

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Воронин Никита Игоревич

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
ПРИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
2 ТИПА НА ФОНЕ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА**

3.1.18 Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кузнецов Сергей Иванович

Воронеж – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Острый коронарный синдром: современные представления, медико-социальная значимость, вклад нестабильной стенокардии, значение коморбидных состояний	10
1.2. Сахарный диабет второго типа и его значение при ишемической болезни сердца	15
1.3. Гипервентиляционный синдром: история проблемы и значение в современной патологии	20
1.4. Маркеры эндотелиальной дисфункции	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Общая характеристика и дизайн исследования	30
2.2. Методы исследования	34
2.2.1. Общеклинические методы исследования	34
2.2.2. Определение гипервентиляционного синдрома.....	34
2.2.3. Количественная оценка коронарного болевого синдрома.....	35
2.2.4. Оценка астенического симптомокомплекса.....	35
2.2.5. Оценка личностной и ситуативной тревожности.....	36
2.2.6. Наймигенский опросник (Nijmegen questionnaire)	36
2.2.7. Пульсоксиметрия.....	37
2.2.8. Капнография.....	37
2.2.9. Лабораторное исследование газового состава крови и параметров кислотно-основного состояния.....	38
2.2.10. Специальные методы исследования	38
2.3. Методы статистической обработки и анализа результатов	39
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
3.1. Результаты клинико-капнографического исследования гипервентиляционного синдрома у соматически здоровых лиц	43

3.2. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в исследуемых группах	47
3.3. Результаты анализа влияния гипервентиляционного синдрома на течение и исходы нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа	52
3.4. Построение прогностической модели развития повторного приступа стенокардии в течение 12 месяцев	63
3.5. Оценка наступления конечной точки	67
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Нестабильная стенокардия, являясь вариантом острой ишемической болезни сердца (ИБС), с позиции медико-социальной значимости продолжает занимать исключительное положение в структуре современной соматической патологии [Шляхто Е.В. и соавт., 2021; Стародубов В.И. и соавт. 2014].

Одним из основных неразрешенных аспектов этой проблемы является присутствие коморбидных по отношению к ИБС состояний [Кузнецова О.Ю. 2020], среди которых сахарный диабет (СД) 2 типа имеет ведущее значение в популяции [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019].

Немаловажный интерес в оценке проблематики острых форм ИБС также имеет гипервентиляционный синдром (ГВС), выполняющий роль малоизученного до настоящего времени патогенетического фактора, существенно осложняющего течение различных форм патологии [Raipn A., 2017; Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С., 2021]. Его действительное значение продолжительное время было недооценено, однако на современном этапе внимание клиницистов к нему неуклонно возрастает [Wilson C., 2018; Raphael R., Dippenaar E., 2019]. В качестве итога теоретического анализа круга обозначенных ИБС-ориентированных проблем необходимо отметить, что исследований, посвященных сочетанию всех трех указанных выше патологических состояний, до настоящего времени практически не проводилось.

Таким образом, клиническая ситуация нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа и с сопутствующим ГВС представляет собой комплексную и при этом практически неразрешенную проблему, в связи с чем тема настоящего исследования является в достаточной степени актуальной.

Степень научной разработанности проблемы. Роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в развитии нестабильной стенокардии у коморбидных больных и ухудшении ее течения и прогноза не вызывает сомнения, так как на сегодняшний день имеется большое количество исследований, касающихся данного вопроса [Котова Ю.А., 2021, Radman S. et al., 2020].

Но исследования, направленные на комплексное изучение клинических проявлений, уровня тревожности, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в зависимости наличия ГВС у коморбидных больных нестабильной стенокардией, в доступной литературе не представлены.

Таким образом, отсутствие этой информации и актуальность разработки прогностической модели развития повторных приступов нестабильной стенокардии у коморбидных больных определили выбор темы исследования.

Цель исследования: определение значимости гипервентиляционного синдрома для прогнозирования повторных случаев нестабильной стенокардии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основе комплексного изучения маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса.

Задачи исследования:

1. Исследовать уровень маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа в зависимости от наличия ГВС.

2. Провести оценку уровня тревожности у больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа в зависимости от наличия ГВС.

3. Построить прогностическую модель зависимости вероятности повторного случая нестабильной стенокардии в течение 1 года после первого приступа у больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа в зависимости от наличия ГВС.

4. Оценить риск развития повторных эпизодов нестабильной стенокардии в зависимости от наличия ГВС в отдаленном периоде.

Научная новизна исследования.

1. Установлено амплифицирующее влияние гипервентиляционного синдрома на выраженность эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных нестабильной стенокардией и сахарного диабета 2 типа.

2. Установлено негативное влияние гипервентиляционного синдрома на выраженность тревожных расстройств у пациентов с нестабильной стенокардией и сахарного диабета 2 типа.

3. Проведено в течение 12 месяцев проспективное наблюдение за частотой развития повторного эпизода нестабильной стенокардии в зависимости от наличия либо отсутствия гипервентиляционного синдрома.

4. Разработан и апробирован алгоритм прогнозирования повторных эпизодов нестабильной стенокардии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипервентиляционным синдромом в течение 1 года.

Теоретическая и практическая значимость. Исследование особенностей клинического течения, уровня тревожных расстройств, показателей эндотелиальной дисфункции и клеточного стресса в зависимости от наличия ГВС расширяет представления о механизмах развития нестабильной стенокардии, в том числе при коморбидных состояниях. В дальнейшем это позволит разработать терапевтические методики, способные снизить частоту развития осложнений и госпитализаций таких пациентов.

С помощью метода бинарной логистической регрессии разработана и внедрена в практическое здравоохранение прогностическая модель зависимости вероятности повторного случая нестабильной стенокардии в течение 1 года у больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа в зависимости от наличия ГВС.

Методология и методы исследования. Методологической основой настоящего исследования явился поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы, охватывающих различные аспекты изучения показателей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса и их связь с развитием нестабильной стенокардии в том числе при коморбидных состояниях; ГВС при ИБС.

Исследование проведено согласно принципам и правилам доказательной медицины. Для решения поставленных задач был разработан дизайн исследования с применением клинических лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Объектом исследования явились больные с прогрессирующей нестабильной стенокардией и СД 2 типа, диагностированные в соответствии с клиническими рекомендациями. После получения письменного информированного добровольного согласия на обследование в исследование

были включены пациенты, наблюдавшиеся и получавшие лечение в ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко» (отделение кардиологическое, отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных) в период с 2016 по 2021 год.

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа, особенно при наличии гипервентиляционного синдрома, наблюдается достоверное повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса.

2. Гипервентиляционный синдром оказывает влияние на выраженность тревожных расстройств у пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа, а также на исходы заболевания.

3. Разработанная на основе метода бинарной логистической регрессии модель позволяет прогнозировать повторные приступы нестабильной стенокардии в течение 1 года.

4. Установлено, что в отсроченном периоде риск возникновения повторного эпизода нестабильной стенокардии зависит от наличия гипервентиляционного синдрома.

Личный вклад автора состоит в определении цели и программы научного исследования, проведение анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, наборе и рандомизации больных, сборе жалоб и анамнеза, оценке и анализе полученных данных при физикальном, лабораторном, инструментальном исследовании, заполнении тестов, анкет,

регистрационных карт, активное наблюдение за больными в течение года, оценке и анализе полученных данных, обработке полученных данных с помощью математических и статистических методов, формулировании выводов и практических рекомендаций.

Степень достоверности результатов проведенного исследования. Положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам исследования. Степень их достоверности определяется дизайном исследования и подтверждается достаточным первичным материалом, его качественным количественным и качественным анализом, необходимой последовательностью статистической обработки полученных данных.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко» (отделение кардиологическое, отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных) и в учебный процесс на кафедрах терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедре госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина».

Апробация результатов исследования. Основные положения, материалы, результаты исследования были представлены на расширенных кафедральных совещаниях кафедры факультетской терапии и кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии ФГБОУ ВО ТГУ им. Г.Р. Державина, Международной научно-практической конференции «Решение проблем научного развития» (Волгоград, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Инновационный путь развития, как ответ на вызовы нового времени» (Екатеринбург, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Концепция устойчивого развития науки в современных условиях» (Уфа, 2021 г.), Международной научно-

практической конференции «Приоритетные направления научных исследований. Анализ. Управление. Перспективы.» (Воронеж, 2021 г.), Национальной (Всероссийской) научно-практической конференции «Разработка и применение наукоемких технологий в эпоху глобальных трансформаций» (Челябинск, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Общество – Наука - Инновации» (Ижевск, 2021 г.), XXVI International Multidisciplinary Conference (Shawnee, USA, 2021), XV international scientific conference «General question of world science» (Amsterdam, Netherlands, 2022), научно-практической конференции «Мультидисциплинарный альянс для успешного решения современных проблем терапии» (Воронеж, 2022).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов.

Структура и объем диссертационной работы. Полный объем диссертационной работы составляет 118 страниц машинописного текста, в том числе 14 рисунков и 13 таблиц. Работа содержит введение, обзор литературы, главы – материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы содержит 248 источников, в т.ч. 178 отечественных и 70 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острый коронарный синдром: современные представления, медико-социальная значимость, вклад нестабильной стенокардии, значение коморбидных состояний

Острый коронарный синдром (ОКС) в широком смысле представляет собой совокупность патологических реакций организма, возникающих вследствие острой ишемической болезни сердца (ИБС) [109]. ИБС представляет собой очаговое поражение миокарда, возникающее вследствие нарушения баланса между доставкой к тканям сердца кислорода и их метаболической потребностью в кислороде [49; 144; 142].

