. Однако, в отличие от описанных ЭКГ-изменений при «broken heart syndrom» [Walder L., 1991; Bilsen V. et al., 2004; Kakroo M. A. et al., 2014; Isogai T. et al., 2014], при хроническом психоэмоциональном стрессе и при хроническом физическом стрессе не отмечался подъем сегмента ST на ЭКГ ни в покое, ни при физической нагрузке. Кроме того, не получено ассоциации со снижением фракции выброса левого желудочка сердца (см. ниже).

Наличие повышения уровня триглицеридов, коэффициента атерогенности, снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности у пациентов основной группы 1, подъем уровня общего холестерина у лиц основной группы 2 в сочетании с сохранением или усилением НПР и учащением НРС в ответ на ВЭМ-стресс-тест, безусловно, не позволяет отрицать возможность существования доклинической формы ИБС. Однако имеющиеся в нашем распоряжении данные, в том числе и результаты нескольких коронарографических исследований, не дают оснований поставить диагноз ИБС. На основании купирования нарушений ритма сердца сделано предположение о развитии в этих случаях метаболических нарушений в миокарде легкой степени (или стадии начальных изменений). Это может объясняться легко мобилизуемыми в ответ на нагрузку процессами энергообразования и электролитного транспорта в кардиомиоцитах. Напротив, сохранение или появление НПР и НРС в ответ на нагрузку может быть обусловлено стадией выраженных изменений [Drezner J. A. et al., 2014]. У пациентов основной группы 1 и 2 на уровне тенденции превалировало купирование нарушений ритма и реполяризации на ЭКГ в ответ на нагрузку. В изучаемых в настоящее время случаях, следовательно, стрессорное повреждение миокарда в большинстве случаев было умеренным. С учетом со-

временной тактики оценки регистрируемых НПР и аритмий на ЭКГ покоя и нагрузки для оценки их частоты за сутки, а также возможного развития иных нарушений было выполнено суточное мониторирование.

6.3 Результаты суточного мониторирования ЭКГ

Результаты суточного мониторирования ЭКГ пациентов основной группы 1 представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Частота отклонений ЭКГ от нормы по результатам суточного мониторирования в основной группе 1 (n = 103) (M ± m)

ЭКГ-нарушения	Частота, %
Наджелудочковая экстрасистолия ¹	32,0 ± 6,4
Желудочковая экстрасистолия ²	56,0 ± 6,5
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии ³	20,0 ± 5,5
АВ-блокада ⁴	9,0 ± 3,9
СА-блокада ⁵	4,0 ± 2,7
Желудочковая тахикардия	2,0 ± 1,9
Нарушения процессов реполяризации	36,0 ± 6,6

Примечание - Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:
1 - с ЖЭ (25%), с ПНЖТ (23%), с СА-блокадой (6%), с АВ-блокадой (12%), с НПР (35%)

2 - с ПНЖТ (10%) с СА-блокадой (6%), с АВ-блокадой (10%), с НПР (47%)

3 - с НПР (18%)

4 - с НПР (60%)

5 - с НПР (100%)

В контрольной группе 1 нарушений ритма, проведения и процессов реполяризации на ЭКГ в течение суток зарегистрировано не было (один из критериев формирования контрольной группы).

Выявляемые нарушения ритма в основной группе были высоких градаций и в ряде случаев представляли потенциальную опасность для жизни. Это касается выявления в 20% случаев пароксизмов наджелудочковой тахикардии, в 2% —

желудочковой тахикардии. Желудочковая тахикардия выявлена в 2 случаях с частотой 170 в 1 мин в течение 3 мин в дневное время вне связи с нагрузкой. Наджелудочковая тахикардия в основной группе в 14 случаях представлена пароксизмальной предсердной тахикардией с частотой 120–150 в 1 мин, длительностью от 3 до 5 мин. У 6 пациентов выявлены пароксизмы фибрилляции предсердий с частотой проведения на желудочки 100–120 в 1 мин.

Эпизоды СА-блокады носили транзиторный характер: наблюдались с частотой от 4 до 15 в сутки в состоянии покоя лежа, длительностью от 1 до 15 мин, преимущественно в ночные часы. У 9 пациентов АВ-блокада была 2 степени, отмечалась в состоянии покоя в период бодрствования и в период сна с частотой от 5 до 15 эпизодов в сутки в течение 20–30 мин.

Гемодинамически все выявленные нарушения ритма были малозначимы, что выражалось в отсутствии жалоб на головокружение, слабость, потерю сознания, и фактически были инструментальной «находкой». Исключение составили эпизоды желудочковой тахикардии, когда при сборе анамнеза было установлено наличие легкого головокружения.

На сегодня в доступной литературе отсутствуют четкие критерии нормы и патологии частоты предсердной и желудочковой экстрасистолии, которая имеется связь лишь с хроническим стрессом. С целью определения таких критериев был проведен анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ, таблица 36.

В основной группе наджелудочковая экстрасистолия в среднем выявлялась в количестве 757 за сутки (от 0 до 7200), а желудочковая экстрасистолия — 831 (от 0 до 15 190).

Наджелудочковая экстрасистолия была представлена в (59%) случаях предсердной и в 41% случаях узловых формами. Желудочковая экстрасистолия была в 77% случаях монотопной, мономорфной, а в 23% случаях — монотопной, мономорфной, парной.

Таблица 36 - Средняя частота эпизодов предсердной и желудочковой экстрасистолии в течение суток в основной группе 1 (n = 103)

ЭКГ-нарушения	Частота	
	М ± m	min-max
Наджелудочковая экстрасистолия	757,0 ± 273	0–7200
Желудочковая экстрасистолия	831,0 ± 359	0–5190

Нарушения ритма сердца, зарегистрированные во время СМ ЭКГ пациентов основной группы 1, коррелировали с рядом параметров, полученных при психологических и инструментальных исследованиях:

— количество желудочковых экстрасистол, выявляемых за сутки у пациентов основной группы, напрямую коррелировало с суммарным отклонением при проведении психологического теста Люшера (соответственно $831,0 \pm 359$ и $18,7 \pm 4,8$ ед., $p < 0,05$, $r = 0,6$);

— между частотой развития наджелудочковой экстрасистолии и содержанием в плазме крови ХЛПВП отмечалась статистически достоверная обратная корреляционная связь (соответственно $0,80 \pm 0,5$ ммоль/л и $32,0 \pm 6,4\%$, $r = -0,4$, $p < 0,05$).

Результаты суточного мониторирования ЭКГ пациентов основной группы 2 представлены в таблице 37.

В контрольной группе 2 нарушений ритма, проведения и процессов реполяризации на ЭКГ в течение суток зарегистрировано не было (один из критериев формирования контрольной группы).

Выявляемые нарушения ритма в основной группе были так же высоких градаций и в ряде случаев представляли потенциальную опасность для жизни. Желудочковая тахикардия выявлена в 1 случае с частотой 210 в 1 мин в течение 3 мин в дневное время вне связи с нагрузкой и сопровождалась потерей сознания. Таких эпизодов отмечалось два.

Таблица 37 - Частота отклонений ЭКГ от нормы по результатам суточного мониторингирования в основной группе 2 (n = 91) (M ± m)

ЭКГ-нарушения	Частота, %
Наджелудочковая экстрасистолия ¹	37,0 ± 6,2%
Желудочковая экстрасистолия ²	60,0 ± 5,5%
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии ³	5,0 ± 1,5
АВ-блокада ⁴ >=2 степень 2 тип	16,0 ± 1,9
Синусовая брадикардия <35 в минуту ⁵	30,0 ± 1,7
Желудочковая тахикардия	4,0 ± 0,7
Нарушения процессов реполяризации	90,0 ± 1,6

Примечание - Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:
 1 - с ЖЭ (25%), с ПНЖТ (23%), с СА-блокадой (6%), с АВ-блокадой (12%), с НПР (35%)
 2 - с ПНЖТ (10%) с син. брадик. (6%), с АВ-блокадой (10%), с НПР (47%)
 3 - с НПР (18%)
 4 - с НПР (60%)
 5 - с НПР (100%)

Наджелудочковая тахикардия в 3 случаях представлена пароксизмальной предсердной тахикардией с частотой 120–150 в 1 мин, длительностью от 3 до 5 мин. В 2 случаях - пароксизмами фибрилляции предсердий с частотой проведения на желудочки 150 в 1 мин.

Синусовая брадикардия и эпизоды клинически значимой АВ блокады отмечались как в дневной время во время отдыха, так и во время ночного сна.

Гемодинамически все выявленные нарушения ритма были малозначимы, что выражалось в отсутствии жалоб на головокружение, слабость, потерю сознания, и фактически были инструментальной «находкой». Исключение составили эпизоды желудочковой тахикардии, когда при сборе анамнеза было установлено наличие легкого головокружения и, как отмечено, потери сознания.

Анализ клинической значимости частоты наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии у лиц с ХПЭС выполнен на основании результатов суточного мониторирования ЭКГ (таблица 38).

В основной группе наджелудочковая экстрасистолия в среднем выявлялась в количестве 775 за сутки, а желудочковая экстрасистолия — 860.

Таблица 38 - Средняя частота эпизодов предсердной и желудочковой экстрасистолии в течение суток в основной группе 2 (n=91)

ЭКГ-нарушения	Частота	
	М ± m	min-max
Наджелудочковая экстрасистолия	775,0 ± 150	450-1500
Желудочковая экстрасистолия	860,0 ± 275	510–2500

Наджелудочковая экстрасистолия была представлена в (75%) случаях предсердной и в 25% случаях узловой формами. Желудочковая экстрасистолия была в 67% случаях монотопной, мономорфной, а в 33% случаях — поли-топной, полиморфной и парной.

Нарушения ритма сердца, зарегистрированные во время СМ ЭКГ пациентов основной группы 2, значимо прямо коррелировали с рядом параметров, полученных при психологических и инструментальных исследованиях:

— количество желудочковых экстрасистол, выявляемых за сутки у пациентов основной группы, напрямую коррелировало с суммарным отклонением при проведении психологического теста Люшера (соответственно $860,0 \pm 275$ и $23,4 \pm 3,8$, $p < 0,05$, $r = 0,6$) и с вегетативным коэффициентом ($860,0 \pm 275$ и $1,34 \pm 0,04$, $p < 0,05$, $r = 0,5$);

— между частотой развития нарушений реполяризации и уровнем общего холестерина (соответственно $90,0 \pm 1,6\%$ и $6,6 \pm 0,7$ ммоль/л, $r = 0,4$, $p < 0,05$).

При суточном мониторинговании у пациентов обеих основных групп наиболее часто встречаются желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, а также нарушения процессов реполяризации ($56,0 \pm 6,5\%$, $32,0 \pm 6,4\%$, $36,0 \pm 6,6\%$ и $60,0 \pm 5,5\%$, $37,0 \pm 6,2\%$, $90,0 \pm 1,6\%$, соответственно для групп 1 и 2).

Результаты исследования с применением холтеровского мониторингования ЭКГ свидетельствуют, что значимыми являются количество регистрируемых за сутки наджелудочковых и желудочковых экстрасистолий (в среднем соответственно 757 и 831 для основной группы 1 и 750 - 860 для основной группы 2).

В обеих группах отмечаются потенциально опасные нарушения ритма, а именно: парная, политопная, полиморфная желудочковая экстрасистолия, пароксизмы наджелудочковых тахиаритмий в виде тахисистолической фибрилляции предсердий ($20,0 \pm 5,5\%$, основная группа 1, $4,0 \pm 0,5\%$ основная группа 2), а так же эпизоды желудочковой тахикардии ($4,0 \pm 2,7\%$ и $4,0 \pm 0,7\%$, основная 1 и 2 группы, соответственно).

Кроме того, отмечались в обеих группах эпизоды нарушений АВ проведения высоких градаций в ночное и дневное время. В среднем частота нарушений АВ проведения высоких градаций и нарушение СА проведения отмечались в основной группе 1 - $25 \pm 3,2$ эпизодов за сутки, а для основной группы 2 - $32 \pm 5,8$ эпизодов за сутки. При этом в основной группе 2 такие эпизоды выявлялись значимо чаще ($p < 0,05$). Это соответствует известной точке зрения о более выраженной ваготонии, возможно как проявление истощения активности симпатической регуляции у лиц, испытывающих преимущественно физический стресс [180]. Для пациентов основной группы 2 характерным явилось наличие выраженной синусовой брадикардии менее 35 в минуту ($30,0 \pm 1,7\%$), как нарушения функции синусового узла. Полученные данные по регистрации нарушений ритма сердца при суточном мониторинговании

нии в основной группе совпадают с описанными в литературе критериями диагностики нарушений в сердце вследствие физического перенапряжения [Гаврилова Е. А., 2007].

Развитие аритмий сердца связывается с нарушением электрогенеза миокарда и формированием мембранопатии кардиомиоцитов [Кушаковский М. С., 2000]. Это согласуется с полученной в работе корреляционной связью НЖЭ и проявлений дислиппротеидемии в виде снижения уровня ХЛПВП в основной группе 1 (соответственно $0,80 \pm 0,5$ ммоль/л и $32,0 \pm 6,4\%$, $r = -0,4$, $p < 0,05$), а так же повышения уровня общего холестерина для основной группы 2 и триглицеридов для основной группы 1, а так же повышения коэффициента атерогенности в обеих группах.

Роль психоэмоционального перенапряжения в формировании нарушений ритма сердца подтверждалась выявлением корреляционной связи развития желудочковой экстрасистолии в основной группе 1 с СО (соответственно $831,0 \pm 359$ и $18,7 \pm 4,8$ ед., $p < 0,05$, $r = 0,6$). Аналогичная корреляционная связь была получена в основной группе 2 между количеством желудочковых экстрасистол за сутки и СО по тесту Люшера (соответственно $860,0 \pm 275$ и $23,4 \pm 3,8$, $p < 0,05$, $r = 0,6$), а так же с вегетативным коэффициентом ($860,0 \pm 275$ и $1,34 \pm 0,04$, $p < 0,05$, $r = 0,5$).

С учетом того факта, что обследуемые заняты в профессиях с высоким риском развития катастроф с возможными человеческими жертвами, проведение СМ ЭКГ и углубленного обследования таких пациентов крайне актуально. ЭКГ-методы здесь имеют большое значение для исключения жизнеопасных состояний при стрессорном поражении миокарда.

6.4 Частота отклонений от нормы данных ЭКГ-исследований в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при суточном мониторинге

Результаты интегральной оценки данных ЭКГ-методов, использованных в основной группе 1, представлены на рисунке 5. У пациентов основной груп-

пы среди всех случаев изменений на ЭКГ нарушения процессов реполяризации отмечались в 33%, в 52% выявлялись нарушения ритма сердца, нарушения проведения в СА- и АВ-узлах в 15% случаев.

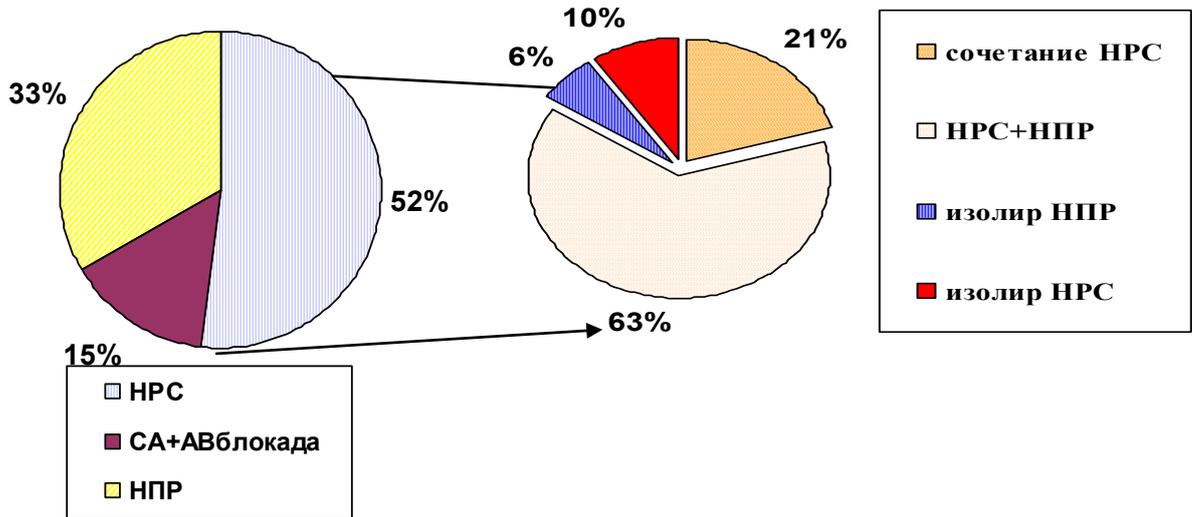


Рисунок 5 - Частота отклонений ЭКГ от нормы, выявленных хотя бы одним из использованных методов, у пациентов основной группы 1 (n = 103) (%)

При этом только нарушения ритма сердца без сочетания с НПР и другими типами аритмий отмечались лишь у 10% обследованных. В 63% случаев отмечались сочетания нарушений реполяризации и аритмий сердца. Изолированные нарушения реполяризации наблюдались лишь в 6% случаев. В основной группе 1 совокупная частота потенциально опасных нарушений ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии, желудочковой тахикардии, пароксизмов наджелудочковой тахикардии, напрямую коррелировала с показателем личностной тревожности, полученным по данным психологического теста Спилбергера в модификации Ханина (соответственно $67,0 \pm 6,5$, $2,0 \pm 1,9$, $20,0 \pm 5,5\%$ и $42,2 \pm 7,8$ ед., $p < 0,05$, $r = 0,4$);

Результаты интегральной оценки данных ЭКГ-методов, использованных в основной группе 2, представлены на рисунке 6. У пациентов основной группы среди всех изменений на ЭКГ изолированные нарушения процессов репо-

ляризации отмечались в 22%, в 90% выявлялись сочетанные нарушения ритма сердца, в том числе с нарушением СА и АВ проведения. В 78% были зарегистрированы нарушения процессов реполяризации в сочетаниями с нарушениями ритма и поведения.

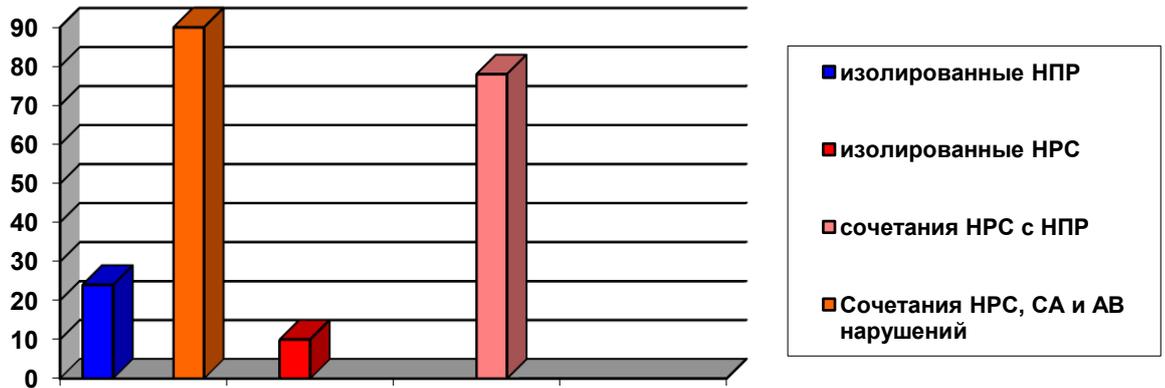


Рисунок 6 - Частота отклонений ЭКГ от нормы и их сочетаний, выявленных хотя бы одним из использованных методов, у пациентов основной группы 2 (n = 91) (%)

Обсуждение

В основной группе 1 среди изменений на ЭКГ, выявленных хотя бы одним из использованных методов, 6% составили изолированные НПР, а 94% — различные сочетания нарушения ритма и проведения в сердце с НПР. Лишь в 10 % случаев отмечались нарушения ритма сердца и проведения вне сочетаний между собой.

Аналогичная ситуация имела место в основной группе 2. Где Изолированные аритмии и нарушения проведения были в 10%, Изолированные нарушения реполяризации в 24%, а в 78% сочетание нарушений реполяризации с аритмиями.

Таким образом, основным вариантом клинического течения в обеих группах был аритмический. Эти данные соответствуют результатам других авторов, отмечающих, что основными изменениями на ЭКГ при обследовании

лиц со стрессорным воздействием на сердце у лиц молодого возраста были нарушения ритма и проведения (Дмитриева Т. Б. и др., 2009).

Психоэмоциональный и физический стресс провоцируют возникновение различных аритмий сердца и их сочетаний, что может являться причиной внезапной смерти лиц молодого возраста.

Резюме

Результаты ЭКГ-исследований в покое, на нагрузочную пробе и при суточном мониторинге свидетельствуют, что для пациентов, профессия которых связана с регулярным воздействием стресса, характерны развитие нарушений процессов реполяризации в виде изменения формы, полярности и амплитуды зубца Т, частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии.

Выявленные ЭКГ-изменения потребовали проведения дальнейшего углубленного исследования для изучения их прогностической значимости. С этой целью использовались лучевые методы диагностики — ЭхоКГ и ОЭКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОСНОВНОЙ И
КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ИСПЫТЫВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ФИЗИЧЕСКИЙ ИЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

5.1 Результаты эхокардиографического исследования

Данные ЭхоКГ-обследования в М- и В-режимах и режиме постоянно-волнового доплера и тканевого доплера в основной 1 и контрольной 1 группах отражены в таблице 39.

Как видно из таблицы, снижения фракции выброса, дилатации полостей сердца, утолщения миокарда, увеличения массы миокарда у пациентов основной 1 и контрольной 1 групп не отмечалось. Статистически значимых различий по этим параметрам между основной и контрольной группами не выявлено ($p > 0,05$). Исключение составило статистически значимое увеличение индекса объема левого предсердия в основной группе в сравнении с контролем ($< 0,05$). Этот показатель согласовывался с данными диастолической дисфункции левого желудочка в основной группе 1.

Получены достоверные различия показателей диастолической функции левого желудочка между пациентами основной и контрольной групп по времени изоволюметрического расслабления левого желудочка — IVRT (соответственно $82,0 \pm 3,4$ и $76,0 \pm 4,0$, $p < 0,05$), и времени полупадения пика E трансмитрального кровотока — Tdec, на значимом уровне (соответственно $210,0 \pm 11,8$ и $186,0 \pm 6,5$, $p < 0,05$). Различие, полученное методом ANOVA, в виде расхождения средних показателей и ошибки средних основной и контрольной групп отражено на рисунке 7.

Таблица 39 - Данные ЭхоКГ-исследования в основной 1 и контрольной 1 группах (M±m)

Показатель	Группа		p
	Основная 1 (n = 103)	Контрольная 1 (n = 106)	
ДЛЖд, мм	51,0 ± 3,2	52,0 ± 2,6	> 0,05
И КДО лж мл/м ²	47±3,1	45±2,1	> 0,05
ММлж г	78±3,4	75±3,6	> 0,05
ДЛП, мм	35,0 ± 2,5	32,0 ± 3,6	> 0,05
И ЛП мл/м ²	25±1,7	21±1,5	< 0,05
ТМЖП, мм	11,0 ± 2,2	10,0 ± 1,7	> 0,05
ТЗСЛЖ, мм	9,0 ± 0,2	9,0 ± 0,3	> 0,05
ДПЖ, мм	28,0 ± 1,4	27,0 ± 0,8	> 0,05
ПСПЖ, мм	4,3 ± 0,2	4,5 ± 0,6	> 0,05
Ао, мм	31,0 ± 2,5	29,0 ± 1,5	> 0,05
ПП мм	34±1,8	33±1,7	> 0,05
И ПП мл/м ²	21±2,2	21±1,9	> 0,05
ФВ, %	69,0 ± 5,5	66,0 ± 3,7	> 0,05
IVRT, мс	82,0 ± 3,4	76,0 ± 4,0	< 0,05
Tdec, мс	210,0 ± 11,8	186,0 ± 6,5	< 0,05
Ve / Va	0,9 ± 0,2	1,3 ± 0,1	> 0,05
Септ. e' мм/с	8,0±1,1	10± 1,3	< 0,05
Латер. e' мм/с	8,3±0,9	11±1,1	< 0,05
E/e'	8,0± 0,8	9,5± 1,1	< 0,05
Ag-A мс	0,15± 0,7	0,2 ±0,02	> 0,05

Примечание - ДЛЖ — диастолический диаметр левого желудочка; ДЛП — диаметр левого предсердия; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка; ДПЖ — диаметр правого желудочка; ПСПЖ — толщина передней стенки правого желудочка; Ао — диаметр аорты; ФВ — фракция выброса; IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Tdec — время полупадения пика E митрального кровотока; Ve/Va — соотношение скоростей потоков E и A трансмитрального кровотока, И КДОлж – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, ММлж – масса миокарда левого желудочка, ИЛП – индекс левого предсердия, e' – амплитуда движения латеральной и септальной частей митрального кольца.

Значимое увеличение этих показателей в основной группе в сравнении с контрольной свидетельствует о замедлении расслабления миокарда левого желудочка. Это одно из проявлений трофических нарушений миокарда вследствие стрессорного воздействия. Увеличение вышеуказанных показателей, как проявление диастолической дисфункции, соответствует начальным нарушениям диастолической функции левого желудочка [Шиллер Н., Осипов М. А., 2005; Гаврилова Е. А., 2006].

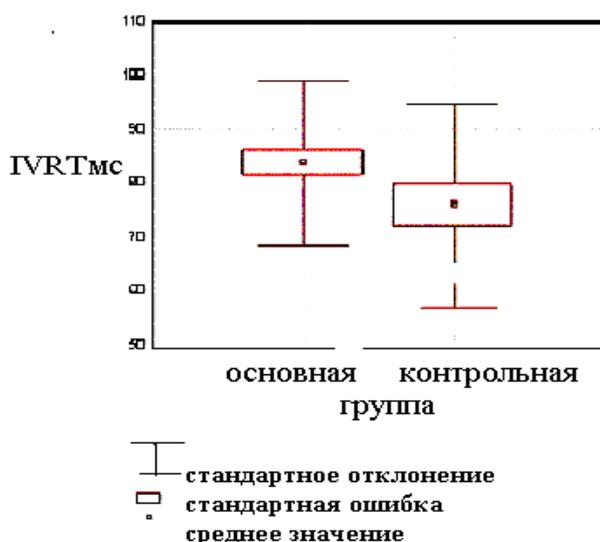


Рисунок 7 - Диастолическая функция левого желудочка у пациентов основной 1 и контрольной 1 групп ($p < 0,05$)

Показатели тканевой доплерографии, так же имели значимое отличие в основной группе от данных контроля. Это касалось септальной и латеральной амплитуды движения основания левого желудочка латер и септ e' . Так же получено значимое различие в показателях контрольной и основной группы по соотношениям E/e' , по продолжительности $A_r - A$, на уровне $p < 0,05$.

Данные ЭхоКГ-обследования в М- и В-режимах и режиме постоянно-волнового доплера и тканевого доплера в основной 2 и контрольной 2 группах отражены в таблице 40.

Таблица 40 - Данные ЭхоКГ-исследования в основной 2 и контрольной 2 группах (M±m)

Показатель	Группа		p
	Основная 2 (n = 91)	Контрольная 2 (n = 71)	
ДЛЖД, мм	53,0 ± 2,4	52,0 ± 2,6	> 0,05
И КДО лж мл/м ²	50±2,1	45±2,1	> 0,05
ММлж г	128±7,4	126±6,6	> 0,05
ДЛП, мм	38,0 ± 1,5	35,0 ± 1,6	> 0,05
И ЛП мл/м ²	32±2,7	27±2,8	< 0,05
ТМЖП, мм	13,0 ± 0,3	13,0 ± 1,1	> 0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,0 ± 0,9	11,1 ± 0,7	> 0,05
ДПЖ, мм	32,0 ± 1,4	31,3 ± 1,2	> 0,05
ПСПЖ, мм	4,1 ± 0,5	4,3 ± 0,6	> 0,05
Ао, мм	31,0 ± 2,4	31,0 ± 1,6	> 0,05
ПП мм	36±1,7	35,4±0,7	> 0,05
И ПП мл/м ²	23±1,2	24±3,9	> 0,05
ФВ, %	71,0 ± 6,5	69,0 ± 1,7	> 0,05
IVRT, мс	105,0 ± 8,3	87,0 ± 3,2	< 0,05
Tdec, мс	292,0 ± 12,5	231,0 ± 15,6	< 0,05
Ve / Va	0,9± 0,7	1,1 ± 0,3	> 0,05
Септ. e' мм/с	8,0±1,2	10± 1,4	< 0,05
Латер. e' мм/с	8,3±1,2	11±1,2	< 0,05
E/e'	8,0± 0,6	10,1± 1,4	< 0,05
Аг-А мс	0,1± 0,03	0,3 ±0,05	> 0,05

Примечание - ДЛЖ — диастолический диаметр левого желудочка; ДЛП — диаметр левого предсердия; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка; ДПЖ — диаметр правого желудочка; ПСПЖ — толщина передней стенки правого желудочка; Ао — диаметр аорты; ФВ — фракция выброса; IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Tdec — время полупадения пика E митрального кровотока; Ve/Va — соотношение скоростей потоков E и A трансмитрального кровотока, И КДОлж – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, ММлж – масса миокарда левого желудочка, И ЛП – индекс левого предсердия, e' – амплитуда движения латеральной и септальной частей митрального кольца.

Как видно из таблицы 35 в основной группе 2 и в контрольной группе 2 снижения фракции выброса не выявлено. Отмечалась тенденция к увеличению размеров левого предсердия и левого желудочка, массы миокарда, толщины стенок в сравнении со средними значениями в популяции. Однако такие показатели являются вариантом нормы для атлетов [55]. При сравнении данных основной 2 и контрольной 2 групп было выявлено статистически значимое увеличение индекса объема левого предсердия в основной группе в сравнении с контролем ($32 \pm 2,7$ и $27 \pm 2,8$ мл/м², $p < 0,05$). Этот показатель согласовывался с данными диастолической дисфункции левого желудочка в основной группе 2. Показатели диастолической функции в основной группе 2 статистически значимо, на уровне $p < 0,05$, отличались от значений контрольной группы 2.

По данным постоянно волнового доплерографического исследования для основной и контрольной групп, соответственно, IVRT, мс - $105,0 \pm 8,3$ и $87,0 \pm 3,2$; Tdec, мс - $292,0 \pm 12,5$ и $231,0 \pm 15,6$; V_e/V_a - $0,9 \pm 0,7$ и $1,1 \pm 0,3$. По данным тканевого доплерографического исследования для основной 2 и контрольной 2 групп, соответственно, Септ. e' мм/с $8,0 \pm 1,2$ и $10 \pm 1,4$; Латер. e' мм/с $8,3 \pm 1,2$ и $11 \pm 1,2$; E/e' - $8,0 \pm 0,6$ и $10,1 \pm 1,4$.

Определенный интерес представляло сравнение данных основных групп 1 и 2 и контрольных групп 1 и 2 между собой. С целью сравнения ЭхоКГ особенностей ремоделирования миокарда в ответ на преимущественно психоэмоциональный и на преимущественно физический стресс.

Сравнение данных в основных группах (таблица 41) различий по фракции выброса не выявило. Имелась незначимая тенденция к большему размеру левого желудочка в основной группе 2. Однако, имелось достоверное различие в размерах сердца по массе миокарда, индексу левого предсердия, толщине межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Различия были по показателям диастолической функции левого желудочка IVRT, Tdec, Септ. e' , Латер. e' , E/e'. Все различия имели уровень значимости $< 0,05$.

Таблица 41 - Данные ЭхоКГ-исследования в основной 1 и основной 2 группах (M±m)

Показатель	Группа		p
	Основная 1 (n = 103)	Основная 2 (n = 91)	
ДЛЖд, мм	51,0 ± 3,2	53,0 ± 2,4	> 0,05
И КДО лж мл/м ²	47±3,1	50±2,1	> 0,05
ММЛЖ г	78±3,4	128±7,4	<0,05
ДПП, мм	35,0 ± 2,5	38,0 ± 1,5	<0,05
ИЛП мл/м ²	25±1,7	32±2,7	< 0,05
ТМЖП, мм	11,0 ± 2,2	13,0 ± 0,3	< 0,05
ТЗСЛЖ, мм	9,0 ± 0,2	11,0 ± 0,9	< 0,05
ДПЖ, мм	28,0 ± 1,4	32,0 ± 1,4	<0,05
ПСПЖ, мм	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,5	> 0,05
Ао, мм	31,0 ± 2,5	31,0 ± 2,4	> 0,05
ППмм	34±1,8	36±1,7	> 0,05
ИПП мл/м ²	21±2,2	23±1,2	> 0,05
ФВ, %	69,0 ± 5,5	71,0 ± 6,5	> 0,05
IVRT, мс	82,0 ± 3,4	105,0 ± 8,3	< 0,05
Tdec, мс	210,0 ± 11,8	292,0 ± 12,5	< 0,05
Ve/Va	0,9 ± 0,2	0,9± 0,7	> 0,05
Септ. e' мм/с	8,0±1,1	8,0±1,2	< 0,05
Латер. e' мм/с	8,3±0,9	8,3±1,2	< 0,05
E/e'	8,0± 0,8	8,0± 0,6	< 0,05
Aг-А мс	0,15± 0,7	0,1± 0,03	> 0,05

Показатели контрольных групп (таблица 42) отличались по морфологическим показателям массе миокарда левого желудочка, толщине межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, размеру правого желудочка, индексу левого предсердия. Отличались показатели диастолической функции IVRT, Tdec. Все значимые различия имели уровень значимости <0,05.

Таблица 42 - Данные ЭхоКГ-исследования в контрольной 1 и контрольной 2 группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	Контрольная 1 (n = 106)	Контрольная 2 (n = 71)	
ДЛЖд, мм	52,0 ± 2,6	52,0 ± 2,6	> 0,05
И КДО лж мл/м ²	45±2,1	45±2,1	> 0,05
ММЛЖ г	75±3,6	126±6,6	<0,05
ДЛП, мм	32,0 ± 3,6	35,0 ± 1,6	> 0,05
ИЛП мл/м ²	21±1,5	27±2,8	<0,05
ТМЖП, мм	10,0 ± 1,7	13,0 ± 1,1	< 0,05
ТЗСЛЖ, мм	9,0 ± 0,3	11,1 ± 0,7	< 0,05
ДЛЖ, мм	27,0 ± 0,8	31,3 ± 1,2	< 0,05
ПСЛЖ, мм	4,5 ± 0,6	4,3 ± 0,6	> 0,05
Ао, мм	29,0 ± 1,5	31,0 ± 1,6	> 0,05
ППмм	33±1,7	35,4±0,7	> 0,05
ИПП мл/м ²	21±1,9	24±3,9	> 0,05
ФВ, %	66,0 ± 3,7	69,0 ± 1,7	> 0,05
IVRT, мс	76,0 ± 4,0	87,0 ± 3,2	<0,05
Tdec, мс	186,0 ± 6,5	231,0 ± 15,6	< 0,05
Ve/Va	1,62 ± 0,1	1,1 ± 0,3	> 0,05
Септ. e' мм/с	10± 1,3	10± 1,4	> 0,05
Латер. e' мм/с	11±1,1	11±1,2	> 0,05
E/e'	9,5± 1,1	10,1± 1,4	> 0,05
Aг-А мс	0,2 ±0,02	0,3 ±0,05	> 0,05

Параметры, являющиеся различными в контрольных группах являлись размерами сердца, что вполне закономерно. Так как размеры полостей, толщина миокарда у лиц занимающихся спортом значимо больше, чем в среднем в популяции. Показатели диастолической функции были в пределах нормальных, однако, релаксация в контрольной группе 2 была медленнее, вероятно, за счет большей массы миокарда.

При проведении ЭхоКГ выявлялись малые аномалии сердца: добавочные поперечно и продольно расположенные хорды левого желудочка. Такие изменения были зарегистрированы в основной 1 группе в 20 случаях ($19 \pm 5,4\%$). В контрольной группе 1 малая аномалия сердца выявлена у трех пациентов ($3 \pm 3,1\%$) (различия с данными основной группы достоверны, $p < 0,05$).

У пациентов основной группы 2 признаки малой аномалии сердца зарегистрированы в 50 случаях ($55 \pm 6,8\%$). В основной группе 2 такие изменения отмечались значимо чаще, чем в основной группе 1 ($p < 0,05$). В контрольной группе 2 такие изменения встречались у 8 пациентов ($11 \pm 5,4\%$), различие с основной группой 2 на уровне $p < 0,01$. Вероятно, такая особенность связана с профессиональным отбором в спорт и вероятными взаимосвязями между предрасположенностью к развитию профессиональных спортивных навыков и соединительнотканными дисплазиями. В целом, это совпадает с позицией, изложенной в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани (2012 г.)

Важность выполнения ЭхоКГ у пациентов, испытывающих стрессорные воздействия, подтверждалась рядом корреляционных взаимосвязей с результатами проведенных нами исследований психологического статуса. В основной группе 1 получена положительная корреляция на уровне $p < 0,05$, $r = 0,4$ в отношении показателей реактивной тревожности и отношения пиков трансмитрального кровотока V_e/V_a ($32,3 \pm 7,5$ ед. и $0,9 \pm 0,2$ ед.).