Фактически острый коронарный синдром является любой группой клинических признаков или симптомов, которые позволяют заподозрить нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда. Изначально термин «ОКС» был введён исключительно потому, что начальные проявления и принципы лечения этих двух заболеваний во многом совпадают [108; 126].

Таким образом, использование этого термина позволяет облегчить первичную диагностику, ускорить оказание медицинской помощи на догоспитальном этапе [140] и непосредственно после поступления больного в стационар. Отдельно выделяется аллергический острый коронарный синдром (Синдром Коуниса), обусловленный выделением провоспалительных медиаторов тучными клетками [215]. В настоящем исследовании он не изучался.

Диагностика ОКС включает 4 основных компонента, которые необходимо сопоставить друг с другом [17; 23; 58; 123; 137]:

наличие клинических признаков ИБС (прежде всего – стенокардитического болевого синдрома) [95; 108];

1. специфические («коронарные») ЭКГ-изменения (депрессия или элевация сегмента ST, инверсия зубца T) [3; 108; 139];
2. лабораторные маркеры повреждения миокарда [4; 6; 148; 221];

3. визуализация стенозированных участков в системе коронарных артерий при мультипроекционной коронарной ангиографии [73].

Важно понимать, что НС представляет собой несколько основных патогенетических и клинических ситуаций при ИБС, сопровождающихся острым коронарным синдромом – это: 1) любая впервые возникшая стенокардия (напряжения или покоя), 2) прогрессирующая стенокардия – повышение частоты и / или интенсивности приступов в покое за последние 2 месяца. [97; 141].

Патогенезом формирования нестабильной стенокардии является нарушение коронарного кровообращения, как абсолютное, так и относительное: причинами абсолютного нарушения чаще всего является коронарный атеросклероз, причинами относительной недостаточности – сердечно-сосудистые заболевания такие, как гипертоническая болезнь III стадии, стеноз устья аорты, недостаточность аортального клапана, тяжелая гипертрофическая кардиомиопатия, первичная легочная гипертензия [39; 44; 88; 136; 146].

В патогенезе нестабильной стенокардии первостепенное значение имеет типичная для ОКС последовательность патологических событий: «нарушение проходимости коронарных артерий (или их ветвей) → несоответствие между доставкой и метаболической потребностью миокарда в кислороде → ишемия участка миокарда → гипоксия миокарда → изменение биохимических и биоэлектрических процессов в сердечной мышце → нарушение сократительной функции соответствующего участка миокарда» [11; 25; 84; 105; 143].

Немаловажную роль в нарушении коронарного кровотока имеют изменения реологических свойств крови и гиперкоагуляционные состояния (синдром повышенной вязкости крови – вследствие повышения адгезивно-агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, гиперфибриногенемии и др.) [86; 122].

Диагностика нестабильной стенокардии базируется на выявлении следующих данных – это [29; 30; 64; 102]:

- клинические данные: 1) характерный для ОКС «стенокардитический» болевой синдром, при этом он в течение 15 мин. купируется или в значительной

степени «притупляется» приемом препаратов нитроглицерина; 2) возможно присоединение симптомов острой сердечной недостаточности;

- ЭКГ-данные – нарушения реполяризации в виде изменений конечной части желудочкового комплекса: 1) депрессия сегмента ST – более 30% случаев, 2) инверсия зубца T (отрицательный T) – в 20% случаев, 3) преходящая элевация ST – в 5% случаев, 4) к сожалению, нормальная ЭКГ не всегда исключает стенокардию;

- лабораторные данные: отсутствие биохимических маркеров инфаркта миокарда;

- с целью прямой визуализации системы коронарных артерий и участков коронаростеноза в ее составе желательно выполнение мультипроекционной коронарной ангиографии [45; 65].

Медико-социальная значимость сердечно-сосудистых заболеваний очень велика, так как несмотря на все прикладываемые усилия, заболеваемость и смертность от ССЗ во всем мире остаются на высоком уровне. В свою очередь, лидирующую позицию в структуре причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца [79; 109].

Пациенты с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от острых форм ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания. При этом только 40-50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в оставшихся 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным. Почти у половины больных с ИБС именно острый коронарный синдром является первым проявлением (манifestацией) заболевания [63; 68; 160].

Относительно вклада нестабильной стенокардии в медико-социальную значимость проблемы ОКС следует отметить следующее. С возрастом у лиц обоего пола распространенность стенокардии, как самой часто встречающейся формы ИБС, увеличивается: среди женщин с 5-7% в возрасте до 65 лет до 10-12% в возрасте до 85 лет и среди мужчин с 4-7% в возрасте до 65 лет до 12-14% в возрасте до 85 лет. ОКС в 3-4 раза чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин

в возрасте до 60 лет, но в возрастной группе старше 75 лет – в последние годы чаще выявляется у женщин. На территории РФ ежегодно регистрируется около 520 000 случаев острого коронарного синдрома, из них нестабильная стенокардия составляет в среднем более 60 % [163; 178].

Резюмируя вклад нестабильной стенокардии в медико-социальную ситуацию ОКС, следует заключить, что, несмотря на то, что среди острых форм ИБС именно инфаркт миокарда представляет наиболее тяжелую ситуацию, т.к. подразумевает наибольшую опасность для жизни, сложность и продолжительность лечебно-реабилитационных мероприятий, нестабильная стенокардия продолжает составлять комплексный медико-социально-патогенетический интерес из-за сочетания своих характеристик, а именно: 1) значительно большей встречаемости в популяции, чем инфаркт миокарда, 2) особого уровня перспективности в аспекте радикального лечения, т.е. недопущения трансформации в инфаркт (т.к. является потенциально обратимым состоянием) [87].

Значение коморбидных состояний. Несмотря на то, что острый коронарный синдром имеет глобальное самостоятельное значение в популяциях практически всех стран мира, следует принять во внимание, что хроническая ИБС, как его первопричина, быстрее и интенсивнее развивается в присутствии т.н. сопутствующей хронической патологии [24; 53; 62; 96; 171].

Помимо этого, немаловажным аспектом проблемы является то, что само течение ИБС (включая случаи с исходом в острый коронарный синдром) чаще встречается не изолированное, а именно сочетанное с другими хроническими заболеваниями [78; 94; 170; 192; 207]. При этом отмечено повышение тяжести ее течения [91; 128]. Приведенные обстоятельства неизбежно актуализируют при ИБС проблему коморбидности [66; 77; 151; 172; 199]. На сегодняшний день отсутствует единый обоснованный подход к оценке наличия и тяжести коморбидных состояний, что за собой пробелы в клинической практике [152; 153; 177].

Влияние коморбидной патологии на состояние пациента, диагностику, прогноз и лечение многогранно и индивидуально. Взаимодействие характера патологий, возраста и лекарственного патоморфоза может изменять клиническую картину и течение основного заболевания, характер и тяжесть осложнений, ухудшать качество жизни пациента, ограничивать или затруднять лечебно-диагностический процесс. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность негативного исхода и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм [10; 28; 76; 165; 168].

Коморбидность является функциональным аналогом патогенетического явления, называемое среди специалистов травматологического профиля «синдром взаимного отягощения», а именно усиление (утяжеление) патологического процесса при воздействии на организм двух и более поражающих причин или факторов, проявляющегося комплексом симптомов, свидетельствующих о более тяжелом течении каждого поражения, когда они находятся в комплексе друг с другом, чем следовало бы ожидать при изолированном течении таких же поражений [294].

Приведенные данные сами по себе показывают высокую значимость коморбидных состояний при острых и иных формах ИБС. В этом аспекте немаловажный интерес представляет то, что у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом также доказана ассоциация с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [40; 97; 169].

Т.о., следует заключить, что острый коронарный синдром, представляя собой наиболее тяжелое на сегодняшний день проявление ишемической болезни, продолжает сохранять крайне высокий уровень медико-социальной значимости. При этом именно нестабильная стенокардия осуществляет особый вклад в актуальность этой проблемы по причине высокой распространенности среди популяции и потенциальной обратимости патологических изменений. Также следует отметить, что наличие коморбидных состояний при остром коронарном синдроме выполняет роль дополнительного фактора, существенным образом отягощающего ситуацию острого коронарного синдрома. Проблему острого

коронарного синдрома, как в «изолированном» состоянии, так и (в особенности) с присутствующими коморбидными факторами, в силу состояния ее современных медико-социальных показателей следует считать сохраняющей свою актуальность и необходимость дальнейшего изучения.

1.2. Сахарный диабет второго типа и его значение при ишемической болезни сердца

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, глюкозурией, полиурией, полидипсией, нарушением липидного, белкового и минерального обмена с последующим развитием осложнений, возникающих в результате дефектов выработки инсулина, формирования инсулинорезистентности или обоих этих факторов [135].

Доказанными факторами риска этого заболевания являются [34; 47]: 1) ожирение, 2) женский пол, 3) возраст, 4) генетические: а) полигенное наследование: конкордантность для монозиготных близнецов составляет 100%; б) моногенное наследование: дефект гена фермента глицерол-3-фосфатдегидрогеназы GPD2 (*138430, 2q24.1), дефект гена рецептора к глюкагону GCGR (*138033, 17q25), дефекты гена инсулинового рецептора, ряд других нарушений.

Из анализа патогенетических особенностей СД 2 типа известно следующее. Формирование инсулинорезистентности периферических тканей способствует развитию гиперинсулинемии, что в свою очередь активизирует процессы липогенеза и вызывает прогрессирование ожирения.

Инсулинорезистентность является патогенетическим предиктором развития и прогрессирования СД 2 типа. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия патогенетически связаны не только с СД 2 типа, но и с такими основными факторами риска ИБС, как дислипидемия и артериальная гипертензия [236].

Связь между наличием инсулинорезистентности и факторами риска ИБС также была показана в ряде исследований. Инсулинорезистентность и

обусловленные ею изменения являются доклинической стадией СД, а наличие таких отклонений у больного свидетельствует о высоком риске возникновения ИБС [51].

Развитие артериальной гипертензии напрямую связано с активацией реабсорбции натрия в канальцах почек, повышением тонуса симпатической нервной системы, гипертрофией эндотелия (за счет митогенного действия), увеличением транспорта кальция в миоциты, чувствительных к инсулину [48; 57; 154].

В основе ангиопатий, как основных осложнений СД 2 типа, находится поражение сосудов микроциркуляторного звена (артериол и капилляров) и магистральных артерий (атеросклероз артерий конечностей, сердца, головного мозга).

Частота развития микрососудистых поражений статистически значимо и напрямую коррелирует с длительностью и степенью выраженности гипергликемии. Эндотелиальная дисфункция, как основная причина функциональных нарушений микроциркуляции, начинает формироваться уже при незначительных изменениях гликемического профиля [166; 173]. Наряду с развитием эндотелиальной дисфункции происходят структурные изменения в стенке микрососудов [155; 157].

В экспериментальных и клинических исследованиях были получены многочисленные свидетельства о наличии эндотелиальной дисфункции у больных с СД 2 типа [13; 236]. Выраженная эндотелиальная дисфункция способна являться причиной повышенного риска возникновения ИБС у этой категории пациентов [72; 75].

Все вышеперечисленные процессы сопровождаются ухудшением транскапиллярного обмена с невозможностью адекватного обеспечения перфузии в тканях и органах в соответствии с их метаболическими потребностями [131; 149].

Кроме того, происходит трансформация реологических свойств крови: увеличивается склонность к тромбообразованию за счет увеличения вязкости,

нарушения агрегационных свойств тромбоцитов, снижения фибринолитической активности.

Также у больных СД 2 типа с сопутствующей ИБС отмечается повышенная агрегация тромбоцитов, гиперактивацией коагуляционного звена гемостаза, что сопровождается повышением в плазме уровня фибриногена, 7 и 8 факторов, фактора Виллербранда. Кроме того, отмечается снижение активности антикоагулянтной системы таких как антитромбин 3, протеин С, протеин S, повышение уровня ингибитора активаторов плазминогена 1 типа, являющегося ингибитором фибринолиза [31]. Все эти изменения приводят к повышению активности свертывающей системы, а также к снижению фибринолитической активности и, как следствие этого, могут способствовать формированию внутрисосудистого тромбоза [75].

Для пациентов с СД 2 типа характерно наличие количественных и качественных изменений со стороны липидного профиля [238]. В ряде исследований выявлена достоверная взаимосвязь гипергликемии с повышенными показателями уровня холестерина низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Уровень ХС ЛПНП у больных СД 2 типа и среди населения, его не имеющего, как правило, имеет статистически значимые различия [181]. Возможное увеличение ЛПНП у данных пациентов обусловлено, по-видимому, «традиционными» причинами и не связано напрямую с его наличием. Также больные СД 2 типом имеют более низкий целевой показатель ХС ЛПНП по сравнению с популяционными значениями, так как входят в группу риска по развитию ИБС.

Из структурных изменений липопротеидов у больных СД 2 типа обнаруживается повышенное образование малых плотных ХС ЛПНП [217]. Перестройка формы липопротеидов может возникать в процессе перекисного окисления входящих в их состав липидных частиц и повышенного гликирования аполипипропротеиновых частиц [9; 19; 21]. Подобные изменения могут

способствовать формированию атеросклероза даже в отсутствие количественного увеличения показателей липидного профиля.

Медико-социальная значимость. СД на сегодняшний день остается одним из значимых факторов риска ИБС и артериальной гипертензии. Коморбидность этой патологии существенно утяжеляет прогноз как по СД, так и по патологии сердечно-сосудистой системы [12; 15; 32]. Около 5% населения имеют манифестный и еще около 5% – латентный СД. Заболеваемость в 2001 году составила 160,3 на 100 000 населения [85].

Заболеваемость СД 2 типа составляет в 20 раз больше, чем СД 1 типа. Как правило, СД 2 типа манифестирует как правило чаще у женщин старше 35 лет. СД 2 типа – наиболее частая форма среди всех СД (80-90% всех случаев) [125]. По этим причинам коморбидное сочетание с ИБС имеет достаточно массовый характер. В силу приведенных причин именно СД 2 типа является предметом настоящего исследования.

Согласно данным, заболеваемость СД 2 типа за последние 30 лет выросла более чем на 5% и к 2025 году составит около 300 миллионов случаев, что означает более, чем двукратное, увеличение количества пациентов с этим заболеванием [213]. Примечательно, что среди них 90% составляют пациенты именно с СД 2 типа.

В настоящее время установлено, что СД 2 типа является одним из наиболее важных коморбидных состояний при ишемической болезни сердца [51; 164]. Их ассоциация в течение длительного времени возглавляет перечень наиболее значимых социальных проблем [31].

Особенности быстрого прогрессирования коронарного атеросклероза при СД до сегодняшнего дня остаются не до конца установленными.

СД 2 типа является важным и независимым предиктором риска развития атеросклеротических поражений сосудистого русла и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в исследованиях установлена тесная связь между СД 2 типа и другими факторами риска развития ИБС.

По данным Фрамингемского исследования, классические факторы риска развития ИБС у больных СД 2 типа встречались чаще, чем у лиц, не имеющих в анамнезе данного заболевания [248]. Наличие СД 2 типа сопряжено с существованием не одного, а сразу нескольких факторов риска ИБС. Каждый из них независимо друг от друга неблагоприятно влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Связью между общепринятыми факторами риска ИБС и СД 2 типа объясняют до 50% повышенного риска возникновения у этих больных ИБС [31].

Наличие СД связано с повышенным риском возникновения всех форм ИБС, включая все варианты стенокардии, безболевую ишемию миокарда, инфаркт миокарда, а также внезапную коронарную смерть [231].

В результате сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. ИБС, являются основной причиной смерти больных СД 2 типа [124].

Однако, следует заключить, что данные, представленные в текущем параграфе обзора литературы, убедительно доказывают существенную роль СД 2 типа в ухудшении прогноза и течения ишемической болезни сердца. При этом необходимо отметить, что практически все приведенные известные исследования посвящены коморбидному сочетанию СД и хронических форм ИБС. Роли присутствия СД при остром коронарном синдроме внимания уделяется несоизмеримо меньше, в связи с чем данный аспект проблемы проработан крайне недостаточно. Отдельно следует отметить, что в доступных информационных источниках не найдено решительно никаких исследований, посвященных течению острых форм ИБС на фоне СД 2 типа в присутствии «третьих», но достаточно распространенных и патогенетически значимых факторов, одним из наиболее интересующих из которых является ГВС. Теоретическому анализу этой комплексной проблемы и ее практическому решению посвящено настоящее исследование.

1.3. Гипервентиляционный синдром: история проблемы и значение в современной патологии

Гипервентиляция (от др.-греч. ὑπέρ – над, сверху + лат. ventilatio – проветривание) – физиологический (ое) или патофизиологический (ое) процесс (состояние), непосредственной причиной которого является гиперфункция системы органов внешнего дыхания и представляющее собой ситуацию, при которой относительно организма уровень доставки кислорода превышает уровень метаболических потребностей в нем [1; 22; 110; 156]. Выделяют несколько типов гипервентиляции: как симптом основного заболевания, и физиологическую гипервентиляцию, например – в спортивной медицине. В зависимости от условий это состояние может быть контролируемым или неконтролируемым [114]. В различных направлениях медицины на основе гипервентиляции также существуют терапевтические дыхательные техники [41; 90]. Состояние организма, характеризующееся стойким присутствием гипервентиляции с последующим развитием по ее причине различной клинической и субклинической симптоматики, получило название гипервентиляционного синдрома (ГВС). Как правило, его относят к одному из наиболее частых нарушений регуляции дыхания, при этом данная патология является сложным симптомокомплексом [26; 161; 242; 247].