С учетом высокой значимости вегетативных воздействий на регуляцию сердечного ритма и формирование патологии сердца исследована корреляционная связь показателей вегетативной регуляции сердечного ритма и некоторых ЭхоКГ-данных (таблица 43). Как видно из таблицы 43, в основной группе получена прямая корреляционная связь показателей диастолической дисфункции левого желудочка IVRT и Tdec с модой и амплитудой MB2, что свидетельствует о взаимосвязи нарушения расслабления миокарда и повышенного напряжения адаптационных систем (соответственно $82,0 \pm 3,4$ и $0,9 \pm 0,1$, $r = 0,5$, $p < 0,01$;

210,0 ± 11,8 и 494,03 ± 99,2, $r = 0,4$, $p < 0,05$; 210,0 ± 11,8 и 37,44 ± 1,3, $r = 0,4$, $p < 0,05$). Важная корреляция получена в отношении интегрального показателя, ИН и данных тканевого доплерографического исследования e' латеральной части митрального кольца 245 ± 21,7 и 8,3 ± 0,9, $r = 0,4$, $p < 0,05$).

Таблица 43 - Корреляционная связь кардиоритмографических показателей и данных ЭхоКГ в основной группе 1 (n = 103)

Взаимосвязь показателей	r	p
IVRT — МО	0,5	< 0,01
Tdec — MB2	0,4	< 0,05
Tdec — КР	0,4	< 0,05
Септ e' - ИН	0,4	< 0,05

Примечание - IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка; MB2 — медленные волны 2-го порядка; Tdec — время полупадения пика E трансмирального кровотока; КР – коэффициент реакции, ИН – индекс напряжения, Септ e' - амплитуда движения септальной части митрального кольца по данным тканевого доплера

Для основной группы 2 так же были выявлены значимые корреляционные связи между ЭхоКГ показателями и данными кардиоритмографии. Это нашло отражение в таблице 44.

Таблица 44 - Корреляционная связь кардиоритмографических показателей и данных ЭхоКГ в основной группе 2 (n = 91)

Взаимосвязь показателей	r	p
IVRT — МО	0,5	< 0,01
Tdec — MB2	0,4	< 0,05
Tdec — КР	0,4	< 0,05
Латер e' – БВ	-0,4	< 0,05
Ve/Va- ИН	0,5	< 0,01
ДГЖ -ИН	0,4	< 0,05

Значимые корреляционные связи получены по показателям диастолической функции основной группы 2 и показателям МО, мощности медленных волн 2 порядка, индекса напряжения. Обратная связь получена с мощностью

быстрых волн. Морфологические параметры имели значимую корреляцию по размеру правого желудочка.

Такие результаты в отношении обеих основных групп соответствуют известным данным литературы об истощении симпатического отдела ВНС на фоне стресса [Земцовский Э. В. и др., 2004; Hasanuzzaman M. et al., 2013].

Это согласуется с суждением об усугублении диастолической дисфункции в ответ на нарушение адаптационных процессов.

Обсуждение

При ЭхоКГ-обследовании в основной группе гипертрофии, дилатации, снижения фракции выброса выявлено не было. Данные ЭхоКГ в М- и В-режимах в основной и контрольной группах статистически значимых различий не дали. В отличие от изменений в миокарде в виде дилатации, диффузной гипокинезии, снижения фракции выброса и развития шарообразного левого желудочка, характерных для кардиомиопатии при остром психоэмоциональном стрессе [Stanescu C., 2006; Kato K. et al., 2014], при хроническом психоэмоциональном стрессе и при хроническом физическом стрессе значимых изменений не выявлено. Лиц с преимущественно физическим стрессом отличало от лиц с психоэмоциональным стрессом достоверное различие в размерах сердца по массе миокарда, индексу левого предсердия, толщине межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, размеру правого желудочка, а так же по показателям диастолической функции левого желудочка. Все значимые различия имели уровень значимости $<0,05$. Это совпадает с известными литературными данными по различию показателей ЭхоКГ спортсменов и лиц не занимающихся спортом [55, 318, 319, 320]. Необходимо отметить, что аналогичные различия получены и при сопоставлении результатов обеих контрольных групп. Такие данные могут объясняться особенностями стрессорных воздействий, требующих больших мышечных усилий и активизации систем транспорта Ca^{2+} .

В случае же дистресса такие электролитные сдвиги, сопровождающиеся изменением концентрации [Левицкий Д. О., 2002] могут приводить к совокупности патофизиологических механизмов развития заболевания, таких как дисфункция эндотелия; ПОЛ, ведущее к повреждению билипидного слоя мембран; нарушение функции трансмембранных ионных переносчиков, нарушение образования макроэргов. Эти изменения лежат в основе развития нарушений ритма сердца и могут являться причиной формирования диастолической дисфункции левого желудочка.

Для лиц основной группы 2 значимо более часто характерно выявление добавочных хорд левого желудочка в сравнении с группой 1. Вероятно такая закономерность связана с тем, что в спорт попадают лица с определенными генетическими особенностями востребованными в такой профессиональной деятельности в виде нарушения соединительной ткани [80, 84].

Для пациентов основной группы 1 основной группы 2 было получено различие с данными соответствующих контрольных групп по ряду показателей: увеличению индекса объема левого предсердия, IVRT, Tdec, V_e/V_a , Sept. e', Латер. e', E/e'. Согласно Европейским рекомендациям показатели доплеровского кровотока в купе с увеличением левого предсердия свидетельствовали о развитии у пациентов основной группы 1 и основной группы 2 диастолической дисфункции 1 степени (1 градации) [491].

Можно сделать вывод, что для лиц, подвергающихся регулярным воздействиям как психоэмоционального, так и физического стресса, характерно развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

В основной группе 1 получены на высоком уровне значимости корреляционные связи между показателями реактивной тревожности и характеристикой диастолической функции левого желудочка по отношению пиков трансмитрального кровотока ($V_e/V_a=32,3 \pm 7,5$ ед. и $PT=0,9 \pm 0,2$ ед., $p < 0,05$, $r = 0,4$). Такая связь свидетельствует о тесной корреляции диастолической дисфункции с показателями, характеризующими состояние психоэмоционального стресса.

Полученные для основной группы 1 и основной группы 2 значимые корреляционные связи между нарушением диастолической функции левого желудочка и кардиоритмографическими параметрами, характеризующими напряжение адаптационных систем, совпадают с данными литературы [Апчел В. Я., Цыган В. Н., 1999; Земцовский Э. В., Гаврилова Е. А., 2002], указывающими на взаимосвязь диастолической дисфункции и показателями кардиоритмографии.

Выявленные в данном исследовании закономерности для обеих основных групп характеризовались напряжением регуляторных систем (коэффициент реакции, амплитуда медленных волн 1-го и 2-го порядка, индекс напряжения, обратная связь с мощностью быстрых волн). Это подтверждало, что организм обследованных обеих групп находится в состоянии стресса [Баевский Р. М., Дрешер Ю., 2005].

5.2 Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца выполнена в основной группе 1 у 31 пациента, в контрольной группе 1 у 21 пациента, в основной группе 2 – у 21 и в контрольной группе 2 у 20 пациентов. Результаты обследования до выполнения нагрузочной пробы представлены в табл. 45. Данные оценивались по степени выраженности захвата РФП левым желудочком (в %) по отношению к максимально активному очагу.

Как следует из таблицы, между основной 1 и контрольной 1 группами, а также основной и 2 контрольной 2 группами имеются статистически значимые различия по числу секторов с нормальным ($> 70\%$), умеренно сниженным (69–55%), сниженным (54–45%) и резко сниженным (44–30%) захватом РФП (соответственно для основной группы и контроля: $11,0 \pm 5,3$ и $16,5 \pm 0,2$, $p < 0,001$; $4,7 \pm 4,3$ и $0,4 \pm 0,2$, $p < 0,001$; $1,1 \pm 1,7$ и 0 , $p < 0,001$; $0,2 \pm 0,5$ и 0 , $p < 0,001$; для контроля 2 и основной 2 группы: $17,0 \pm 0,2$ и

$9,5 \pm 2,0$, $p < 0,01$; $2 \pm 0,6$ и $4,17 \pm 1,2$, $p < 0,001$; 0 и $1,83 \pm 1,5$, $p < 0,01$; 0 и $1,5 \pm 1,3$, $p < 0,01$).

Таблица 45 - Результаты ОЭКТ до нагрузочной пробы (количество секторов) ($M \pm m$)

Захват РФП, %	Группа				p
	Основная 1 n = 31 (1)	Контрольная 1 n = 21 (2)	Основная 2 n = 21 (3)	Контрольная 2 n = 20 (4)	
> 70	$11,0 \pm 5,3$	$16,5 \pm 0,2$	$9,5 \pm 2,0$	$17,0 \pm 0,2$	1-2 < 0,01 1-3 > 0,05 3-4 < 0,01 2-4 > 0,05
69-55	$4,7 \pm 4,3$	$0,4 \pm 0,2$	$4,17 \pm 1,2$	$2 \pm 0,6$	1-2 < 0,001 1-3 > 0,05 3-4 < 0,01 2-4 > 0,05
54-45	$1,1 \pm 1,7$	0	$1,83 \pm 1,5$	0	1-2 < 0,001 1-3 > 0,05 3-4 < 0,001
44-30	$0,2 \pm 0,5$	0	$1,5 \pm 1,3$	0	1-2 < 0,001 1-3 > 0,05 3-4 < 0,001

Статистически значимых различий между особенностями захвата РФП в основных группах 1 и 2 не выявлено, $p > 0,05$. Между данными контрольных групп статистически значимых различий так же не выявлено. Нарушений захвата в контроле не получено. Изменения в зоне 69-55% можно трактовать как артефакты.

ОЭКТ сердца после нагрузочной пробы выполнялась у пациентов основной и контрольной групп 1 и 2 (таблица 46, таблица 47).

Как видно из таблицы, достоверных различий в захвате РФП в контрольной группе 1 и в контрольной группе 2 до и после нагрузки не получено ($p > 0,05$).

В основной группе 1 в ответ на нагрузку получены достоверное увеличение числа секторов с нормальным захватом ($11,0 \pm 5,3$ и $13,33 \pm 1,07$,

$p < 0,001$), уменьшение числа секторов со сниженным захватом ($4,7 \pm 4,3$ и $2,61 \pm 0,78$, $p < 0,001$) и исчезновение зон с грубым нарушением накопления РФП ($p < 0,05$). В основной группе 2 практически аналогично получены достоверное увеличение числа секторов с нормальным захватом ($9,5 \pm 2,0$ и $12,9 \pm 1,3$, $p < 0,001$), уменьшение числа секторов со сниженным захватом ($4,17 \pm 1,2$ и $2,8 \pm 0,36$, $p < 0,001$) и исчезновение зон с грубым нарушением накопления РФП ($1,5 \pm 1,3$ и $0,1 \pm 0,1$, $p < 0,05$).

Таблица 46 - Результаты ОЭКТ после ВЭМ-стресс-теста в основной группе 1 и контрольной группе 1 (количество секторов) ($M \pm m$)

Захват РФП, %	Основная группа 1 (n = 31)			Контрольная группа 1 (n = 21)		
	до нагрузки	после нагрузки	p	до нагрузки	после нагрузки	p
> 70	$11,0 \pm 5,3$	$13,33 \pm 1,07$	$< 0,001$	$16,5 \pm 0,2$	$16,6 \pm 0,2$	$> 0,05$
69–55	$4,7 \pm 4,3$	$2,61 \pm 0,78$	$< 0,001$	$0,4 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$	$> 0,05$
54–45	$1,1 \pm 1,7$	$1,0 \pm 0,37$	$> 0,05$	0	0	–
44–30	$0,2 \pm 0,5$	$0,1 \pm 0,1$	$< 0,05$	0	0	–

Таблица 47 - Результаты ОЭКТ после ВЭМ-стресс-теста в основной группе 2 и контрольной группе 2 (количество секторов) ($M \pm m$)

Захват РФП, %	Основная группа 2 (n = 21)			Контрольная группа 2 (n = 20)		
	до нагрузки	после нагрузки	p	до нагрузки	после нагрузки	p
> 70	$9,5 \pm 2,0$	$12,9 \pm 1,3$	$< 0,001$	$17,0 \pm 0,2$	$16,8 \pm 0,4$	$> 0,05$
69–55	$4,17 \pm 1,2$	$2,8 \pm 0,36$	$< 0,001$	$2 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,1$	$> 0,05$
54–45	$1,83 \pm 1,5$	$1,0 \pm 0,42$	$> 0,05$	0	0	–
44–30	$1,5 \pm 1,3$	$0,1 \pm 0,1$	$< 0,05$	0	0	–

Такая положительная динамика в основных группах, вероятно, связана с активизацией транспортных возможностей наружной клеточной и митохондриальной мембран, а также с ускорением метаболических процессов в митохондриях в результате увеличения адренергических влияний на нагрузку. В

целом в основной группе не отмечалось достоверного ухудшения захвата РФП в ответ на нагрузку. Известно, что у большинства больных ИБС отмечается противоположная тенденция. Это подтверждает обратимость нарушений в миокарде у пациентов, испытывающих психоэмоциональный или физический стресс.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали об обратимости нарушений, развивающихся при психоэмоциональном стрессорном повреждении сердца.

В основной группе 1 проведено изучение различий в захвате РФП у пациентов с прогностически неблагоприятными нарушениями ритма сердца по данным суточного мониторирования: пароксизмами наджелудочковой (16 случаев) и желудочковой тахикардии (5 случаев) — по данным СМ ЭКГ.

В таблице 48 представлена степень активности захвата РФП в процентах в ряде секторов, в которых отмечалось явное отличие захвата от остальной части миокарда. Такими секторами оказались №№ 11, 15, 16, 17, преимущественно характеризующие межжелудочковую перегородку, переднюю и боковую стенки левого желудочка.

Таблица 48 - Особенности захвата РФП (%) у пациентов основной группы с пароксизмами наджелудочковой и желудочковой тахикардии (M ± m)

Номер сектора	Захват РФП у пациентов без ПНЖТ и ПЖТ (n = 31)	Захват РФП у пациентов с ПНЖТ и ПЖТ (n = 21)	p
11	82,25 ± 1,7	76,83 ± 6,4	< 0,05
15	68,09 ± 2,7	56,00 ± 12,0	< 0,01
16	75,22 ± 2,1	65,33 ± 7,7	< 0,01
17	76,13 ± 2,2	68,83 ± 4,0	< 0,05

Примечание - ПНЖТ — пароксизмы наджелудочковой тахикардии; ПЖТ — пароксизмы желудочковой тахикардии.

Как следует из таблицы, в секторах №№ 11, 15, 16 и 17 степень захвата РФП была значимо меньше, чем в таких же секторах у пациентов без пароксизмов тахикардии (соответственно $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$).

Аналогичные различия получены при анализе числа секторов в зоне умеренного нарушения захвата (55–69%) РФП у пациентов основной группы 1 и основной группы 2 с частой желудочковой экстрасистолией (частота 800 и более в сутки) (рисунок 8).

На рисунке отображено различие средних величин и стандартной ошибки в количестве секторов с захватом препарата в пределах 69–55% у пациентов с частой экстрасистолией ($n = 9$) и с отсутствием такого нарушения ритма ($n = 15$), исключены случаи сочетания с пароксизмами наджелудочковой и желудочковой тахикардии, соответственно $5,8 \pm 0,8$ и $3,7 \pm 0,4$, $p < 0,05$.

Как следует из изложенного, ухудшение захвата РФП отражает нарушения метаболизма миокарда, которые проявляются аритмиями (в том числе потенциально опасными для жизни).

Проведен анализ взаимосвязей нарушения захвата РФП при проведении ОЭКТ и психологических параметров обследованных для группы 1. Получена корреляционная связь между реактивной тревожностью и количеством секторов левого желудочка со снижением захвата РФП в зонах 54–45% и 44–30% (соответственно $32,3 \pm 7,5$ и $1,1 \pm 1,7$, $r = 0,6$, $p < 0,05$; $32,3 \pm 7,5$ и $0,2 \pm 0,5$, $r = 0,5$, $p < 0,05$).

Получена положительная корреляция между захватом РФП в обеих основных группах и индексом напряжения, полученным при кардиоритмографии. Для группы 1 в зоне % 69-55% и 44-30%, соответственно $4,7 \pm 4,3$ % $0,2 \pm 0,5$ % и $204 \pm 11,5$, $r = 0,5$, $p < 0,01$. Для группы 2 в зоне 69-55% и 44-30%, соответственно $4,17 \pm 1,2$ $1,5 \pm 1,3$ и $245 \pm 21,7$, $r = 0,5$, $p < 0,01$.

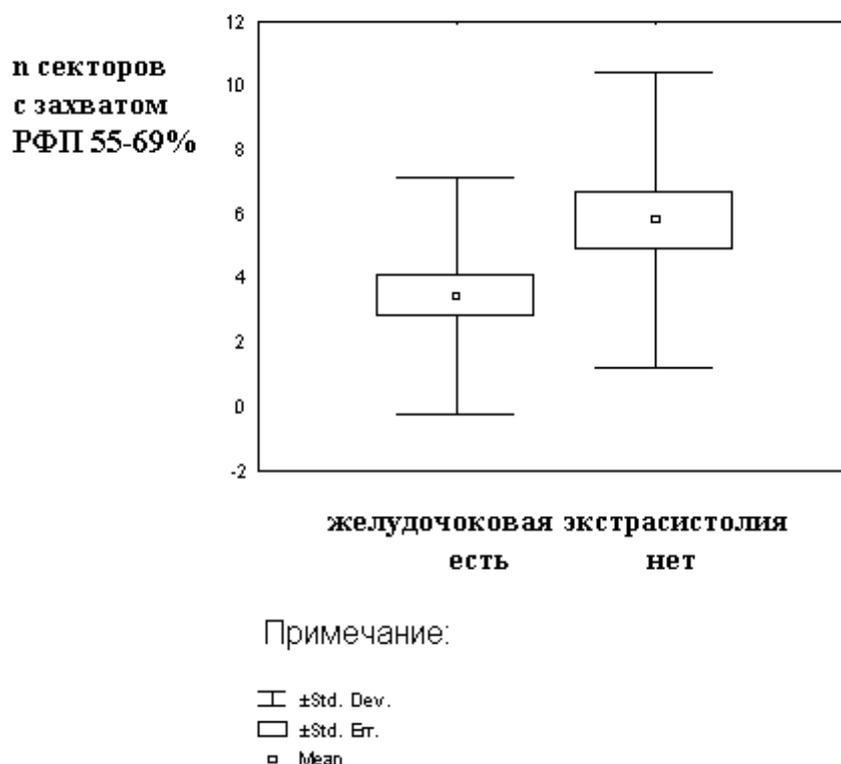


Рисунок 8 - Число секторов в зоне умеренного нарушения захвата (55–69%) РФП у пациентов основной группы 1 и основной группы 2 с наличием и отсутствием желудочковой экстрасистолии с частотой 800 и более в сутки

Обсуждение

Выполнение ОЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином позволило выявить статистически значимое нарушение захвата РФП миокардом левого желудочка в основной группе 1 и основной группе 2. В большинстве случаев наблюдались умеренные нарушения захвата в диапазоне 45–69%, грубые нарушения (30–44%) были редкими. Согласно особенностям захвата используемого РФП, он косвенно отражает степень выраженности метаболических нарушений в миокарде. Характер нарушения захвата РФП в обеих основной группах был одинаков, т. е. оба вида стрессорных воздействий вызывали сходные метаболические нарушения.

^{99m}Tc -тетрафосмин проникает через эндотелий и сосудистую стенку коронарных артерий, затем — через наружную клеточную мембрану кардиомиоцита, транспортируется к митохондриям, проникает через митохондриальную мембрану и принимает участие в митохондриальном синтезе. Таким образом, этот препарат косвенно характеризует метаболические возможности кардиомиоцитов.

Важную роль в диагностическом процессе и при прогнозировании степени выраженности метаболических изменений в миокарде играет нагрузочная проба. Улучшение накопления РФП в ответ на нагрузку в обеих основных группах связано с возможностью активизации трансмембранного транспорта и метаболизма в митохондриях под воздействием катехоламинов [Лишманов Ю. Б., 1997]. Улучшение захвата в ответ на стресс с нагрузкой, вероятно, свидетельствует об обратимости трофических нарушений.

Выявлены более грубые нарушения захвата РФП у лиц обеих основных групп с потенциально опасными нарушениями ритма сердца, такими как пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии, а также частой, более 800 за сутки, желудочковой экстрасистолии. Полученные данные позволяют предполагать, что в миокарде пациентов с потенциально опасными нарушениями ритма имеются более глубокие трофические нарушения. В этих случаях ОЭКТ может являться ярким и наглядным методом ранней диагностики сопутствующих таким аритмиям нарушений метаболизма. Улучшение захвата РФП у пациентов с развитием нарушений ритма во время нагрузочной пробы может свидетельствовать об обратимости таких изменений и целесообразности метаболического лечения.

Формирование нарушений захвата РФП на фоне психоэмоционального перенапряжения подтверждалось выявленными корреляционными связями между числом секторов левого желудочка с выраженным и умеренно выраженным нарушением захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина и повышенной реактивной тревожностью для основной группы 1. Для обеих основных групп 1 и 2 получена положительная корреляция между захватом РФП и индексом напряжения, полу-

ченным при кардиоритмографии. Эта тенденция свидетельствует о взаимосвязи между интегральным показателем, характеризующим степень стрессорного воздействия на организм, и показателями метаболических нарушений миокарда и характеризует значимость метода ОЭКТ.

С учетом высокой стандартизации и хорошей воспроизводимости метод ОЭКТ является уникальным не только для изучения одномоментного нарушения метаболизма, но и для оценки его динамики. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что для пациентов, испытывающих хронический психоэмоциональный стресс, большое значение в диагностике поражения сердца играют методы ЭхоКГ и ОЭКТ. Для них характерны развитие ЭхоКГ-проявлений диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и нарушение захвата миокардом ^{99m}Tc -тетрафосмина (которое в основном является обратимым в ответ на пробу с физической нагрузкой). Выраженность клинических проявлений в виде аритмий зависит от степени метаболических нарушений, регистрируемых при ЭхоКГ и ОЭКТ.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕРДЦЕ,
РАЗВИВШИХСЯ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ФИЗИЧЕСКОГО
СТРЕССА

Исследование проводилось у пациентов основной группы 1 и 2. Использовались препараты с метаболическим эффектом для коррекции выявленных изменений. Ухудшения на фоне использования препаратов не зарегистрировано.

Получены данные, свидетельствующие об эффективности применения препарата с метаболическим действием при изменениях в сердце, развившихся под воздействием хронического психоэмоционального и физического стресса. В работе был использован препарат Мильдоний в виде внутривенной струйной инъекции.

Мильдоний был использован в терапии пациентов основной группы 1 и основной группы 2 согласно имеющимся рекомендациям российского регистра лекарственных средств по лечению изменений в сердце и профилактике таких изменений под воздействием стресса.

В обеих группах, согласно данным приложения 1 и 2 был получен статистически значимый, на уровне $p < 0,05$, эффект снижения числа жалоб на кардиалгии ($4,0 \pm 2,7$ и $0,0$; $1,0 \pm 0,5$ и $0,0$). В отношении перебоев в работе сердца отмечалось уменьшение их числа на уровне тенденции.

Оценка динамики ЧСС за сутки и циркадного индекса статистически значимых различий не показала в обеих основных группах (приложение 3 и 4).

Результаты анализа вегетативной регуляции сердечной деятельности отражены в приложениях 5 и 6. Согласно данным в представленных таблицах в основной группе 1 были получены статистически значимые различия по мо-

де, мощности быстрых волн, коэффициенту реакции, индексу напряжения ($p < 0,05$), ($0,9 \pm 0,1$ и $1,2 \pm 0$; $1155,9 \pm 71,3$ и $1340,2 \pm 165,2$; $37,4 \pm 1,3$ и $25,8 \pm 1,7$; $204 \pm 11,5$ и $135 \pm 8,9$, соответственно).

В основной группе 2 были получены статистически значимые отличия по моде, мощности быстрых волн, дифференциальному индексу, индексу напряжения ($p < 0,05$), ($1,2 \pm 0,1$ и $1,5 \pm 0,1$; $1078,3 \pm 64,8$ и $1430,2 \pm 242,4$; $30,8 \pm 2,8$ и $20,3 \pm 3,3$; $245 \pm 21,7$ и $90 \pm 8,3$, соответственно).

При выполнении анализа уровня липопротеидов плазмы крови получена достоверная положительная динамика общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и коэффициента атерогенности на уровне $p < 0,05$ (для основной группы 1: $5,1 \pm 0,3$ и $4,8 \pm 0,4$; $0,8 \pm 0,5$ и $1,3 \pm 0,3$; $3,7 \pm 2,5$ и $2,5 \pm 0,9$, для основной группы 2: $6,6 \pm 0,7$ и $4,3 \pm 0,4$; $0,8 \pm 0,4$ и $1,3 \pm 0,4$; $3,5 \pm 1,5$ и $2,2 \pm 0,4$, соответственно). Показатели изложены в приложениях 7 и 8.

Прием Мильдония, в целом, положительно повлиял на результаты контрольного мониторирования ЭКГ (приложение 9 и 10). В обеих группах было получено статистически значимое уменьшение частоты желудочковой экстрасистолии и нарушений процессов реполяризации (для основной группы 1, соответственно, $56,0 \pm 6,5$ и $35,0 \pm 8,5$; $36,0 \pm 6,6$ и $21,0 \pm 2,8$; для основной группы 2, соответственно, $32,0 \pm 6,4$ и $27,0 \pm 2,4$; $90,0 \pm 1,6$ и $32,0 \pm 5,7$, $p < 0,05$). Наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмы наджелудочковой тахикардии в основной группе 1 были значимо уменьшены ($32,0 \pm 6,4$ и $10,0 \pm 7,4$; $20,0 \pm 5,5$ и $5,0 \pm 3,1$, $p < 0,05$). Пароксизмы желудочковой тахикардии были купированы, $p < 0,05$. В основной группе 2 частота выявления наджелудочковой экстрасистолии была уменьшена на уровне тенденции, $p > 0,05$. Пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии были купированы, $p < 0,05$. В обеих группах уменьшение частоты регистрации Са и АВ нарушений имело статистически не значимые отличия.

Статистически значимый положительный результат применения милдроната (мильдония) был получен при анализе диастолической функции левого желудочка методом ЭхоКГ. Достоверной положительной динамики по разме-

рам полостей сердца, фракции выброса, массе миокарда и толщине стенок получено не было. Имелись достоверные различия в обеих основных группах по показателям IVRT. Tdec, Септ e', латер e', Ee' (соответственно, для группы 1 - $82,0 \pm 3,4$ и $75,0 \pm 3,0$; $210,0 \pm 11,8$ и $165,0 \pm 5,5$; $8,0 \pm 1,1$ и $10 \pm 4,4$; $8,3 \pm 0,9$ и $12 \pm 2,1$; $8,0 \pm 0,8$, $15 \pm 0,7$, $p < 0,05$; для группы 2 - $105,0 \pm 8,3$ и $88,0 \pm 2,2$; $292,0 \pm 12,5$ и $221,0 \pm 12,0$; $8,0 \pm 1,2$ и $11 \pm 1,1$; $8,3 \pm 1,2$ и $12 \pm 0,8$; $8,0 \pm 0,6$ и $8,0 \pm 0,6$, $p < 0,05$) (приложение 11 и 12).

На фоне внутривенного применения милдроната получено значимое улучшение захвата РФП в зоне умеренных нарушений накопления (приложение 13). Соответственно, статистически значимо увеличилось число секторов с нормальным захватом РФП. Такие данные актуальны для основной группы 1 и для основной группы 2. В исследование вошли 31 человек основной группы 1 и 21 человек основной группы 2, согласно выполненным исследованиям. Статистически значимых изменений в зонах с выраженным и крайне выраженными нарушениями накопления выявлено не было. В зоне с умеренно выраженным нарушением захвата препарата отмечалось достоверное уменьшение числа секторов с $4,7 \pm 4,3$ до $1,2 \pm 0,4$, $p < 0,05$ в основной группе 1; уменьшение числа секторов с $4,17 \pm 1,2$ до $3,0 \pm 1,7$, $p < 0,05$ в основной группе 2.

Эффект действия препарата можно связать с усилением образования АТФ, улучшением энергетического баланса кардиомиоцита и достаточным энергетическим обеспечением процессов электролитного транспорта с нормализацией функционирования Na-Ca- и Na-K-обменников, требующих для своей работы энергетических затрат [Pini M., 2005].

Приведем клинический пример применения препарата у пациента, испытывающего хронический Психоэмоциональный стресс.

Пациент М., мужчина, 32 лет, машинист локомотивного движения, стаж работы 12 лет. Проходил плановое ежегодное профилактическое обследование. Ранее считал себя здоровым, жалоб не предъявлял. В течение последних 6 мес. испытывает выраженное психоэмоциональное напряжение на работе.

Появились жалобы на ощущение перебоев в работе сердца. При прохождении планового профилактического осмотра перед работой на ЭКГ зафиксирована желудочковая экстрасистолия, что послужило поводом к госпитализации.

Данные психологического тестирования: ВК 1,5; ЛТ 40; УД 67; РТ 40; ГЭД 280; ЭУ 137. Эти результаты свидетельствуют о повышении возбудимости и тревожности, нарушении эмоциональной устойчивости, снижении готовности к экстренному действию. Такие показатели характеризовали пациента как имеющего выраженное психоэмоциональное переутомление. При объективном осмотре без особенностей, нормального питания, ИМТ 26. Клинические анализы крови и мочи в норме. Отклонений в биохимических показателях плазмы крови не отмечено.

Данные ЭКГ покоя: ЧСС 60 в 1 мин. Вариант нормы (см. приложение 14 а).

ВЭМ: в ответ на нагрузочную пробу на 9-й минуте на мощности 150 Вт развилась частая монотопная мономорфная желудочковая экстрасистолия (см. приложение 14 б).

Данные СМ ЭКГ: ЧСС средняя днем 69, ночью 53 в 1 мин. В течение суток отмечалась частая желудочковая экстрасистолия (2079), единичная парная желудочковая экстрасистолия (см. приложение 15).

Данные ЭхоКГ: полости левых и правых камер сердца не расширены, межжелудочковая перегородка не утолщена, локального нарушения сократительной способности миокарда не выявлено, фракция выброса левого желудочка 66%. Имеют место нарушения диастолической функции левого желудочка с резким возрастанием соотношения V_e/V_a и наиболее значимым увеличением T_{dec} , V_e/V_a 2,7; T_{dec} 244 мс, $IVRT$ 96 мс (см. приложение 16). Выполнена стресс-ЭхоКГ. Зон локального нарушения сократительной способности не получено. Клинических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии коронарной болезни сердца, не выявлено.

Данные ОЭКТ: в состоянии покоя умеренное и выраженное нарушение захвата РФП в области передней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки и верхушки (на рисунке умеренное нарушение обозначено синим

цветом (50–60%) и выраженное — зеленым (40% и менее) (см. приложение 19 «до лечения в покое»). Как видно из рисунка, после выполнения ВЭМ нагрузки отмечается улучшение захвата РФП в области передней стенки и перегородки ($> 60\%$), что обозначено появлением красного цвета (приложение 19 «до лечения после нагрузки»).

У пациента М., ранее здорового, на фоне выраженного психоэмоционального утомления, о чем свидетельствует углубленное психологическое обследование, имеются жалобы на перебои в области сердца. На ЭКГ покоя, СМ ЭКГ, при выполнении ВЭМ-стресс-теста зарегистрирована частая желудочковая экстрасистолия. Данных, свидетельствующих о коронарной патологии, не получено. Выявлена диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка. Зарегистрировано нарушение захвата РФП при выполнении ОЭКТ. Диагностирована СКМП ПЭП. Назначен курс внутривенного введения милдроната по 20 мл 10% раствора в течение 14 дней.

После проведенной терапии получены следующие результаты.

Данные ЭКГ покоя: без динамики.

Данные СМ ЭКГ: средняя ЧСС днем 65, ночью — 54 в 1 мин. Желудочковая экстрасистолия практически купирована (зарегистрировано 18 экстрасистол за сутки) (см. приложение 17).

При ВЭМ-стресс-тесте работоспособность не изменилась, экстрасистолия в ответ на нагрузку не развивается.

Данные ЭхоКГ: снизилась выраженность диастолической дисфункции. Уменьшилось соотношение V_e/V_a до нормы, снизились значения T_{dec} и $IVRT$. V_e/V_a 1,7; T_{dec} 128 мс, $IVRT$ 70 мс (см. приложение 18).

Данные ОЭКТ: улучшился захват РФП в покое в области передней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки и верхушки до 57–60% с уменьшением площади выраженного снижения захвата РФП (на рисунке обозначено красным цветом). Сохранение выраженного нарушения захвата РФП лишь в заднеперегородочной области (см. приложение 19 «в покое после лечения»). Такая динамика расценивается как явное улучшение метаболизма

миокарда на фоне лечения, а также подчеркивает отсутствие коронарных нарушений.

Таким образом, у пациента с исходно измененной ЭКГ с НПР диагностированы изменения в сердце связанные с хроническим психоэмоциональным стрессом, что подтверждается данными кардиоритмографии, СМ ЭКГ, ЭхоКГ, ОЭКТ. Получен положительный эффект при назначении препарата милдронат по улучшению метаболизма миокарда с уменьшением НРС в виде желудочковой экстрасистолии и улучшением диастолической функции миокарда. Такая динамика подтверждается результатами захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при ОЭКТ.

Обсуждение

Несмотря на активное исследование в последнее время применения методов метаболической терапии при различной патологии, некоронарогенные заболевания метаболического генеза рассматриваются в относительно небольшом количестве работ [Ibrahim W. H., Bhagavan H. N., 2000; Ishii N., Senoo-Matsuda N. et al., 2001; Maron Barry J., 2005], в том числе по терапии стрессорных повреждений миокарда при физическом перенапряжении [Лишманов Ю. Б., 1994; Кушаковский М. С., 2000; Paterick T. E., Paterick T. J., 2005; Pelliccia A., Maron B. J., 2005; Biffi A. et al., 2013; Vanhees L. et al., 2012]. Однако в отношении хронического психоэмоционального и физического стресса рекомендаций по рациональной терапии недостаточно.

Применение мильдования у лиц основных групп привело к значимому снижению частоты жалоб на кардиалгии, снизило атерогенные проявления липопротеидного спектра крови, улучшило показатели вегетативной регуляции ритма в отношении снижения центральных влияний и уменьшения влияния симпатического отдела нервной системы, позволило уменьшить или полностью купировать наджелудочковые и желудочковые аритмии, улучшило показатели расслабления миокарда. Такие данные сопровождаются улучше-

ние захвата РФП, косвенно свидетельствующего о характере метаболической активности кардиомиоцитов.

Работоспособность в основной группе 1 и в основной группе 2 не изменилась на фоне приема милдрония в указанных дозах.

Эффект милдроната, как было указано, достигнут благодаря влиянию на функциональное состояние эндотелия коронарных сосудов с усилением синтеза оксида азота, увеличению продукции АТФ и улучшению возможностей активного выведения ионов кальция из кардиомиоцита [Кальвиньш И. Я., 2002]. Его действие ярко подтверждается улучшением захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при выполнении ОЭКТ в динамике.

Нарушения ритма у пациентов основной группы были купированы без применения специфических антиаритмических средств, исключительно с помощью средства с метаболическим эффектом. В данной работе не стояла задача выбора и оценки эффективности терапии. Была предпринята лишь попытка определить возможные пути профилактики и медикаментозной коррекции изменений сердца под воздействием хронического стресса. Вероятно, будет целесообразно использовать сочетание примененного препарата с селективными бета блокаторами. В частности, в связи с тем, что милдроний мало влиял на частоту сердечных сокращений.

Для формирования общего подхода и стандартов лечения метаболических нарушений в миокарде и их отдаленных последствий под воздействием психоэмоционального стресса требуются пролонгированные многоцентровые исследования с группами препаратов, влияющих на различные звенья этого процесса. Это может быть предметом дальнейшего изучения данной проблемы.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ В СОСТОЯНИИ
СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ И
ФИЗИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Обобщение данных, полученных при обследовании пациентов основной группы 1 и основной группы 2, позволяет полагать, что они характеризуют стрессорное повреждение сердца. В работе использовано значительное число диагностических методов, изучено большое количество параметров. В связи с этим возникла необходимость выделения наиболее значимых из них, а также создания алгоритма диагностики изменений сердца, вызванных воздействием стресса. Особое значение имеет универсальный подход к оценке изменений в сердце под воздействием стресса. Это определяется несколькими причинами. Как правило, стрессорное воздействие имеет смешанный характер, физический и психоэмоциональный. Результаты исследований в настоящей работе, в целом, свидетельствуют о близких изменениях в характеристиках сердца под воздействием хронического физического и психоэмоционального стресса. Это согласуется с литературными данными, как в области фундаментальных физиологических исследований, так и клинических наблюдений [161, 438, 465, 474, 476, 482, 484, 485]. В связи с этим нами выполнена интегральная оценка значимости методик в оценке результатов воздействия хронического и психоэмоционального стресса на сердце у лиц со сниженной работоспособностью. Такая работа выполнена на пациентах основной группы 1 и 2.