Этиология ГВС. Данный синдром полиэтиологичен. В доступных информационных источниках описаны следующие основные причины ГВС:

1. физиологическая гипервентиляция – повышенные спортивные и производственные физические нагрузки [70; 82]:
 - респираторные (напр., пребывание в высокогорной местности, профессия стеклодува, игра на духовых музыкальных инструментах),
 - мышечные (интенсивные занятия физической культурой, спортом) [130];
2. патология системы органов внешнего дыхания [121; 134; 147; 230];
3. сердечно-сосудистая патология [46; 74; 150];

4. органические поражения ЦНС [103]; экзо- и эндогенные интоксикации [93];
5. т.н. «пассивное происхождение» – возможна при использовании искусственной, прежде всего – аппаратной, вентиляции легких [100; 132];
6. тревожные, тревожно-депрессивные и истероидные расстройства [14; 197];
7. соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы [7; 133];
8. чрезмерная стимуляция дыхательного центра [93];
9. ряд дополнительных неспецифических причин (лихорадка, экзогенная гипоксия, почечно-печеночная недостаточность, эндокринопатии и др.) [111].

Такой полиморфный состав причин развития ГВС дает основание предположить, что в основе патогенеза гипервентиляции могут лежать однотипные патофизиологические механизмы, ведущие к нарушениям [38; 42; 112].

Ученые различных направлений медицинской науки предлагают 2 основных варианта трактовки происхождения ГВС. В соответствии с этими вариантами, мнения специалистов также можно условно разделить на 2 направления. Так, ученые – представители реаниматологии и интенсивной терапии, как научного направления [174]; характеризуют происхождение ГВС как последствие исключительно соматической патологии и/или применения соответствующих режимов искусственного (аппаратного) дыхания [83; 89; 99; 127; 188].

Ученые – представители психолого-психиатрического направления в медицине [159]; напротив, склоны видеть происхождение ГВС практически исключительно с позиции соматизации невроза. Выявленные различия в трактовке генезиса ГВС возможно объяснить тем, что представители указанных научных направлений изучали этот синдром только для контингента обследуемых в пределах своей профессиональной специализации [27].

Типовые патогенетические проявления и последствия ГВС выражаются патогномоничной триадой «гипервентиляция / гипокапния / респираторный

алкалоз»; т.к. альвеолярная гипервентиляция сопровождается увеличением минутного объема дыхания и максимальной вентиляции легких, она сопровождается формированием частого глубокого дыхания – тахигиперпноэ. Гипервентиляция может стать причиной серьезных расстройств жизнедеятельности, вследствие нарушения кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, мембранопатического действия ПОЛ. Состояние, сопровождающееся гипервентиляцией с гипокапнией, способствует нарушению кровообращения сердца, мозга и угнетению дыхательного центра. Стойкая гипокапния, осуществляя сдвиг рН в щелочную сторону, изменяет активность дыхательных ферментов. Последнее нарушает нормальное течение обменных процессов и ведет, в конечном итоге, к некрозу клеток. Уменьшение кислородного притока в ткани закономерно завершается гипоксией. При остром течении гипервентиляции гипоксия приводит сначала к нарушению сознания, а далее – к некрозу тканей внутренних органов, прежде всего – головного мозга [158].

Диагностика ГВС. Основным критерием постановки диагноза является установление самого факта стойкой гипервентиляции, что возможно осуществить при исследовании функции внешнего дыхания. Диагностическими проявлениями ГВС являются следующие симптомы [18; 35]:

- клинические:
 1. ЧДД > 20 в мин.;
 2. ЧСС > 90 в мин.
- лабораторные – исследование параметров венозной крови:
 1. $pO_2 > 49$ мм рт. ст.
 2. $pCO_2 < 42$ мм рт. ст.;
 3. $pH > 7,45$;
 4. актуальный бикарбонат (АВ) < 22 ммоль / л;
- инструментальные:
 1. сатурация артериальной крови (St_aO_2) > 98%;
 2. парциальное давление CO_2 в конце выдоха ($PetCO_2$) < 32 мм рт. ст.;

3. дыхательный объем (ДО) > 900 мл;
4. минутный объем дыхания (МОД) > 12000 мл;
5. минутная альвеолярная вентиляция (МАВ) > 5200 мл;
6. максимальная вентиляция легких (МВЛ) > 100 000 мл / мин.

Среди методов лабораторно-инструментального исследования используют пульсоксиметрию, капнографию, развернутое исследование газового состава крови и параметров КОС, а также спирографию и бодиплетизмографию [54; 59; 115], Последовательную диагностическую картину ГВС можно охарактеризовать по сочетанию следующих показателей:

1. латентная стадия – выявление гипероксемии или гипокапнии (как правило, – по показателям St_aO_2 и $PetCO_2$) при отсутствии клинически выраженной одышки;

2. стадия развернутой клинической картины – при наличии клинически выраженной одышки:

- фаза компенсации – присоединение характерных сдвигов газового состава крови – гипероксемии ($\uparrow pO_2$, St_aO_2) и гипокапнии ($\downarrow pCO_2$, $PetCO_2$) – без развития респираторного алкалоза;

- фаза декомпенсации – присоединение респираторного алкалоза ($\downarrow pCO_2$ и АВ при отсутствии каких-либо изменений «чисто метаболических» показателей – SB, ВВ и ВЕ): а) компенсированного (без повышения рН), б) декомпенсированного (с повышением рН).

Принципы лечения ГВС включают, прежде всего – воздействие на его причины (в соответствии с чем применяются методы фармакологического и психолого-психотерапевтического воздействия), а также методы «принудительного» ограничения гипервентиляции (в условиях самостоятельного дыхания – к.п. медикаментозные, в условиях аппаратного дыхания – ограничение режимов ИВЛ) [117]. Выбор и сочетания методик воздействия полностью детерминированы конкретными причинами и степенью тяжести состояния пациента [60].

Значение ГВС в клинике внутренних болезней. Известно, что ГВС является клиническим проявлением или сопровождает многие соматические заболевания [80; 138]. На основании данных современных исследований установлено, что в первую очередь ГВС осложняет течение таких заболеваний терапевтического профиля, как бронхиальная астма [61]; гипертоническая болезнь, а также хроническая неврологическая патология, вегетососудистая дистония, органические поражения ЦНС церебрального и спинального уровня. В связи с этим все авторы, работающие в данном тематическом направлении, указывают на целесообразность или даже необходимость коррекции сопутствующего ГВС при общесоматической патологии.

Патологическое значение ГВС при ишемической болезни сердца. Из данных современных исследований установлено, что ГВС осложняет течение хронических форм ИБС [55; 71]. При этом состояние «ГВС» способно вызвать ряд негативных кардиоваскулярных эффектов, таких как повышение артериального давления, тахикардия, спазм коронарных артерий, нарушения ритма [5; 69]. В патофизиологическом смысле очевидно, что дисфункциональное дыхание должно иметь прогностически более неблагоприятный характер при острых формах кардиальной патологии, чем при хронических. Тем не менее, несмотря на усматриваемую актуальность изучения экспрессии ГВС именно при острых формах ИБС, в т.ч. – при наличии коморбидных состояний (прежде всего – СД 2 типа), результатов исследований в данном тематическом направлении в доступных информационных источниках не найдено.

Таким образом, ГВС следует признать состоянием, обусловленным соматическими, невротическими, в ряде ситуаций – смешанными и иными причинами, имеющим достаточно высокий уровень медико-социальной значимости. Это обусловлено тем, что он имеет относительно высокую встречаемость в популяции, утяжеляет течение многих заболеваний, изучаемых в клинике внутренних болезней, а также способен иметь самостоятельное патологическое значение. Изучение ГВС в течение продолжительного времени являлось недостаточным, однако, в течение последних десятилетий медицинская

наука в значительной степени улучшила эту ситуацию. На настоящем этапе доказана его роль не только при физиологической гипервентиляции и невротических состояниях, но и при соматической патологии на уровне как плановой, так и интенсивной терапии. Тем не менее, его значение, перспективы и уровень необходимости коррекции при таком актуальном состоянии, как острый коронарный синдром (в т.ч. – в виде нестабильной стенокардии), протекающий в присутствии такого актуального фонового заболевания, как СД 2 типа, до настоящего времени практически не изучены.

1.4. Маркеры эндотелиальной дисфункции

Асимметричный диметиларгинин (АДМА), аналог L-аргинина, является естественным продуктом метаболизма [184].

Повышенные концентрации АДМА определяют высокий риск поражения сосудистого эндотелия. Формирование атеросклеротических изменений связано с эндотелиальной дисфункцией, выработкой активных форм кислорода, что приводит к накоплению макрофагов и играет решающую роль в воспалительном компоненте повреждения сосудистой стенки. Метилирование остатков аргинина является одним из множеств посттрансляционных модификаций.

АДМА продуцируется ферментами протеин-аргининметилтрансферазы [186], которые способны образовывать монометилованный L-аргинин. Метиларгинины высвобождаются в цитозоль после протеолиза и могут транспортироваться в кровотоки катионными транспортерами аминокислот [183]. АДМА является эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (eNOS), способен изменять концентрации L-аргинина за счет конкуренции с транспортерами аминокислот. Концентрация свободного АДМА быстро повышается при метилировании, что приводит к развитию последствий: эндотелиальной дисфункции, повышению системного сосудистого сопротивления, нарушению вазореактивности и поддержанию хронического воспаления [241].