Анализ результатов работы из всей совокупности проведенных исследований в обеих основных группах в обеих контрольных группах позволил выявить главные показатели, из которых были выделены группообразующие факторы, определяющие риск развития стрессорного изменения сердца.

В процессе математической обработки некоторые параметры были представлены в малом числе случаев, что позволяло использовать их для формирования групп с наличием признаков изменения и с их отсутствием, но

не допускало включения в прогностический алгоритм. По этой причине в комплексе прогностических параметров представлены лишь факторы, изученные у значительного числа пациентов.

На основании проведенного комплексного анализа всех имеющихся сведений о пациентах основной группы с применением программной системы Statistica for Windows были выявлены принципиально важные, группообразующие показатели. Ими являлись: индекс напряжения, данные ЭКГ в состоянии покоя с выявлением нарушений процессов реполяризации; суточного мониторирования с регистрацией предсердной экстрасистолии; развитие нарушений процессов реполяризации и нарушений ритма сердца в виде предсердной и желудочковой экстрасистолии во время ВЭМ-стресс-теста (соответственно $p < 0,01$; 0,001; 0,01; 0,01; 0,05).

С учетом группообразующих факторов из всего массива полученных данных выявлены значимые для диагностики показатели и их пороговые значения. В таблице 49 представлена диагностическая точность (эффективность) этих параметров при использовании каждого из них в отдельности.

Таблица 49 - Диагностическая точность основных параметров проведенного обследования

Параметр	Диагностическая точность, %
Tdec, мс	50,0
Наличие малых соединительнотканых аномалий сердца	44,1
Число секторов с захватом РФП более 70%	74,2
Число секторов с захватом РФП 60–55%	72,7
НПР на ЭКГ в покое	55,6

Не вошедшие в сформированный диагностический комплекс факторы имеют более слабые, чем указанные в таблице, параметры, характеризующие диагностическую точность. Как видно из таблицы 42, максимальная диагностическая точность касалась захвата РФП при выполнении ОЭКТ (74,2 и 72,7%). Таким образом, качественной диагностики ни один из параметров не

дал. Следовательно, по отдельным показателям проведенного обследования и регрессионным уравнениям на основе корреляций качественный алгоритм получить не удалось. В связи с этим, для разработки удобного и надежного алгоритма оценки риска развития изменений сердца, вызванных воздействием хронического стресса, использовалась совокупность значимых показателей.

В таблице 50 представлен алгоритм оценки риска развития изменений в сердце под воздействием хронического физического и психоэмоционального стресса. Как видно из таблицы, максимальный суммарный балл может быть равен 8.

Таблица 50 - Алгоритм оценки риска стрессорных изменений сердца

Параметр	Значение	Оценочный балл	Фактический балл
Тдес, мс	≤192	0	
	>192	1	
Наличие малых соединительно-тканых аномалий сердца	Нет	0	
	Есть	1	
Число секторов с захватом РФП более 70%	>15	0	
	11–15	1	
	<11	2	
Число секторов с захватом РФП 60–55%	Нет	0	
	< 5	1	
	> 5	2	
НПР на ЭКГ в покое	Нет	0	
	Есть	2	
Суммарный балл 0–8			

Пороговые значения для параметров получены методом построения классификационных деревьев. Весовые коэффициенты оценочного балла развития изменений сердца, вызванных воздействием стресса, определены на основе соответствия уровней факторов установленной вероятности развития заболевания для соответствующих интервалов использованных параметров.

Получено достоверное ($p < 0,001$) различие для количества баллов риска тех пациентов, у которых были измерены все показатели, включенные в алгоритм (рис. 10).

Как видно из рисунка, средние значения суммарного балла риска развития изменений сердца, вызванных воздействием хронического стресса, у пациентов с наличием группообразующих факторов на высоком уровне значимости отличались от таковых у пациентов без группообразующих факторов (соответственно $4,2 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,2$, $p < 0,001$).

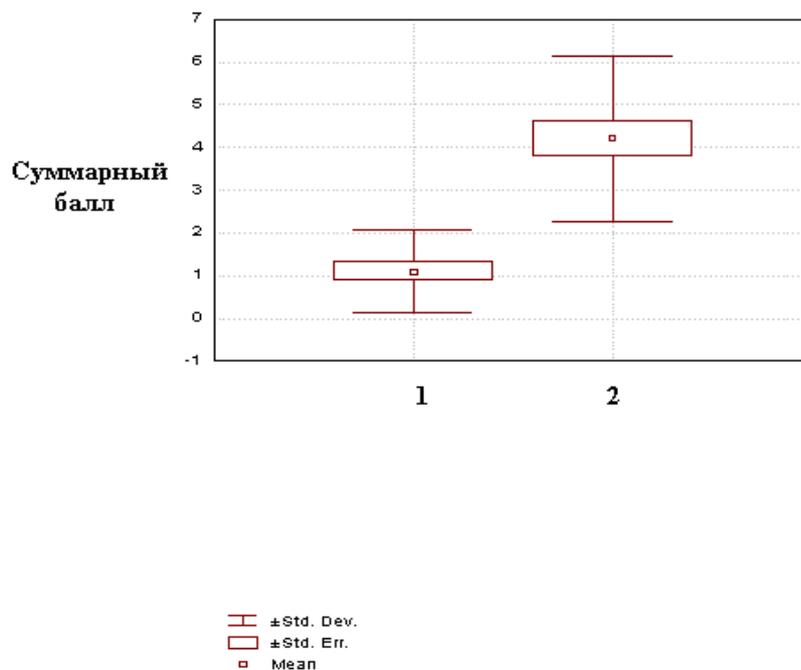


Рисунок 10 - Различие значений суммарного балла риска развития изменений сердца у пациентов с наличием и отсутствием совокупности группообразующих факторов

Примечание

1 — отсутствуют группообразующие факторы;

2 — имеются группообразующие факторы

По методу построения классификационных деревьев таким же способом, как и для отдельных параметров, получено пороговое значение суммар-

ного балла для прогнозирования риска развития изменений сердца. На рисунке 11 представлена графическая интерпретация этого результата, полученная с помощью системы Statistica.

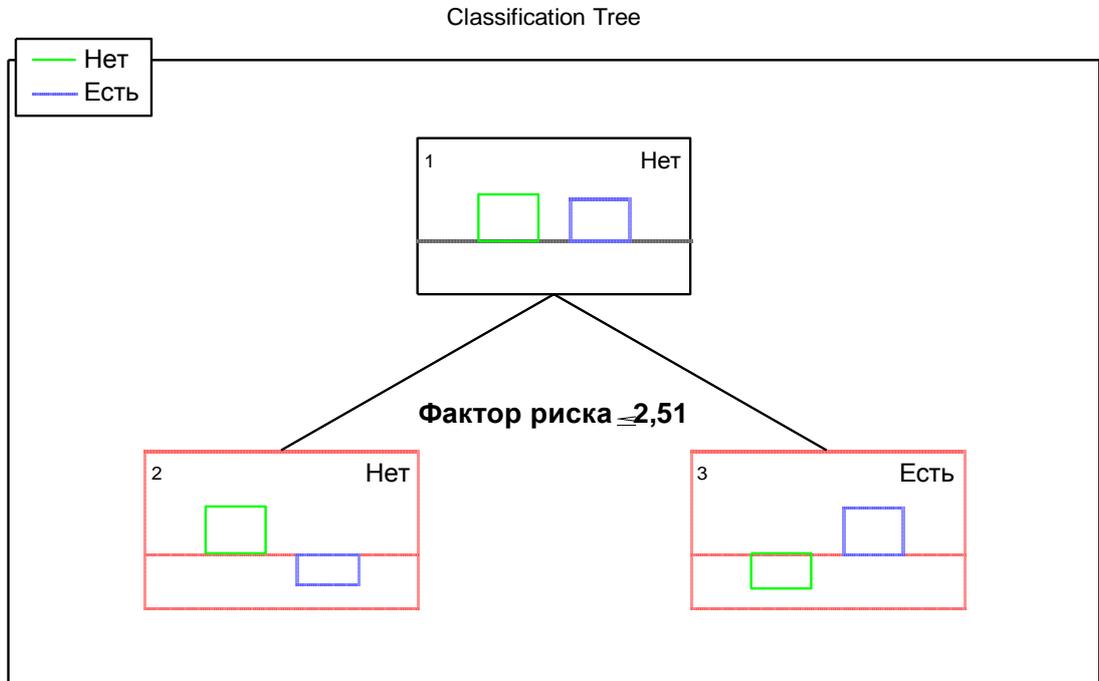


Рисунок 11 - Выявление порогового критерия итогового фактора риска развития изменений сердца, вызванных воздействием хронического физического и психоэмоционального стресса

Примечание

- 1 - «нет» — отсутствуют группобразующие факторы
 2 - «есть» — имеются группобразующие факторы

Рассчитано пороговое значение для формулирования решающего правила в отношении разработанной диагностической балльной оценки риска развития изменений сердца, вызванных стрессорным воздействием. При составлении алгоритма использованы лица контрольных 1 и 2 и основных 1 и 2 групп. Пациентам с отсутствием группобразующих факторов изменений сердца, вызванных воздействием хронического физического и психоэмоционального стресса (177 человек, 48% случаев) соответствовало значение «нет» категориальной результирующей переменной (на рисунке зеленый цвет во всех блоках). Лицам с наличием группобразующих факторов (194 человека,

52% случаев) соответствовало значение «есть» категориальной результирующей переменной (синий цвет во всех блоках).

Предикторской (используемой для прогноза) переменной в рассматриваемом случае построения классификационных деревьев был суммарный балл риска развития изменений сердца, вызванных воздействием стресса, вычисленный по описанным выше правилам. В стартовом блоке рисунка (верхний блок № 1) пропорционально количеству случаев (зеленым и синим столбиками) отражены две группы пациентов с изменениями сердца, вызванными воздействием стресса и без них. Расходящиеся от нижней границы прямоугольного блока линии («корни») показывают, что выявленное методом построения классификационных деревьев правило для предикторской переменной разделяет все имеющиеся данные на две группы (нижние блоки № 2 и № 3). Слева находится блок, в котором преобладают случаи с минимальным значением суммарного балла риска развития изменений сердца, вызванных воздействием стресса. Справа находится блок, в котором преобладают случаи с максимальным значением суммарного балла риска развития изменений сердца, вызванных стрессорным воздействием.

Получено решающее правило: фактор риска диагноза $\leq 2,51$. Если фактор риска $\leq 2,51$, то статистически достоверным будет прогноз отсутствия изменений сердца, вызванных воздействием хронического стресса. Если фактор риска $> 2,51$, то статистически достоверным будет прогноз наличия изменений сердца, вызванных воздействием хронического стресса. Полученное значение 2,51 округлено до 3 баллов. Итоговая формулировка решающего правила: если фактическое суммарное значение составляет 3 балла или более, то велика вероятность изменений сердца, вызванных воздействием хронического физического и/или психоэмоционального стресса. В работе используется более привычное понятие стресс в значении дистресс согласно позиции Г. Селье [200].

С использованием пороговых значений, а также традиционной методики [Власов В. В., 2001], получены результаты определения специфичности и

достоверности предлагаемой к клиническому использованию шкалы прогноза развития изменений сердца. Чувствительность алгоритма 84,2%, специфичность 90,0%. Степень положительного прогноза составляет 88,8%, а отрицательного — 85,7%, диагностическая точность 87,2% (рис. 12).

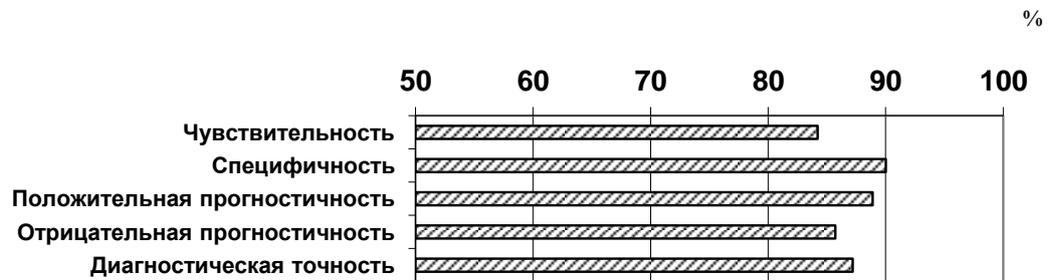


Рисунок 12 - Характеристики алгоритма

Обсуждение

На основании полученных результатов углубленного обследования разработан алгоритм диагностики изменений сердца, вызванных воздействием хронического физического и/или психоэмоционального стресса. Он применим при условии наличия психоэмоционального и/или физического перенапряжения и исключения иной кардиальной патологии. В основе алгоритма лежат групппообразующие показатели, которыми являлись: индекс напряжения, данные ЭКГ в состоянии покоя с выявлением нарушений процессов реполяризации; суточного мониторингования с регистрацией предсердной экстрасистолии; развитие нарушений процессов реполяризации и нарушений ритма сердца в виде предсердной и желудочковой экстрасистолии во время ВЭМ-стресс-теста, и предикторская переменная, определенная на основании выявления диастолической дисфункции по ЭхоКГ-показателю Tdec (мс), малых соединительнотканых дисплазий сердца, регистрация на ОЭКГ секторов со сниженным захватом РФП, наличие НПР на ЭКГ в покое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профессиональному психоэмоциональному стрессорному воздействию регулярно подвергается значительное количество людей. Это проблема актуальная и для различных видов спорта.

Для обеспечения эффективного и безопасного труда возникает необходимость профессионального отбора с решением ряда вопросов: кто может работать; кто подвержен риску развития физического или психоэмоционального перенапряжения; кто может, а кто не может продолжать свою трудовую деятельность и кому требуется наблюдение и лечение? Решение этих вопросов крайне важно по причине высокого риска заболевания как самого работника, вплоть до его гибели, так и лиц, зависящих от результата его трудовой деятельности. На сегодняшний день достаточно подробно изучены последствия воздействия на сердечно-сосудистую систему человека острого стресса. Наименее изученными остаются изменения сердечно-сосудистой системы под воздействием хронического психоэмоционального и хронического физического стресса. Спектр профессий и занятий, вызывающих хроническое психоэмоциональное напряжение, очень широк: это транспортно-водительская группа, летчики, диспетчеры, работники милиции, министерства чрезвычайных ситуаций, спортсмены.

Важно отметить, что, с одной стороны, на ранних стадиях под воздействием стрессорных агентов нарушения в сердечно-сосудистой системе могут протекать бессимптомно, а с другой — такие люди не предъявляют активных жалоб, считают себя практически здоровыми, а также склонны к дизаггравации, чтобы не потерять работу или занятие делом всей жизни.

В рамках настоящей работы обследованы пациенты, испытывающие преимущественно физический и преимущественно психоэмоциональный стресс, соответственно 223 спортсменов и 3700 машинистов железнодорожного транспорта. Средний возраст обследуемых составил $30,0 \pm 7,3$ года, для спортсменов, и $32,5 \pm 9,5$ года, для машинистов. Средняя продолжительность

работы составила $9 \pm 5,3$ года, и тренировок – $4,0 \pm 0,4$ года. Все пациенты ранее признаны практически здоровыми по результатам предшествующих обязательных углубленных медицинских осмотров и были допущены, соответственно, к соревнованиям и к работе.

Все обследованные машинисты испытывали хронический психоэмоциональный стресс [Вильк М. Ф., Цфасман А. З., 2002] и составили соответствующую группу. Стрессорное воздействие испытывали все обследованные лица. Однако, в случае развития патологических изменений, имел место дистресс синдром, согласно позиции Г. Селье [149]. В работе, с учетом удобства восприятия, использовался термин стресс в значении дистресс синдрома.

Лица с преимущественно хроническим психоэмоциональным перенапряжением характеризовались сохраненной работоспособностью, отсутствием активно предъявляемых жалоб. Однако, эта группа оказалась неоднородна, состояла из двух – с более низкой $7,1 \pm 0,5$ МЕТ и более высокой $8,9 \pm 0,3$ видов работоспособности, $p < 0,05$. Условным обозначением в делении на группы были приняты термины «низкой» и «высокой» работоспособности.

У пациентов с высокой работоспособностью (2717 человек) на основании углубленного клинико-инструментального обследования, какая либо известная патология выявлена не была. Отсутствовали и изменения в клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании ССС. Эти пациенты расценены как практически здоровые.

У лиц с низкой работоспособностью (983 человека) были выявлены те или иные отклонения от нормы на ЭКГ покоя, и/или ВЭМ-стресс-теста, и/или суточном мониторинге по Холтеру (с учетом сочетаний): нарушения ритма, внутрисердечного проведения и нарушения процессов реполяризации. Из них в 40%, у 397 пациентов зарегистрированы клинически малозначимые ЭКГ изменения: синдром ранней реполяризации, единичные эпизоды СА-блокады II степени 1-го типа, предсердной и желудочковой экстрасистолии, а также картина неполной блокады правой ножки пучка Гиса. В результате углубленного обследования такие ЭКГ-изменения были признаны вариантом

нормы, а пациенты — практически здоровыми. Эти лица составили 10,7% от всех обследованных.

У 587 пациентов (15,9% из 3700 человек) были зарегистрированы клинически значимые ЭКГ-нарушения и выявлены различные заболевания ССС. Основными ЭКГ-нарушениями, по результатам совокупного анализа данных покоя, стресс-нагрузки и СМ, явились наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия СА и АВ – блокады 2 степени и более, а так же пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии. Такие цифры соответствуют данным литературы, свидетельствующим о высокой частоте внезапной смерти среди машинистов железных дорог, испытывающих регулярный психоэмоциональный стресс [Вильк М. Ф., Цфасман А. З., 2002].

Из 587 пациентов с ЭКГ-изменениями у 484 (82,5%) диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы, верифицированные по МКБ-10, среди которых ведущее место занимала эссенциальная артериальная гипертензия (59%).

У 103 пациентов с низкой работоспособностью (17,5% случаев) выявленные нарушения ритма и проводимости и нарушения реполяризации не могли быть объяснены какими-либо известными нозологическими формами кардиальной патологии кроме хронического психоэмоционального перенапряжения.

Основными ЭКГ-отклонениями у этих пациентов были желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, нарушения процессов реполяризации и пароксизмы наджелудочковой тахикардии. Такие нарушения имели тенденцию к росту за период наблюдения более чем в 2 раза, что свидетельствовало об возрастающей актуальности проблемы.

В группе лиц испытывающих преимущественно хронический физический стресс [55] обследовано 223 человека. Эти пациенты имели по результатам ВЭМ нагрузочного теста различную работоспособность. В 111 случаях она была равна $12 \pm 0,5$ МЕТ, в 112 - $9,0 \pm 3$ МЕТ, различия на уровне $p < 0,05$. Особенностью этой группы явилось то, что изменения на ЭКГ па-

тологического характера отмечались лишь в группе лиц с низкой работоспособностью. Изменения, которые могут быть объяснены занятием спортом и особенностями сердца спортсмена, отмечались у всех пациентов со сниженной работоспособностью и, практически у 1/3 пациентов с высокой работоспособностью, согласно Сиетлским критериям 2013 года [Jonatan A. Drezner et al., 2013]. В ответ на пробу с физической нагрузкой и этих лиц в ряде случаев происходило купирование нарушений, в ряде развитие. Чаше купировались желудочковая экстрасистолия, нарушения процессов реполяризации (НПР) и желудочковая экстрасистолия (в случаях 67%, 59%, 100%, соответственно). СА- и АВ-блокады в ответ на нагрузку были купированы у всех пациентов, что свидетельствовало о функциональном характере изменений на ЭКГ (100%) по отношению к регистрируемым исходно в покое. Купированные в ответ на нагрузочную пробу аритмии сердца расценивались как брадиказисы. Развитие изменений на ЭКГ в ответ на нагрузочную пробу (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия и НПР неишемического характера, 14%, 16,5%, 16,5%, соответственно, по отношению к ЭКГ покоя) расценивалось как патологическое.

У пациентов с низкой работоспособностью отмечались одновременно изменения на ЭКГ характерные для 1 и 2 групп спортивной ЭКГ, согласно Сиетлским критериям [Drezner J.A., Ackerman M. J., Anderson J. et al., 20013]. В связи с этим можно полагать, что при выявлении любых отклонений на ЭКГ целесообразно проведение углубленного обследования для исключения возможной патологии ССС, Среди пациентов с низкой работоспособностью в 8,7% были выявлены генетически детерминированные заболевания сердца в виде пролапса митрального клапана 3 степени, дефекта овального окна и гипертрофической кардиомиопатии. Такие заболевания, согласно Национальным рекомендация по допуску спортсменов с отклонениями в сердечно-сосудистой системе (ССС) к тренировочно-соревновательному процессу (2011г.), имеют четкие ограничения по воз-

возможности заниматься определенными видами спорта и участвовать в соревнованиях.

При выполнении биохимических и клинических лабораторных исследований у пациентов с хроническим физическим стрессом отклонений от нормы выявлено не было. Так же при клинических и инструментальных исследованиях иных отклонений, кроме сердечно-сосудистой системы, диагностировано не было. Это можно объяснить достаточно высоким профессиональным уровнем обследуемых и наличием медицинского контроля. Тяжелых травм пациенты в период наблюдения так же не имели.

Среди лиц с низкой работоспособностью 91 пациент, испытывающий хронический физический стресс, был с изменениями на ЭКГ 2 типа. Однако иных известных заболеваний ССС у них диагностировано не было.

Все сказанное послужило основанием для дальнейшего углубленного обследования лиц с низкой работоспособностью испытывающих хроническое стрессорное воздействие психоэмоционального и физического характера. Ими явились 103 человека с неverified заболеванием ССС, проявляющимся изменениями сердца, вызванными ХПЭС, составивших основную группу 1, и 91 человек с неverified заболеванием ССС, проявляющимся изменениями сердца, вызванными хроническим физическим стрессом (ХФС), составивших основную группу 2. Средний возраст пациентов основной группы 1 составил $32,5 \pm 1,6$ года, стаж работы в профессии соответствовал средним значениям во всем массиве обследованных ($9 \pm 5,0$ лет, $p > 0,05$). Основная группа 2 была сформирована из профессиональных спортсменов циклических видов спорта (средний возраст $30 \pm 7,3$ года, спортивный стаж 12 ± 5 лет, различие с основной группой 1 $p > 0,05$).

У них изучены данные клинических, биохимических и инструментальных исследований. В качестве контрольной группы 1 были обследованы 106 человек из числа практически здоровых лиц с хроническим психоэмоциональным стрессом (ХПЭС). Средний возраст в контрольной группе 1 составил 32 ± 1 год (различие с основной группой $p > 0,05$), стаж в профес-

сии машиниста железной дороги — $8,7 \pm 5,7$ года (различие с основной группой 1 $p > 0,05$). В качестве контрольной группы 2 были обследованы 71 человек из числа практически здоровых лиц с хроническим физическим стрессом (ХФС). Средний возраст в контрольной группе 2 составил 31 ± 1 год (различие с основной группой $p > 0,05$), спортивный стаж — $12,5 \pm 5,8$ года (различие с основной группой 2 $p > 0,05$).

В контрольных группах пациенты не имели жалоб и каких-либо отклонений от нормы при лабораторных и инструментальных исследованиях, в том числе и на ЭКГ.

Согласно полученным данным, люди, испытывающие профессиональные психоэмоциональные перегрузки, в 85% случаев предъявляют жалобы. Это противоречит мнению А. З. Цфасман [244] об отсутствии каких-либо жалоб.

В основной группе 1 жалобы предъявлялись в 85% случаев. Ни представляли из себя быструю утомляемость, снижение скорости реакции и внимания. Полученные нами данные о выявлении сочетаний жалоб у $78,0 \pm 1,9\%$ обследуемых основной группы 1 согласуются с результатами аналогичных исследований [Т. Б. Дмитриева и соавт., 2009]. Жалобы в основной группе 2 соответствуют физическому утомлению. Наиболее часто среди них выявлялись физическая утомляемость ($79,0 \pm 3,2\%$), перебои в работе сердца ($54,0 \pm 5,2$) и снижение скорости реакции ($6,0 \pm 4,6\%$).

В основной группе 1 были выявлены изменения как личностных, так и профессиональных психологических характеристик, указывающие на повышение непродуктивной нервно-психической напряженности, тревожности, преобладание негативных и астенических переживаний, снижение активности. Кроме того, обследуемых данной группы отличали большая восприимчивость к внешним раздражителям, возбудимость, неуравновешенность, наличие негативных переживаний, что также свидетельствует об их эмоциональной лабильности. Об этом свидетельствовали значимое отличие суммарного отклонения и вегетативного коэффициента от контроля на уровне

$p < 0,01$ и $p < 0,001$, наличие статистически значимого отклонения, в сравнении с контролем по уровню ситуационной, личностной тревожности и депрессивности ($32,3 \pm 7,5$ и $22,9 \pm 5,7$; $42,2 \pm 7,8$ и $33,2 \pm 5,5$; $33,2 \pm 5,8$ и $29,1 \pm 4,6$, соответственно, в баллах, $p < 0,01$).

Повышенное напряжение адаптационных возможностей отмечается в основной группе 2. О чем свидетельствуют результаты пробы Люшера. Так ВК был равен $23,4 \pm 3,8$ баллов, а суммарное отклонение (СО) $-1,34 \pm 0,04$ баллов, что значимо отличалось от контроля ($p < 0,01$ и $0,001$). Данных за депрессию и тревожность в основной группе 2 получено не было. Для контроля и основной группы различия на уровне $p > 0,05$. Вероятно, психоэмоциональный фактор не играет ведущей роли в формировании патологии сердца у этих пациентов.

Выполнение профессиональных психологических тестов свидетельствует о повышенной эмоциональной напряженности пациентов основной группы 1 и снижении их стрессоустойчивости. Готовность к экстренному действию и эмоциональная лабильность были соответственно равны $141,5 \pm 39,4$ и $30,1 \pm 16,1$ сек., что отличалось на уровне значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$ от контроля.

Такие результаты свидетельствуют о несостоятельности личностных ресурсов психологической защиты. По литературным данным [Ю. М. Губачев, 2000], это может приводить к хронизированным психосоциальным последствиям.

Полученные данные свидетельствовали о наличии у пациентов состояния хронического стресса для обеих основных групп. Для основной группы 2 результаты психологического обследования подтверждали наличие психологической дизадаптации и роли в этом психоэмоционального перенапряжения.

Анализ результатов исследования волнового спектра сердечного ритма в группах обследования позволяет прийти к заключению об отсутствии грубых нарушений в регуляции сердечного ритма у пациентов основной группы 1 и 2. При этом получены достоверные данные о наличии наруше-

ния адаптации в сравнении с результатами контрольной группы 1 и 2. Это достигнуто для основной группы 1 по показателям ЧСС в дневные и ночные часы ($p < 0,01$), а так же преобладанием значений медленные волны 2 порядка (МВ2, мс), дифференциальный индекс (ДИ, ед.) и индекс напряжения (ИН, ед.) над показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Для основной группы 2 имелись значимые различия с контролем по превышению ЧСС в дневное время и значимому снижению ЧСС в ночное время ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Что, вероятно, может расцениваться как особенность регуляции функции синусового узла у лиц с преимущественным физическим стрессом. Аналогично основной группе 1, в основной группе 2 получено преобладание мощности МВ2, значений ДИ и ИН над данными контроля ($p < 0,05$). Так же у этих пациентов отмечалось значимое снижение мощности быстрых волн (БВ, мс) в основной группе 2 в сравнении с контролем 2 ($p < 0,05$).

Такие данные свидетельствуют о централизации и преобладании симпатического отдела ВНС в регуляции деятельности сердца в обеих основных группах [Баевский Р. М. и др., 1997, 1998] и, соответственно, о более высоком риске развития осложнений, в том числе аритмий сердца. Это согласуется с мнением Т. Б. Дмитриевой и соавт. (2009), указывающих на причинно-следственную связь развития повышенной реактивной и личностной тревожности у лиц с гиперсимпатикотонией и депрессивности у лиц с парасимпатикотонией. Для этих пациентов был характерен низкочастотный волнового спектра кардиограммы. Кроме того, автор отмечал выраженную соматизацию таких процессов и развитие более чем в 80% случаев изменений в состоянии сердечно-сосудистой системы.

В целом результаты кардиоритмографического исследования свидетельствовали о нарушении адаптации и наличии состояния дистресса у пациентов основной группы 1 и основной группы 2.

Анализ средних значений позволяет констатировать значимое увеличение, по сравнению с известными международными нормами [Гуревич В. С.,

2002], коэффициента атерогенности в основной группе 1 ($3,7 \pm 2,5$, $p < 0,05$). Данный факт, а также значимый сдвиг в атерогенную сторону показателей триглицеридов (Тг, моль/л) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП, моль/л), по сравнению с показателями в контроле, позволяют сделать предположение о связи развития стрессорного повреждения сердца и дислиппротеидемии у лиц имеющих хронический психоэмоциональный стресс и сниженную работоспособность ($4,4 \pm 3,8$ и $0,8 \pm 0,5$, $p < 0,05$, соответственно).

В целом, аналогичная ситуация регистрировалась в основной группе 2 с отличием в виде повышения уровня общего холестерина (ОХ), но при отсутствии превышения уровня триглицеридов, в сравнении с контролем. Такая картина, по данным литературы, характерна для имеющих хронический физический стресс [54] (общий холестерин $6,6 \pm 0,7$, моль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности $0,8 \pm 0,4$, моль/л, КА $3,5 \pm 1,5$, ед., отличие от контроля на уровне $p < 0,05$).

По имеющимся литературным данным возможно как возникновение дислиппротеидемии под воздействием стресса [Гуревич В. С., 2002], так и формирование стрессорного повреждения миокарда на фоне исходного наличия атерогенного состава плазмы крови. Последнее положение соответствует позиции Е. А. Гавриловой (2001), описавшей развитие «патологического спортивного сердца» у профессиональных спортсменов с наследственно детерминированной дислиппротеидемией. Возможность развития «проаритмогенных» изменений в обмене липопротеидов у лиц на фоне хронического физического стрессорного воздействия убедительно показана в работе Н. Т. Арно Джеймса (2007). Автор отметил повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХЛПОНП) при выполнении интенсивной физической нагрузки. Можно предполагать, что дислиппротеидемия является одним из механизмов развития изменений в сердце, вызванных воздействием ХПЭС, у пациентов основной группы. Этот тезис подтвержда-

ется публикациями Е. С. Вороненко [48, 49, 50], указывающей на возможность развития кардиомиопатии у пациентов с повышенным уровнем общего холестерина в крови при наличии и при отсутствии генетической детерминированности дислиппротеидемии.

Полученные данные в целом согласуются с результатами исследований упомянутых авторов, что побуждает к поиску взаимосвязей этих показателей и других результатов исследований в основной группе. Известно, что нарушение обмена липопротеидов приводит непосредственно к развитию мембранопатии кардиомиоцитов с изменением свойств текучести клеточных мембран [Липовецкий Б. М., 1993]. Кроме того, развивается эндотелиальная дисфункция, нарушается гемостаз вследствие повышения вязкости крови, изменяются транспортные свойства мембран эритроцитов, что ведет к нарушению обмена кислорода [Гаврилова Е. А., 2001]. Такие изменения приводят к гипоксии тканей и в целом способствуют развитию метаболических нарушений в кардиомиоцитах.

Остается открытым вопрос, можно ли рассматривать дислиппротеидемию у лиц молодого возраста, испытывающих регулярный психоэмоциональный и или физический стресс и имеющих на ЭКГ клинически значимые нарушения ритма и НПР «неишемического» характера, как результат стрессорных повреждений сердца, или эти изменения следует трактовать как раннее доклиническое проявление ИБС.

Всему массиву пациентов были выполнены электрокардиографические исследования. Наиболее часто регистрируемыми нарушениями на ЭКГ покоя основной группы 1 и основной группы 2 были нарушения ритма сердца: наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. Жизнеопасных ЭКГ-изменений выявлено не было. Аритмии (в том числе в сочетании с НПР) выявлены у 29 человек, что составило 88,6% пациентов основной группы 1.

В основной группе 2 наиболее часто на ЭКГ покоя выявлялись НПР ($70,0 \pm 2,1\%$). Второе и третье места в основной группе 2 занимали наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия ($33,0 \pm 4,3\%$, $32,5 \pm 0,1\%$). Паро-

ксизмы наджелудочковой тахикардии в основной группе были представлены предсердной тахикардией ($2,0 \pm 0,1\%$). Желудочковая экстрасистолия в основной группе 1 и в основной группе 2 носила характер монотопной, мономорфной, единичной, частой (более 10 в 1 мин).

У пациентов контрольной группы 1 и контрольной группы 2 каких либо ЭКГ-изменений зарегистрировано не было (это условие было одним из критериев отбора в контрольную группу).

Нарушения образования и проведения в СА-узле на ЭКГ в покое в основной группе 2 проявлялось выраженной брадикардией менее 35 ударов в минуту. Наиболее часто на ЭКГ покоя выявлялись НПР. Второе и третье места в основной группе 2 занимали желудочковая, наджелудочковая экстрасистолия. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии в основной группе 2 были представлены предсердной тахикардией. Желудочковая экстрасистолия в основной группе 2 (аналогично данным в основной группе 1) носила характер монотопной, мономорфной, единичной, частой (более 10 в 1 мин).

В основной группе 2 сочетания нарушений ритма и проведения в сердце с НПР отмечались в 65% случаев. Аритмии (в том числе в сочетании с НПР) выявлены в 89% случаев.

Нарушений внутрижелудочкового проведения, увеличения или уменьшения продолжительности интервала QRST у лиц обеих основных групп выявлено не было.

В результате выполнения ВЭМ-стресс-теста данных, свидетельствующих о наличии ИБС, у пациентов основной группы 1 и 2 получено не было. Пациенты обеих основных групп относились к контингенту с низкой работоспособностью по отношению к группе контроля (1 и 2, соответственно). Важным моментом является отсутствие признаков клинически значимой сердечной недостаточности. Работоспособность и переносимость физических нагрузок оценивались путем расчета максимального потребления кислорода (МПК) на последней ступени нагрузки в метаболических единицах (МЕТ) [Astrand P. O., 1976]. В основной группе 1 она составила $7,94 \pm 0,3$

МЕТ, в контрольной 1 — $8,9 \pm 0,3$ МЕТ, в основной группе 2 - $9,0 \pm 3$ МЕТ, а контрольной 2 - $9,0 \pm 3$ МЕТ. Различия между основными и контрольными группами статистически значимы, в обоих случаях на уровне $p < 0,01$.

В основной группе 1 во время ВЭМ-стресс-теста чаще регистрировались нарушения процессов реполяризации ($28,0 \pm 6,2\%$) и желудочковая экстрасистолия ($9,0 \pm 3,9\%$). В основной группе 1 пароксизмы наджелудочковой тахикардии были представлены предсердной тахикардией ($2,0 \pm 1,9\%$). Наджелудочковая экстрасистолия была предсердной, а желудочковая экстрасистолия была монотопной, мономорфной, более 10 в 1 мин. Нарушения ритма не сопровождалась в основной группе 1, а так же и группе 2 развитием нарушений гемодинамики. Это свидетельствует об отсутствии тяжелого поражения миокарда. В ответ на нагрузку значимой динамики экстрасистолии, нарушений процессов реполяризации в процессе выполнения нагрузки в основной группе 1 не отмечалось. Достоверно снижалось количество нарушений АВ-проведения (соответственно $11 \pm 4,3$ и $0,0$, $p < 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии органического поражения проводящей системы.

В ряде случаев в основной группе 1 развивались нарушения процессов реполяризации и желудочковая экстрасистолия (соответственно 15 и 13% случаев), а купировались нарушения процессов реполяризации и нарушения АВ-проведения (соответственно 15 и 11%).

В основной группе 2 изменения и реакция на пробу с физической нагрузкой были аналогичным изменениям в основной группе 1. На нагрузке наиболее часто выявлялись НПР ($50 \pm 4,8\%$), наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия ($37 \pm 2,3\%$ и $25 \pm 5,8\%$). В сравнении с ЭКГ покоя достоверно изменялось АВ и СА проведение. Отмечалась его полная нормализация, ($8,0 \pm 1,3\%$ и 0% ; $30 \pm 2,3\%$ и 0% , соответственно, $p < 0,05$). Это свидетельствовало об отсутствии органического поражения проводящей системы на фоне стресса.

Развитие изменений на ЭКГ в виде наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии не позволяют в полной мере исключать ИБС в обеих ос-

новных группах. Однако, в отличие от описанных ЭКГ-изменений при «broken heart syndrom» [Walder L., 1991; Bilsen V. et al., 2004; Kakroo M. A. et al., 2014; Isogai T. et al., 2014], при хроническом психоэмоциональном и физическом стрессе не отмечался подъем сегмента ST на ЭКГ ни в покое, ни при физической нагрузке. Кроме того, не получено ассоциации со снижением фракции выброса левого желудочка сердца (см. ниже).