Установлено, что концентрация АДМА может коррелировать с показателями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности

(ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Это связано с возможностью ферментативной системы проявлять специфическое стимулирование субклинического атеросклероза, за счет снижения активности L-аргинина, повышения проницаемости, а также миграции макромолекул, включая окисленные ХС ЛПНП, в субэндотелиальное пространство [240]. Атерогенные модификации мигрировавших частиц ХС ЛПНП маркируют их как провоспалительные, индуцируя воспалительные эндотелиальные сигнальные пути, ядерный фактор активированных В-клеток (NF-κB). Следовательно, экспрессия NF-κB-зависимых генов активируется, включая молекулы адгезии, цитокины и факторы роста. Макрофаги мигрируют в стенку сосуда и активно накапливают продукты окисления [194]. Накопленные продукты ограничивают нормальный кровоток, вызывая локальную ишемию.

Соотношение L-аргинин / АДМА может быть более чувствительным маркером атеросклеротического поражения, чем определение показателей липидного спектра, толщины комплекса интима – медиа сонной артерии, а также являться прогностическим признаком развития ИБС, в том числе и при наличии коморбидности у пациента. Адгезия эндотелиальных клеток и секреция хемокинов в значительной степени ингибируются, снижая взаимодействие эндотелия и циркулирующих иммунных клеток, что активирует массивную выработку интерлейкинов (ИЛ – 6, ИЛ – 8) [206]. Усиление экспрессии E-селектинов и молекул внутриклеточной адгезии - 1, приводит к миграции лейкоцитов в субинтимальное пространство [216]. Увеличение содержания АДМА коррелирует с повышенными циркулирующими уровнями E, P-селектинов и связана с повышенным уровнем циркулирующего C-реактивного белка (СРБ) [214]. Данный патогенетический механизм подтверждает роль АДМА в активации провоспалительной системы и возможность ограниченного действия в эндотелии, путем усиления адгезии моноцитарных клеток [185].

Нарушение метаболизма АДМА способно оказывать глубокое влияние на функцию эндотелия, снижая целостность барьера при одновременном увеличении

маркеров воспаления и продукции АФК. У пациентов с ИБС было обнаружено, что АДМА является независимым предиктором смертности у пациентов, поступивших с инфаркта миокарда [198], что имеет прогностическую ценность помимо традиционных факторов риска в определении дальнейших сердечно-сосудистых осложнений [184].

Помимо определения значения АДМА, диагностическую ценность в определении окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, может представлять эндотелин-1 (ЭТ-1). ЭТ-1 опосредует свои эффекты через рецепторы, которые экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов. Активная секреция данного маркера способна привести к длительной вазоконстрикции, повышению артериального давления и массивной продукции свободных радикалов. Известна прямая корреляционная связь между СРБ, который является воспалительным цитокином и ЭТ -1, гиперактивность которых связана с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний. ЭТ-1 чувствителен к воспалительным стимулам, особенно при выраженном повышении уровня СРБ. ЭТ-1-опосредованный сосудосуживающий тонус способен усиливаться у пациентов с повышенными концентрациями СРБ в плазме, что усиливает тяжесть эндотелиальной дисфункции и развитие ишемии.

Экспериментальные и клинические данные указывают на важную роль ЭТ-1 на различных субклинических и клинических стадиях заболевания, так как он вызывает эндотелиальную дисфункцию и поддерживая воспаление, способствует образованию атеросклеротических бляшек. Во время ОКС (инфаркт миокарда) ЭТ-1 усиливает некроз и аритмогенез. В хронической постинфарктной фазе увеличивает постнагрузку левого желудочка и участвует в фиброзировании миокарда [198].

Биосинтез и высвобождение ЭТ – 1 регулируются на уровне транскрипции. Известно, что ядерный фактор (NF-κB), PKC / ERK и JNK принимают участие в активной продукции эндотелина-1. Критической начальной стадией атерогенеза является субэндотелиальная задержка и отложение атерогенных ХС ЛПНП в интиме сосудов, в частности протеогликанов. ЛПНП связываются с

цепями хондроитинсульфата гликозаминогликанов (GAG) на протеогликанах в интиме, посредством ионного взаимодействия между основными аминокислотными остатками аполипопротеинов В100 и отрицательно заряженными сульфатными и карбоксильными группами на боковых цепях гликозаминогликанов.

Структурные изменения в GAG-цепях протеогликанов являются начальной проатерогенной стадией, которая приводит к увеличению задержки атерогенных липидов и прогрессированию атеросклероза. ЭТ-1 является мощным сосудосуживающим пептидом, благодаря его прямому действию на все клетки сосудистой сети. Синтез протеогликанов, стимулируемых ЭТ-1, частично осуществляется через трансактивацию T β R1, усиливая секрецию протеогликанов с более длинными цепями GAG, которые связываются с ЛПНП, и передача сигналов для этого ответа происходит через трансактивацию T β R1.

Сигнальные пути, которые способны регулировать длину цепей GAG на протеогликане и бигликане, могут представлять собой мощную мишень для профилактики развития атеросклеротического процесса [228]. Увеличение длины цепи GAG протеогликанов, которые проявляют активность к повышенному связыванию с молекулами ЛПНП, является критическим иницирующим фактором в развитии атеросклеротической бляшки [222]. Фосфорилирование ЭТ-1 опосредуется трансактивацией рецептора TGF- β . Экспрессия C4ST-1 и ChSy-1, стимулируемая ЭТ-1, может быть заблокирована посредством SB431542, подтверждая, что изменение мРНК ферментов, синтезирующих GAG, может происходить за счет трансактивации рецептора TGF- β [243]. Активация GPCR с помощью ЭТ-1 может регулировать различные клеточные реакции, включая рост, пролиферацию и клеточную гипертрофию в нескольких типах клеток [244], что может являться ключевым механизмом в удлинении цепей GAG. Передача сигналов ЭТ-1 способствует воспалению висцеральной жировой ткани и способна нарушать гомеостаз глюкозы. Это связано с тем, что жировая ткань является активным иммунологическим органом [195]. Воспаление играет ключевую патогенетическую роль в развитии метаболических осложнений при ожирении,

включая нарушение регуляции гомеостаза глюкозы [234]. Неослабевающая гипертрофия адипоцитов инициирует клеточную реакцию на окислительный стресс, которая вызывает инфильтрацию циркулирующих иммунных клеток, способствуя поддержанию воспалительного процесса и последующей выработке цитокинов [291]. Секретируемый ЭТ-1 индуцирует аутокринные / паракринные эффекты, посредством активации его рецепторов, рецепторов эндотелина типа А и В, которые экспрессируются во многих типах клеток, включая адипоциты. Помимо этого, известно, что передача сигналов ЭТ-1 индуцирует процесс липолиза [201] и снижает чувствительность к инсулину в адипоцитах, тогда как ингибирование передачи сигналов ЭТ-1 через блокаду рецепторов эндотелина типа А восстанавливает действие инсулина в адипоцитах [202]. Кроме того, циркулирующие концентрации ЭТ-1 повышаются при ожирении и связаны с нарушением толерантности к глюкозе. Следовательно, возможно, что при ожирении повышенная регуляция ЭТ-1 является причинным фактором развития висцерального воспаления и формирования инсулинорезистентности.

Эндотелиальная гиперэкспрессия ЭТ-1 может воздействовать на процессы толерантности к глюкозе, а также способствовать ингибированию патологического воспаления в адипоцитах. Повышенная экспрессия ЭТ-1 вызывает эндотелиальную дисфункцию и усугубляет окислительный стресс. Уровень ЭТ-1 в несколько раз повышается у пациентов с СД 2 типа. Это может быть связано с эндотелиальной дисфункцией, часто предшествующей микро- / макро- сосудистым осложнениям при СД 2 типа, а также снижением экспрессии eNOS, антиоксидантной способности, увеличением сосудистого окислительного стресса [119]. М-РНК могут напрямую влиять на сверхэкспрессию ЭТ-1, путем предотвращения индуцированной регуляции. Эти результаты указывают на новый механизм повреждения тканей, вызванный глюкозой, при котором м-РНК регулирует экспрессию ЭТ-1 при СД 2 типа. Выявление таких механизмов может привести к новым методам диагностики и лечения диабетических осложнений [187].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика и дизайн исследования

Настоящее исследование выполнено на кафедре терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в Медицинском институте ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина».

Исследование было проспективным и наблюдательным и проводилось на базе ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко» (отделение кардиологическое, отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных) с 2016 по 2021 г.

Исследование выполнено согласно стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации и соответствует законодательству РФ и одобрено локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Перед включением в исследование все обследованные подписали добровольное информированное согласие.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование проводилось в 2 этапа.

На 1 этапе проводилось обследование больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа. Изучались специфические маркеры, оценивался уровень тревожности, болевого синдрома, выраженность астенического синдрома, проводилась капнография. Проводилось сравнение с группой соматически здоровых.

В исследовании приняло участие 179 человек. Группу контроля составили 29 соматически здоровых лиц (14 мужчин и 15 женщин), средний возраст $59,2 \pm 12,8$ лет. Основную группу составили 150 пациентов с нестабильной (впервые возникшей) стенокардией и СД 2 типа, поступивших

в ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», из них 64 женщины и 86 мужчин от 45 до 72 лет, средний возраст $60,4 \pm 11,6$ лет (табл. 1).

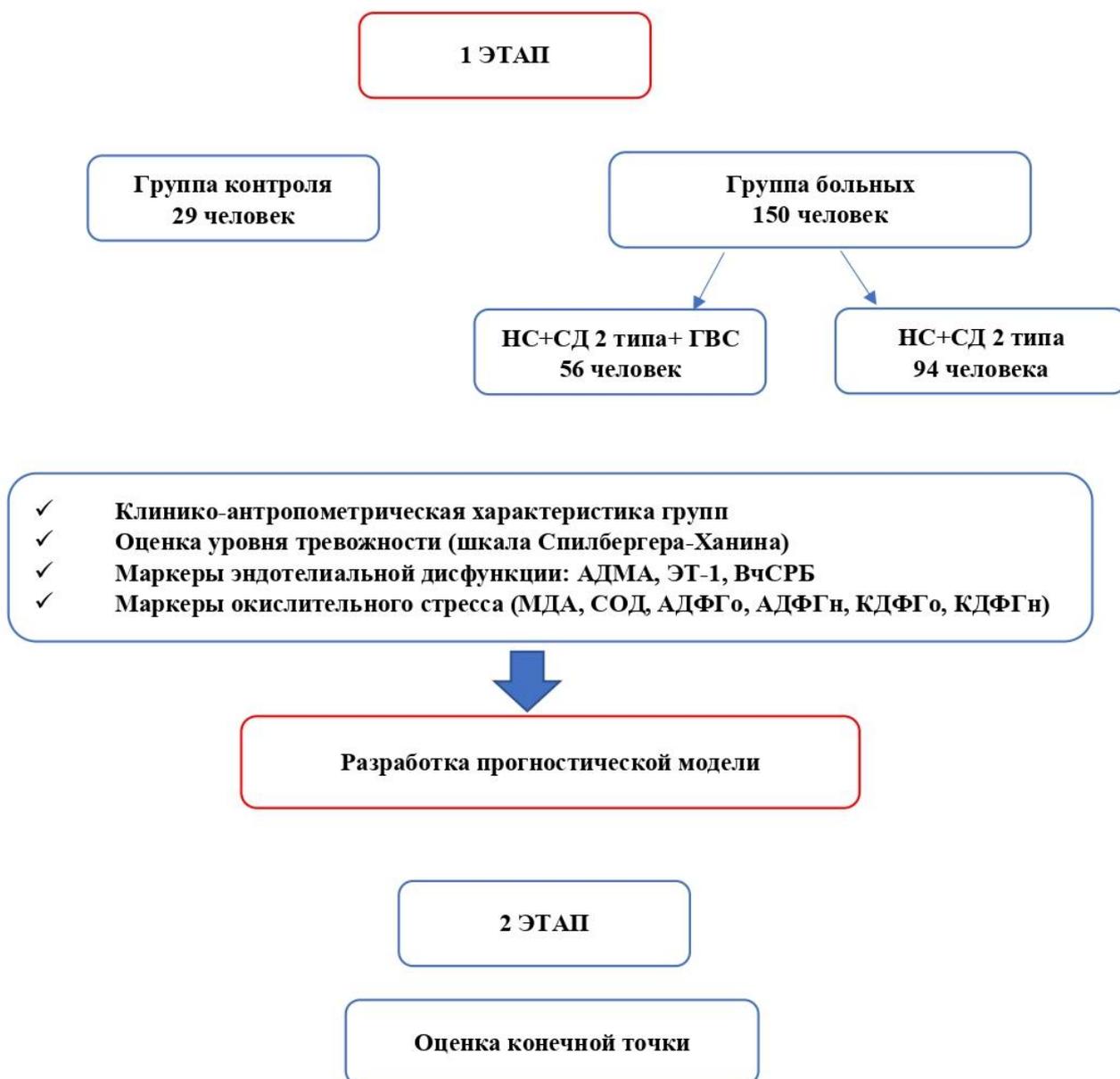


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: соответствие модели участника исследования и информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

- ✓ злокачественные новообразования любой стадии,
- ✓ ХСН II Б и III стадии,

- ✓ ХБП С3А стадии и более,
- ✓ осложнения СД,
- ✓ гипоальбуминемия,
- ✓ любое хроническое состояние в стадии обострения,
- ✓ любое инфекционное заболевание.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Группа больных (n=150)
Возраст, годы	59,2±12,8	60,4±11,6
Гендерный признак	14 мужчин 15 женщин	86 мужчин 64 женщины
Рост, м	1,72±0,08	1,75±0,09
Вес, кг	74,2±10,1	83,1±10,4
ИМТ, кг/м ²	25,1±3,1	27,1±4,4
САД, мм рт.ст.	135±4,5	146±5,1*
ДАД, мм.рт.ст.	84,2±4,9	96,2±6,1*
ЧСС, уд. в мин.	90±7	98±10

* p<0,05

Наличие нестабильной стенокардии определялось с помощью клинико-инструментальной оценки, включающей следующие компоненты [67]: характерный стенокардитический болевой синдром, характерные ЭКГ-изменения (прежде всего – депрессия сегмента ST≥1 мм от изолинии, инверсия зубца Т), отсутствие повышения плазменной концентрации тропонинов и МВ-фракции креатинфосфокиназы. Диагноз СД 2 типа устанавливался на основании клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск, 2017).

Первоначально в исследование было включено 560 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом «нестабильная стенокардия». Всем пациентам была проведена коронароангиография по методике Judkins

фemorальным доступом. При отсутствии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и показаний к проведению экстренной реваскуляризации пациенты включались в настоящее исследование.

На данном этапе все пациенты с подтвержденным диагнозом нестабильной стенокардии были разделены на 2 группы в зависимости от наличия сопутствующего ГВС: в 1 группу вошло 56 пациентов с ГВС, во 2 группу – 94 пациента без ГВС (табл. 2). Распространенность ГВС среди обследованных составила 37,3%.

Таблица 2 – Показатели ГВС в исследуемых группах

Показатель	НС+СД n=94	НС+СД+ГВС n=56
ЧДД, в мин.	16±4	24±6
ЧСС, в мин.	94±6	98±10
PetCO ₂ , мм рт.ст.	39,2±3,1	28,6±3,4*
St _a O ₂ , %	95,2±1,1	98,8±0,7*
Наймигенский опросник, баллы	18 [15;20]	28 [25;32]

* p<0,05

При проведении клинико-антропометрического сравнения групп в зависимости от сопутствующего ГВС различий по исследуемым показателям статистически значимых установлено не было (p>0,05).

Далее на этом этапе проводилось построение прогностической модели риска развития повторного приступа нестабильной стенокардии.

На 2 этапе исследования проводилось 12-месячное проспективное наблюдение с целью оценки эффективности разработанной модели и определения

развития конечной точки (развитие приступа нестабильной стенокардии) и длительности безрецидивного периода в зависимости от ГВС.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Общеклинические методы включали в себя опрос пациента, физикальное обследование, антропометрические исследования.

Лабораторные исследования включали в себя проведение общего анализа крови, общего анализа мочи, определение содержания креатининфосфокиназы МВ, тропонинов Т и I, глюкозы, креатинина, общего белка, АсАт, АлАт, билирубина, показателей липидного профиля (общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности), фибриногена.

Инструментальное обследование включало в себя проведение электрокардиографии (ЭКГ) по стандартной методике в 12 отведениях на портативном шестиканальном электрокардиографе «ECG 1106 L» («Shenzhen Carewell Electronics Co., Ltd», Китай).

В настоящей работе УЗИ сердца применялось с целью верификации и интегральной оценки уровня сердечной недостаточности вследствие острого коронарного синдрома. *Техническое оснащение:* аппарат УЗИ сердца экспертного класса (УЗИ-сканер) «Vivid E 95» («General Electric», США).

2.2.2. Определение гипервентиляционного синдрома

Наличие ГВС определялось с помощью клинико-инструментальной оценки, включающей следующие компоненты [2]:

- клинические признаки гипервентиляции – тахипноэ или одышка (ЧДД > 20 в мин.), тахикардия (ЧСС > 90 в мин), ассоциированная с тахипноэ;
- лабораторно-инструментальные признаки гипервентиляции:
 - 1) капнография: (PetCO₂) < 32 мм рт. ст.;

2) пульсоксиметрия: $St_aO_2 > 98\%$;

- данные Наймигенского опросника (Nijmegen questionnaire).

2.2.3. Количественная оценка коронарного болевого синдрома

Количественное определение интенсивности стенокардитического болевого синдрома производилось с помощью цифровой рейтинговой шкалы.

Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ) представляет собой горизонтальную линию (отрезок прямой) с делениями от 0 до 10, где 0 соответствует полному отсутствию боли, а 10 – максимально возможной боли. Пациента просят оценить интенсивность боли соответствующей цифрой.

Принадлежность болевого синдрома к стенокардитическому определялась на основе выявления его характерных коронарогенных характеристик (характер, локализация, иррадиация, эффективность применения препаратов нитроглицерина) с обязательным перманентным ЭКГ-подтверждением.

2.2.4. Оценка астенического симптомокомплекса

В настоящей работе была использована Шкала астенического состояния (ШАС), составленная на основе соответствующих пунктов ММРІ (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) Л.Д. Малковой и адаптированная Т. Г. Чертовой.

Астенический симптомокомплекс представляет одно из преобладающих общеклинических проявлений в остром периоде ишемических поражений миокарда. При этом ШАС является наиболее доступным валидизированным тестом, позволяющим выполнить количественную оценку астенического симптомокомплекса и в то же время являющимся применимым в режиме экспресс-диагностики.

Производится суммирование полученных баллов у конкретного обследуемого.