На основании купирования нарушений ритма сердца сделано предположение о развитии в этих случаях метаболических нарушений в миокарде легкой степени (или стадии начальных изменений). Это может объясняться легко мобилизуемыми в ответ на нагрузку процессами энергообразования и электролитного транспорта в кардиомиоцитах. Напротив, сохранение или появление нарушений процессов реполяризации (НПР) и нарушений ритма сердца (НРС) в ответ на нагрузку может быть обусловлено стадией выраженных изменений [Drezner J. A. et al., 2014]. У пациентов основной группы 1 и 2 на уровне тенденции превалировало купирование нарушений ритма и реполяризации на ЭКГ в ответ на нагрузку. В изучаемых в настоящей работе случаях, следовательно, стрессорное повреждение миокарда в большинстве случаев было умеренным.

При суточном мониторинге у пациентов обеих основных групп относительно чаще встречаются желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, а также нарушения процессов реполяризации ($56,0 \pm 6,5\%$, $32,0 \pm 6,4\%$, $36,0 \pm 6,6\%$ и $60,0 \pm 5,5\%$, $37,0 \pm 6,2\%$, $90,0 \pm 1,6\%$, соответственно для групп 1 и 2). Результаты исследования с применением холтеровского мониторинга ЭКГ свидетельствуют, что значимыми являются количество регистрируемых за сутки наджелудочковых и желудочковых экстрасистолий (в среднем соответственно 757 и 831 для основной группы 1 и 750 - 860 для основной группы 2).

В обеих группах отмечаются потенциально опасные нарушения ритма, а именно парная, политопная, полиморфная желудочковая экстрасистолия, пароксизмы наджелудочковых тахиаритмий в виде тахисистолической фор-

мы фибрилляции предсердий ($20,0 \pm 5,5\%$, основная группа 1, $4,0 \pm 0,5\%$ основная группа 2), а так же эпизоды желудочковой тахикардии ($4,0 \pm 2,7\%$ и $4,0 \pm 0,7\%$, основная 1 и 2 группы, соответственно).

Кроме того, в обеих группах отмечались эпизоды нарушений АВ проведения высоких градаций в ночное и дневное время. В среднем частота нарушений АВ проведения высоких градаций и нарушение синоатриального (СА) проведения отмечались в основной группе 1, $25 \pm 3,2$ эпизодов за сутки, а для основной группы 2, $32 \pm 5,8$ эпизодов за сутки. При этом в основной группе 2 такие эпизоды выявлялись значительно чаще ($p < 0,05$). Это соответствует известной точке зрения о более выраженной ваготонии, возможно как проявление истощения активности симпатической регуляции у лиц, испытывающих преимущественно физический стресс [Парценьяк С. А., 2002]. Для пациентов основной группы 2 характерным явилось наличие выраженной синусовой брадикардии менее 35 в минуту ($30,0 \pm 1,7\%$), как нарушения функции синусового узла. Полученные данные суточного мониторирования в основной группе совпадают с известными литературными данными, регистрируемыми при физическом перенапряжении [Гаврилова Е. А., 2007].

Развитие аритмий сердца связывается с нарушением электрогенеза миокарда и формированием мембранопатии кардиомиоцитов [Кушаковский М. С., 2000]. Это согласуется с полученной в работе корреляционной связью НЖЭ и уровня ХЛПВП в основной группе 1 (соответственно $0,80 \pm 0,5$ ммоль/л и $32,0 \pm 6,4\%$, $r = -0,4$, $p < 0,05$). Важную роль в формировании мембранопатии может играть выявление повышения уровня общего холестерина (для основной группы 2) и триглицеридов (для основной группы 1), а так же повышения коэффициента атерогенности в обеих группах.

Роль психоэмоционального перенапряжения в формировании нарушений ритма сердца подтверждалась выявлением в основной группе 1 корреляционной связи желудочковой экстрасистолии с СО (ед.) (соответственно $831,0 \pm 359$ и $18,7 \pm 4,8$ ед., $p < 0,05$, $r = 0,6$). Аналогичная корреляционная связь была получена в основной группе 2 между количеством желудочковых

экстрасистол за сутки и СО (в баллах) по тесту Люшера (соответственно $860,0 \pm 275$ и $23,4 \pm 3,8$, $p < 0,05$, $r = 0,6$), а так же с вегетативным коэффициентом ($860,0 \pm 275$ и $1,34 \pm 0,04$, $p < 0,056$, $r = 0,5$).

С учетом того факта, что обследуемые заняты в профессиях с высоким риском развития катастроф с возможными человеческими жертвами, проведение СМ ЭКГ и углубленного обследования таких пациентов крайне актуально. ЭКГ-методы здесь имеют большое значение для исключения жизнеопасных состояний при стрессорном поражении миокарда.

В основной группе 1 среди изменений на ЭКГ, выявленных хотя бы одним из использованных методов, 6% составили изолированные НПР, а 94% — различные сочетания нарушения ритма и проведения в сердце с НПР. Лишь в 10 % случаев отмечались нарушения ритма сердца и проведения вне сочетаний между собой.

Анологичная ситуация имела место в основной группе 2. Где изолированные аритмии и нарушения проведения были в 10%, Изолированные нарушения реполяризации в 24%, а в 78% сочетание нарушений реполяризации с аритмиями.

Таким образом, основным вариантом клинического течения в обеих группах был аритмический. Эти данные соответствуют результатам других авторов, отмечающих, что основными изменениями на ЭКГ при обследовании лиц со стрессорным воздействием на сердце у лиц молодого возраста были нарушения ритма и проведения [Дмитриева Т. Б. и др., 2009].

Психоэмоциональный и физический стресс провоцируют возникновение различных аритмий сердца и их сочетаний, что может являться причиной внезапной смерти лиц молодого возраста.

При ЭхоКГ-обследовании в основной группе 1 и 2 изменений в миокарде в виде дилатации, диффузной гипокинезии, снижения фракции выброса и развития шарообразного левого желудочка, характерных для кардиомиопатии при остром психоэмоциональном стрессе [Stanescu С., 2006; Kato К. et al.,

2014], при хроническом психоэмоциональном стрессе и при хроническом физическом стрессе не выявлено.

Для пациентов основной группы 1 было получено различие с данными контрольной группы 1 по ряду показателей: увеличению индекса объема левого предсердия (ед.), изоволюметрического времени расслабления левого желудочка (IVRT, мс), времени замедления быстрого кровенаполнения левого желудочка (Tdec, мс), амплитуды движения септальной части митрального кольца (Септ. e' , мм/с), амплитуды движения латеральной части митрального кольца (Латер. e' , мм/с), соотношение скорости быстрого наполнения левого желудочка к амплитуде движения митрального кольца E/e' (ед.) (соответственно, $82,0 \pm 3,4$ и $76,0 \pm 4,0$; $210,0 \pm 11,8$ и $186,0 \pm 6,5$; $8,0 \pm 1,1$ и $10 \pm 1,3$; $8,3 \pm 0,9$ и $11 \pm 1,1$; $8,0 \pm 0,8$ и $9,5 \pm 1,1$, все на уровне $p < 0,05$).

Для пациентов основной группы 2 было получено различие с данными контрольной группы 2, как и для группы 1, по следующим показателям: : увеличению индекса объема левого предсердия (ед.), IVRT (мс), Tdec (мс), Септ. e' (мм/с), Латер. e' (мм/с), E/e' (ед.) (соответственно, $76,0 \pm 4,0$ и $87,0 \pm 3,2$; $186,0 \pm 6,5$ и $231,0 \pm 15,6$; $10 \pm 1,3$ и $10 \pm 1,4$; $11 \pm 1,1$ и $11 \pm 1,2$; $9,5 \pm 1,1$ и $10,1 \pm 1,4$, все на уровне $p < 0,05$).

Согласно Европейским рекомендациям показатели доплеровского кровотока в купе с увеличением левого предсердия свидетельствовали о развитии у пациентов основной группы 1 и основной группы 2 диастолической дисфункции 1 степени (1 градации) [488]. Можно сделать вывод, что для лиц, подвергающихся регулярным воздействиям как психоэмоционального так и физического стресса, характерно развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Лиц с преимущественно физическим стрессом отличало от лиц с психоэмоциональным стрессом достоверное различие в размерах сердца по массе миокарда, индексу левого предсердия, толщине межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, размеру правого желудочка, а так же по показателям диастолической функции левого желудочка. Все значимые

различия имели уровень значимости $<0,05$. Это совпадает с известными литературными данными по различию показателей ЭхоКГ спортсменов и лиц не занимающихся спортом [55, 318, 319, 320]. Необходимо отметить, что аналогичные различия получены и при сопоставлении результатов обеих контрольных групп. Такие данные могут объясняться особенностями стрессорных воздействий, требующих больших мышечных усилий и активизации систем транспорта Ca^{2+} . В случае дистресса такие электролитные сдвиги [Левицкий Д. О., 2002] могут приводить к совокупности патофизиологических механизмов развития заболевания, таких как: дисфункция эндотелия; ПОЛ, ведущее к повреждению билипидного слоя мембран; нарушение функции трансмембранных ионных переносчиков, нарушение образования макроэргов. Эти изменения лежат в основе развития нарушений ритма сердца и могут являться причиной формирования диастолической дисфункции левого желудочка.

Для лиц основной группы 2 значимо более часто характерно выявление добавочных хорд левого желудочка в сравнении с группой 1. Вероятно, такая закономерность связана с тем, что в спорт попадают лица с определенными генетическими особенностями востребованными в такой профессиональной деятельности в виде нарушения соединительной ткани [80, 84].

В основной группе 1 получены на высоком уровне значимости корреляционные связи между показателями реактивной тревожности (РТ, в баллах) и характеристикой диастолической функции левого желудочка по отношению пиков трансмитрального кровотока ($V_e/V_a = 32,3 \pm 7,5$ ед. и $РТ = 0,9 \pm 0,2$ баллов, $p < 0,05$, $r = 0,4$). Такая связь свидетельствует о тесной корреляции диастолической дисфункции с показателями, характеризующими состояние психо-эмоционального стресса.

Полученные на высоком уровне значимости для основной группы 1 и основной группы 2 корреляционные связи между нарушением диастолической функции левого желудочка и кардиоритмографическими параметрами совпадают с данными литературы [Апчел В. Я., Цыган В. Н., 1999; Земцовский Э. В., Гаврилова Е. А., 2002], указывающими на взаимосвязь диастоли-

ческой дисфункции и показателями кардиоритмографии, характеризующими напряжение адаптационных систем и стрессовое состояние организма.

При выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца (ОЭКТ) с ^{99m}Tc -тетрафосмином учитывалась возможность этой методики не только анализировать особенности перфузии миокарда, но и согласно особенностям его фармакокинетики косвенно оценивать степень выраженности метаболических нарушений в миокарде. ^{99m}Tc -тетрафосмин проникает через эндотелий и сосудистую стенку коронарных артерий, затем — через наружную клеточную мембрану кардиомиоцита, транспортируется к митохондриям, проникает через митохондриальную мембрану и принимает участие в митохондриальном синтезе. Таким образом, этот препарат косвенно характеризует метаболические возможности кардиомиоцитов [Лишманов, Ю. Б., 1991].

Выполнение ОЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином позволило выявить статистически значимое нарушение захвата радиофармпрепарата (РФП) миокардом левого желудочка в основной группе 1 и основной группе 2 в сравнении с данными контрольных групп 1 и 2. Главными по площади поражения явились умеренные нарушения захвата в диапазоне 55–69% (основная группа 1 – контрольная группа 1, соответственно, число секторов, $4,7 \pm 4,3$ и $0,4 \pm 0,2$, $p < 0,001$; основная группа 2 – контрольная группа 2, соответственно, число секторов, $4,17 \pm 1,2$ и $2 \pm 0,6$), умеренно выраженные и грубые нарушения, соответственно 55–45% и 30–44% отмечались в небольшом количестве секторов левого желудочка, однако так же имели достоверное отличие от контроля в обеих группах (для основной группы 1 – контроль 1, соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,001$; для основной группы 2 – контроль 2, соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,001$) При сравнении степень выраженности и площадь поражения миокарда левого желудочка по нарушению захвата РФП в обеих основных группах была одинакова, т. е. оба вида стрессорных воздействий вызывали сходные метаболические нарушения.

Важную роль в диагностическом процессе и при прогнозировании степени выраженности метаболических изменений в миокарде играет нагрузочная проба. Улучшение накопления РФП в ответ на нагрузку в обеих основных группах связано с возможностью активизации трансмембранного транспорта и метаболизма в митохондриях под воздействием катехоламинов [Лишманов Ю. Б., 1997]. Улучшение захвата в ответ на стресс с нагрузкой, вероятно, свидетельствует об обратимости трофических нарушений.

У лиц обеих основных групп с потенциально опасными нарушениями ритма сердца, такими как пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии, в ряде секторов выявлены крайне выраженные нарушения захвата РФП (в %). Такими секторами оказались №№ 11, 15, 16, 17, преимущественно характеризующие межжелудочковую перегородку, переднюю и боковую стенки левого желудочка (соответственно на уровне значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$). Кроме того, выявлены различия в степени наиболее распространенных нарушений захвата РФП в зоне 69–55% при частой, более 800 за сутки, желудочковой экстрасистолии ($n = 21$) и при ее отсутствии ($n = 15$) (n секторов, $5,8 \pm 0,8$ и $3,7 \pm 0,4$, $p < 0,05$).

Полученные данные позволяют предполагать, что в миокарде пациентов с потенциально опасными нарушениями ритма имеются более глубокие трофические нарушения. В этих случаях ОЭКТ может являться ярким и наглядным методом ранней диагностики сопутствующих таким аритмиям нарушений метаболизма.

В основной группе 1 в ответ на нагрузку получены достоверное увеличение числа секторов с нормальным захватом ($11,0 \pm 5,3$ и $13,33 \pm 1,07$, $p < 0,001$), уменьшение числа секторов со сниженным захватом ($4,7 \pm 4,3$ и $2,61 \pm 0,78$, $p < 0,001$) и исчезновение зон с грубым нарушением накопления РФП ($p < 0,05$). В основной группе 2 практически аналогично получены достоверное увеличение числа секторов с нормальным захватом ($9,5 \pm 2,0$ и $12,9 \pm 1,3$, $p < 0,001$), уменьшение числа секторов со сниженным захватом ($4,17 \pm 1,2$ и $2,8 \pm 0,36$, $p < 0,001$) и исчезновение зон с грубым нарушением нако-

пления РФП ($1,5 \pm 1,3$ и $0,1 \pm 0,1$, $p < 0,05$). Связывается такое улучшение со стимуляцией транспортных возможностей мембран кардиомиоцитов под воздействием катехоламинов. Улучшение захвата РФП у пациентов обеих основных групп в ответ на стандартную нагрузочную ВЭМ пробу может свидетельствовать об обратимости таких изменений и целесообразности метаболического лечения.

Формирование нарушений захвата РФП на фоне психоэмоционального перенапряжения подтверждалось выявленными корреляционными связями между числом секторов левого желудочка с выраженным и умеренно выраженным нарушением захвата ^{99m}Tc -тетрафосфина и повышенной реактивной тревожностью (в баллах) для основной группы 1 (в зонах 54–45% и 44–30%, соответственно $32,3 \pm 7,5$ и $1,1 \pm 1,7$, $r = 0,6$, $p < 0,05$; $32,3 \pm 7,5$ и $0,2 \pm 0,5$, $r = 0,5$, $p < 0,05$). Получена положительная корреляция между захватом РФП в обеих основных группах и индексом напряжения (ед.), полученным при кардио-ритмографии. Для группы 1 в зоне % 69-55% и 44-30%, соответственно $4,7 \pm 4,3$ % $0,2 \pm 0,5\%$ и $204 \pm 11,5$, $r = 0,5$, $p < 0,01$. Для группы 2 в зоне 69-55% и 44-30%, соответственно $4,17 \pm 1,2$ $1,5 \pm 1,3$ и $245 \pm 21,7$, $r = 0,5$, $p < 0,01$. Эта тенденция свидетельствует о взаимосвязи между показателями стрессорного состояния обследуемых основных групп и ОЭКТ и характеризует значимость этого метода в диагностике стрессорных изменений в сердце под воздействием хронического психоэмоционального и хронического физического стресса.

С учетом высокой стандартизации и хорошей воспроизводимости метод ОЭКТ является уникальным не только для изучения одномоментного нарушения метаболизма, но и для оценки его динамики. Используемые в работе визуализирующие методы оценки состояния миокарда у лиц со стрессорным изменением сердца имеют высокую практическую значимость.

В работе использовано значительное число диагностических методов, изучено большое количество параметров. В связи с этим возникла необходимость выделения наиболее значимых методов и параметров, а также создания алгоритма диагностики изменений сердца, вызванных воздействием стресса.

Особое значение имеет универсальный подход к оценке изменений в сердце под воздействием стресса. На решение такой задачи направлено исследование в настоящей работе. Полученные данные свидетельствуют о близких изменениях в характеристиках сердца под воздействием хронического физического и психоэмоционального стресса. Это согласуется с литературными данными, как в области фундаментальных физиологических исследований, так и клинических наблюдений [Ф. З. Меерсон, 1993; Sankri-Tarbichi, A. G., 2005]. В связи с этим нами выполнена интегральная оценка значимости методик в оценке результатов воздействия хронического и психоэмоционального стресса на сердце у лиц со сниженной работоспособностью.

Анализ результатов работы из всей совокупности проведенных исследований в обеих основных группах в обеих контрольных группах позволил выявить главные показатели, из которых были выделены группообразующие факторы, определяющие риск развития стрессорного изменения сердца. В комплексе прогностических параметров представлены лишь факторы, изученные у значительного числа пациентов основной группы 1 и 2 с применением программной системы Statistica for Windows. Ими являлись: индекс напряжения, данные ЭКГ в состоянии покоя с выявлением нарушений процессов реполяризации; суточного мониторирования с регистрацией предсердной экстрасистолии; развитие нарушений процессов реполяризации и нарушений ритма сердца в виде предсердной и желудочковой экстрасистолии во время ВЭМ-стресс-теста.

С учетом группообразующих факторов из всего массива полученных данных выявлены значимые для диагностики показатели и их пороговые значения. К основным диагностическим факторам в результате создания диагностического алгоритма с применением статистического метода построения классификационных деревьев были отнесены диастолическая дисфункция по Tdec (> 192 мс), наличие ЭхоКГ-признаков малых аномалий сердца, выявление не менее 5 секторов с захватом радиофармпрепарата 60–55% при выполнении сцинтиграфии, регистрация нарушений реполяризации на ЭКГ в покое.

Использование этих факторов с применением балльной системы созданного диагностического алгоритма позволяет выявлять изменения сердца, вызванные воздействием хронического психоэмоционального стресса при исключении иной патологии ССС и наличии анамнестических и психологических (на основании тестирования), а так же кардиоритмографических указаний на психоэмоциональное и/или физическое перенапряжение. Диагностически значимой является сумма 3 балла и более. Чувствительность алгоритма составляет 84%, специфичность — 90%, степень положительного прогноза — 89%, а отрицательного — 86%, диагностическая точность — 87%.

В работе по результатам проведенных исследований предпринята попытка проведения медикаментозной коррекции выявленных нарушений. Такая коррекция была выполнена у пациентов основной группы 1 и основной группы 2 препаратом Мильдоний в виде внутривенного струйного введения согласно описанной методики. Лечение основывалось на рекомендации по применению препарата с целью предупреждения и купирования стрессорных воздействий на миокарда.

Применение Мильдония привело к значимому снижению частоты жалоб. В обеих группах 1 и 2 был получен статистически значимый, на уровне $p < 0,05$, эффект снижения числа жалоб на кардиалгии ($4,0 \pm 2,7$ и $0,0$; $1,0 \pm 0,5$ и $0,0$).

Работоспособность в основной группе 1 и в основной группе 2 не изменилась на фоне приема Мильдония в указанных дозах. Назначение изучаемого препарата позволило оптимизировать вегетативную регуляцию сердца путем снижения централизации регуляции, уменьшения степени напряжения стрессреализующей системы. Таким образом, по данным кардиоритмографии уменьшились стрессорные проявления. При анализе вегетативной регуляции сердечной деятельности в основной группе 1 были получены статистически значимые различия данных до и после лечения по моде (с), мощности быстрых волн (мс), коэффициенту реакции (ед.), индексу напряжения (ед.), $p < 0,05$ ($0,9 \pm 0,1$ и $1,2 \pm 0$; $1155,9 \pm 71,3$ и $1340,2 \pm 165,2$; $37,4 \pm 1,3$ и $25,8 \pm 1,7$;

204±11,5 и 135±8,9, соответственно). В основной группе 2 были получены статистически значимые отличия данных до и после лечения по моде (с), мощности быстрых волн (мс), коэффициенту реакции (ед.), индексу напряжения (ед.), $p < 0,05$ (1,2 ± 0,1 и 1,5 ± 0,1; 1078,3 ± 64,8 и 1430,2 ± 242,4; 30,8 ± 2,8 и 20,3 ± 3,3; 245±21,7 и 90±8,3, соответственно).

Назначение препарата положительно повлияло на уровень липопротеидов. При выполнении анализа уровня липопротеидов плазмы крови получена достоверная динамика улучшения спектра по показателям общего холестерина (ммол/л), липопротеидов высокой плотности (ммол/л) и коэффициента атерогенности (ед.) на уровне $p < 0,05$ (для основной 1 группы 5,1 ± 0,3 и 4,8± 0,4; 0,8 ± 0,5 и 1,3 ± 0,3; 3,7 ± 2,5 и 2,5 ± 0,9 , для основной 2 группы 6,6 ± 0,7 и 4,3 ± 0,4; 0,8 ± 0,4 и 1,3± 0,4: 3,5± 1,5 и 2,2 ± 0,4, соответственно).

Прием Мильдония, в целом, положительно повлиял на результаты контрольного суточного мониторирования ЭКГ. В обеих группах было получено статистически значимое уменьшение частоты желудочковой экстрасистолии и нарушений процессов реполяризации (для основной группы 1, соответственно, 56,0 ± 6,5 и 35,0 ± 8,5; 36,0 ± 6,6 и 21,0 ± 2,8; для основной группы 2, соответственно, 32,0 ± 6,4 и 27,0 ± 2,4; 90,0 ± 1,6 и 32,0 ± 5,7, $p < 0,05$), Наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмы наджелудочковой тахикардии в основной группе 1 были значимо уменьшены (32,0 ± 6,4 и 10,0 ± 7,4; 20,0 ± 5,5 и 5,0 ± 3,1, , $p < 0,05$). Пароксизмы желудочковой тахикардии были купированы, $p < 0,05$. В основной группе 2 частота выявления наджелудочковой экстрасистолии была уменьшена на уровне тенденции, $p > 0,05$. Пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии были купированы, $p < 0,05$. В обеих группах уменьшение частоты регистрации Са и АВ нарушений имело статистически не значимые отличия.

Статистически значимый положительный результат применения Милдроната (милдрония) был получен в отношении снижения степени проявления диастолической дисфункции левого желудочка. по данным ЭхоКГ. Имелись достоверные различия в обеих основных группах по показателям IVRT (мс),

Tdec (мс), Септальный e' (мм/с), латеральный e' (мм/с), Ee' (ед.) (соответственно, для группы 1 - $82,0 \pm 3,4$ и $75,0 \pm 3,0$; $210,0 \pm 11,8$ и $165,0 \pm 5,5$; $8,0 \pm 1,1$ и $10 \pm 4,4$; $8,3 \pm 0,9$ и $12 \pm 2,1$; $8,0 \pm 0,8$, $15 \pm 0,7$, $p < 0,05$; для группы 2 - $105,0 \pm 8,3$ и $88,0 \pm 2,2$; $292,0 \pm 12,5$ и $221,0 \pm 12,0$; $8,0 \pm 1,2$ и $11 \pm 1,1$; $8,3 \pm 1,2$ и $12 \pm 0,8$; $8,0 \pm 0,6$ и $8,0 \pm 0,6$, $p < 0,05$).

Таким образом, в целом на фоне применения препарата были достоверно уменьшены проявления стрессорных изменений в сердце как под воздействием хронического психоэмоционального стресса, так и под воздействием хронического физического стресса.

Эффект Мильдония, как было указано, достигнут благодаря влиянию на функциональное состояние эндотелия коронарных сосудов с усилением синтеза оксида азота, увеличению продукции АТФ и улучшению возможностей активного выведения ионов кальция из кардиомиоцита [Кальвиньш И. Я., 2002]. Его действие ярко подтверждается улучшением захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при выполнении ОЭКТ в динамике.

Для формирования общего подхода и стандартов лечения метаболических нарушений в миокарде и их отдаленных последствий под воздействием психоэмоционального стресса требуются пролонгированные многоцентровые исследования с группами препаратов, влияющих на различные звенья этого процесса. Это может быть предметом дальнейшего изучения данной проблемы.

Таким образом, изучаемое состояние сердца имеет в своей основе хронический физический или психоэмоциональный стресс, характеризуется клиническими, психологическими, функциональными, лабораторными изменениями, что требует дальнейшего изучения, поиска новых высокоинформативных и экономически целесообразных методов диагностики, оценки динамики развития, а также разработки стандартов этиопатогенетического лечения и профилактики.

ВЫВОДЫ

1 Более низкая физическая работоспособность является предиктором низкой стрессоустойчивости. Низкая работоспособность встречается в 27% у лиц, профессия которых связана с регулярным психоэмоциональным стрессом, и в 50% у лиц, профессия которых связаны с хроническим физическим стрессом. Для лиц с низкой работоспособностью и психоэмоциональным стрессом в 60%, а с физическим стрессом в 88% развиваются отклонения от нормы в состоянии сердечно-сосудистой системы. Из них прогностически значимые изменения на ЭКГ покоя, нагрузки и суточном мониторинге в виде нарушения процессов реполяризации, нарушения ритма и блокады сердца могут быть объяснены только стрессорным воздействием в 17% в случае психоэмоционального и в 92% в случае физического генеза.

2 Для лиц, у которых патологическим изменения на ЭКГ могут быть объяснены лишь стрессорным воздействием, характерны централизация регуляции ССС и нарастание напряженности, по результатам кардиоритмографии и пробы Люшера.

3 У лиц с изменениями в сердце под воздействием хронического психоэмоционального стресса, не связанными с наличием известной патологии сердечно-сосудистой системы, выявляются отклонения психологических характеристик личности в виде возрастания реактивной и личностной тревожности, депрессивности, снижения эмоциональной устойчивости и готовности к экстренному действию.

4 Для пациентов, испытывающих хронический психоэмоциональный и физический стресс и не имеющих типичных проявлений известных заболеваний сердечно-сосудистой системы, характерны: жалобы на перенапряжение и кардиалгии, снижение работоспособности, дислипидемия.

5 У пациентов, испытывающих хронический психоэмоциональный стресс, при отсутствии данных за известные заболевания сердечно-сосудистой системы, выявляются следующие наиболее часто встречаемые

признаки: при выполнении эхокардиографии - высокая частота малых соединительно-тканых аномалий в виде добавочных хорд, диастолическая дисфункция левого желудочка, коррелирующая с кардиоритмографическими признаками напряжения регуляторных систем; при выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии - нарушение захвата миокардом ^{99m}Tc -тетрафосмина, обратимое в ответ на пробу с физической нагрузкой. Выраженность нарушений ритма сердца у таких пациентов зависит от степени метаболических нарушений, характеризующихся захватом ^{99m}Tc -тетрафосмина. Для лиц, испытывающих хронический физический стресс, в целом, характерны ЭхоКГ и ОЭКТ изменения, аналогичные таковым при хроническом психоэмоциональном стрессе. Это подтверждает предположение о единообразии стрессовых воздействий.

6 Поражение миокарда у пациентов, испытывающих хронический психоэмоциональный и физический стресс и не имеющих типичные проявления известных заболеваний сердечно-сосудистой системы, могут диагностироваться с помощью алгоритма, основанного на балльной оценке: наличия нарушений процессов реполяризации на ЭКГ покоя, малых соединительно-тканых аномалий сердца и диастолической дисфункции при ультразвуковом исследовании, нарушений захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

7 Препарат мильдоний у пациентов с изменениями сердца вследствие хронического психоэмоционального и хронического физического стресса имеет ряд положительных эффектов: снижение частоты жалоб, нормализацию вегетативной регуляции, улучшение электрокардиографических, эхокардиографических показателей, а так же восстановление захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1 Формировать группы риска по развитию изменений сердца, вызванных хроническим психоэмоциональным и физическим стрессом нужно среди лиц, имеющих сниженную физическую работоспособность.
- 2 Среди лиц со сниженной работоспособностью и испытывающих хронический психоэмоциональный и физический стресс имеются с высокой частотой изменения в сердце имеющей в своей основе лишь стрессорное повреждение.
- 3 Лица, профессия которых связана с регулярным воздействием психоэмоционального стресса, должны проходить углубленное обследование, включающее изучение липопротеидного спектра крови, оценку вегетативного баланса сердечно-сосудистой системы, психологическое тестирование с определением личностных характеристик и психологической стрессоустойчивости, ЭКГ в покое, которые могут быть дополнены ЭКГ при стресс-тесте и при суточном мониторировании по Холтеру, эхокардиографическим исследованием с доплеровским анализом диастолической функции, однофотонной эмиссионной компьютерной томографией сердца с анализом нарушения захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина.
- 4 Для рационализации диагностики изменений сердца, вызванных воздействием хронического психоэмоционального и физического стресса, целесообразно использовать алгоритм, основывающийся на результатах совокупности значимых показателей: нарушений процессов реполяризации на ЭКГ в покое, времени замедления скорости потока раннего наполнения левого желудочка, малых аномалий сердца при эхокардиографическом исследовании, нарушения захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца.
- 5 Для коррекции изменений в сердце, развивающихся под воздействием хронического психоэмоционального и физического стресса может использоваться мильдоний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ — атриовентрикулярный

АДФ — аденозиндифосфорная кислота

АЛТ — аланинаминотрансфераза

Ао — диаметр корня аорты при ЭхоКГ-сканировании по длинной оси в В-режиме

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АСТ — аспаргатаминотрансфераза

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота

БВ — быстрые волны

ВК — вегетативный коэффициент

ВНС — вегетативная нервная система

ВПС — врожденный порок сердца

ВСД — вегетососудистая дистония

ГБ — гипертоническая болезнь

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия

ГЭД — готовность к экстренному действию

ДИ — дифференциальный индекс ритма

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия

ДЛЖд — диастолический размер левого желудочка (В-режим, по длинной оси)

ДЛП — диаметр левого предсердия (В-режим, по длинной оси)

ДМФП — дистрофия миокарда вследствие физического перенапряжения

ДПЖ — диаметр правого желудочка при ЭхоКГ-сканировании по длинной оси в В-режиме

ДС — диагностическая специфичность

ДЧ — диагностическая чувствительность

ДЭ — диагностическая эффективность

e' – амплитуда движения латеральной и септальной частей митрального кольца по данным тканевого доплера

Ед - единицы

Е/А — соотношение пиков Е и А трансмитрального потока крови

ЖК — жирные кислоты

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЖТ — желудочковая тахикардия

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ — индекс массы тела

ИН ---- индекс напряжения

КА — коэффициент атерогенности

K^+ — ионы калия

КМП — кардиомиопатия

КР — коэффициент реакции сердечного ритма в ответ на активную ортопробу

КРГ — кардиоритмографическое исследование

Латер - латеральный

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности

ЛТ — личностная тревожность

МА — мерцательная аритмия

МВ — медленные волны

МВ1 — медленные волны 1-го порядка

МВ2 — медленные волны 2-го порядка

МЕТ — метаболические единицы

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

мкБ — микробеккерели

мм — миллиметры

мм/с – миллиметры в секунду

мм рт. ст. — миллиметры ртутного столба
МНМ — метаболические нарушения в миокарде
Мо — мода
МПК — максимальное потребление кислорода
мс — миллисекунды
НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия
НПР — нарушение процессов реполяризации
НРС — нарушение ритма сердца
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ОХ — общий холестерин
ОХИ — очаги хронической инфекции
ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
ПНЖТ — пароксизмальная наджелудочковая тахикардия
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПТ — предсердная тахикардия
ПЭ — предсердная экстрасистолия
ПЭТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РТ — реактивная тревожность
РФП — радиофармакологический препарат
с — секунда
СА — синоатриальный
Ca²⁺ — ионы кальция
Септ. - септальный

СО — суммарное отклонение

СКМП — стрессорная кардиомиопатия

СКМП ПЭП — стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического психо-эмоционального перенапряжения

СКМП ФП — стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического физического перенапряжения

СМ — суточное мониторирование

ССС — сердечно-сосудистая система

Тг — триглицериды

ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка при ЭхоКГ-сканировании по длинной оси в В-режиме

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки при ЭхоКГ-сканировании по длинной оси в В-режиме

ТПС — толщина передней стенки правого желудочка при ЭхоКГ-сканировании по длинной оси в В-режиме

УД — уровень депрессивности

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФГДС — фиброгастродуоденоскопия

ХЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности

ХЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

ХЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ХПЭС - хронический психоэмоциональный стресс

ХФС - хронический физический стресс

ЦИ — циркадный индекс

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

ЭУ — эмоциональная устойчивость

ЭхоКГ — эхокардиография

цАМФ — циклическая аденозинмонофосфорная кислота

IVRT — время изоволюмического расслабления миокарда левого желудочка

M — среднее значение

min — минимум

max — максимум

Me — медиана

Mg²⁺ — ионы магния

n — количество

Na⁺ — ионы натрия

Tdec — время замедления раннего трансмитрального потока крови

^{99m}Tc-тетрафосмин — технеция тетрафосмин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукаева, Н. С. Биология клетки: руководство по цитологии: спец.: лечеб. дело и педиатрия / Н. С. Абдукаева : М-во здравоохранения Рос. Федерации, СПб гос. пед. мед. акад.; — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб. : Янус, 2001. — 130 с.
2. Агеев, Ф. Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Сердеч. недостаточность. — 2002. — Т.3, № 4. — С. 190–195.
3. Айрапетянц, М. Г. Психозэмоциональный стресс и нейрогуморальные реакции / М. Г. Айрапетянц // Психозэмоциональный стресс : сб. ст. — М., 1992. — С. 103–111.
8. Алмазов, В. А. Пограничная артериальная гипертензия / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто, Л. А. Соколова. — СПб. : Гиппократ, 1992. — 192 с.
9. Андрианов, В. П. Вегетозы — важнейшая медико-социальная проблема современного общества: некоторые аспекты этиологии и патогенеза / В. П. Андрианов, С. А. Парцерняк // Клин. медицина и патофизиология. — 1995. — № 1. — С. 34–38.
10. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. — М. : Медицина, 1975. — 447 с.
11. Анохин, П. К. Философские аспекты теории функциональной системы / П. К. Анохин. — М. : Наука, 1978. — 320 с.
12. Апчел, В. Я. Стресс и стрессустойчивость человека / В. Я. Апчел, В. Н. Цыган. — СПб. : Воен. - мед. акад., 1999. — 86 с.
13. Аракелов, Г. Г. Индивидуальные особенности эмоциональных реакций человека в стрессовой ситуации / Г. Г. Аракелов, О. Ю. Свергун // Психозэмоциональный стресс : сб. ст. — М., 1992. — С. 159–165.

14. Аронов, Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов. — М. : Триада Х, 2000. — 412 с.
10. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. — М. : Медпресс-информ, 2002. — 296 с.
11. Артамонова, В. Г. Профессиональные болезни / В. Г. Артамонова, Н. Н. Шаталов. — М. : Медицина, 1996. — 432 с.
12. Астратенкова, И. В. Генетический прогноз реакции сердечно-сосудистой системы человека на физические нагрузки / И. В. Астратенкова, В. А. Семенова, Е. И. Тимшма и др. // Современные проблемы физической культуры и спорта : материалы междунар. конф. — СПб., 2008. — Т. 2. — С. 218–220.
13. Атьков, О. Ю. Профессиональные аспекты внезапной сердечной смерти: Докл. / О. Ю. Атьков, А. З. Цфасман // Центральная нервная система и патология органов кровообращения : сб. материалов междунар. симп. — СПб., 2006. — С. 78
14. Афанасьев, С. А. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца / С. А. Афанасьев, А. М. Чернявский, Т. В. Ласукова, И. В. Пономаренко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1997. — Т. 124, № 12. — С. 669–671.
15. Афанасьев, С. А. Влияние родиолы розовой на устойчивость изолированного сердца стрессированных крыс к ишемическому и реперфузионному повреждению / С. А. Афанасьев, Ю. Б. Лишманов, Т. В. Ласукова, А. В. Наумова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1997. — Т. 123, № 5. — С. 514–517.
16. Афанасьев, С. А. Участие индуцибельных стресс-белков в реализации кардиопротекторного действия *Rhodiola rosea* / С. А. Афанасьев, А. В. Крылатов, Т. В. Ласукова, Ю. Б. Лишманов // Биохимия. — 1996. — Т. 61, вып. 10. — С. 1779–1784.
17. Афанасьева, О. П. Клинико-функциональная значимость изменений показателей циркадного профиля АД, ремоделирования миокарда левого же-

лудочка и электрофизиологического ремоделирования проводящей системы сердца у мужчин с артериальной гипертензией 1 и II степени

/ О. П. Афанасьева, Н. В. Ефимов, О. Н. Мартов, Л. Б. Лифляндская // Юбил. Научн.-практ. конф., посвящ. 90-летию Дорожной клин. больницы : сб. материалов. — СПб., 2004. — С. 88–94.