Интерпретация и представление результатов:

- 30-50 баллов – отсутствие астении;

- 51-75 баллов – слабая астения;
- 76-100 баллов – умеренная астения;
- 101-120 баллов – выраженная астения.

2.2.5. Оценка личностной и ситуативной тревожности

В настоящей работе были использованы Шкала личностной и ситуативной тревожности Ч.Д. Спилбергера.

Функционально выделяют 2 шкалы Спилбергера:

1. *шкала личностной тревожности*: оценивает тревожность, как устойчивую характеристику личности человека;
2. *шкала ситуативной тревожности*: оценивает тревожность, как симптоматическое состояние, индуцированное стрессором.

Интерпретация и представление результатов – уровень тревожности:

- ≤ 12 баллов – крайне низкий,
- 13- 30 баллов – низкий,
- 31-45 баллов – средний,
- ≥ 46 баллов – высокий.

Очень высокая тревожность (≥ 46 баллов) прямо может быть связана с наличием невротического конфликта, эмоциональными срывами и психосоматическими заболеваниями. Крайне низкая тревожность (≤ 12 баллов), наоборот, характеризует состояние как депрессивное, неактивное, с низким уровнем мотиваций. Иногда очень низкая тревожность в показателях теста является результатом активного вытеснения личностью высокой тревоги с целью показать себя в «лучшем свете».

2.2.6. Наймигенский опросник (Nijmegen questionnaire)

Наймигенский опросник, разработанный Департаментом пульмонологии университета г. Наймиген (Голландия) для выявления показателей дисрегуляции вентиляции, сопоставимых с ГВС.

Интерпретация и представление результатов:

- 0-22 баллов: ГВС маловероятен,
- ≥ 23 баллов: ГВС высоковероятен (вероятность возрастает с количеством баллов после 23).

Метод был применен на этапе включения пациентов в исследование.

2.2.7. Пульсоксиметрия

В контексте настоящего исследования пульсоксиметрия остается основным экспресс-методом, помогающим получить объективное подтверждение усиленной сатурации артериальной крови, как первого ключевого патогенетического звена гипервентиляции. В сочетании с капнографией метод позволяет осуществить достаточно точную экспресс-диагностику гипервентиляционного синдрома.

Интерпретация и представление результатов – интервалы значений сатурации артериальной крови (St_aO_2):

- $< 92\%$ – гипоксемия, гиповентиляция,
- $92-98\%$ – нормоксемия, нормовентиляция,
- $> 98\%$ – гипероксемия, гипервентиляция.

Техническое оснащение: пульсоксиметр «Little Doctor MD300C23» («Little Doctor», Китай), многофункциональная кардиомониторная система «ARGUS PB-1000» («SCHILLER», Швейцария) (используемые параметры: ЭКГ, ЧДД, АД, пульсоксиметрия, капнография, СВ).

2.2.8. Капнография

В данном исследовании капнография остается основным экспресс-методом, помогающим получить объективное подтверждение усиленной элиминации CO_2 , как второго ключевого патогенетического звена гипервентиляции. В сочетании с пульсоксиметрией позволяет осуществить достаточно точную экспресс-диагностику ГВС.

В настоящем исследовании основным измеряемым параметром капнографии явилась парциальное давление CO_2 в выдыхаемом воздухе в конце спокойного вдоха (PetCO_2). Его интервалы значений следующие:

- < 33 мм рт. ст. –гипокапния, гипервентиляция,
- $33-38$ мм рт. ст. – нормокапния, нормовентиляция,
- > 38 мм рт. ст. – гиперкапния, гиповентиляция.

Данный метод проводился с использованием аппаратно-программного капнографического комплекса « NICO_2 » («Novametrix Medical Systems Inc.», США).

Метод был применен на этапе включения пациентов в исследование.

2.2.9. Лабораторное исследование газового состава крови и параметров кислотно-основного состояния

Произведено исследование 4 ключевых параметров газового состава крови и системы КОС – реакции среды (pH), емкости буферных оснований (ВВ), парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2) – в венозной крови.

Интервалы референсных значений исследуемых показателей:

- 1) pH = 7,35-7,45 у.е.,
- 2) ВВ = 42-52 мм рт. ст.,
- 3) pO_2 = 25-49 мм рт. ст.,
- 4) pCO_2 = 41-51 мм рт. ст.

2.2.10. Специальные методы исследования

Определение специальных маркеров проводилось с помощью коммерчески доступных наборов.

Для анализа маркеров эндотелиальной дисфункции была изучена активность асимметричного диметиларгинина (АДМА), эндотелина-1 (ЭТ-1) и высоко чувствительного С-реактивного белка (ВчСРБ), уровень данных показателей определяли с помощью коммерчески доступных наборов ИФА

ELISA kit for ADMA, ELISA kit for EDN 1, High sensitive ELISA kit for CRP (Cloud-Clone Corp., KHP).

Диапазон нормальных значений АДМА согласно инструкции в сыворотке крови $0,45 \pm 0,19$ мкмоль/л. Нормальные значения эндотелина-1 находятся в интервале 0,3-0,5 нг/мл. ВчСРБ считался повышенным более 3 мг/л.

В качестве маркеров окислительного стресса были изучены показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): малоновый диальдегид (МДА) и активность супероксиддисмутазы (СОД) ELISA kit for MDA, T-SOD assay kit CRP (Cloud-Clone Corp., KHP); и окислительной модификации белков: альдегиддинитрофенилгидразон основного характера (АДФГо), альдегиддинитрофенилгидразон нейтрального характера (АДФГн), кетондинитрофенилгидразон основного характера (КДФГо), кетондинитрофенилгидразон нейтрального характера (КДФГн), определенных по методике Левина в модификации Дубининой [52].

2.3. Методы статистической работы и анализа результатов

Вся статистическая обработка полученных данных производилась с применением программ Microsoft Excel 2017 и SPSS Statistics 20.0.

Для осуществления статистического анализа эмпирические данные по каждой исследуемой группе были интегрированы в единую базу данных. База данных содержала исследуемые показатели в виде абсолютных и относительных величин, занесенных в электронные статистические таблицы. Все собираемые данные отвечали критериям достоверности и сопоставимости. Совокупность значений каждого из изучаемых показателей в составе каждой стадии и этапа исследования представлялась в виде вариационных рядов, соответствующих сравниваемым группам [37; 92].

Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью W-критерия Шапиро-Уилка.

В зависимости от типа распределения количественные данные представлены в виде медиана и квартили Me [Q1; Q3] или среднего выборочного

значения и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни (при отсутствии нормального распределения) и параметрический t -критерий Стьюдента для несвязанных выборок (при наличии нормального распределения) [92].

Указанные методы вариационной статистики с помощью соответствующих математических критериев проверяют научную гипотезу о наличии / отсутствии статистически значимых различий конкретного показателя между сравниваемыми группами. Эти статистические критерии позволяют получить упомянутую выше величину p – уровень статистической значимости различий. Диапазон возможных значений p составляет от 0 до 1, при этом значение 0 означает абсолютные различия, 1 – полное отсутствие различий. Как правило, критическим уровнем p является 0,05, – это означает, что вычисленный уровень, равный этой величине, будет означать отсутствие статистически значимых различий между группами с вероятностью 95%, а больший – соответственно, наличие статистически значимых различий с такой же вероятностью.

Таким образом, если полученная величина $p > 0,05$, то принимается нулевая гипотеза (H_0) о том, что различий нет. Если полученная величина $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза (H_1) о том, что различия есть.

Межгрупповые различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$, т.е. вероятности безошибочного прогноза 95 и более %.

Для сравнения долей использовался критерий Пирсона χ^2 .

Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена.

Для сравнения групп по бинарному признаку является построение таблицы сопряженности, содержащей частоты для взаимоисключающих значений изучаемого бинарного признака в каждой из групп [129].

Наиболее часто в клинических и эпидемиологических исследованиях при анализе таблиц сопряженности 2×2 используются следующие расчетные параметры:

1. *абсолютный риск (АР)* – относительная частота изучаемого события в группе; измеряется в долях единицы или %; рассчитывается по формулам (1) и (2):

$$AP_{\text{осн.}} = A / (A + B) \quad (1)$$

– абсолютный риск в основной группе,

$$AP_{\text{контр.}} = C / (C + B) \quad (2)$$

– абсолютный риск в контрольной группе;

2. *снижение или прирост абсолютного риска (САР или ПАР)* – отражает разность относительных частот событий (исходов, эффектов и т.п.) в двух группах; при исследовании факторов риска или эффективности вмешательства в общем случае величина разности относительных частот событий называется изменением абсолютного риска; в зависимости от того, снижается или повышается АР в основной группе по сравнению с контрольной, говорят о снижении или приросте абсолютного риска (САР или ПАР, соответственно); эта величина рассчитывается по формуле (3):

$$\text{САР (или ПАР)} = | A / (A + B) - C / (C + D) | \quad (3)$$

3. *отношение шансов (ОШ)* – в общем случае под «шансом» понимают отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет [250]; в свою очередь, *отношение шансов* представляет собой отношение «шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе»; вычисляется по формуле (4):

$$\text{ОШ} = (A / B) / (C / D) \quad (4)$$

Приведенный алгоритм анализа таблиц сопряженности применен в настоящем исследовании.

Представление результатов: указывались полученные величины АР, ПАР, ОШ.

Для создания прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии. С целью определения качества полученной модели проводился ROC-анализ.