18. Ахметов, И. И. Полигенная модель наследования качества выносливости у спортсменов / И. И. Ахметов, А. М. Хакимуллина, Ю. В. Шихова, В. А. Рогозкин // Современные проблемы физической культуры и спорта: материалы междунар. конф. — СПб., 2008. — Т. 2. — С. 220–222.

19. Баевский, Р. М. Автоматизированные системы для оценки и контроля стресса на основе использования космических технологий / Р. М. Баевский, Юрген Дрешер, А. П. Берсенева и др. ; Ин-т мед.-биол. пробл. — М. : Медицина, 2005. — 5 с.

20. Баевский, Р. М. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ вариабельности сердечного ритма / Р. М. Баевский, Г. А. Никулина // Вестн. аритмологии. — 2000. — № 16. — С. 6–16

21. Баевский, Р. М. Адаптация системы кровообращения к условиям длительной невесомости: баллистокardiографические исследования во время 14-месячного космического полета / Р. М. Баевский, В. В. Поляков, М. Мозер и др. // Косм. биология и авиакосм. медицина. — 1998. — № 3. — С. 23–30.

22. Баевский, Р. М. К методике анализа данных Холтеровского мониторирования для оценки адаптационных возможностей системы кровообращения в условиях длительного космического полета / Р. М. Баевский, Г. А. Никулина // Информатизация подготовки и профессиональной деятельности операторов аэрокосмических систем: тез. докл. 2-й междунар. науч.-практ. конф. — Звездный городок : Ред.-изд. отд. ЦПК, 1995. — С. 255–256.

22. Баевский, Р. М. Медико-физиологические аспекты разработки аппаратно-программных средств для математического анализа ритма сердца

/ Р. М. Баевский, А. Р. Баевский, М. М. Лапкин и др. // Рос. мед.-биол. вестн. — 1996. — № 1/2. — С. 104–113.

23. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М.: Медицина, 1997. — 236 с.

24. Барабанов, С. В. Физиология сердца: учеб. пособие / С. В. Барабанов, В. И. Евлахов, А. П. Пуговкин и др.; под ред. Б. И. Ткаченко. — СПб. : СпецЛит, 2001. — 143 с.

25. Баранов, В. С. Геном человека и гены «предрасположенности» / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев. — СПб. : Интермедика, 2000. — 272 с.

26. Беленков, Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности : возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 100–104.

27. Березный, Е. А. Практическая кардиоритмография / Е. А. Березный, А. М. Рубин. — СПб. : Науч.-произв. предприятие НеО, 1999. — 144 с.

28. Березный, Е. А. Практические рекомендации по записи и анализу кардиоритмограмм / Е. А. Березный, А. М. Рубин; Науч.-производств. предприятие НеО. — СПб. : Б.и., 1996. — 58 с.

29. Бова, А. А. Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии / А. А. Бова, Е. Л. Трисветова // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2001. — № 4. — С. 13–15.

30. Богдан, М. Н. Генерализованное тревожное расстройство: клиника, диагностика и лечение / М. Н. Богдан // Соц. и клин. психиатрия. — 2003. — Т. 13, № 3. — С. 89–96.

31. Богомаз, С. А. Изменение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям в условиях активации АТФ-зависимых K⁺-каналов / С. А. Богомаз, Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов и др. // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2003. — № 4. — С. 409–419.

32. Бодров, В. А. Информационный стресс / В. А. Бодров. — М.: Per Se, 2000. — 351 с.
33. Бодров, В. А. Психологический стресс: развитие и преодоление / В. А. Бодров — М. : Per Se, 2006. — 527 с.
34. Бодров, В. А. Психология профессиональной пригодности : учеб. пособие для вузов / В. А. Бодров. — М. : ПЕР СЭ, 2001. — 511 с.
35. Бодров В. А. Психология профессиональной пригодности: учеб. пособие для вузов / В. А. Бодров. — 2-е изд. — М.и: Per Se, 2006. — 511 с.
36. Бойцов, С. А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда / С. А. Бойцов // ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5. — С. 5–21.
37. Бойцов, С. А. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу / И. П. Колос, П. И. Лидов, А. В. Смоленский, Э. В. Земцовский // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2011. - Прил. №6. — С. 4-57.
38. Бокерия, Л. А. Желудочковые аритмии / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревизивили, А. В. Ардашев, Д. З. Кочович. — М.и: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко ; Медпрактика-М, 2002. — 272 с.
39. Болдырев, А. А. Биологические мембраны: Практ. рук. для студентов ун-тов и вузов / А. А. Болдырев, Е. Г. Курелла, Т. Н. Павлова и др.; Биотехнол. центр и биол. фак. МГУ им. М. В. Ломоносова. — М. : Б. и., 1992. — 140 с.
40. Боровиков, В. П. «Statistica»: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов» / В. П. Боровиков. — СПб. : Питер, 2001. — 656 с.
41. Боровиков, В. П. «Statistica» — Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. — М. : Филин, 1997. — 246 с.
42. Вальдман, А. В. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса / А. В. Вальдман, М. М. Козловская. — М.: Медицина, 1979. — 360 с.

43. Вейн, А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, В. Л. Голубев. — М. : Медицина, 1991. — 624 с.
44. Верещагина, В. А. Основы общей цитологии: учеб. пособие / В. А. Верещагина ; Федерал. агентство по образованию РФ, Перм. гос. ун-т. — 2-е изд., перераб. и доп. — Пермь : Перм. ун-т, 2005. — 221 с.
45. Вильк, М. Ф. Медицинское обеспечение безопасности движения поездов / М. Ф. Вильк, А. З. Цфасман. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : РАПС, 2002. — 294 с.
46. Виноградов, В. В. Стресс и патология / В. В. Виноградов. — Минск : Беларус. наука, 2007. — 351 с.
47. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
48. Вороненко, Е. С. Изучение клинико-генетической гетерогенности лиц со стрессорной кардиомиопатией / Е. С. Вороненко, М. А. Богданова, В.И. Ларионова, Э. В. Земцовский // Юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию Дорожной клин. больницы : сб. материалов. — СПб., 2004. — С. 83.
49. Вороненко, Е. С. Исследование гена NO-синтетазы у больных со стрессорной кардиомиопатией / Е. С. Вороненко, М. А. Богданова, В. И. Ларионова, Э. В. Земцовский // Юбил. Науч. – практ. Конф., посвящ. 90-летию Дорожной клин. больницы : сб. материалов. — СПб., 2004. — С. 85.
50. Вороненко, Е. С. Психологические, клинические и некоторые генетические особенности вторичной (стрессорной) кардиомиопатии у машинистов железнодорожного транспорта : автореф. дис. канд. мед. наук / Е. С. Вороненко. — СПб., 2008. — 18 с.
51. Вудли, М. Терапевтический справочник Вашингтонского университета / М. Вудли, А. Уэлан. — М. : Практика, 1995. — 832 с.
52. Гаврилова, Е. А. Одонтогенный очаг в спорте / Е. А. Гаврилова, В. Г. Кобрин. — СПб. : Welcome, 2005. — 111 с.

53. Гаврилова, Е. А. Спортивные стрессорные иммунодефициты / Е. А. Гаврилова, О. А. Чурганов, О. И. Иванова // Аллергология и иммунология. — 2002. — № 2. — С. 264–267.
54. Гаврилова, Е. А. Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов: (Дистрофия миокарда физ. перенапряжения): автореф. дис. д-ра мед. наук / Е. А. Гаврилова ; С.-Петербург. гос. ун-т им. И. П. Павлова. — СПб., 2001. — 34 с.
55. Гаврилова, Е. А. Стрессорная кардиомиопатия. Спортивное сердце. / Е. А. Гаврилова. — М. : Сов. спорт, 2007. — 200 с.
56. Горелова, Ж. Ю. Характеристика и перспективы использования биологически активных добавок к пище / Ж. Ю. Горелова // Мед. помощь. — 2002. — № 5. — С. 46–49.
57. Городецкий, В. В. Препараты магния в медицинской практике: Малая энцикл. магния / В. В. Городецкий, О. Б. Талибов. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 44 с.
58. Громова, О. А. Его величество магний / О. А. Громова. — М. : Б. и. , 2000. — 52 с.
59. Губачев, В. М. Психосоматика — менталитет семейного врача / В. М. Губачев, В. В. Мактенко // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2000. — № 4. — С. 65–67.
60. Гудзь, Ц. З. Нарушения ритма и вегетатика / Ц. З. Гудзь, К. З. Цуканова, А. Н. Гавриленко // бюллетень ЭМРПОМД. — 1969. — Вып. 1. — С. 327–333.
61. Гуревич, В. С. Плейотропные свойства статинов / В. С. Гуревич // Материалы 4-го Всерос. науч. форума «Кардиология-2002». — М., 2002. — С. 134.
62. Гуштурова, И. В. Особенности механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма и физического развития спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта / И. В. Гуштурова, А.И. Лопатин // Медицина, физкультура и спорт. Итоги и перспективы развития : материалы науч. -практ. конф. — Ижевск, 2000. — С. 153–155.

63. Дегтярева, Е. А. Биологически активные препараты как средства иммуномодуляции / Е. А. Дегтярева // Гомеопат. ежегодник. — 2000. — С. 59–64.

64. Дегтярева, Е. А. Перспективы использования биологически активных препаратов в спортивной медицине / Е. А. Дегтярева. — М. : Б. и., 2000. — 53 с.

65. Дегтярева, Е. А. Подходы к прогнозированию развития стрессорной кардиопатии у юных спортсменов олимпийского резерва и обоснование методов цитопротекции / Е. А. Дегтярева, Хасан Иде, Е. В. Линде // Междунар. мед. журн. — 2002. — № 6. — С. 521–526.

66. Дегтярева, Е. А. Станут ли биологически активные вещества лекарствами XXI столетия? : Ч. 2. Гомеопатические средства / Е. А. Дегтярева // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 3. — С. 255–260.

67. Дембо, А. Г. Актуальные проблемы современной спортивной медицины / А. Г. Дембо. — М. : Физкультура и спорт, 1980. — 296 с.

68. Дембо, А. Г. О клинической оценке сердечного ритма спортсменов / А. Г. Дембо, Э. В. Земцовский // Влияние современной системы подготовки спортсменов на состояние здоровья и динамику тренированности. — М., 1977. — С. 90.

69. Дембо, А. Г. Пути адаптации и типы дизадаптации сердца спортсменов / А. Г. Дембо, Э. В. Земцовский // Физиологические механизмы адаптации к мышечной деятельности : тез. докл. всесоюз. конф. — Волгоград, 1988. — С. 120–121.

70. Дембо, А. Г. Спортивная кардиология: руководство для врачей / А. Г. Дембо, Э. В. Земцовский. — Л.: Медицина, 1989. — 463 с.

71. Демина, Н. А. Лечение синдрома усталости у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих нейроциркуляторной дистонией / Н. А. Демина, Г. А. Земцова, Г. А. Муромцева // Лечащий врач. — 1999. — № 1. — С. 56–57.

72. Дерюгин, М. В. Хронические миокардиты / М. В. Дерюгин, С. А. Бойцов. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. — 287 с.

73. Дидур, М. Д. Недопинговый фармакологический мониторинг в спортивной медицине : пособие для врачей / М. Д. Дидур. — СПб. : Б. и., 2003. — 31 с.

74. Дидур, М. Д. Принципы применения витаминов и иммуномодуляторов в спортивной медицине / М. Д. Дидур // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2002. — № 3. — С. 54–56.

75. Дмитриева, Т. Б. Неврозы. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у лиц, работающих с психо-физическим перенапряжением / Т. Б. Дмитриева, А. И. Вялков, Т. Г. Маховская, В. И. Михайлов, А. Г. Одинец. — М. : Миклош, 2009. — 536

75. Дубровская, О. Ф. Восьмицветный тест Люшера / О. Ф. Дубровская. — М. : Когито-Центр, 2001. — 63 с.

76. Дьяконов, М. М. Отечественные биорегуляторы цитаминны входят в повседневную врачебную практику / М. М. Дьяконов // Terra Medica nova. — 2000. — № 3 (19). — С. 18–19.

76. Дюк, В. А. Data mining : учебный курс / В. А. Дюк, А. В. Самойленко. — СПб. : Питер, 2001. — 368 с.

77. Ефимов, Н. В. Экспертиза профессиональной пригодности, непосредственно связанных с безопасностью движения поездов и маневровой работой а ОАО «РЖД» : справочное пособие / Н. В. Ефимов, С. А. Краевой. — М. : Б. и., 2006. — 311 с.

78. Жаринов, О. И. Диастолическая дисфункция миокарда и лечение хронической недостаточности кровообращения / О. И. Жаринов, В. П. Выговский // Новости фармации и медицины. — 1995. — № 2. — С. 35–38.

79. Заварзин, А. А. Основы общей цитологии : учеб. пособие / А. А. Заварзин, А. Д. Харазова. — Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. — 239 с.

80. Земцовский, Э. В. Национальные рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани / Э. В. Земцов-

ский, Э. Г. Малеев, Г. А. Березовская и соавт. // Российский кардиологический журнал – Т. 99, № 1. – 2013. – 32 с.

81. Земцовский, Э. В. Стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. самостоятельная нозологическая форма или дебют ИБС? / Э. В. Земцовский, Е. С. Вороненко, В. И. Ларионова // Артериальная гипертензия. — Т. 14, № 2. — 2008. — С. 131.

82. Земцовский, Э. В. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы: метод. пособие / Э. В. Земцовский, В. М. Тихоненко, С. В. Реева, М. М. Демидова. — СПб. : ИНКАРТ, 2004. — 80 с.

83. Земцовский, Э. В. Стрессорная КМП или дистрофия миокарда физического перенапряжения? / Э. В. Земцовский, Е. А. Гаврилова // Вестн. аритмологии. — 2002. — № 25. — С. 507.

84. Земцовский, Э. В. Клиника, диагностика и лечение ДМФП (стрессорной кардиомиопатии) / Э. В. Земцовский, Е. А. Гаврилова // Рос. нац. конгресс кар. : сб. тез. — М., 2001. — С. 146.

85. Земцовский, Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб. : Политекс, 2000. — 115 с.

86. Земцовский, Э. В. СТД, толерантность к физическим нагрузкам и дистрофия миокарда физического перенапряжения / Э. В. Земцовский, С. А. Бондарев, М. Ю. Лобанов // Вест. спортив. медицины России. — 1999. — Т. 24, № 3. — С. 27.

87. Земцовский, Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. — СПб. : Политекс, 1998. — 94 с.

88. Земцовский, Э. В. Современные технологии в исследовании ССС / Э. В. Земцовский, К. М. Матус, А. Н. Санкин. — СПб. : Б. и., 1997. — С. 2–6.

89. Земцовский, Э. В. Некоторые итоги и перспективы развития учения А. Г. Дембо о дистрофии миокарда у спортсменов / Э. В. Земцовский // Вестн. спортив. медицины России. — 1995. — № 3 / 4. — С. 10–11.

90. Земцовский, Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. — СПб. : Гиппократ, 1995. — 448 с.
91. Земцовский, Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. — СПб. : Гиппократ, 1995. — 447 с.
92. Земцовский, Э. В. Дистрофия миокарда у спортсменов / Э. В. Земцовский // Кардиология. — 1994. — № 9. — С. 65–74.
92. Земцовский, Э. В. Нарушения ритма у спортсменов / Э. В. Земцовский : методические рекомендации. — М. : Б. и., 1990. — 33 с.
93. Йоханнес, Б. В. Исследования психофизиологического состояния и надежности профессиональной деятельности оператора: от клинических исследований к исследованиям в космосе и обратно / Б. В. Йоханнес, В. П. Сальницкий // Достижения космической медицины в практику здравоохранения и промышленность : тез. междунар. конгр. — М., 2001. — С. 57.
94. Казарин, В. В. Значение стресс-эхокардиографии с малыми дозами добутамина в оценке жизнеспособности дисфункцирующего миокарда / В. В. Казарин, О. Г. Рудоманов, Л. А. Тютин и др. // Сто лет кафедре факультетской терапии имени академика Г. Ф. Ланга. — СПб., 2000. — С. 183–184.
95. Кальвиньш, И. Я. Метаболическая терапия: клинические аспекты применения / И. Я. Кальвиньш, Е. Н. Амосова, В. А. Визир, В. Г. Назаренко // Церебро-васкулярная патология — новое в диагностике и лечении: материалы симп. — Судак, 2001. — С. 30–32.
96. Кальвиньш, И. Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения / И. Я. Кальвиньш. — Рига : Гриндекс, 2002. — 39 с.
97. Каменский, Ю. Н. Здоровье и работоспособность локомотивных бригад в связи с возрастом и стажем работы в профессии / Ю. Н. Каменский, А. Б. Кирпичников, В. С. Викторов // Теоретические и прикладные проблемы современного здравоохранения и медицинской науки : сб. науч. тр. — Ч. 1. — 2001. — С. 184–187.

98. Капелько, В. И. Отчет о научно-исследовательской работе по теме «Исследование действия коэнзима Q10 (убихинона) при повреждении сердечной мышцы, вызванном изопротеренолом» / В. И. Капелько, Э. К. Рууге // Антиоксидантный препарат КУДЕСАН (коэнзим Q10 с витамином E): применение в кардиологии. — М. : Медпрактика-М, 2005. — С. 47–56.
99. Карелин, А. А. Психологические тесты / под ред. А. А. Карелина. — М. : ВЛАДОС, 1999. — Т. 1. — 312 с.
100. Карпман, В. Л. Тестирование в спортивной медицине / В. Л. Карпман. — М. : ФиС, 1988. — 192 с.
101. Карпов, Ю. А. Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 4–7.
102. Карпов, Ю. А. Механизмы развития поражения сердечно-сосудистой системы у больных депрессией / Ю. А. Карпов // 3-й Рос. нац. конгр. кардиологов : сб. тез. — СПб., 2002. — С. 56.
103. Карпов, Ю. А. Научное значение результатов исследования EUROPA: механизмы благоприятного действия периндоприла при атеросклерозе / Ю. А. Карпов // Кардиология. — 2005. — № 2. — С. 86–89.
104. Карпов, Ю. А. Роль эндотелиальных факторов в развитии атеросклероза и возможности их коррекции с помощью ингибиторов АПФ / Ю. А. Карпов // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 5–7.
105. Каулина, Е.М. Влияние уровня приверженности больных и врачей на эффективность комплексного восстановительного лечения артериальной гипертензии в амбулаторных условиях : автореф. дис. д-ра мед наук / Е. М. Каулина. — СПб., 2009. — 34 с.
106. Колесников, А. Excel 2000: учеб. пособие / А. Колесников. — Киев : Ирина: ВНУ, 1999. — 494 с.
107. Корешкин, И. А. Все способы похудения / И. А. Корешкин. — СПб. : Невский диалект, 2001. — 250 с.

108. Костюченко, А. Л. Применение современных антигипоксантов в практике неотложной кардиологии / А. Л. Костюченко // *Aqua vitae*. — 2000. — № 1. — С. 42–43.
109. Кредитор, Д. Паническое расстройство и коморбидные состояния / Д. Кредитор // *Тревога и обсессии* / под ред. А. Б. Смулевича. — М., 1998. — С. 66–75.
110. Крылатов, А. В. Каннабиноид HU-210 повышает устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям / А. В. Крылатов, Р. В. Ужаченко, Л. Н. Маслов и др. // *Вестн. аритмологии*. — 2002. — № 29. — С. 52–55.
111. Крылатов, А. В. Эндоканнабиноиды увеличивают резистентность миокарда к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии: возможный механизм / А. В. Крылатов, Р. В. Ужаченко, Л. Н. Маслов и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2002. — Т. 133, № 2. — С. 144–147.
112. Кукес, В. Г. Ингибиторы АПФ в кардиологии: место трандолаприла / В. Г. Кукес, Е. В. Теплоногова // *Клинич. фармакология и терапия*. — 1999. — Т. 8, № 3. — С. 53–58.
113. Кулиненков, О. С. Фармакология спорта: Клинико-фармакол. справ. спорта высших достижений / О. С. Кулиненков. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Совет. спорт, 2001. — 198 с.
114. Кушаковский, М. С. Метаболические болезни сердца / М. С. Кушаковский. — СПб. : Фолиант, 2000. — 128 с.
115. Лямина, Н. П. Экстрасистолическая аритмия, вызванная эмоциональным стрессом: диагностика, лечение : автореф дис. д-ра мед наук / Н. П. Лямина. — СПб., 1998. — 534 с.
116. Ланг, Г. Ф. О поражениях сердечной мышцы и об электрокардиографических проявлениях с биохимической точки зрения / Г. Ф. Ланг // *Вопросы кардиологии*. — М. — Л. : Биомедгиз. Ленингр. отд-ние, 1936. — Вып. 1: Вопросы патологии кровообращения и клиники сердечно-сосудистых болезней. — С. 77–137.

117. Ланкин, В. З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: за и против : пособие для врачей / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков. — М. : Медпрактика-М, 2006. — 40 с.
118. Ласукова, Т. В. Вклад дельта-1-опиатных рецепторов в регуляцию устойчивости изолированного сердца к воздействию ишемии-реперфузии / Т. В. Ласукова, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Г. Дж. Гросс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2002. — № 5. — С. 568–580.
119. Ласукова, Т. В. Влияние стимуляции дельта-1-опиатных рецепторов *in vivo* и *in vitro* на устойчивость миокарда к аритмогенному действию ишемии и реперфузии / Т. В. Ласукова, А. В. Крылатов, Л. Н. Маслов и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2002. — Т. 134, № 10. — С. 418–422.
120. Ласукова, Т. В. Значение дельта-1-опиатных рецепторов в регуляции устойчивости изолированного сердца к воздействию ишемии-реперфузии / Т. В. Ласукова, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, А. А. Платонов // Кардиология. — 2003. — № 11. — С. 38–39.
121. Латфуллин, И. А. Клиническая аритмология: учеб. пособие / И. А. Латфуллин, О. В. Богоявленская, Р. И. Ахмерова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2003. — 79 с.
122. Лебедев, П. А. Клиническая эхокардиография: теория и практика / П. А. Лебедев, С. П. Власова ; Самар. гос. мед. ун-т. — Самара : Офорт, 2006. — 135 с.
123. Левицкий, Д. О. Кальций и биологические мембраны : учеб. пособие / Д. О. Левицкий. — М. : Высш. шк., 1990. — 124 с.
124. Липовецкий, Б. М. Клиническая липидология / Б. М. Липовецкий; РАН. Ин-т мозга человека. — СПб. : Наука, 2000. — 119 с.
125. Литвинцев, С. В. Комплексная терапия агорафобии с паническим расстройством / С. В. Литвинцев, А. М. Резник, А. Л. Арбузов и др. // Психиатрия. — 2003. — Т. 3, № 3. — С. 34–40.

126. Лишманов, Ю. Б. Активация мю-опиатных рецепторов как фактор повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, А. В. Наумова, С. А. Богомаз // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1998. — № 11. — С. 1223–1230.

127. Лишманов, Ю. Б. Кардиопротекторные эффекты стимуляции периферических мю-опиатных рецепторов и роль опиатергических механизмов в патогенезе стрессорных повреждений сердца / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Н. В. Нарыжная // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1997. — Т. 123, № 3. — С. 276–278.

128. Лишманов, Ю. Б. Модулирующее влияние лигандов мю-опиатных рецепторов на адренергическое звено патогенеза стрессорного повреждения сердца / Ю. Б. Лишманов, Н. В. Нарыжная, Ю. Г. Ревинская, Л. Н. Маслов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1998. — Т. 126, № 11. — С. 510–512.

129. Лишманов, Ю. Б. Об участии центральных опиатных рецепторов в аритмогенезе / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Д. С. Угдыжекова // Вестн. аритмологии. — 1994. — № 3. — С. 48–50.

130. Лишманов, Ю. Б. Опиатергические механизмы антиаритмического эффекта адаптации / Ю. Б. Лишманов, Е. В. Ускина, Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1996. — Т. 122, № 9. — С. 276–278.

131. Лишманов, Ю. Б. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца / Ю. Б. Лишманов. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 1994. — 352 с.

132. Лишманов, Ю. Б. Опиоидэргическое звено морфофункциональных изменений миокарда при стрессе и адаптации / Ю. Б. Лишманов, Н. В. Нарыжная, Л. Н. Маслов. — Томск : Красное знамя, 2003. — 224 с.

133. Лишманов, Ю. Б. Противоаритмический эффект антиопиоидного пептида ноцицептина и его воздействие на быстрые Na^+ -каналы кардиомио-

цитов / Ю. Б. Лишманов, А. В. Крылатов, Л. Н. Маслов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1998. — Т. 126, № 11. — С. 655–657.

134. Лишманов, Ю. Б. Радионуклидная диагностика в кардиологии: (Методики, детектирующие приборы, компьютер. системы) / Ю. Б. Лишманов, А. З. Эвентов, Л. М. Куликов, В. Ю. Усов; НИИ кардиологии Том. науч. центра АМН СССР. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 1991. — 231 с.

135. Лишманов, Ю. Б. Роль опиоидной системы в адаптации организма и защиты сердца при стрессе / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Т. В. Ласукова // Успехи физиол. наук. — 1997. — Т. 28, № 1. — С. 75–96.

136. Лишманов, Ю. Б. Роль эндогенных опиоидных пептидов в механизмах антиаритмического эффекта / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, Е. В. Ускина // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1996. — № 5 / 6. — С. 48–52.

137. Лишманов, Ю. Б. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии / Ю. Б. Лишманов, В.И. Чернов. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 1997. — 276 с.

138. Лишманов, Ю. Б. Участвуют ли эндогенные опиоидные пептиды в реализации кардиопротекторного эффекта адаптации? / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Н. В. Нарыжная // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1997. — № 3. — С. 3–5.

139. Лишманов, Ю. Б. Экспериментальное изучение фармакологической активности лигандов опиатных рецепторов на модели адреналовых аритмий / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Д. С. Угдыжекова // Эксперим. клин. фармакология. — 1995. — Т. 58, № 4. — С. 26–28.

140. Лобанов, М. Ю. Ранняя доплер-эхокардиографическая диагностика нарушений диастолической функции сердца у лиц молодого возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / М. Ю. Лобанов ; С.-Петербур. педиатр. мед. акад. — СПб., 2000. — 24 с.

141. Люшер, М. Сигналы личности: Ролевые игры и их мотивы / М. Люшер. — Воронеж: НПО «Модэк», 1993. — 160 с.

142. Мазур, Н. А. Диастолическая дисфункция миокарда / Н. А. Мазур. — М. : Рос. мед. акад. последиплом. образования, 2001. — 72 с.
143. Мазур, Н. А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология, патогенез) / Н. А. Мазур // Рос. кардиол. журн. — 2002. — № 2. — С. 58–62.
144. Мазур, Н. А. Значение различных методов обследования больных ишемической болезнью сердца для определения прогноза жизни: учеб. пособие / Н. А. Мазур. — М. : ЦОЛИУВ, 1989. — 31 с.
145. Мазур, Н. А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии / Н. А. Мазур. — М. : Медицина, 1988. — 305 с.
146. Мазур, Н. А. Очерки клинической кардиологии / Н. А. Мазур. — М.: Мед. информ. агентство, 1999. — 255 с.
147. Мазур, Н. А. Пароксизмальные тахикардии / Н. А. Мазур. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 251 с.
148. Мазур, Н. А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией / Н. А. Мазур. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 144 с.
149. Мазур, Н. А. Фибрилляция и трепетание предсердий / Н. А. Мазур. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 20 с.
150. Макаров, Л. М. Метод оценки структуры циркадного ритма сердца при Холтеровском мониторировании / Л. М. Макаров // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий : междунар. симп. — М., 1999. — С. 77–78.
151. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 340 с.
152. Малышев, В. В. Накопление Тс 99м-пирофосфата и структурные изменения в сердечной мышце при фармакологической коррекции стрессорных повреждений сердца / В. В. Малышев, А. И. Трещук // Арх. патологии. — 1986. — № 6. — С. 20–23.

153. Малышев, В. В. Функциональное состояние митохондрий сердца в динамике эмоционально-болевого стресса / В. В. Малышев, В. И. Лифантьев, Ф. З. Меерсон // Кардиология. — 1982. — № 6. — С. 113–115.

154. Мареев, В. Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. 1. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? / В. Ю. Мареев // Сердце. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 161–168.

155. Мареев, В. Ю. Ингибиторы АПФ — краеугольный камень современной кардиологии / В. Ю. Мареев // Кардиология-99 : тр. 1-го междунар. науч. форума. — М., 1999. — С. 75–79.

156. Мареев, В. Ю. Ингибиторы АПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда / В. Ю. Мареев, А. А. Скворцов // Сердце. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 38–40.

157. Маслов, Л. Н. Механизмы устойчивости сердца к стресс-индуцированным повреждениям / Л. Н. Маслов, Н. В. Нарыжная, Н. Л. Барбараш, Ю. Б. Лишманов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1997. — № 3. — С. 41–48.

158. Маслова, Л. В. Зависимость степени стрессорных повреждений сердца от изменения уровня эндогенного бета-эндорфина в ходе предварительной адаптации / Л. В. Маслова, Ю. Б. Лишманов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1989. — № 6. — С. 662–665.

159. Маслова, Л. В. Кардиопротекторные эффекты адаптогенов растительного происхождения / Л. В. Маслова, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1993. — Т. 115, № 3. — С. 269–271.

160. Медведев, Ю. В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю. В. Медведев, А. Д. Толстой. — М. : Терра-Календер и промоушн, 2000. — 227 с.

161. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. П. Пшенникова. — М. : Медицина, 1988. — 256 с.
162. Меерсон, Ф. З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф. З. Меерсон. — М. : Наука, 1993. — 157 с.
163. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем : МКБ-10: Десятый пересмотр: в 3 т.: пер. с англ. — М. : Медицина, 1995. — Т. 1, ч. 1. — 698 с.
164. Минаков, А. И. Гипертрофическая кардиомиопатия и дистрофия миокарда физического перенапряжения: Этиология, патогенез, клиника, лечение : автореф. дис. д-ра мед. наук / А. И. Минаков. — Киев, 1990. — 46 с.
165. Мищенко, Н. П. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром / Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, В. Л. Багирова // Хим.-фармацевт. журн. — 2003. — Т. 37, № 1. — С. 646–667.
166. Морозов, В. Г. Цитамины: Биологически активные добавки к пище : метод. рекомендации / В. Г. Морозов и др. ; Рос. акад. мед. наук. Сев.-Зап. отд-ние, СПб ин-т биорегуляции и геронтологии. — СПб. : Фолиант, 2000. — 55 с.
167. Морозов, В. Г. Цитамины: Биорегуляторы клеточного метаболизма / В. Г. Морозов, Г. А. Рыжак, В. В. Малинин ; Рос. акад. мед. наук. Сев.-Зап. отд-ние, СПб ин-т биорегуляции и геронтологии. — 2-е изд., доп. — СПб. : Фолиант, 2000. — 119 с.
168. Мушкамбаров, Н. Н. Молекулярная биология : учеб. пособие для мед. вузов / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. — М. : Мед. информ. агентство, 2003. — 535 с.
169. Нарыжная, Н. В. Взаимодействие симпатoadреналовой и опиоидной систем как регуляторный механизм, определяющий устойчивость сердца к повреждающему действию стресса / Н. В. Нарыжная, Л. Н. Маслов, Ю. Г. Ревинская, Ю. Б. Лишманов // Успехи физиол. наук. — 2001. — Т. 32, № 4. — С. 73–81.

170. Нерсесян, Л. С. Психологическая готовность оператора к экстремному действию / Л. С. Нерсесян // *Вопр. психологии.* — 1969. — № 5. — С. 60–68.

171. Никитин, Ю. Н. Ингибиторы АПФ / Ю. Н. Никитин. — Новосибирск : Б. и., 2002. — 64 с.

172. Николаева, Е. В. Заболеваемость артериальной гипертензией в популяции РФ / Е. В. Николаева, С. Д. Абхази, С.М. Смбатян // *Зам. гл. врача: лечебная работа и мед. экспертиза.* – 2009. - №10. – С. 35-43.

173. Никонов, В. В. Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению / В. В. Никонов. — Харьков : Консум, 2002. — 240 с.

174. Нифонтов, Е. М. Возможна ли адекватная оценка жизнеспособности миокарда при ограничении протокола стресс-эхокардиографии введением только малых доз добутамина? / Е. М. Нифонтов, Д. В. Рыжкова, И. Ю. Савичева и др. // *Прогресс и проблемы в диагностике и лечении заболеваний сердца и сосудов.* — СПб., 2000. — С. 112–113.

175. Нкамуа Тегия, А. Д. Динамика гемодинамических характеристик спортсменов высоких достижений в условиях субмаксимальной физической нагрузки : автореферат дис. к. м. н. / А. Д. Нкамуа Тегия. — СПб., 2007. — 18 с.

176. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99) : СП 2.6.1.758-99: Утв. Гл. гос. сан. врачом Рос. Федерации 2 июля 1999 г. : взамен НРБ-96. — М.: Апрохим, 2000. — 109 с.

177. Обрезан, А. Г. Общее представление о клинической фармакологии ингибиторов АПФ / А. Г. Обрезан, В. Л. Чирков // *Terra medica nova.* — 2002. — № 1 (25). — С. 3–5.

178. Парцерняк, С. А. Вегетозы / С. А. Парцерняк. — СПб. : Гиппократ, 1999. — 172 с.

179. Парцерняк, С. А. Вегетозы: болезни стресса : учеб. пособие / С. А. Парцерняк, П. И. Юнацкевич. — СПб. : Сентябрь, 2002. — 420 с.

180. Парцерняк, С. А. Регуляторные нарушения в патогенезе психосоматических расстройств / С. А. Парцерняк, Е. О. Калашникова // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2000. — № 1. — С. 77–81.
181. Парцерняк, С. А. Стресс. Вегетозы. Психосоматика / С. А. Парцерняк. — СПб.: А. В. К., 2002. — 382 с.
182. Перепеч, Н. Б. Неотон. Механизмы действия и клиническое применение / Н. Б. Перепеч. — 2-е изд. — СПб. : Б. и., 2001. — 95 с.
183. Перепеч, Н. Б. Неотон и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда / Н. Б. Перепеч, И. В. Нестерова, А. О. Недошивин // Тер. арх. — 2001. — № 9. — С. 50–55.
184. Перепеч, Н. Б. Олифен в терапии ишемической болезни сердца — результаты и перспективы клинического применения / Н. Б. Перепеч, И. Е. Михайлова, А. О. Недошивин и др. // Междунар. мед. обзоры. — 1993. — Т. 1, № 4. — С. 328–333.
185. Перепеч, Н. Б. Острые коронарные синдромы: пособие для врачей / Н. Б. Перепеч; С.-Петербург. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. — СПб. : ИНКАРТ, 2004. — 93 с.
186. Перепеч Н. Б. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в лечении больных ИБС с дисфункцией левого желудочка / Н. Б. Перепеч. — М. : Servier, 2005. — 45 с.
187. Преображенский, Д. В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда: место зифеноприла / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, И. В. Першуков и др. // Кардиология. — 2006. — № 5. — С. 89–95.
188. Преображенский, Д. В. Побочные эффекты блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 2002. — № 3. — С. 88–94.
189. Преображенский, Д. В. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении острого инфаркта миокарда / Д. В.

Преображенский, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 1997. — № 3. — С. 100–104.

190. Приказ МПС РФ от 29.03.1999 № 6ц «Об утверждении положения о порядке проведения обязательных предварительных, при поступлении на работу, и периодических медицинских осмотров на федеральном железнодорожном транспорте». — М. : МПС РФ, 1999. — 67 с.

191. Пуни, А. И. Регулятивный аспект проблемы психических резервов спортсмена / А. И. Пуни, П. М. Касьяник // Пути мобилизации функциональных резервов спортсмена: сб. науч. тр. — Л., 1984. — С. 115–122.

192. Реброва, О. В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» / О. В. Реброва. — М. : Медиа Сфера, 2002. — 380 с.

193. Реброва, Т. Ю. Регуляторное влияние опиоидных пептидов на активность антиокислительных ферментов и систему простаноидов в миокарде при стрессе / Т. Ю. Реброва, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов // Биомед. химия. — 2005. — Т. 51, вып. 2. — С. 177–184.

194. Резник, А. М. Агорафобия и паническое расстройство с генерализацией тревоги: клиника и возможности терапии / А. М. Резник, А. Л. Арбузов, Н. В. Квашнина, Е. А. Лисицына // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 674–679.

195. Российский статистический ежегодник 2007 : стат.сб. - М. : Росстат, 2007. — 121с.

196. Рысев, А. В. Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда / А. В. Рысев, И. В. Загашвили, Б. Л. Шейпак, В. А. Литвиненко // Terra medica nova. — 2003. — № 1 (29). — С. 22–26.

197. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. — М. : Старко, 1998. — 200 с.

198. Сальницкий, В. П. Изучение надежности деятельности операторов в условиях длительной изоляции (методика «Пилот») / В. П. Сальницкий,

Б. В. Йоханнес, А. В. Дудукин // Основные результаты исследований психофизиологического состояния операторов в эксперименте с длительной изоляцией в гермообъекте. — М., 2000. — С. 16–17.

199. Седов, В. М. Эндомиокардиальная биопсия у больных с некоронарогенными желудочковыми тахикардиями : пособие для врачей / В. М. Седов ; М-во здравоохранения Рос. Федерации, СПб гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. — СПб. : СПбГМУ, 2002. — 11 с.

200. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. — М. : Медгиз, 1960. — 260 с.

201. Селье, Г. Стресс без дистресса : пер. с англ. / Г. Селье. — М. : Прогресс, 1979. — 124 с.

202. Семенова, Л. А. Ультраструктура мышечных клеток сердца при очаговых метаболических повреждениях / Л. А. Семенова, Ю. Г. Целлариус. — Новосибирск : Наука, 1978. — 206 с.

203. Сергеев, И. И. Условия манифестации, клинико-динамические закономерности и феноменология фобических расстройств / И. И. Сергеев, А. А. Шмилович, Л. Г. Бородина // Тревога и обсессии / под ред. А. Б. Смулевича. — М., 1998. — С. 79–96.

204. Сергиенко, И. В. Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения / И. В. Сергиенко, В. В. Малахов, В. Г. Наумов // Атмосфера. — 2005. — № 2. — С. 1–4.

205. Сергиенко, И. В. Нарушения вегетативной иннервации миокарда у больных ИБС / И. В. Сергиенко, И. А. Алексеева, А. А. Камбергова, В. Г. Наумов // Кардиология. — 2004. — № 8. — С. 82–87.

206. Сергиенко, Л. П. Основы спортивной генетики / Л. П. Сергиенко. — Киев : Высш. школа, 2004. — 631 с.

207. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. — М. : Гэотар Медицина, 2000. — 256 с.

208. Сидоренко, Б. А. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов : монография / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. — М. : Информатик, 2001. — 199 с.
209. Сидоренко, Б. А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. — М., 1999. — 255 с.
210. Сидоренко, Б. А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, С. Б. Ваниев // Клин. вестн. — 1994. — № 2. — С. 38–42.
211. Сидоренко, Б. А. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. — М. : ПРЕСИД, 1997. — 192 с.
212. Сидоренко, Б. А. Практические аспекты антигипертензивной терапии : Обзор / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский // Клин. мед. — 2002. — № 7. — С. 4–9.
213. Сидоренко, Б. А. Применение антагонистов кальция в кардиологической практике / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. — М. : АОЗТ «Пресид», 1997. — 122 с.
214. Сидоренко, Б. А. Психозмоциональное напряжение и ишемическая болезнь сердца / Б. А. Сидоренко; отв. ред. А. И. Сауля; Кишин. гос. мед. ин-т. — Кишинев: Штиинца, 1988. — 150 с.
215. Сидоренко, Б. А. Современные подходы к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2001 г.) / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, Т. А. Батыралиев и др. // Кардиология. — 2002. — № 6. — С. 65–78.
216. Сидоренко, Б. А. Стресс-эхокардиография в диагностике ишемической болезни сердца: метод. рекомендации / Б. А. Сидоренко // Мед. центр Упр. делами Президента Рос. Федерации. — М. : Б. и., 2005. — 43 с.

217. Сидоренко, Б. А. Хроническая сердечная недостаточность: диагностика и медикаментозная терапия / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, Н. Е. Романова // Справ. поликлин. врача. — 2002. — № 4. — С. 7–12.

218. Слободенюк, Е. В. Ингибиторы АПФ у больных с сердечно-сосудистой патологией: регионал. фармакоэкон. и фармакоэпидемиол. Аспекты : автореф. дис. д-ра биол. наук / Е. В. Слободенюк. — Волгоград, 2006. — 50 с.

219. Смоленский, А. В. Особенности диастолической функции левого желудочка у спортсменов / А. В. Смоленский // Спортивно-медицинская наука и практика на пороге XXI века : сб. тез. междунар. форума. — М. : Паруса, 2000. — С. 161–162.

206. Смоленский, А. В. Критерии оценки здоровья спортсменов / А. В. Смоленский // Спортивно-медицинская наука и практика на пороге XXI века : сб. тез. междунар. форума. — М. : Паруса, 2000. — С. 162–163.

207. Смулевич, А. Б. Психокardiология / А. Б. Смулевич, А. Л. Сыркин, М. Ю. Дробижев, С. В. Иванов. — М. : Мед. информ. агентство, 2005. — 778 с.

208. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. — М. : Мед. информ. агентство, 2003. — 425 с.

209. Смулевич, А. Б. Подходы к терапии депрессий в общемедицинской практике / А. Б. Смулевич // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 21 (193). — С. 1192–1196.

210. Смулевич, А. Б. Старые и новые проблемы расстройств личности / А. Б. Смулевич, Б. В. Шостакович // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — № 4. — С. 4–9.

211. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицине / А. Б. Смулевич. — М. : Мед. информ. агентство, 2001. — 253 с.

212. Смулевич, А. Б. Депрессии в общемедицинской практике / А. Б. Смулевич. — М. : Берег, 2000. — 159 с.

213. Соболева, А. В. Структурно-функциональные изменения сердца спортсменов под воздействием нагрузок динамического характера: автореф. дис. канд. мед. наук / А. В. Соболева. — СПб., 2000. — 18 с.
214. Сосновский, А. С. Активация перекисного окисления липидов при эмоциональном стрессе у крыс с различными поведенческими характеристиками / А. С. Сосновский, А. В. Козлов // Психоэмоциональный стресс : Сб. ст. — М., 1992. — С. 37–50.
215. Социальная и клиническая психиатрия : Сб. — М. : Медпрактика-М, 2004. — 16 с.
216. Соболева, Г. Н. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза / Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов, О. В. Иванова // Тер. арх. — 1997. — № 9, Ч. 2. — С. 80–83.
217. Сперанский, А. Д. Нервная система в патологии / А. Д. Сперанский. — М. : Л., 1930. — 150 с.
218. Сперелакис, Н. Физиология и патофизиология сердца : в 2 т. / под ред. Н. Сперелакиса, Л. В. Розенштрауха. — 2-е изд., испр. — М. : Медицина, 1990. — Т. 1. — 623 с.
219. Спортивная кардиология и физиология кровообращения: науч. конф. / Всерос. науч. о-во кардиологов и др. — М., 2006. — 209 с.
220. Сторожаков, Г. И. Ингибиторы АПФ: место в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Г. И. Сторожаков // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 34–35.
221. Сыркин, А. Л. Особенности патогенеза, клиники и течения психогенно спровоцированных инфарктов миокарда / А. Л. Сыркин, А. Б. Смулевич, М. Ю. Дробижев и др. // Клин. мед. — 2005. — № 2. — С. 30–33.
222. Таймазов, В. А. Спорт и иммунитет / В. А. Таймазов, В. Н. Цыган, Е. Г. Мокеева. — СПб. : Олимп-СПб, 2003. — 200 с.
223. Толстой, А. Д. Клиническая апробация Олифена при остром панкреатите / А. Д. Толстой, Ю. В. Медведев, В. Р. Гольцов и др. // Terra medica nova. — 2001. — № 4 (24). — С. 13–15.

224. Тимофеев, В. Краткое руководство практическому психологу по использованию цветового теста М. Люшера / В. Тимофеев, Ю. Филимоненко. — СПб. : Иматон, 1994. — 32 с.

225. Тимофеев, В. Краткое руководство практическому психологу по использованию цветового теста М. Люшера / В. Тимофеев, Ю. Филимоненко. — СПб. : Иматон, 1995. — 3-е изд., испр. — 29 с.

226. Тимофеев В. К вопросу о валидности цветовой методики М. Люшера / В. Тимофеев // Психологические проблемы индивидуальности. — Вып. 3 : научные сообщения к семинару-совещанию молодых ученых. — М. — Л. : ЛГУ, 1985. — С. 67–71.

227. Трефни, З. Развитие методов космической кардиологии применительно к земной практике / З. Трефни, Э. Давид, Р. М. Баевский // Достижения космической медицины в практику здравоохранения и промышленность : тез. конгр. — М., 2001. — С. 56.

228. Трибулова, Н. Фибрилляция желудочков: вчера, сегодня, завтра / Н. Трибулова, М. Маноах // Вестн. аритмологии. — 1999. — № 14. — С. 5–13.

229. Тювина, Н. А. Депрессия в общесоматической практике / Н. А. Тювина. — М. : Б. и., 1997. — 32 с.

230. Фадеев, Н. П. Радионуклидная диагностика в кардиологии : пособие для врачей / Н. П. Фадеев, В. Ю. Сухов, О. Р. Киселева, Т. С. Дубровина. — СПб. : ЦНИИРИ М-ва здравоохранения РФ, 2000. — 19 с.

231. Фатенков, В. Н. Биомеханика сердца в эксперименте и клинике / В. Н. Фатенков. — М. : Медицина, 1990. — 160 с.

232. Филимоненко, Ю. И. Экспресс-методика для оценки эффективности аутотренинга и прогноза успешной деятельности человека / Ю. И. Филимоненко, А. И. Юрьев, В. М. Нестеров // Личность и деятельность : сб. ст. — Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. — С. 52–57.

233. Флейшман, А. Н. Медленные колебания гемодинамики / А. Н. Флейшман. — Новосибирск : Наука, 1990. — 253 с.

234. Фомичева, О. А. Влияние трехмесячного лечения симвастатином на показатели липидного обмена и С-реактивный белок у больных стабильной ИБС / О. А. Фомичева, А. К. Демидова, Е. В. Сорокин и др. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 19 (191). — С. 1053–1055.
235. Фурланелло, Ф. Тактика наблюдения за молодыми спортсменами, перенесшими успешную реанимацию по поводу остановки сердца во время соревнований / Ф. Фурланелло, А. Бертольди, Ф. Фернандо // Вестн. аритмологии. — 1998. — № 7. — С. 5–11.
236. Ханин, Ю. Л. Русский вариант соревновательной личностной тревожности / Ю. Л. Ханин // Стресс и тревога в спорте : Междунар. сб. науч. ст. — М. : Физкультура и спорт, 1983. — С. 145–156.
237. Харрисон, Т. Р. Внутренние болезни : справ. в 10 кн. : пер. с англ. / Т. Р. Харрисон / под ред. Е. Браунвальда и др. — М. : Медицина, 1993. — Кн. 5. — 448 с.
238. Хаспекова, Н. Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: автореф. дис. д-ра мед. наук / Н. Б. Хаспекова ; РАН. Ин-т высш. нерв. деятельности и нейрофизиологии. — М., 1996. — 48 с.
239. Хемптон, Д. ЭКГ в практике врача / Д. Хемптон. — М.: Мед. лит., 2006. — 432 с.
240. Цфасман, А. З. Внезапная сердечная смерть: и ее проф. аспекты / А. З. Цфасман. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : МЦНМО, 2003. — 301 с.
241. Цфасман, А. З. Кардиология / А. З. Цфасман ; Рос. акад. путей сообщ., Акад. трансп. РФ. — М. : Б.и., 1998. — 286 с.
242. Цыган, В. Н. Спорт. Иммуитет. Питание / В.Н. Цыган, А.В. Скальный, Е.Г. Мокеева. — СПб. : ЭЛБИ-МПб, 2012. — 240 с.
243. Чернов, В. И. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ИБС / В. И. Чернов, Ю. Б. Лишманов, А. А. Гарганеева, Ж. В. Веснина // Кардиология. — 2001. — № 8. — С. 14–16.

244. Чижова, М. П. Соединительнотканые дисплазии сердца: клинич., гемодинам. и иммунол. Аспекты : автореф. дис. канд. мед. наук / М. П. Чижова ; Яросл. гос. мед. акад. — Ярославль, 2006. — 22 с.
245. Шевченко, О. П. Стресс-индуцированная гипертония / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий. — М. : Реафарм, 2005. — 141 с.
246. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер. — М. : Мир, 1993. — 347 с.
247. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. — 2-е изд. — М. : Практика, 2005. — 344 с.
248. Шипош, К. Значение аутогенной тренировки и биоуправления с обратной связью электрической активностью мозга в терапии неврозов : автореф. дис. канд. мед. наук / К. Шипош ; Ленингр. н.-и. психоневрол. ин-т им. В. М. Бехтерева. — Л., 1980. — 28 с.
249. Школьников, М. А. Отчет о научно-исследовательской работе по теме «Исследование действия “Кудесана” при тахиаритмиях, синдроме удлиненного интервала QT, кардиомиопатиях, экстрасистолиях, синдроме слабости синусового узла» / М. А. Школьников, В. В. Березницкая // Антиоксидантный препарат КУДЕСАН (коэнзим Q10 с витамином E): применение в кардиологии. — М., 2005. — С. 83–90.
250. Шляхто, Е. В. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии / Е. В. Шляхто, М. М. Галагудза, Е. М. Нифонтов и др. // Сердеч. недостаточность. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 148–155.
251. Шубик, Ю. В. Конкор в лечении сердечно-сосудистых заболеваний : пособие для врачей / Ю. В. Шубик. — М.: Sovero press, 2004. — 31 с.
252. Шубик, Ю. В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца / Ю. В. Шубик. — СПб. : Инкарт, 2001. — 216 с.
253. Шулуток, Б. И. Внутренние болезни : лекции для студентов и врачей в 2 томах / Б. И. Шулуток. — 2-е изд. — СПб.: Медицина, 1994. — 943с.

254. Шумаков, В. И. Радионуклидные методы диагностики в клинике ишемической болезни и трансплантации сердца / В. И. Шумаков Е. Н. Остроумов. — М. : Дрофа, 2003. — 224 с.
255. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — СПб. : Воен.-мед. акад., 2002. — 266 с.
256. Яковлев, Г. М. Резистентность, стресс, регуляция / Г. М. Яковлев, В. С. Новиков, В. Х. Хавинсон ; АН СССР. Отд-ние физиологии. — Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1990. — 237 с.
257. Ackerman, M. J. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) /, S. G. Priori , S. Willems at all. // Heart Rhythm. – 2011. Vol. 8 (8)/ - P. 1308- 1339. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
258. Ajith, T. A. Mitochondria-targeted agents: Future perspectives of mitochondrial pharmaceuticals in cardiovascular diseases / T. A. Ajith, T. G. Jayakumar // World J. Cardiol. – 2014. Vol. 26, № 6 (10). - P. 1091-1099.
259. Agarwal, A. K. Catecholamine levels in heart failure due to dilated cardiomyopathy and their relationship to the severity of heart failure / A. K. Agarwal, P. Venugopalan, C. Woodhouse, D. de Bono // Eur. J. Heart Fail. — 2000. — Vol. 2, № 3. — P. 261–263.
260. Agarwal, G. Reversal of catecholamine induced cardiomyopathy in a patient with bilateral malignant pheochromocytoma / G. Agarwal, A. K. Mishra, A. Kapoor et al. // J. Assoc. Physicians India. — 2001. — Vol. 49. — P. 1193–1196.
261. Agerholm-Larsen, B. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in whites / B. Agerholm-Larsen., B. G. Nordestgaard, A. Tybjærg-Hansen // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20, № 2. — P.484–492.

262. Akashio, Y. J. Reversible left ventricular dysfunction «takotsubo» cardiomyopathy related to catecholamine cardiotoxicity / Y. J. Akashi, K. Nakazawa, M. Sakakibara et al. // *J. Electrocardiol.* — 2002. — Vol. 35, № 4. — P. 351–356.

263. Akashi, Y. J. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy / Y. J. Akashi, H. Musha, K. Kida et al. // *Eur. J. Heart Fail.* — 2005. — Vol. 7, № 7. — P. 1171–1176.

264. Ako, J. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a form of stunning-like phenomenon? / J. Ako, K. Kozaki, M. Yoshizumi, Y. Ouchi // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, № 4. — P. 741–742.

265. Alleman, R. J. The "Goldilocks Zone" from a redox perspective- Adaptive vs. deleterious responses to oxidative stress in striated muscle / R. J. Alleman, L. A. Katunga, M. A. Nelson et al. // *Front. Physiol.* - 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 358.

266. Antecol, D.H. Sudden death behind the wheel from natural disease in drivers of four-wheeled motorized vehicles / D. H. Antecol, W. C. Roberts // *Am. J. Card.* — 1999. — Vol. 56, №1. — P. 3–8.

267. Ascheim, D. D. Vasodepressor syncope due to subclinical myocardial ischemia / D. D. Ascheim, S. M. Markowitz, H. Lai et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1997. — Vol. 8, № 2. — P. 215–221.

268. Ashrafian, H. Sudden death in young athletes / H. Ashrafian // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 25. — P. 2464–2465.

269. Athanasiadis, A. Transient left ventricular dysfunction with apical ballooning (tako-tsubo cardiomyopathy) in Germany / A. Athanasiadis, H. Vogelsberg, B. Hauer et al. // *Clin. Res. Cardiol.* — 2006. — Vol. 95, № 6. — P. 321–328.

270. Auer, J. Left ventricular apical ballooning-a novel cardiac disease mimicking acute coronary syndrome: a case report in a Caucasian patient / J. Auer, M. Porodko, R. Berent et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 106, № 3. — P. 398–400.

271. Auer, J. Transient left ventricular apical ballooning mimicking acute coronary syndrome in four patients from central Europe / J. Auer, M. Porodko, R. Berent et al. // *Croat. Med. J.* — 2005. — Vol. 46, № 6. — P. 942–949.
272. Avkiran, M. Различные стратегии защиты миокарда: ионная, сигнальная / М. Avkiran // *Сердце и метаболизм.* — 2005. — № 15. — P. 3–7.
273. Azzarelli, S. Clinical features of transient left ventricular apical ballooning / S. Azzarelli, A. R. Galassi, F. Amico et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98, № 9. — P. 1273–1276.
274. Bader, R. S. Risk of sudden cardiac death in young athletes: which screening strategies are appropriate? / R. S. Bader, L. Goldberg, D. J. Sahn // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 51, № 5. — P. 1421–1441.
275. Baggio, E. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. CoQ10 Drug Surveillance Investigators / E. Baggio, R. Gandini, A. C. Plancher et al. // *Mol. Aspects. Med.* — 1994. — Vol. 15, suppl. — P. S287–S294.
276. Baggio, E. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure (interim analysis). The CoQ10 Drug Surveillance Investigators / E. Baggio, R. Gandini, A. C. Plancher et al. // *Clin. Investig.* — 1993. — Vol. 71, № 8, suppl. — P. S145–S149.
277. Bahlmann, E. Tako-Tsubo cardiomyopathy (apical ballooning) with parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy / E. Bahlmann, C. Schneider, K. Krause et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 116, № 1. — P. e18–e21.
278. Barbier, J. Relationships between sports-specific characteristics of athlete's heart and maximal oxygen uptake / J. Barbier, E. Lebillier, N. Ville et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2006. — Vol. 13, № 1. — P. 115–121.
279. Basavarajiah, S. Sudden cardiac death in young athletes / S. Basavarajiah, A. Shah, S. Sharma // *Heart.* — 2007. — Vol. 93, № 3. — P. 287–289.

280. Basso, C. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes / C. Basso, D. Corrado, G. Thiene // *Cardiol. Rev.* — 1999. — Vol. 7, № 3. — P. 127–135.

281. Basso, C. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes / C. Basso, B. J. Maron, D. Corrado, G. Thiene // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, № 6. — P. 1493–1501.

282. Belkic, K. EEG arousal and cardiovascular reactivity in professional drivers: the glare pressor test / K. Belkic, D. Ercegovac, C. Savic et al. // *Eur. Heart J.* — 1992. — Vol. 13, № 3. — P. 304–309.

283. Berger, A. Гибернирующий миокард: клиническая точка зрения / A. Berger, W. Wijns // *Сердце и метаболизм.* — 2005. — № 16. — С. 9–14.

284. Bjornstad, H. Prevention of sudden death in young athletes: a milestone in the history of sports cardiology / H. Bjornstad, D. Corrado, A. Pelliccia // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2006. — Vol. 13, № 6. — P. 857–858.

285. Biffi, A. Italian cardiological guidelines for sports eligibility in athletes with heart disease: part 1 / A Biffi, P Delise, P Zeppilli et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* — 2013. — Vol. 14, № 7. — P. 477 - 479.

286. Biffi, A. Italian cardiological guidelines for sports eligibility in athletes with heart disease: part 2 / A Biffi, P Delise, P Zeppilli et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* — 2013. — Vol. 14, № 7. — P. 500 - 515.

287. Blessing, E. Recurrence of takotsubo cardiomyopathy with variant forms of left ventricular dysfunction / E. Blessing, H. Steen, M. Rosenberg et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2007. — Vol. 20, № 4. — P. 439.

288. Bockeria L. A. Surgical treatment of symptomatic, drug-resistant ventricular bigeminy and other forms of complex ventricular ectopy (ventricular allorhythmias) / Bockeria L. A., Revishvili A. S., Goluchova E. Z. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1988. — Vol. 96, № 2. — P. 261 – 265.

289. Bonnemeier, H. Sudden cardiac death due to catecholamine cardiomyopathy in anorexia nervosa / H. Bonnemeier, G. Mall, U. K. Wiegand // *Resuscitation*. — 2006. — Vol. 68, № 1. — P. 9–10.
290. Borjesson, M. Plotslig Hjärtod hos Idrottare beror Oftast på Odiagnostiserad Hjärtjukdom. Kardiell Screening av Unga Idrottare Diskuteras / M. Borjesson, E. Nylander // *Lakartidningen*. — 2005. — Bd. 102, № 8. — S. 560–563.
291. Borjesson, M. Consensus document regarding cardiovascular safety at sports arenas: position stand from the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), section of Sports Cardiology / M. Borjesson, L. Serratos, F. Carre et al. // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32, № 17. — P. 2119 - 2124.
292. Boulmier, D. Tableau de pseudo-infarctus du myocarde: cardiomyopathie catecholergique aigue «de stress» ou spasme coronarien? / D. Boulmier, P. Bazin // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. — 2000. — Vol. 49, № 8. — P. 449–454.
293. Boulouffe, C. Stress-induced cardiomyopathy: takotsubo left ventricular dysfunction / C. Boulouffe, D. Vanpee, L. Gabriel // *Am. J. Emerg. Med.* — 2007. — Vol. 25, № 2. — P. 243–244.
294. Braunwald, E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / eds. by E. Braunwald, D. P. Zipes, P. Libby. — 6th ed. — Philadelphia : WB Saunders Co Ltd, 2008. — 1996 p.
295. Bree, D. Low-dose dobutamine tissue-tagged magnetic resonance imaging with 3-dimensional strain analysis allows assessment of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy / D. Bree, J. R. Wollmuth, B. P. Cupps et al. // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114, № 1, suppl. — P. 133–136.
296. Brewington, S. D. Reproducible microvascular dysfunction with dobutamine infusion in Takotsubo cardiomyopathy presenting with ST segment elevation / S. D. Brewington, A. A. Abbas, S. R. Dixon et al. // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* — 2006. — Vol. 68, № 5. — P. 769–774.

297. Bridgman, P. G. Late presentation of a cardiomyopathy provoked by sudden emotional stress / P. G. Bridgman // *Heart Lung Circ.* — 2006. — Vol. 15, № 6. — P. 383–385.
298. Brilakis, E. S. Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy in a heart transplant candidate without persistent or paroxysmal hypertension / E. S. Brilakis, W. F. Young Jr., J. W. Wilson et al. // *J. Heart Lung Transplant.* — 1999. — Vol. 18, № 4. — P. 376–380.
299. Bruce, R. A. A computer terminal program to evaluate functional limits and estimate event risks / R. Bruce, K. Hossack, L. Belanger et al. // *West J. Med.* — 1981. — Vol. 4, № 135. — P. 342–350.
300. Budoff, M. J. Comparison of electron beam computed tomography and technetium stress testing in differentiating cause of dilated versus ischemic cardiomyopathy / M. J. Budoff, B. Jacob, M.L. Rasouli et al. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2005. — Vol. 29, № 5. — P. 699–703.
301. Bunch, T. J. Prognostic significance of exercise induced arrhythmias and echocardiographic variables in hypertrophic cardiomyopathy / T. J. Bunch, K. Chandrasekaran, J.E. Ehram et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, № 6. — P. 835–838.
302. Buszman, P. Comparison of effectiveness of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with ischemic cardiomyopathy / P. Buszman, I. Szkrobka, A. Gruszka et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, № 1. — P. 36–41.
303. Bybee, K. A. Acute impairment of regional myocardial glucose uptake in the apical ballooning (takotsubo) syndrome / K. A. Bybee, J. Murphy, A. Prasad et al. // *J. Nucl. Cardiol.* — 2006. — Vol. 13, № 2. — P. 244–250.
304. Calkins, H. Clinical presentation and long-term follow-up of athletes with exercise-induced vasodepressor syncope / H. Calkins, M. Seifert, F. Morady // *Am. Heart J.* — 1995. — Vol. 129, № 6. — P. 1159–1164.

305. Camastra, G. S. Stress cardiomyopathy with apical thrombosis promptly diagnosed with cardiovascular MRI / G. S. Camastra, L. Cacciotti, A. Kol, G. Ansalone // *Cardiology*. — 2006. — Vol. 105, № 2. — P. 108–109.

306. Caplan, R. D. Coping and defense: constellations vs. components / R. D. Caplan, R. K. Naidu, R. C. Tripathi // *J. Health. Soc. Behav.* — 1984. — Vol. 25, № 3. — P. 303–320.

307. Caplan, R. D. Effects of work load, role ambiguity, and type A personality on anxiety, depression, and heart rate / R. D. Caplan, K. W. Jones // *J. Appl. Psychol.* — 1975. — Vol. 60, № 6. — P. 713–719.

308. Caplan, R. D. Job seeking, reemployment, and mental health: a randomized field experiment in coping with job loss / R. D. Caplan, A. D. Vinokur, R. H. Price, M. van Ryn // *J. Appl. Psychol.* — 1989. — Vol. 74, № 5. — P. 759–769.

309. Carek, P. J. Preparticipation cardiovascular screening for young athletes / P. J. Carek, A. G. Mainous 3rd // *JAMA*. — 2000. — Vol. 284, № 8. — P. 957.

310. Caselli S. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy // S. Caselli, M.S. Maron, J.A. Urbano-Moral et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2014. – Vol. 114, № 9. – P. 1383-1389.

308. Catanzano, T. M. How do you mend a broken heart? First you diagnose it! / T. M. Catanzano // *Acad. Radiol.* — 2007. — Vol. 14, № 3. — P. 249–251.

309. Cebelin, M. S. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries / M. S. Cebelin, C. S. Hirsch // *Hum. Pathol.* — 1980. — Vol. 11, № 2. — P. 123–132.

310. Chen, S. L. Left ventricular endocardial pacing predicts the reduction of left ventricular outflow tract pressure gradient immediately after percutaneous transseptal myocardial ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy refractory to medication / S. L. Chen, Z. L. Dai, Z. Q. Li et al. // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2007. — Vol. 120, № 7. — P. 562–568.

311. Cheng, T. O. Preparticipation cardiovascular screening for young athletes / T. O. Cheng // *JAMA*. — 2000. — Vol. 284, № 8. — P. 958.
312. Clayton, T. C. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial / T. C. Clayton, S. J. Pocock, R. A. Henderson et al. // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25, № 18. — P. 1641–1650.
313. Clifford, P. S. Arterial blood pressure response to rowing / P. S. Clifford, B. Hanel, N.H. Secher // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 1994. — Vol. 26, № 6. — P. 715–719.
314. Colagrande, L. L-arginine effects on myocardial stress in cardiac surgery: preliminary results / L. Colagrande, F. Formica, F. Porta et al. // *Ital. Heart J.* — 2005. — Vol. 6, № 11. — P. 904–910.
315. Colivicchi, F. Exercise-related syncope in young competitive athletes without evidence of structural heart disease. Clinical presentation and long-term outcome / F. Colivicchi, F. Ammirati, A. Biffi et al. // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23, № 14. — P. 1125–1130.
316. Corrado, D. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol: reply / D. Corrado, A. Pelliccia, H. H. Bjornstad, G. Thiene // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 17. — P. 1804–1805.
317. Corrado, D. Essay: Sudden death in young athletes / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, suppl 1. — P. S47–S48.
318. Corrado, D. Non-atherosclerotic coronary artery disease and sudden death in the young / D. Corrado, G. Thiene, P. Cocco, C. Frescura // *Br. Heart J.* — 1992. — Vol. 68, № 6. — P. 601–607.
319. Corrado, D. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes / D. Corrado, C. Basso, M. Schiavon, G. Thiene // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, № 6. — P. 364–369.
320. Corrado, D. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European

protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology / D. Corrado, A. Pelliccia, H. H. Bjornstad et al. // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 516–524.

321. Corrado, D. Sudden death in the young. Is acute coronary thrombosis the major precipitating factor? / D. Corrado, C. Basso, A. Poletti et al. // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90, № 5. — P. 2315–2323.

322. Corrado, D. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program / D. Corrado, C. Basso, A. Pavei et al. // *JAMA.* — 2006. — Vol. 296, № 13. — P. 1593–1601.

323. Coumel, P. Atrial fibrillation: one more sporting inconvenience? / P. Coumel // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23, № 6. — P. 431–433.

324. Davido, A. Risk factors for heat related death during the August 2003 heat wave in Paris, France, in patients evaluated at the emergency department of the Hopital Europeen Georges Pompidou / A. Davido, A. Patzak, T. Dart et al. // *Emerg. Med. J.* — 2006. — Vol. 23, № 7. — P. 515–518.

325. D'Ascenzi, F. Morphological and functional adaptation of left and right atria induced by training in highly trained female athletes / F D'Ascenzi, A Pelliccia, BM Natali et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* - 2014. - Vol. 7, № 2. - P. 222-229.

326. De Backer, O. Prevalence, associated factors and management implications of left ventricular outflow tract obstruction in takotsubo cardiomyopathy: a two-year, two-center experience / O. De Backer, P. Debonnaire, S. Gevaert et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* - 2014. - Vol. 14, № 1. - P. 147.

327. Demirbag, R. The relationship between potency of oxidative stress and severity of dilated cardiomyopathy / R. Demirbag, R. Yilmaz, O. Erel et al. // *Can. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 21, № 10. — P. 851–855.

328. Donohue, D. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome / D. Donohue, M. R. Movahed // *Heart Fail. Rev.* — 2005. — Vol. 10, № 4. — P. 311–316.
329. Drezner, J. A. Sudden cardiac death in young athletes. Causes, athlete's heart, and screening guidelines / J. A. Drezner // *Postgrad. Med.* — 2000. — Vol. 108, № 5. — P. 37–44, 47–50.
330. Drezner, J.A. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of primary electrical disease / J.A. Drezner, M.J. Ackerman, B.C. Cannon et al. // *Br. J. Sports Med.* - 2013. – Vol. 47, № 3. – P. 153 - 167.
331. Drezner, J.A. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of cardiomyopathy // J.A. Drezner, E. Ashley, A.L. Baggish et al. // *Br. J. Sports Med.* - 2013. – Vol. 47, № 3. - -P. 137 – 152.
332. Duncan, A. M. Effect of dobutamine stress on left ventricular filling in ischemic dilated cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications / A. M. Duncan, E. Lim, D. G. Gibson, M. Y. Henein // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, № 3. — P. 488–496.
333. Durakovic, Z. Sudden cardiac death due to physical exercise in male competitive athletes. A report of six cases / Z. Durakovic, M. Misigoj-Durakovic, I. Vuori et al. // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* — 2005. — Vol. 45, № 4. — P. 532–536.
334. Egorov, V. V. Magnetic labeling of proteins for atomic force microscopy / V.V. Egorov, Y.A. Zabrodskaia, A.S. Kalinin et al. // *Dokl. Biochem. Biophys.* – 2013. – Vol. 448. – P. 33-35.
335. Elhendy, A. Effect of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography on cardiac mortality in patients with heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy / A. Elhendy, F. Sozzi, R. T. van Domburg et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96, № 4. — P. 469–473.
336. Elliott, P. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericar-

dial diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini et al. // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 2. — P. 270–276.

337. English, K. M. Images in cardiology: Effect of coronary angioplasty on «stunned» myocardium / K. M. English, A. Al-Mohammad, G. D. Oakley // *Heart.* — 2002. — Vol. 88, № 2. — P. 142.

338. Ezoe, S. Behavioral lifestyle and mental health status of Japanese factory workers / S. Ezoe, K. Morimoto // *Prev. Med.* — 1994. — Vol. 23, № 1. — P. 98–105.

339. Firoozi, S. Sudden death in young athletes: HCM or ARVC? / S. Firoozi, S. Sharma, M. S. Hamid, W. J. McKenna // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2002. — Vol. 16, № 1. — P. 11–17.

340. Fischer, R. Cardiac magnetic resonance and cardiac magnetic field mapping in a patient with stress-induced cardiomyopathy (tako-tsubo) / R. Fischer, A. Schirdewan, A. Kumar et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2006. — Vol. 29, № 12. — P. 1442–1444.

341. Fox, K. A. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina / K. A. Fox, P. A. Poole-Wilson, R. A. Henderson et al. // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, № 9335. — P. 743–751.

342. Fragasso, G. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure / G. Fragasso, G. Perseghin, F. De Cobelli et al. // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 8. — P. 942–948.

343. French, J. R. Jr. Psychosocial factors in coronary heart disease / J. R. French Jr., R.D. Caplan // *Ind. Med. Surg.* — 1970. — Vol. 39, № 9. — P. 31–45.

344. Fukui, M. Takotsubo cardiomyopathy in a maintenance hemodialysis patient / M. Fukui, Y. Mori, S. Tsujimoto et al. // *Ther. Apher. Dial.* — 2006. — Vol. 10, № 1. — P. 94–100.

345. Galrinho, A. Usefulness of low-dose dobutamine echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy / A. Galrinho, R. M. Soares, L. M. Branco et al. // *Rev. Port. Cardiol.* — 2005. — Vol. 24, № 12. — P. 1491–1501.

346. Ghiadoni, L. Mental Stress Induces Transient Endothelial Dysfunction in Humans / L. Ghiadoni, A. E. Donald, M. Cropley et al. // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2473.

347. Gianni, M. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review / M. Gianni, F. Dentali, A. M. Grandi et al. // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 13. — P. 1523–1529.

348. Gianni, M. Cardiology stress / M. Gianni, F. Dentali / *European Heart journal.* — 2006. — Vol. 21, № 13. — P. 1523 — 1529.

349. Giese, E. A. The athletic preparticipation evaluation: cardiovascular assessment / E. A. Giese, F. G. O'Connor, F. H. Brennan et al. // *Am. Fam. Physician.* — 2007. — Vol. 75, № 7. — P. 1008–1014.

350. Ginexi, E. M. Depression and control beliefs in relation to reemployment: what are the directions of effect? / E. M. Ginexi, G. W. Howe, R. D. Caplan // *J. Occup. Health Psychol.* — 2000. — Vol. 5, № 3. — P. 323–336.

351. Ginexi, E. M. Transitions into poverty following job loss and the depression-reemployment relationship / E. M. Ginexi, G. W. Howe, R. D. Caplan // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 896. — P. 403–405.

352. Glover, D. W. Profile of preparticipation cardiovascular screening for high school athletes / D. W. Glover, B. J. Maron // *JAMA.* — 1998. — Vol. 279, № 22. — P. 1817–1819.

353. Gogbashian, A. Sudden death in young athletes / A. Gogbashian // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 25. — P. 2464–2465.

354. Gojanovic, B. Mort subite chez les jeunes athletes / B. Gojanovic, F. Feihl, G. Gremion, B. Waeber // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* — 2007. — Bd. 96, № 6. — S. 189–198.

355. Gordon, W. M. Experimental models of heart failure and cardiomyopathy / W. M. Gordon, P. W. Armstrong // *Pathophysiology of failure*. — Boston, 1996. — P. 3–8.

356. Grafe, M. W. The preparticipation sports examination for high school and college athletes / M. W. Grafe, G. R. Paul, T. E. Foster // *Clin. Sports Med.* — 1997. — Vol. 16, № 4. — P. 569–591.

357. Grawe, H. Stress cardiomyopathy mimicking acute coronary syndrome: case presentation and review of the literature / H. Grawe, M. Katoh, H.P. Kuhl // *Clin. Res. Cardiol.* — 2006. — Vol. 95, № 3. — P. 179–185.

358. Grieve, D. J. Oxidative stress in heart failure. More than just damage / D. J. Grieve, A.M. Shah // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24, № 24. — P. 2161–2163.

359. Grizzlli, G. *Physiology of Stress* / G. Grizzlli, T. Mitchell. — Jones and Bartlett Publishers, 2007. — 48 p.

360. Gropler, R. J. Особенности окислительного метаболизма миокарда у пожилых / R. J. Gropler // *Сердце и метаболизм*. — 2003. — № 10. — С. 3–6.

361. Grubb, B. P. Tilt table testing in the evaluation and management of athletes with recurrent exercise-induced syncope / B. P. Grubb, P. N. Temesy-Armos, D. Samoilo et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 1993. — Vol. 25, № 1. — P. 24–28.

362. Guevara, R. Takotsubo cardiomyopathy complicated with acute pericarditis and cardiogenic shock / R. Guevara, M. Aguinaga-Meza, M. I. Hazin et al. // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2007. — Vol. 99, № 3. — P. 281–283.

363. Guo, X.Y. Perioperative anesthetic management for the excision of pheochromocytoma complicated with catecholamine cardiomyopathy / X. Y. Guo, A. L. Luo, Z. Y. Gong et al. // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. — 2002. — Vol. 24, № 4. — P. 424–426.

364. Guttormsen, B. Transient left ventricular apical ballooning: a review of the literature / B. Guttormsen, L. Nee, J. C. Makielski, J. G. Keevil // *WMJ*. — 2006. — Vol. 105, № 3. — P. 49–54.

365. Haas, G. J. Pheochromocytoma: catecholamine-mediated electrocardiographic changes mimicking ischemia / G. J. Haas, M. Tzagournis, H. Boudoulas // *Am. Heart J.* — 1988. — Vol. 116, № 5, Pt 1. — P. 1363–1365.
366. Haghi, D. Takotsubo cardiomyopathy (acute left ventricular apical ballooning syndrome) occurring in the intensive care unit / D. Haghi, S. Fluechter, T. Suselbeck et al. // *Intensive Care Med.* — 2006. — Vol. 32, № 7. — P. 1069–1074.
367. Halinen, M. Fatal road accidents caused by sudden death of the driver in Finland and Vaud, Switzerland / M. Halinen, A. Jaussi et al. // *Eur. Heart J.* — 1994. — Vol. 15 (7). — P. 888–894.
368. Hammill, S. C. Value and limitations of noninvasive assessment of syncope / S. C. Hammill // *Cardiol. Clin.* — 1997. — Vol. 15, № 2. — P. 195–218.
369. Hand, J. Exercise-induced vasodepressor syncope in a Collegiate Wrestler: A case study / J. Hand // *J. Athl. Train.* — 1997. — Vol. 32, № 4. — P. 359–362.
370. Hasanuzzaman M. Physiological, Biochemical, and Molecular Mechanisms of Heat Stress Tolerance in Plants / M. Hasanuzzaman, K. Nahar, Md. Mahabub Alam et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — Vol. 14(5). — P. 9643–9684.
371. Hecht, H. S. Recommendations for preparticipation screening and the assessment of cardiovascular disease in masters athletes / H. S. Hecht // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, № 11. — P. E58.
372. Hedman, A. Effects of mental and physical stress on central haemodynamics and cardiac sympathetic nerve activity during QT interval-sensing rate-responsive and fixed rate ventricular inhibited pacing / A. Hedman, P. Hjemdahl, R. Nordlander, H. Astrom // *Eur. Heart J.* — 1990. — Vol. 11, № 10. — P. 903–915.
373. Holter, H. J. New method for heart studies / H. J. Holter // *Science.* — 1961. — Vol. 134. — P. 1214–1220.
374. Holtzhausen, L. M. Collapsed ultraendurance athlete: proposed mechanisms and an approach to management / L. M. Holtzhausen, T. D. Noakes // *Clin. J. Sport Med.* — 1997. — Vol. 7, № 4. — P. 292–301.

375. Hoogsteen, J. Paroxysmal atrial fibrillation in male endurance athletes. A 9-year follow up / J. Hoogsteen, G. Schep, N. M. van Hemel et al. // *Europace*. — 2004. — Vol. 6, № 3. — P. 222–228.
376. Howe, G.W. Job loss and depressive symptoms in couples: common stressors, stress transmission, or relationship disruption? / G. W. Howe, M. L. Levy, R. D. Caplan // *J. Fam. Psychol.* — 2004. — Vol. 18, № 4. — P. 639–650.
377. Ibrahim, W. H. Dietary coenzyme Q10 and vitamin E alter the status of these compounds in rat tissues and mitochondria / W. H. Ibrahim, H. N. Bhagavan, R. K. Chopra, C. K. Chow // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130, № 9. — P. 2343–2348.
378. Iqbal, M. B. Stress, emotion and the heart: tako-tsubo cardiomyopathy / M. B. Iqbal, J. C. Moon, O. P. Guttmann et al. // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — Vol. 82, № 974. — P. e29.
379. Imamura, Y. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause / Y. Imamura, H. Ando, W. Mitsuoka et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26, № 7. — P. 1594–1599.
380. Imperadore, F. A rare cause of cardiogenic shock: catecholamine cardiomyopathy of pheochromocytoma / F. Imperadore, M. Azzolini, F. Pisciolini et al. // *Ital. Heart J.* — 2002. — Vol. 3, № 6. — P. 375–378.
381. Ingham, S. A. Determinants of 2,000 m rowing ergometer performance in elite rowers / S. A. Ingham, G. P. Whyte, K. Jones, A. M. Nevill // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2002. — Vol. 88, № 3. — P. 243–246.
382. Ishii, N. Coenzyme Q10 can prolong *C. elegans* lifespan by lowering oxidative stress / N. Ishii, N. Senoo-Matsuda, K. Miyake et al. // *Mech. Ageing. Dev.* — 2004. — Vol. 125, № 1. — P. 41–46.
383. Isogai, T. Out-of-hospital versus in-hospital Takotsubo cardiomyopathy: analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan / T. Isogai, H. Yasunaga, H. Matsui et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 176, № 2. — P. 413 - 417.

384. Qureshi, E. Psychological stress and arrhythmogenesis: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implication / E. Qureshi, A. Bornstein et al. // *Cardiac electrophysiology review*. — 2001. — V.5. — p. 385–393
385. James, P. R. Acute psychological stress and the propensity to ventricular arrhythmias. Evidence for a linking mechanism / P. R. James, P. Taggart, S. T. McNally et al. // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21 (12). — P. 1023–1028.
386. Johar, S. Takotsubo cardiomyopathy: a case report / S. Johar, H. Prasad, H. Kozman // *J. Emerg. Med.* — 2007. — Vol. 32, № 1. — P. 93–97.
387. Kaandorp, T. A. Prediction of beneficial effect of beta blocker treatment in severe ischaemic cardiomyopathy: assessment of global left ventricular ejection fraction using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance / T. A. Kaandorp, H. J. Lamb, J. J. Bax et al. // *Heart*. — 2005. — Vol. 91, № 11. — P. 1471–1472.
388. Kakroo, M. A. Reverse Takotsubo Cardiomyopathy: A Story of a Critically Ill Man with Transient Cardiac Dysfunction / M. A. Kakroo, M. A. Chowdhury, F. K. Luni et al. // *Cardiology*. — 2014. — Vol. 129 (4). — P. 213–215.
389. Kastaun, S. Cortisol awakening and stress response, personality and psychiatric profiles in patients with takotsubo cardiomyopathy / S. Kastaun, NP Schwarz, M Juenemann et al. // *Heart*. — 2014. — Vol. 100, № 22. — P. 1786–1792.
390. Kato, K. Symptomatic seizure associated with takotsubo cardiomyopathy: a case report / K. Kato, M. Asami, H. Wanifuchi // *No Shinkei Geka*. — 2014. — Vol. 42(11). — P.1039–43.
391. Jovanovic, J. The cardiovascular disorders and drivers ability. J. Jovanovic, S. Lukic // *Medicine and biology*. — 1997. — Vol. 4, № 1. — P. 51–56.
392. Jovanovic, J. The influence of cardiovascular diseases of the drivers on the occurrence of traffic accidents / J. Jovanovic, J. Batanjac, M. Lovanovic // *Vojnosanit Pregl*. — 1999. — Vol. 56, № 1. — P. 3–8.
393. Kannankeril, P. J. Mice with the R176Q cardiac ryanodine receptor mutation exhibit catecholamine-induced ventricular tachycardia and cardiomyopa-

thy / P. J. Kannankeril, B. M. Mitchell, S. A. Goonasekera et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 32. — P. 12179–12184.

394. Kawakubo, K. [Sports and electrocardiograms] / K. Kawakubo // *Rinsho. Byori.* — 1996. — Vol. 44, № 7. — P. 611–615.

395. Kim, J. Multiple endocrine neoplasia 2A syndrome presenting as peripartum cardiomyopathy due to catecholamine excess / J. Kim, S. Reutrakul, D.B. Davis et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151, № 6. — P. 771–777.

396. Klein, C. P. Die Bestimmung des Herzminutenvolumens und der Ejections-Fraktion mit einer neuen radiokardiographischen Untersuchungsmethode. Vergleichende Untersuchungen mit konventionellen Verfahren / C. P. Klein, G. Brill, E. Oberhausen, L. Bette // *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* — 1977. — Bd. 83. — s. 221–223.

397. Koca, C. An examination of high school students' attitudes toward physical education with regard to sex and sport participation / C. Koca, G. Demirhan // *Percept. Mot. Skills.* — 2004. — Vol. 98, № 3, Pt 1. — P. 754–758.

398. Koester, M. C. A review of sudden cardiac death in young athletes and strategies for preparticipation cardiovascular screening / M. C. Koester // *J. Athl. Train.* — 2001. — Vol. 36, № 2. — P. 197–204.

399. Korlakunta, H.L. Transient left ventricular apical ballooning: a novel heart syndrome / H. L. Korlakunta, S. K. Thambidorai, S. D. Denney, I. A. Khan // *Int. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 102, № 2. — P. 351–353.

400. Krediet, C. T. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing / C. T. Krediet, N. van Dijk, M. Linzer et al. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 13. — P. 1684–1689.

401. Kurisu, S. Tako-tsubo cardiomyopathy after automobile accident / S. Kurisu, I. Inoue, T. Kawagoe et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 118, № 1. — P. e16– e18.

402. Kuwahara, K. Modulation of adverse cardiac remodeling by STARS, a mediator of MEF2 signaling and SRF activity / K. Kuwahara, G. C. Teg Pipes, J. McAnally et al. // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117, № 5. — P. 1324–1334.

403. Lang, C. C. Ease of noninvasive measurement of cardiac output coupled with peak VO₂ determination at rest and during exercise in patients with heart failure / C. C. Lang, P. Karlin, J. Haythe et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, № 3. — P. 404–405.

404. Lange, A. Doppler myocardial imaging vs. B-mode grey-scale imaging: a comparative in vitro and in vivo study into their relative efficacy in endocardial boundary detection / A. Lange, P. Palka, P. Caso et al. // *Ultrasound. Med. Biol.* — 1997. — Vol. 23, № 1. — P. 69–75.

405. Lasen, N. A. 133-Xenon tomography of cerebral blood flow in cerebrovascular disease / N. A. Lasen // *Progress in stroke research* / eds. by R. M. Greenhalgh, F. C. Rose. — London : Pitman Press, 1983. — Vol. 2. — P. 197–204.

406. Lazarus, R. S. Psychological stress and the coping process / R. S. Lazarus. — N.Y. : McGraw-Hill, 1966. — 500 p.

407. Lebrun, F. Improvement of exercise-induced cardiac deformation after cell therapy for severe chronic ischemic heart failure / F. Lebrun, G. Berchem, C. Delagardelle et al. // *J. Card. Fail.* — 2006. — Vol. 12, № 2. — P. 108–113.

408. Lemaitre, F. Role of myocardial bridging in the apical localization of stress cardiomyopathy / F. Lemaitre, L. Close, N. Yarol et al. // *Acta Cardiol.* — 2006. — Vol. 61, № 5. — P. 545–550.

409. Letsou, G. V. Myocardial perfusion as assessed by positron emission tomography during long-term mechanical circulatory support / G. V. Letsou, S. Sdringola, I. D. Gregoric et al. // *Congest. Heart Fail.* — 2006. — Vol. 12, № 2. — P. 69–74.

410. Levine, B. D. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance / B. D. Levine, L. D. Lane, J. C. Buckey et al. // *Circulation.* — 1991. — Vol. 84, № 3. — P. 1016–1023.

411. Lewis, J. F. Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing «athlete's heart» from hypertrophic cardiomyopa-

thy / J. F. Lewis, P. Spirito, A. Pelliccia, B. J. Maron // *Br. Heart J.* — 1992. — Vol. 68, № 3. — P. 296–300.

412. Lishmanov, Iu. B. Endogenous opioid system as a mediator of acute and long-term adaptation to stress. Prospects for clinical use of opioid peptides / Iu. B. Lishmanov, L. N. Maslov, N. V. Naryzhnaia et al. // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* — 2012. — Vol. 6. — P. 73-82..

413. Lishmanov, Iu. B. Comparative characteristics of revealing hibernated myocardium by means of perfusion and metabolic scintigraphy / Iu. B. Lishmanov, S. M. Minin, I. Iu. Efimova et al. // *Angiol .Sosud. Khir.* — 2012. — Vol. 18, № 2. — P. 59-63.

414. Lisi, M. Takotsubo cardiomyopathy in a Caucasian Italian woman: case report / M. Lisi, V. Zaca, S. Maffei et al. // *Cardiovasc. Ultrasound.* — 2007. — № 5. — P. 18.

415. Lotrionte, M. Apical ballooning syndrome without myocardial necrosis: proof of concept from a case report / M. Lotrionte, R. Natali, D. Ciuffetta et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 117, № 1. — P. e31–e32.

416. Ma, J. Z. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death in China / J. Z. Ma, J. Dai, B. Sun et al. // *J. Sci. Med. Sport.* — 2007. — Vol. 10, № 4. — P. 227–233.

417. Mahmarian, J. J. Quantitative exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhanced diagnosis of ischemic heart disease / J. J. Mahmarian, T. M. Boyce, R. K. Goldberg et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1990. — Vol. 15, № 2. — P. 318–329.

418. Mak, I. T. EGFR-TKI, Erlotinib, Causes Hypomagnesemia, Oxidative Stress and Cardiac Dysfunction: Attenuation by NK-1 Receptor Blockade / I. T. Mak , J. H. Kramer, J. J. Chmielinska et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 23. — P. 20012-20016.

419. Malafrente, C. Tako-tsubo: a transitory impairment of microcirculation? A case report / C. Malafrente, A. Farina, A. Tempesta et al. // *Ital. Heart J.* — 2005. — Vol. 6, № 11. — P. 933–938.

420. Mark, A. L. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart / A. L. Mark // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1983. — Vol. 1, № 1. — P. 90–102.

421. Markwirth, T. Tako-Tsubo-Kardiomyopathie: eine Differenzialdiagnose beim akuten Koronarsyndrom / T. Markwirth, B. Hennen // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2006. — Bd. 131, № 14. — s. 737–739.

422. Maron, B. J. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, A. Pelliccia, P. Spirito // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91, № 5. — P. 1596–1601.

423. Maron, B. J. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association / B. J. Maron, P. D. Thompson, J. C. Puffer et al. // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94, № 4. — P. 850–856.

424. Maron, B. J. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: addendum: an addendum to a statement for health professionals from the Sudden Death Committee (Council on Clinical Cardiology) and the Congenital Cardiac Defects Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young), American Heart Association / B. J. Maron, P. D. Thompson, J. C. Puffer et al. // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97, № 22. — P. 2294.

425. Maron, B. J. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: a clinical problem of increasing magnitude and significance / B. J. Maron // *Heart.* — 2005. — Vol. 91, № 11. — P. 1380–1382.

426. Maron, B. J. Does preparticipation cardiovascular screening of athletes save lives? / B. J. Maron // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2007. — Vol. 4, № 5. — P. 240–241.

427. Maron, B. J. Heart disease and other causes of sudden death in young athletes / B. J. Maron // *Curr. Probl. Cardiol.* — 1998. — Vol. 23, № 9. — P. 477–529.

428. Maron, B. J. How should we screen competitive athletes for cardiovascular disease? / B. J. Maron // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 428–430.

429. Maron, B. J. Preparticipation cardiovascular screening for young athletes / B. J. Maron, G. C. Pfister, J. C. Puffer // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284, № 8. — P. 957–958.

430. Maron, B. J. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation / B. J. Maron, P. D. Thompson, M. J. Ackerman et al. // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 12. — P. 1643–1655.

431. Maron, B.J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / Barry J. Maron, Jeffrey A. Towbin, Gaetano Thiene et al.// *Circulation.* – 2006/ - v.113. – P.1807-1816.

432. Maron, B. J. Recommendations for preparticipation screening and the assessment of cardiovascular disease in masters athletes: an advisory for healthcare professionals from the working groups of the World Heart Federation, the International Federation of Sports Medicine, and the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention / B. J. Maron, C. G. Araujo, P. D. Thompson et al. // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 2. — P. 327–334.

433. Maron, B. J. Results of screening a large group of intercollegiate competitive athletes for cardiovascular disease / B. J. Maron, S. A. Bodison, Y. E. Wesley et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1987. — Vol. 10, № 6. — P. 1214–1221.

434. Maron, B. J. Sudden death in young athletes / B. J. Maron // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 11. — P. 1064–1075.

435. Maron, B. J. Sudden death in young athletes / B. J. Maron, W. C. Roberts, H. A. McAllister et al. // *Circulation*. — 1980. — Vol. 62, № 2. — P. 218–229.

436. Maron, B. J. Sudden death in young athletes. Lessons from the Hank Gathers affair / B. J. Maron // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, № 1. — P. 55–57.

423. Maron, B. J. Task Force 1: preparticipation screening and diagnosis of cardiovascular disease in athletes / B. J. Maron, P. S. Douglas, T. P. Graham et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 8. — P. 1322–1326.

424. Maron, B. J. The young competitive athlete with cardiovascular abnormalities: causes of sudden death, detection by preparticipation screening, and standards for disqualification / B. J. Maron // *Card. Electrophysiol. Rev.* — 2002. — Vol. 6, № 1 / 2. — P. 100–103.

425. Maron, M. S. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction / M. S. Maron, I. Olivetto, A. G. Zenovich et al. // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114, № 21. — P. 2232–2239.

426. Maron, B. J. Assessment of the 12-Lead Electrocardiogram as a Screening Test for Detection of Cardiovascular Disease in Healthy General Populations of Young People (12-25 Years of Age): A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology // B.J. Maron, R.A. Friedman, P. Kligfield et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 64, № 14. — P. 1479-514.

427. Maron, B. J. The 25-year genetic era in hypertrophic cardiomyopathy: revisited / B.J. Maron, M.S. Maron // *Circ. Cardiovasc. Genet.* — 2014. — Vol. 7, № 4. — P. 401-404.

428. Marzilli, M. Preduktal / M. Marzilli. — M., W. e., 2002. — 28 c.

429. Maskhulia, L. Left ventricular morphological changes due to vigorous physical activity in highly trained football players and wrestlers: relationship with aerobic capacity / L. Maskhulia, N. Chabashvili, V. Akhalkatsi, T. Chutkerashvili // *Georgian. Med. News.* — 2006. — № 133. — P. 68–71.

430. Maslov, L. N. Agonists of opioid receptors may aggravate ischemic and reperfusion damages of the heart / L. N. Maslov, E. I. Barzakh, A. Y. Lishmanov et al. // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* - 2014. – Vol. 1. – P. 79-84.
431. Maslov, L. N. Comparative analysis of early and delayed cardioprotective and antiarrhythmic efficacy of hypoxic preconditioning / L. N. Maslov, Y. B. Lishmanov, A. V. Krylatov et al. // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 156, № 6. – P. 746 - 749.
432. Maslov, L. N. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia / L. N. Maslov, N. V. Naryzhnaia, S.Y. Tsibulnikov et al. // *Life Sci.* - 2013/ - Vol. 17, № 93(9-11). – P. 373 – 379.
433. Maslov, L. N. Signaling mechanism of cardioprotective effects of opioids / L. N. Maslov, L. Hanus, J. Pei et al. // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2013. – Vol. 76, № 3. – P. 41 - 48.
434. Matsuoka, N. Characterization of stress-induced sudden death in cardiomyopathic hamsters / N. Matsuoka, H. Arakawa et al. // *JPET.* — 1997. — Vol. 284, № 1. — P. 125–135.
435. McGrew, C. A. Insights into the AHA scientific statement concerning cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes / C. A. McGrew // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 1998. — Vol. 30, № 10, suppl. — P. S351–S353.
436. Meerson, F. Z. Pathogenesis and prophylaxis of cardiac lesions in stress / F. Z. Meerson // *Adv. Myocardiol.* — 1983. — № 4. — P. 3–21.
437. Melzer, C. Predictors of chronotropic incompetence in the pacemaker patient population / C. Melzer, J. Witte, R. Reibis et al. // *Europace.* — 2006. — Vol. 8, № 1. — P. 70–75.
438. Merlet, P. Iodine-123 metaiodobenzelguanidine myocardial uptake in patients with primary hypertrophic cardiomyopathy / P. Merlet, M. H. Bourguignon, H. Valette et al. // *J. Nucl. Med.* — 1989. — Vol. 30, № 5. — P. 810.

439. Merlet, P. Myocardial beta-adrenergic desensitization and neuronal norepinephrine uptake function in idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Merlet, J.L. Dubois-Rande, S. Adnot et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 19, № 1. — P. 10–16.
440. Merlet, P. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure / P. Merlet, H. Valette, J. L. Dubois-Rande et al. // *J. Nucl. Med.* — 1992. — Vol. 33, № 4. — P. 471–477.
441. Merli, E. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology / E. Merli, S. Sutcliffe, M. Gori, G. G. Sutherland // *Eur. J. echocardiogr.* — 2006. — Vol. 7, № 1. — P. 53–61.
442. Mishra, A. K. Catecholamine cardiomyopathy in bilateral malignant pheochromocytoma: successful reversal after surgery / A. K. Mishra, G. Agarwal, A. Kapoor et al. // *Int. J. cardiol.* — 2000. — Vol. 76, № 1. — P. 89–90.
443. Mont, L. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation / L. Mont, A. Sambola, J. Brugada et al. // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23, № 6. — P. 477–482.
444. Morooka, T. An appropriate indication for the initiation of beta-blocker therapy in dilated cardiomyopathy / T. Morooka, T. Inoue, N. Kotooka et al. // *Cardiology.* — 2006. — Vol. 105, № 1. — P. 61–66.
445. Moss, A. *Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring* // A. Moss, S. Stern. — Saunders Co, University Press, Cambridge, UK, 1997. — 529 p.
446. Nagueh, Sherif F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / Sherif F. Nagueh, Christopher P. , Thierry C. Gillebert // *Eur. J. Echocardiogr.* — 2009. — Vol. 10, № 2. — P. 165–193.
447. Nakajima, K. Decreased ¹²³I-MIBG uptake and increased clearance in various cardiac diseases / K. Nakajima, J. Taki, N. Tonami, K. Hisada // *Nucl. Med. Commun.* — 1994. — Vol. 15, № 5. — P. 317–323.

448. Nanda, A. S. Acute reversal of pheochromocytoma-induced catecholamine cardiomyopathy / A. S. Nanda, A. Feldman, C. S. Liang // *Clin. Cardiol.* — 1995. — Vol. 18, № 7. — P. 421–423.
449. Nozadze D. N. Lipoprotein-associated phospholipase A2 serum levels in patients from different categories of cardiovascular risk / D. N. Nozadze, I. V. Sergienko, T. V. Balakhonova et al. // *Kardiologiya.* — 2014. — Vol. 54, № 3. — P. 57 - 63.
450. Núñez-Gil I. J. Platelet function in Takotsubo cardiomyopathy / I. J. Núñez-Gil, E. Bernardo, G. Feltes et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2014. — Vol. 23. — P. 123-127.
451. Oakley, G. D. Sport cardiology / G. D. Oakley // *Diseases of the heart.* — London: Ed. by D. G. Julian, 1996. — P. 1370.
452. Ostadal, B. Structural and biochemical remodelling in catecholamine-induced cardiomyopathy: comparative and ontogenetic aspects / B. Ostadal, V. Pelouch, I. Ostadalova, O. Novakova // *Mol. Cell. Biochem.* — 1995. — Vol. 147, № 1/2. — P. 83–88.
453. Paavonen, K. J. Response of the QT interval to mental and physical stress in types LQT1 and LQT2 of the long QT syndrome / K. J. Paavonen, H. Swan, K. Piippo et al. // *Heart.* — 2001. — Vol. 86, № 1. — P. 39–44.
454. Page, S.P. Acute myocardial ischemia associated with latent left ventricular outflow tract obstruction in the absence of left ventricular hypertrophy / S. P. Page, A. Pantazis, P. M. Elliott // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2007. — Vol. 20, № 6. — P. 772.
455. Palka, P. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects / P. Palka, A. Lange, A.D. Fleming et al. // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17, № 6. — P. 940–950.
456. Palka, P. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension / P. Palka, A.

Lange, A.D. Fleming et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30, № 3. — P. 760–768.

457. Panhuyzen-Goedkoop, N. M. Sudden cardiac death due to hypertrophic cardiomyopathy can be reduced by pre-participation cardiovascular screening in young athletes / N. M. Panhuyzen-Goedkoop, F. W. Verheugt // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 18. — P. 2152–2153.

458. Paraskevaïdis, I. Carvedilol improves left atrial and left ventricular function and reserve in dilated cardiomyopathy after 1 year of treatment / I. Paraskevaïdis, D. Farmakis, J. T. Parissis et al. // *J. Card. Fail.* — 2007. — Vol. 13, № 2. — P. 108–113.

459. Paterick, T. E. Medical and legal issues in the cardiovascular evaluation of competitive athletes / T. E. Paterick, T. J. Paterick, G. F. Fletcher, B. J. Maron // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294, № 23. — P. 3011–3018.

460. Pavin, D. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome / D. Pavin, H. Le Breton, C. Daubert // *Heart.* — 1997. — Vol. 78, № 5. — P. 509–511.

461. Peart, J. N. Adenosinergic cardioprotection: multiple receptors, multiple pathways / J. N. Peart, J. P. Headrick // *Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 114, № 2. — P. 208–221.

462. Pelliccia, A. Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening programme for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes / A. Pelliccia, F. M. Di Paolo, D. Corrado et al. // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 18. — P. 2196–2200.

463. Pelliccia, A. Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: perspectives from the 30-year Italian experience / A. Pelliccia, B. J. Maron // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 75, № 12. — P. 827–829.

464. Pelliccia, A. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the

European Society of Cardiology / A. Pelliccia, R. Fagard, H.H. Bjornstad et al. // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 14. — P. 1422–1445.

465. Pelliccia, A. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes / A. Pelliccia, B. J. Maron, A. Spataro et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324, № 5. — P. 295–301.

466. Pessoa, P.M. Assessment of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy / P. M. Pessoa, S. S. Xavier, S. L. Lima et al. // *Acta Radiol.* — 2006. — Vol. 47, № 10. — P. 1029–1035.

467. Pfister, G. C. Preparticipation cardiovascular screening for US collegiate student-athletes / G. C. Pfister, J. C. Puffer, B. J. Maron // *JAMA.* — 2000. — Vol. 283, № 12. — P. 1597–1599.

468. Pye, M. P. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy / M. P. Pye, S. M. Cobbe // *Cardiovasc Res.* — 1992. — Vol. 26. — P. 740–750.

469. Pigozzi, F. Preparticipation screening for the detection of cardiovascular abnormalities that may cause sudden death in competitive athletes / F. Pigozzi, A. Spataro, F. Fagnani, N. Maffulli // *Br. J. Sports Med.* — 2003. — Vol. 37, № 1. — P. 4–5.

470. Pineda Pompa, L. R. Pheochromocytoma-induced acute pulmonary edema and reversible catecholamine cardiomyopathy mimicking acute myocardial infarction / L. R. Pineda Pompa, C. F. Barrera-Ramirez, J. Martinez-Valdez et al. // *Rev. Port. Cardiol.* — 2004. — Vol. 23, № 4. — P. 561–568.

471. Pluim, B. M. Comparison of echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of the athlete's heart / B. M. Pluim, H. P. Beyerbacht, J. C. Chin et al. // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18, № 9. — P. 1505–1513.

472. Prasad, A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction / A. Prasad // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 5. — P. e56–e59.

473. Prescott, E. I. Pludselig Uventet Hjertedod hos Yngre Idraetsudovereskal der Screenes? / E. I. Prescott, F. P. Heath, H. K. Rasmussen // Ugeskr. Laeger. — 2006. — Bd. 168, № 51. — P. S 4537–4539.

474. Prescott, E. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol / E. Prescott // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27, № 23. — P. 2904–2905.

475. Purgason, K. Broken hearts: differentiating stress-induced cardiomyopathy from acute myocardial infarction in the patient presenting with acute coronary syndrome / K. Purgason // Dimens Crit. Care Nurs. — 2006. — Vol. 25, № 6. — P. 247–253; quiz P. 254–255.

476. Rahko, P. S. An echocardiographic analysis of the long-term effects of carvedilol on left ventricular remodeling, systolic performance, and ventricular filling patterns in dilated cardiomyopathy / P. S. Rahko // Echocardiography. — 2005. — Vol. 22, № 7. — P. 547–554.

477. Ramachandrani, S. Mental stress provokes ischemia in coronary artery disease subjects without exercise- or adenosine-induced ischemia / S. Ramachandrani, R.B. Fillingim, S.P. McGorray et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47, № 5. — P. 987–991.

478. Rigo, F. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / F. Rigo, S. Gherardi, M. Galderisi et al. // Am. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 99, № 8. — P. 1154–1158.

479. Rigo, F. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy / F. Rigo, S. Gherardi, M. Galderisi et al. // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27, № 11. — P. 1319–1323.

480. Robert P. Nutritional Interventions to Alleviate the Negative Consequences of Heat Stress / P. Robert Rhoads, Lance H. Baumgard, Jessica K. Suagee, et al. // Adv Nutr. — 2013. — Vol. 4 (3). — P. 267–276

481. Robinson, G. D. Jr. Radioiodinated fatty acids for heart imaging: iodine monochloride addition compared with iodide replacement labeling / G. D. Robinson Jr., A. W. Lee // *J. Nucl. Med.* — 1975. — Vol. 16, № 1. — P. 17–21.
482. Rodriguez Roldan, J. M. Necrosis miocardica y shock cardiogenico con coronarias normales: Cardiotoxicidad por 5-fU o miocardiopatia catecolaminica? / J. M. Rodriguez Roldan, M. A. Lara Alvarez, J. Lopez Martinez et al. // *Med. Intensiva.* — 2006. — Vol. 30, № 3. — P. 123–124.
483. Rosenfeldt, F. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure / F. Rosenfeldt, D. Hilton, S. Pepe, H. Krum // *Biofactors.* — 2003. — Vol. 18, № 1/4. — P. 91–100.
484. Saihara, K. Cibenzoline attenuates coronary systolic reversal flow in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a case report / K. Saihara, S. Hamasaki, Y. Otsuji et al. // *J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 4. — P. 209–213.
485. Sankri-Tarbichi, A. G. Stress-related cardiomyopathy / A. G. Sankri-Tarbichi, P.K. Mathew, M. Matos, D. Hsi // *Heart Lung.* — 2007. — Vol. 36, № 1. — P. 43–46.
486. Santagata, P. Clinical and functional determinants of coronary flow reserve in non-ischemic dilated cardiomyopathy: an echocardiographic study / P. Santagata, F. Rigo, S. Gherardi et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 105, № 1. — P. 46–52.
487. Sardesai, S. H. Dissecting aneurysm of the pulmonary artery in a case of unoperated patent ductus arteriosus / S. H. Sardesai, R. J. Marshall, R. Farrow, A. J. Mourant // *Eur. Heart J.* — 1990. — Vol. 11, № 7. — P. 670–673.
488. Sardesai, S. H. Phaeochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure / S. H. Sardesai, A. J. Mourant, Y. Sivathandon et al. // *Br. Heart J.* — 1990. — Vol. 63, № 4. — P. 234–237.
489. Sasaki, H. Defect images in stress thallium-201 myocardial scintigraphy in patients with complete left bundle branch block: comparison of ex-

ercise stress and pharmacological stress / H. Sasaki, M. Shimizu, K. Ogawa et al. // *J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49, № 4. — P. 179–185.

490. Sasaki, O. Association of takotsubo cardiomyopathy and long QT syndrome / O. Sasaki, T. Nishioka, T. Akima et al. // *Circ. J.* — 2006. — Vol. 70, № 9. — P. 1220–1222.

491. Sato, M. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called «Takotsubo» cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake / M. Sato, S. Fujita, A. Saito et al. // *Circ. J.* — 2006. — Vol. 70, № 8. — P. 947–953.

492. Sato, Y. Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy by subcutaneous injections of epinephrine solution in an anesthetized patient / Y. Sato, M. Tanaka, T. Nishikawa // *Anesthesiology.* — 2000. — Vol. 92, № 2. — P. 615–619.

493. Schimke, I. Reduced oxidative stress in parallel to improved cardiac performance one year after selective removal of anti-beta 1–adrenoreceptor autoantibodies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data of a preliminary study / I. Schimke, J. Muller, M. Dandel et al. // *J. Clin. Apher.* — 2005. — Vol. 20, № 3. — P. 137–142.

494. Schofer, J. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a non-invasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / J. Schofer, R. Spielmann, A. Schuchert et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1988. — Vol. 12, № 5. — P. 1252–1258.

495. Seidman, J. Genetic causes of human heart failure / J. Seidman, H. Morita, Ch. Seidman // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 518–526.

496. Seto, C. K. Preparticipation cardiovascular screening / C. K. Seto // *Clin. Sports Med.* — 2003. — Vol. 22, № 1. — P. 23–35.

497. Sharma, S. Sudden death from cardiovascular disease in young athletes: fact or fiction? / S. Sharma, G. Whyte, W. J. McKenna // *Br. J. Sports Med.* — 1997. — Vol. 31, № 4. — P. 269–276.

498. Shaw, T. R. Transient shock and myocardial impairment caused by phaeochromocytoma crisis / T. R. Shaw, P. Rafferty, G.W. Tait // *Br. Heart J.* — 1987. — Vol. 57, № 2. — P. 194–198.
499. Shliakhto, E.V. First experience of the study "Intramyocardial Multiple Precision Administration of Mononuclear Bone Marrow Cells in the Treatment of Myocardial Ischemia" / E.V. Shliakhto, D.S. Lebedev, D.V. Kryzhanovskii et al. // *Kardiologiya.* — 2013. — Vol. 53, № 3. — P. 4-8.
500. Simons, M. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy / M. Simons, S.E. Downing // *Am. Heart J.* — 1985. — Vol. 109, № 2. — P. 297–304.
501. Singh, A. Consultation with the specialist: cardiovascular preparticipation sports screening / A. Singh, M. Silberbach // *Pediatr. Rev.* — 2006. — Vol. 27, № 11. — P. 418–424.
502. Skinner, S. Psychological stress activates phosphorilase in the heart of the conscious pig without increasing heart rate and blood pressure / S. Skinner, D. Beder et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1983. — Vol. 80. — P. 4513–4517
503. Smith, K. L. Global T-wave inversion after a car accident / K. L. Smith, E. W. Hancock // *Hosp. Pract. (Off Ed).* — 1993. — Vol. 28, № 12. — P. 55, 59.
504. Sneddon, J. F. Exercise induced vasodepressor syncope / J. F. Sneddon, G. Scalia, D. E. Ward et al. // *Br. Heart J.* — 1994. — Vol. 71, № 6. — P. 554–557.
505. Sorajja, P. Prognostic utility of single-photon emission computed tomography in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy / P. Sorajja, P. Chareonthaitawee, S. R. Ommen et al. // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151, № 2. — P. 426–435.
506. Spieker, L. E. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors / L. E. Spieker, D. Hurlimann, F. Ruschitzka et al. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 24. — P. 2817–2820.

507. Spodick, D. H. Electrocardiology teacher analysis and review — global T wave inversion / D. H. Spodick // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* — 1999. — Vol. 8, № 4. — P. 183.

508. Spodick, D. H. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome / D.H. Spodick // *Heart.* — 1998. — Vol. 79, № 5. — P. 530.

509. Stanescu, C. Takotsubo cardiomyopathy / C. Stanescu, K. Branidou // *Rom. J. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 44, № 2. — P. 97–116.

510. Steen, H. Images in cardiovascular medicine. A rare form of midventricular Tako-Tsubo after emotional stress followed up with magnetic resonance imaging / H. Steen, C. Merten, H. A. Katus, E. Giannitsis // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114, № 7. — P. e248.

511. Stegemann, J. Influence of fitness on the blood pressure control system in man / J. Stegemann, A. Busert, D. Brock // *Aerosp. Med.* — 1974. — Vol. 45, № 1. — P. 45–48.

512. Stevens, Q. E. Surpassing the upper limits of physiologic concentric left ventricular hypertrophy: atrial fibrillation in an elite power athlete / Q. E. Stevens, R. D. Dickerman // *Int. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 81, № 2/3. — P. 275–276.

513. Strike, P. C. Pathophysiological processes underlying emotional triggering of acute cardiac events / P. C. Strike, K. Magid, D.L. Whitehead et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 11. — P. 4322–4327.

514. Suematsu, N. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor-alpha-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes / N. Suematsu, H. Tsutsui, J. Wen et al. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 10. — P. 1418–1423.

515. Tagawa, M. Transient left ventricular apical ballooning developing after the Central Niigata Prefecture Earthquake: two case reports / M. Tagawa, Y. Nakamura, M. Ishiguro et al. // *J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 3. — P. 153–158.

516. Takizawa, M. A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-

induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy / M. Takizawa, N. Kobayakawa, H. Uozumi et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 114, № 1. — P. e15–e17.

517. Tavi, P. Abnormal Ca(2+) release and catecholamine-induced arrhythmias in mitochondrial cardiomyopathy / P. Tavi, A. Hansson, S. J. Zhang et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. — Vol. 14, № 8. — P. 1069–1076.

518. Taylor, S. Advances in the treatment of posttraumatic stress disorder: cognitive- behavioral perspectives / Ed. by S. Taylor. — N. Y.: Springer Pub., 2004. — 326 p.

519. Thiene, G. Is prevention of sudden death in young athletes feasible? / G. Thiene, C. Basso, D. Corrado // *Cardiologia.* — 1999. — Vol. 44, № 6. — P. 497–505.

520. Thompson, P. D. Tilt table testing in the evaluation and management of athletes with recurrent exercise-induced syncope / P. D. Thompson // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 1993. — Vol. 25, № 7. — P. 883.

521. Thomson, V. Usefulness of MRI to demonstrate the mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial bridge / V. Thomson, R. Botnar, P. Croisille // *Cardiology.* — 2007. — Vol. 107, № 3. — P. 159–164.

522. Tibrewala, A. V. A rare case of tako-tsubo cardiomyopathy complicated by a left ventricular thrombus / A. V. Tibrewala, B. N. Moss, H. A. Cooper // *South Med. J.* — 2006. — Vol. 99, № 1. — P. 70–73.

523. Tidholm, A. Vasopressin, cortisol, and catecholamine concentrations in dogs with dilated cardiomyopathy / A. Tidholm, J. Haggstrom, K. Hansson // *Am. J. Vet. Res.* — 2005. — Vol. 66, № 10. — P. 1709–1717.

524. Thiene, G. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / G. Thiene, D. Corrado, C. Basso // *European Heart Journal.* — 2008. — Vol. 29, № 2. — P. 144–146.

525. Tomaselli, G.F. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure / G. F. Tomaselli, E. Marbàn // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 42. — P. 270–283.
526. Tsukiji, M. Peri-infarct ischemia determined by cardiovascular magnetic resonance evaluation of myocardial viability and stress perfusion predicts future cardiovascular events in patients with severe ischemic cardiomyopathy / M. Tsukiji, P. Nguyen, G. Narayan et al. // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* — 2006. — Vol. 8, № 6. — P. 773–779.
527. Turner, J. R. Cardiovascular reactivity and stress: patterns of physiological response / J. R. Turner. — N.Y.; London: Plenum Press, 1994. — 236 p.
528. Van Baak, M. A. Beta-adrenoceptor blockade and exercise. An update / M. A. Van Baak // *Sports Med.* — 1988. — Vol. 5, № 4. — P. 209–225.
529. Van Bilsen, M. Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? / M. Van Bilsen, P. J. Smeets, A. J. Gilde, G. J. Van der Vusse // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 61, № 2. — P. 218–226.
530. Van de Walle, S. O. Transient stress-induced cardiomyopathy with an «inverted takotsubo» contractile pattern / S. O. Van de Walle, S. A. Gevaert, P. J. Gheeraert et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81, № 11. — P. 1499–1502.
531. Vanhees, L. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I) / L. Vanhees, J. De Sutter, S. N. Gelada et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* — 2012. — Vol. 19, № 4. — P. 670–686.
532. Vanhees, L. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I) / L. Vanhees, J. De Sutter, S. N. Gelada et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* — 2012. — Vol. 19, № 4. — P. 670–686.

533. Vanhees, L. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part 3) / L. Vanhees, J. De Sutter, S. N. Gelada et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 1033 – 1056.

534. Velasquez, E. M. ECG of the month Global T-wave inversion in a woman with altered mental status. Cerebrovascular accident / E. M. Velasquez, D. L. Glancy // *J. La. State Med. Soc.* — 2005. — Vol. 157, № 2. — P. 73–74.

535. Venugopalan, P. Plasma catecholamine levels parallel severity of heart failure and have prognostic value in children with dilated cardiomyopathy / P. Venugopalan, A. K. Agarwal // *Eur. J. Heart Fail.* — 2003. — Vol. 5, № 5. — P. 655–658.

536. Verdile, L. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities / L. Verdile, B. J. Maron, A. Pelliccia, A. et al. // *Heart Rhythm.* - 2014/ - Vol/ 16. – P. 23-39.

537. Viotti, R. Exercise stress testing as a predictor of progression of early chronic Chagas heart disease / R. Viotti, C. Vigliano, B. Lococo et al. // *Heart.* — 2006. — Vol. 92, № 3. — P. 403–404.

538. Virmani, R. Causes of sudden death in young and middle-aged competitive athletes / R. Virmani, A. P. Burke, A. Farb, J. A. Kark // *Cardiol. Clin.* — 1997. — Vol. 15, № 3. — P. 439–466.

539. Visser, E. C. Оценка жизнеспособности миокарда: как, у каких категорий больных и когда / E. C. Visser, M. S. Marber // *Сердце и метаболизм.* — 2001. — № 3. — С. 15–24.

540. Vultaggio, A. Tako-Tsubo-like syndrome during anaphylactic reaction / A. Vultaggio, A. Matucci, S. Del Pace et al. // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9, № 2. — P. 209–211.

541. Walder, L. A. Global T wave inversion / L. A. Walder, D. H. Spodick // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1991. — Vol. 17, № 7. — P. 1479–1485.

542. Walder, L. A. Global T wave inversion: long-term follow-up / L. A. Walder, D. H. Spodick // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 21, № 7. — P. 1652–1656.

543. Wallbridge, D. R. Increase in plasma beta endorphins precedes vaso-depressor syncope / D. R. Wallbridge, H. E. MacIntyre, C. E. Gray et al. // *Br. Heart J.* — 1994. — Vol. 71, № 6. — P. 597–599.

544. Wang, P. D. Coronary heart disease risk factor in urban bus drivers / P. D. Wang, R. S. Lin // *Public Health.* — 2001. — Vol. 115. — P. 261–264.

545. Wang, Z. T. Gu, H. / Heat stress induces apoptosis through transcription-independent p53-mediated mitochondrial pathways in human umbilical vein endothelial cell // Z. T. Gu Wang, H. L. Li, Y. S. Liu, X. B. Deng et al. // *Sci Rep.* - 2014. – Vol. 4. – P. 4469.

546. Watanabe, E. Significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / E. Watanabe, N. Matsuda, T. Shiga et al. // *J. Card. Fail.* — 2006. — Vol. 12, № 7. — P. 527–532.

547. Weeks, S. G. Tako tsubo cardiomyopathy secondary to seizures / S. G. Weeks, N. Alvarez, N. Pillay, R. B. Bell // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 34, № 1. — P. 105–107.

548. Weller, R. Quantification of amplitude images of gated radionuclide heart studies: a new universal method / R. Weller, E. Henze, M. Clausen, W. E. Adam // *J. Nucl. Med.* — 1989. — Vol. 30, № 8. — P. 1393–1398.

549. Wittstein, I. S. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress / I. S. Wittstein, D. R. Thiemann, J. A. Lima et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, № 6. — P. 539–548.

550. Wood, R. Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy / R. Wood, P. J. Commerford, A. G. Rose, A. Tooke // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 121, № 2 Pt 1. — P. 610–613.

551. Wren, C. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol / C. Wren // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 17. — P. 1804.

552. Wuhrmann, F. Die Myokardose: Pathogenese, Klinik und Therapie mit neuen Untersuchungen über die Grundlagen der Stoffwechselelektrokardiogramme / F. Wuhrmann. — Basel : W. e., 1956. — 212 p.

553. Yan, L. Disruption of Type 5 Adenylyl Cyclase Prevents β -Adrenergic Receptor Cardiomyopathy: A Novel Approach to β -Adrenergic Receptor Blockade / Yan, S. F. Vatner, D. E. Vatner // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2014. — Vol. 7. - P. 2013-2017.

554. Yoshida, K. Impaired coronary circulation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy: noninvasive analysis by transthoracic Doppler echocardiography / K. Yoshida, T. Hozumi, Y. Takemoto et al. // *Echocardiography.* — 2005. — Vol. 22, № 9. — P. 723–729.

555. Yotti, R. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy / R. Yotti, J. Bermejo, J. C. Antoranz et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 19. — P. 2921–2929.

556. Young, M. C. Sudden death due to ischaemic heart disease in young aboriginal sportsmen in the Northern Territory, 1982–1996 / M. C. Young, P. A. Fricker, N. J. Thomson, K. A. Lee // *Med. J. Aust.* — 1999. — Vol. 170, № 9. — P. 425–428.

557. Young, M. E. Diomyocyte-specific BMAL1 plays critical roles in metabolism, signaling, and maintenance of contractile function of the heart / M. E. Young, R. A. Brewer, R. A. Peliciari-Garcia et al. // *J. Biol. Rhythms.* — 2014. - Vol. 29, № 4. — P. 257-276.

558. Zung, W.W. A self-rating depression scale / W.W. Zung // *Archives of General Psychiatry.* — 1965. — v.12. — p. 63-70.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Частота жалоб в основной группе 1 на фоне лечения Мильдонием,
(n= 103, M ± m, %)

Жалобы	Лечение		p
	до	после	
Боли в области сердца	4,0 ± 2,7	0,0	< 0,05
Перебои в работе сердца	6,0 ± 3,3	3,2 ± 1,6	> 0,05

Приложение 2

Частота жалоб в основной группе 2 на фоне лечения Мильдонием
(n= 91, M ± m, %)

Жалобы	Лечение		p
	до	после	
Боли в области сердца	1,0 ± 0,5	0,0	< 0,05
Перебои в работе сердца	54,0 ± 5,2	46±4,3	>0,05

Приложение 3

Показатели ЧСС и ЦИ у основной группы 1 на фоне лечение мильдонием
(n= 103, M ± m, %)

Показатель	Лечение		p
	до	после	
ЧСС днем, в 1 мин	77,6 ± 6,4	74,6 ± 3,4	>0,05
ЧСС ночью, в 1 мин	60,1 ± 5,9	57 ± 5,6	>0,05
Циркадный индекс	1,29 ± 0,06	1,4 ± 0,1	>0,05

Показатели ЧСС и ЦИ у обследованных пациентов основной группы 2 на фоне лечения милдонием (n= 91, M ± m, %)

Показатель	Лечение		p
	до	после	
ЧСС днем, в 1 мин	70,6 ± 4,4	71,0 ± 3,4	>0,05
ЧСС ночью, в 1 мин	45,1 ± 6,7	43,8 ± 4,8	>0,05
Циркадный индекс	1,3 ± 0,05	1,2 ± 0,07	>0,05

Результаты кардиоритмографического исследования основной группы 1 на фоне лечения милдонием (n= 103, M ± m, %)

Показатель	Лечение		p
	до	после	
Мода, с	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,1	<0,05
Быстрые волны, мс ²	1155,9 ± 71,3	1340,2 ± 165,2	> 0,05
Медленные волны 2-го порядка, мс ²	494,0 ± 99,2	289,2 ± 67,8	> 0,05
Медленные волны 1-го порядка, мс ²	756,4 ± 138,4	718,4 ± 130,0	> 0,05
Дифференциальный индекс	29,3 ± 3,9	22,3 ± 2,1	> 0,05
Индекс напряжения	204±11,5	135±8,9	<0,05
Коэффициент реакции, %	37,4 ± 1,3	25,8 ± 1,7	<0,05

Результаты кардиоритмографического исследования основной группы 2 на фоне лечения мильдоном (n= 91, M ± m, %)

Показатель	Лечение		p
	до	после	
Мода, с	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,1	< 0,05
Быстрые волны, мс ²	1078,3 ± 64,8	1430,2 ± 242,4	<0,05
Медленные волны 2-го порядка, мс ²	500,0 ± 83,1	412,2 ± 54,4	> 0,05
Медленные волны 1-го порядка, мс ²	748,6 ± 157,3	614,4 ± 83,5	<0,05
Дифференциальный индекс	30,8 ± 2,8	20,3 ± 3,3	< 0,05
Индекс напряжения	245±21,7	90±8,3	<0,05
Коэффициент реакции, %	36,4 ± 2,3	32,8 ± 2,7	> 0,05

Липопротеидный спектр плазмы крови основной группы 1 (n= 103, M ± m, ммоль/л)

Показатель	Лечение		p
	до	после	
Общий холестерин	5,1±0,3	4,8±0,4	<0,05
Триглицериды	4,4±3,8	2,8±0,2	>0,05
Холестерин липопротеидов высокой плотности	0,8±0,5	1,3±0,3	<0,05
Холестерин липопротеидов низкой плотности	2,2±0,4	1,9±0,0	>0,05
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности	5,9±4,5	5,5±0,1	>0,05
Коэффициент атерогенности	3,7±2,5	2,5±0,9	<0,05

Липопротеидный спектр плазмы крови основной группы 2
(n= 91, M ± m, ммоль/л)

Показатель	Лечение		p
	до	после	
Общий холестерин	6,6±0,7	4,3±0,4	<0,05
Триглицериды	3,2±1,4	1,5±0,7	>0,05
Холестерин липопротеидов высокой плотности	0,8±0,4	1,3±0,4	<0,01
Холестерин липопротеидов низкой плотности	2,4±0,5	1,9±0,3	>0,05
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности	4,5±1,5	4,2±0,5	>0,05
Коэффициент атерогенности	3,5±1,5	2,2±0,4	<0,05

Приложение 9

Частота отклонений ЭКГ от нормы по результатам суточного мониторирования в основной группе 1 до и после лечения милдониумом (n = 103, M ± m, %)

ЭКГ-нарушения	Лечение		p
	до	после	
Наджелудочковая экстрасистолия	32,0 ± 6,4	10,0 ± 7,4	<0,05
Желудочковая экстрасистолия	56,0 ± 6,5	35,0 ± 8,5	<0,05
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	20,0 ± 5,5	5,0 ± 3,1	<0,05
АВ-блокада	9,0 ± 3,9	7,0 ± 1,9	>0,05
СА-блокада	4,0 ± 2,7	2,0 ± 1,7	>0,05
Желудочковая тахикардия	2,0 ± 1,9	0,0	<0,05
Нарушения процессов реполяризации	36,0 ± 6,6	21,0 ± 2,8	<0,05

Частота отклонений ЭКГ от нормы по результатам суточного мониторирования в основной группе 2 (n = 91, M ± m)

ЭКГ-нарушения	Лечение		p
	до	после	
Наджелудочковая экстрасистолия	32,0 ± 6,4	27,0 ± 2,4	>0,05
Желудочковая экстрасистолия	56,0 ± 6,5	16,0 ± 7,5	<0,05
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	5,0 ± 1,5	0,0	<0,05
АВ-блокада	16,0 ± 1,9	12,0 ± 2,9	<0,05
СА-блокада	30,0 ± 1,7	18,0 ± 3,7	<0,05
Желудочковая тахикардия	4,0 ± 0,7	0,0	<0,05
Нарушения процессов реполяризации	90,0 ± 1,6	32,0 ± 5,7	<0,05

Данные ЭхоКГ-исследования в основной группе 1
на фоне применения мильдона (n = 103, M±m)

Показатель	Лечение		p
	до	после	
ДЛЖд, мм	51,0 ± 3,2	51,0 ± 3,2	> 0,05
И КДО лж мл/м ²	47±3,1	47±3,1	> 0,05
ММлж г	78±3,4	78±3,4	> 0,05
ДПП, мм	35,0 ± 2,5	35,0 ± 2,5	> 0,05
ИЛП мл/м ²	25±1,7	25±1,7	< 0,05
ТМЖП, мм	11,0 ± 2,2	11,0 ± 2,2	> 0,05
ТЗСЛЖ, мм	9,0 ± 0,2	9,0 ± 0,2	> 0,05
ДПЖ, мм	28,0 ± 1,4	28,0 ± 1,4	> 0,05
ПСПЖ, мм	4,3 ± 0,2	4,3 ± 0,2	> 0,05
Ао, мм	31,0 ± 2,5	31,0 ± 2,5	> 0,05
ППмм	34±1,8	34±1,8	> 0,05
ИПП мл/м ²	21±2,2	21±2,2	> 0,05
ФВ, %	69,0 ± 5,5	69,0 ± 5,5	> 0,05
IVRT, мс	82,0 ± 3,4	75,0 ± 3,0	< 0,05
Tdec, мс	210,0 ± 11,8	165,0 ± 5,5	< 0,05
Ve/Va	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	> 0,05
Септ. e' мм/с	8,0±1,1	10± 4,4	< 0,05
Латер. e' мм/с	8,3±0,9	12±2,1	< 0,05
E/e'	8,0± 0,8	9,8± 0,8	< 0,05
Ar-A мс	0,15± 0,7	0,15± 0,7	> 0,05

Примечание - ДЛЖ — диастолический диаметр левого желудочка; ДЛП — диаметр левого предсердия; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка; ДПЖ — диаметр правого желудочка; ПСПЖ — толщина передней стенки правого желудочка; Ао — диаметр аорты; ФВ — фракция выброса; IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Tdec — время полупадения пика E митрального кровотока; Ve/Va — соотношение скоростей потоков E и A трансмитрального кровотока, И КДОлж — индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, ММлж — масса миокарда левого желудочка, И ЛП — индекс левого предсердия, e' — амплитуда движения латеральной и септальной частей митрального кольца.

Данные ЭхоКГ-исследования в основной группе 2 до и после лечения
мильдоном (n=91, M±m)

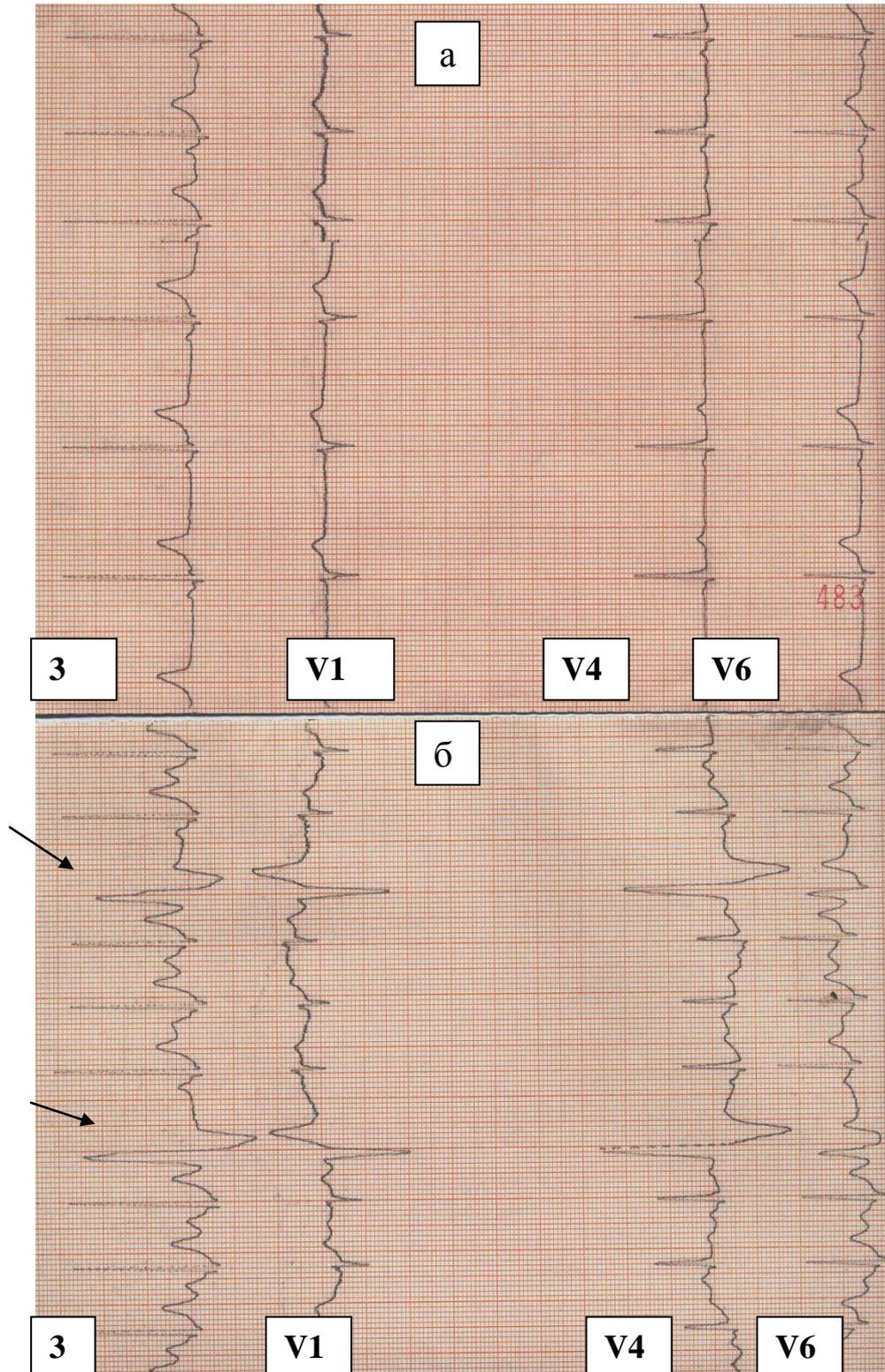
Показатель	Лечение		p
	до	после	
ДЛЖд, мм	53,0 ± 2,4	53,0 ± 2,4	> 0,05
И КДО лж мл/м ²	50±2,1	50±2,1	> 0,05
ММлж г	128±7,4	128±7,4	> 0,05
ДЛП, мм	38,0 ± 1,5	38,0 ± 1,5	> 0,05
ИЛП мл/м ²	32±2,7	32±2,7	< 0,05
ТМЖП, мм	13,0 ± 0,3	13,0 ± 0,3	> 0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,0 ± 0,9	11,0 ± 0,9	> 0,05
ДПЖ, мм	32,0 ± 1,4	32,0 ± 1,4	> 0,05
ПСПЖ, мм	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	> 0,05
Ао, мм	31,0 ± 2,4	31,0 ± 2,4	> 0,05
ППмм	36±1,7	36±1,7	> 0,05
ИПП мл/м ²	23±1,2	23±1,2	> 0,05
ФВ, %	71,0 ± 6,5	71,0 ± 6,5	> 0,05
IVRT, мс	105,0 ± 8,3	88,0 ± 2,2	< 0,05
Tdec, мс	292,0 ± 12,5	221,0 ± 12,0	< 0,05
Ve/Va	0,9± 0,7	0,9± 0,7	> 0,05
Септ. e' мм/с	8,0±1,2	11± 1,1	< 0,05
Латер. e' мм/с	8,3±1,2	12±0,8	< 0,05
E/e'	8,0± 0,6	8,0± 0,6	> 0,05
Ar-A мс	0,1± 0,03	0,3 ±0,05	> 0,05

Примечание - ДЛЖ — диастолический диаметр левого желудочка; ДЛП — диаметр левого предсердия; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка; ДПЖ — диаметр правого желудочка; ПСПЖ — толщина передней стенки правого желудочка; Ао — диаметр аорты; ФВ — фракция выброса; IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Tdec — время полупадения пика E митрального кровотока; Ve/Va — соотношение скоростей потоков E и A трансмитрального кровотока, И КДОлж — индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, ММлж — масса миокарда левого желудочка, И ЛП — индекс левого предсердия, e' — амплитуда движения латеральной и септальной частей митрального кольца.

Результаты ОЭКТ до нагрузочной пробы до и после лечения мильдо-
нем в основной группе 1 и в основной группе 2
(количество секторов, $M \pm m$)

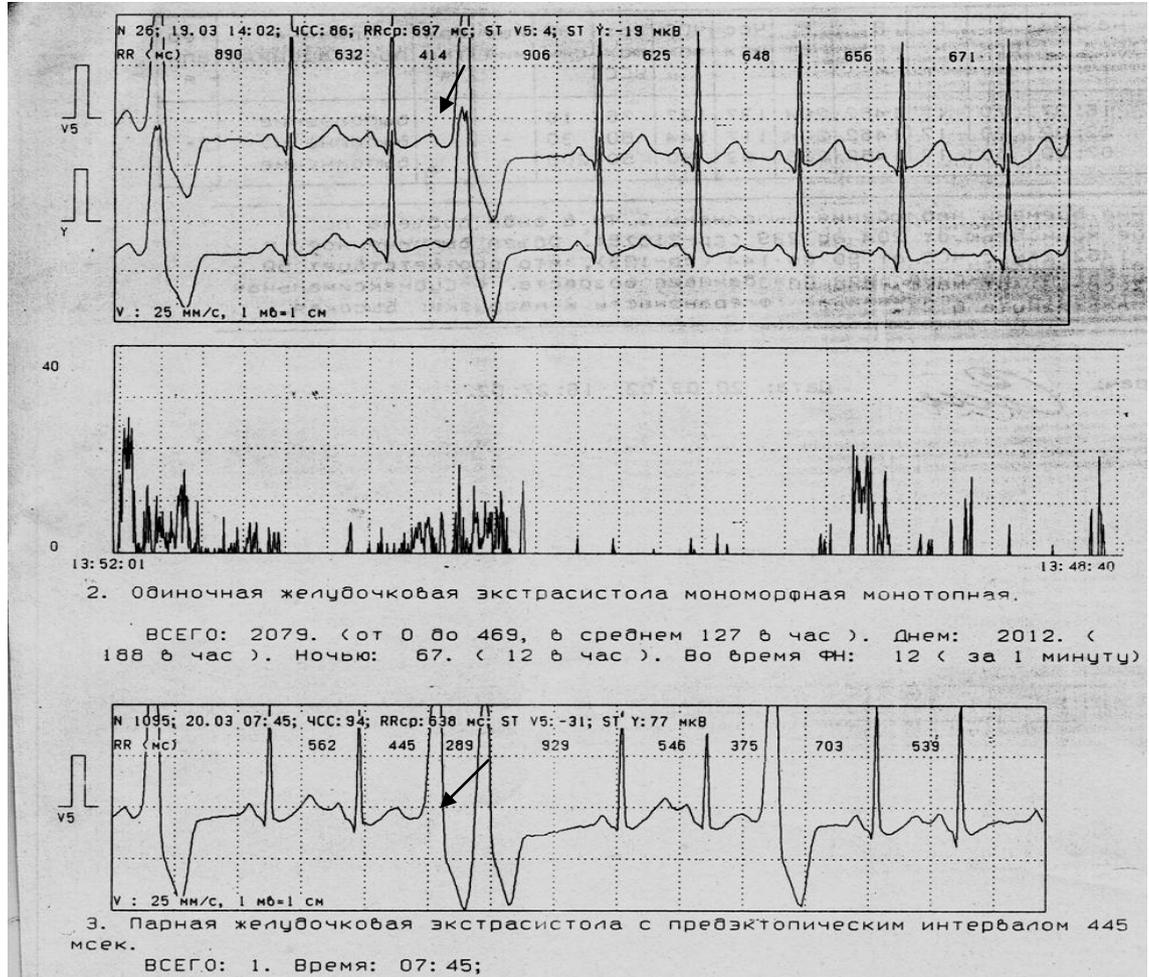
Захват РФП, %	Лечение				p
	Группа 1		Группа 2		
	до n = 31 (1)	после n = 31 (2)	до n = 21 (3)	после n = 21 (4)	
> 70	11,0 ± 5,3	17,0 ± 0,2	9,5 ± 2,0	17,0 ± 0,3	1-2 < 0,05 3-4 < 0,05
69-55	4,7 ± 4,3	1,2 ± 0,4	4,17 ± 1,2	3,0 ± 1,7	1-2 < 0,05 3-4 < 0,05
54-45	1,1 ± 1,7	1,1 ± 1,7	1,83 ± 1,5	1,83 ± 1,5	1-2 < 0,05 3-4 < 0,05
44-30	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	1,5 ± 1,3	1,5 ± 1,3	1-2 > 0,05 3-4 > 0,05

ЭКГ пациента М. до лечения



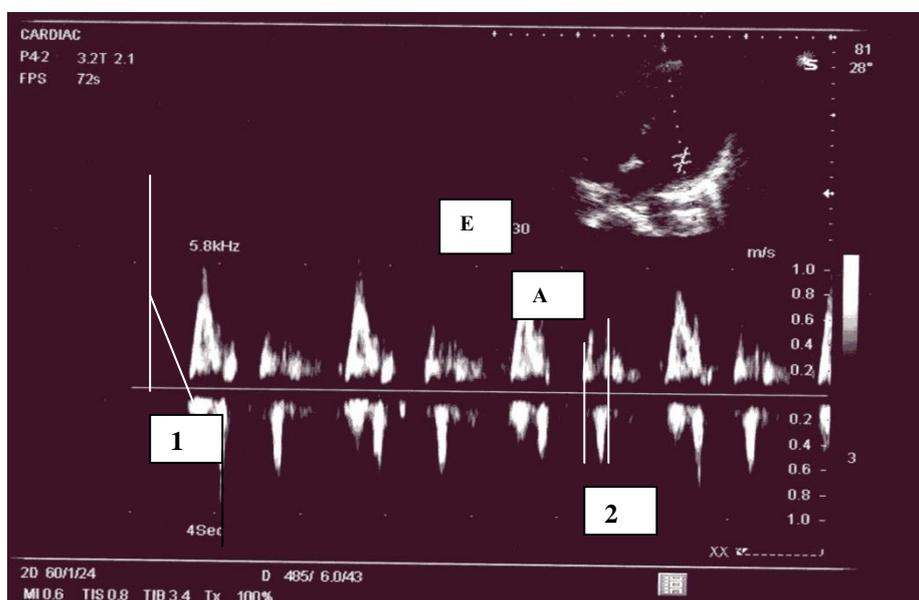
Примечание: а — исходная ЭКГ до ВЭМ-нагрузки, ЧСС 65 в 1 мин; б — ЭКГ на 9-й минуте нагрузки ВЭМ-стресс-теста (3-я ступень, 150 Вт), ЧСС 150 в 1 мин. Стрелками указаны монотопные мономорфные желудочковые экстрасистолы

СМ ЭКГ пациента М. до лечения



Примечание - стрелками обозначены примеры одиночной и парной желудочковой экстрасистолии

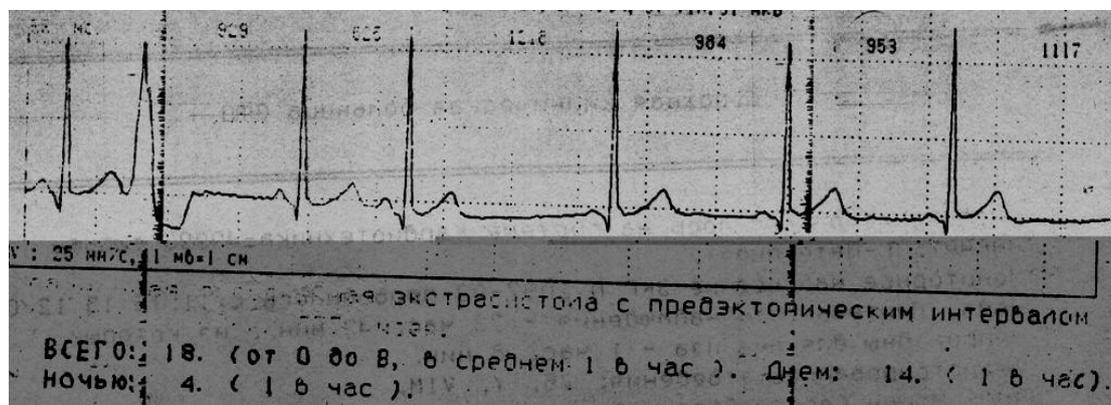
ЭхоКГ пациента М. до лечения, трансмитральный кровоток



Примечание:

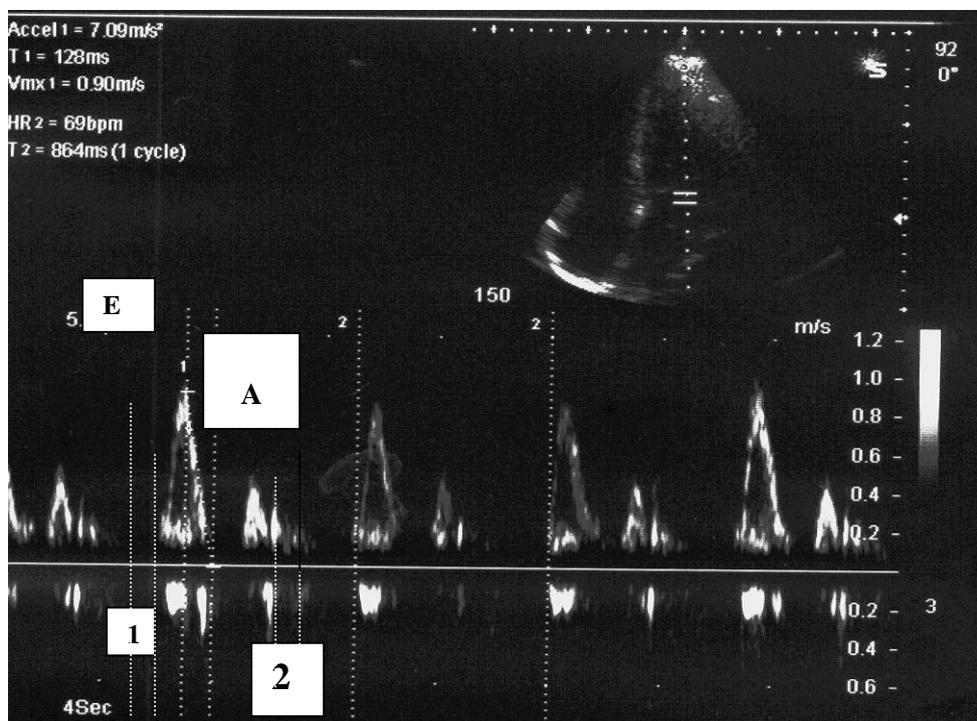
- 1 - E — пик E трансмитрального кровотока
- 2 - A — пик A трансмитрального кровотока
- 3 - $V_e = 0,93$ мс; $V_a = 0,34$ мс
- 4 - $V_e/V_a = 2,7$
- 5 - 1 — $T_{dec} = 224$ мс
- 6 - 2 — $IVRT = 96$ мс

СМ ЭКГ пациента М. после лечения



Примечание - за сутки выявлено 18 желудочковых экстрасистол: днем 14 (в среднем 1 в час), ночью 4 (в среднем 1 в час)

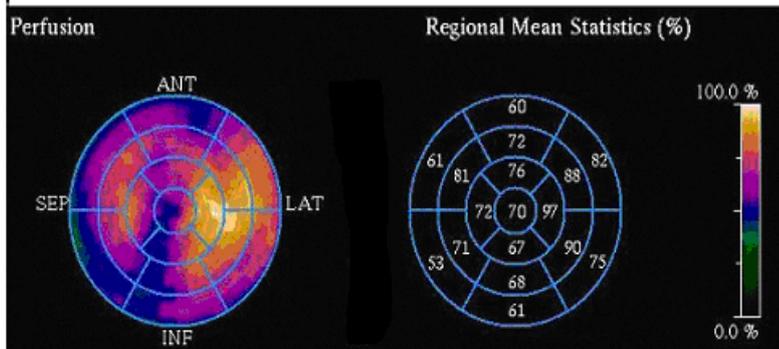
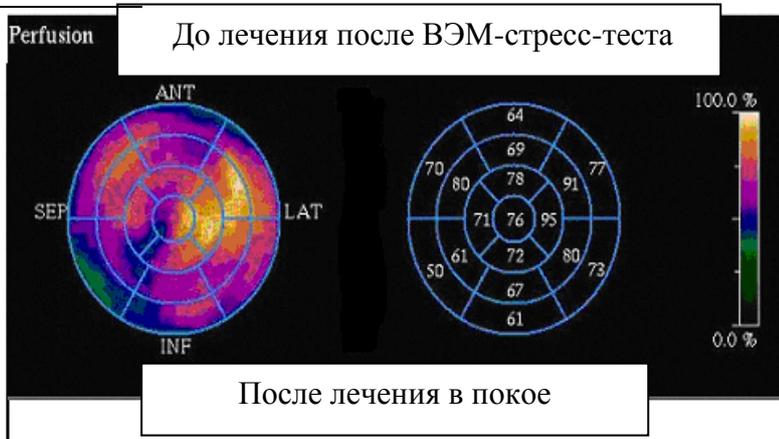
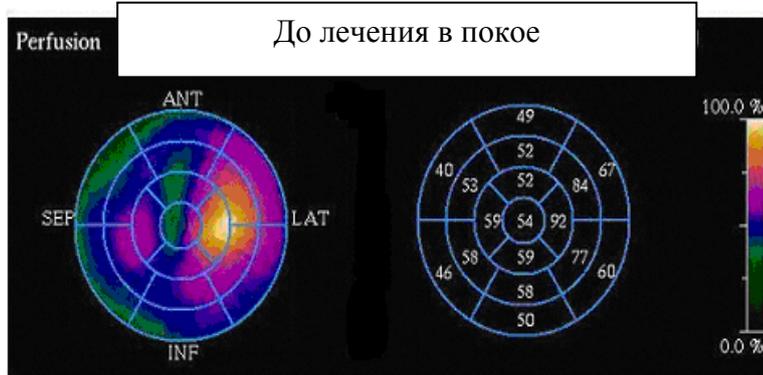
ЭхоКГ пациента М. после лечения, трансмитральный кровоток



Примечание:

- 1 - E — пик E трансмитрального кровотока
- 2 - A — пик A трансмитрального кровотока
- 3 - $V_e = 0,93$ мс
- 4 - $V_a = 0,46$ мс
- 5 - $V_e/V_a = 2,1$
- 6 - 1 — $T_{dec} = 128$ мс; 2 — $IVRT = 70$ мс

ОЭКТ пациента М.



Примечание - слева изображена цветовая схема захвата РФП миокардом левого желудочка, справа — цифровая интерпретация этого захвата. Столбец справа схематично в цвете отражает градацию захвата РФП