Для оценки эффективности разработанных моделей оценивали их чувствительность и специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Вероятность наступления конечной точки оценивали с помощью кривых выживаемости Каплана-Майера. Уровень достоверности $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты клинико-капнографического исследования гипервентиляционного синдрома у соматически здоровых лиц

При обследовании 29 соматически здоровых лиц капнографическим методом были выявлены 3 типа вентиляции, распределение которых представлено на рисунке 2:

- гиперкапнический (гиповентиляционный) выявлен у 1 обследуемого;
- нормакапнический (нормовентиляционный) у 6 обследованных;
- гипокапнический (гипервентиляционный) – у 22 обследованных.

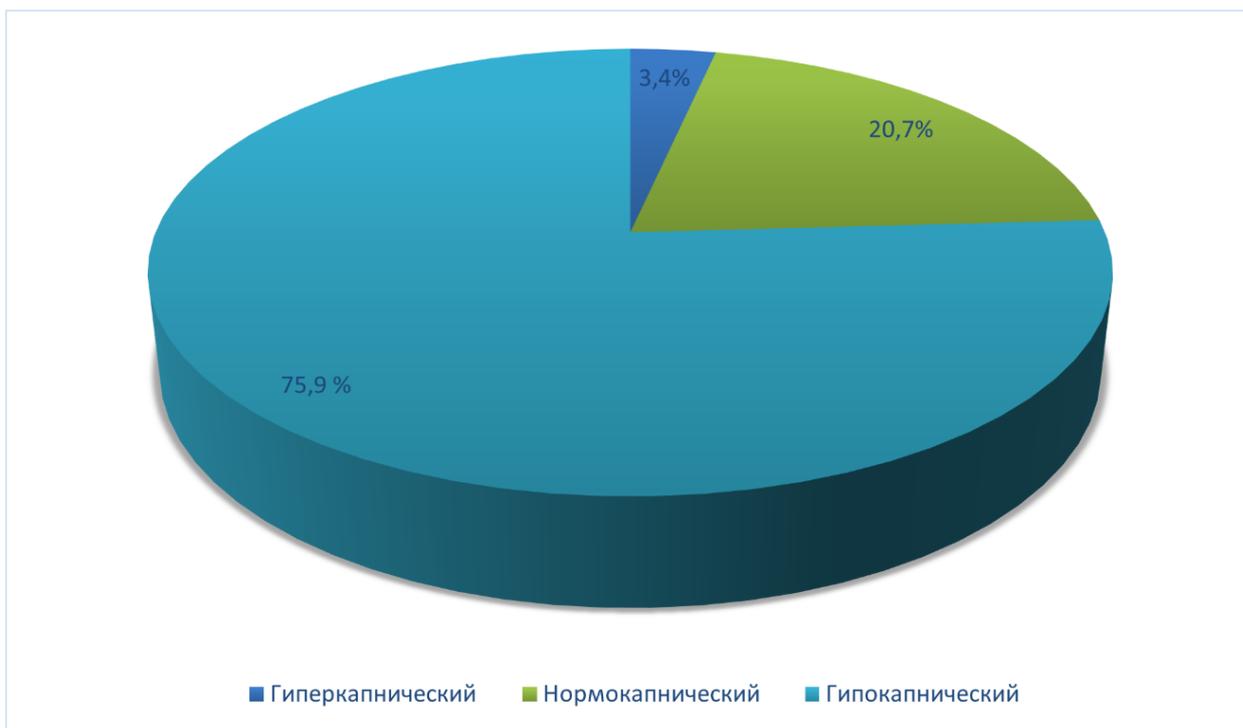


Рисунок 2 – Распределение выявленных типов вентиляции среди обследованных условно здоровых лиц

Ввиду отсутствия статистически значимого влияния на результаты текущего сегмента исследования гиперкапнического типа вентиляции (только 1 чел.) далее было проведено сравнение только норма- и гипокапнического типов вентиляции, имеющих значимый «статистический вес».

Принадлежность обследуемых к группе «нормо-» или «гипервентиляция» определялись, прежде всего, эмпирически установленным значением конечно-экспираторного парциального давления CO_2 (рис. 3):

- нормокапнический тип – $39,2 \pm 1,70$ мм рт. ст.,
- гипокапнический тип – $31,8 \pm 1,13$ мм рт. ст.,
- гиперкапнический тип – 47 мм рт. ст.

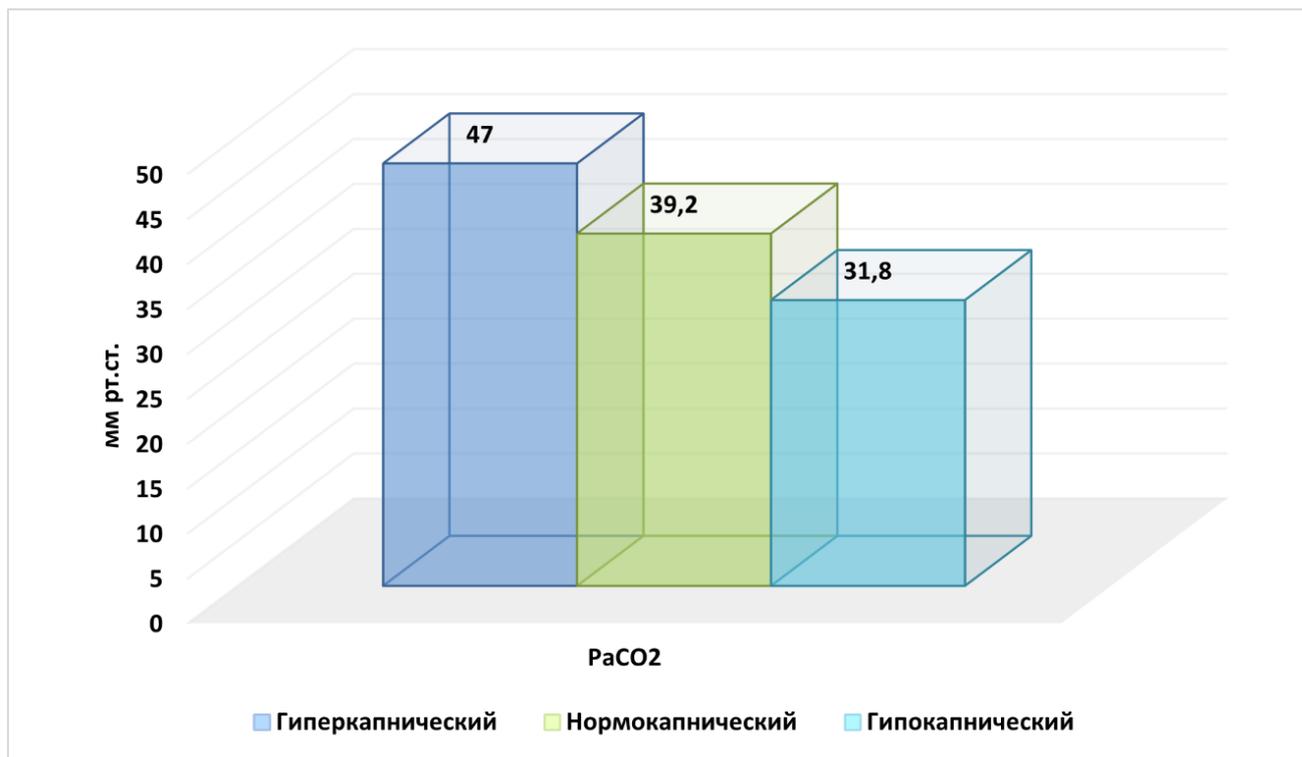


Рисунок 3 – Конечно-экспираторное парциальное давление CO_2 у обследованных условно здоровых лиц

Ввиду отсутствия у обследуемых лиц, что было определено на этапе включения в исследование респираторной и кардиальной патологии, в качестве наиболее вероятных причин ГВС были определены:

- тревожность – 27,3% случаев;
- последствия нагрузки – 22,7% случаев;
- сочетание этих причин – 50 % случаев.

При анализе клинических проявлений ГВС, верифицированного капнографически, было установлено, что одышка (явное течение ГВС) наблюдается в 86,7% случаев (19 человек), ее отсутствие (скрытое течение ГВС) – в 13,3% случаев (3 человека).

Далее, при общей оценке негативных субклинических проявлений ГВС было установлено, что они имеют место в 88,7% случаев у обследуемых с ГВС, полное отсутствие жалоб при капнографически подтвержденном ГВС отмечается только в 11,3% случаев.

При детализированной оценке негативных субклинических проявлений ГВС было установлено, что в отличие от нормовентиляционного состояния для него характерны следующие частые проявления (рис. 4):

- периодически возникающие головные боли (40,9 %),
- астенизация (36,4 %),
- тревожность / беспокойство (27,3 %),
- аэрофагия (45,5 %),
- пароксизмальная тахикардия (18,2 %),
- эмоциональная лабильность (13,6%),
- диссомнии (9,1 %).

Соответственно, в состоянии нормовентиляции подобные проявления были минимизированы или их не было вообще.

На основании полученных результатов текущего сегмента исследования следует заключить, что ГВС у условно здоровых обследуемых имеет следующее клинически ориентированное значение:

- обладает высокой частотой встречаемости, превышающей таковую для нормо- и гиповентиляционного состояния;

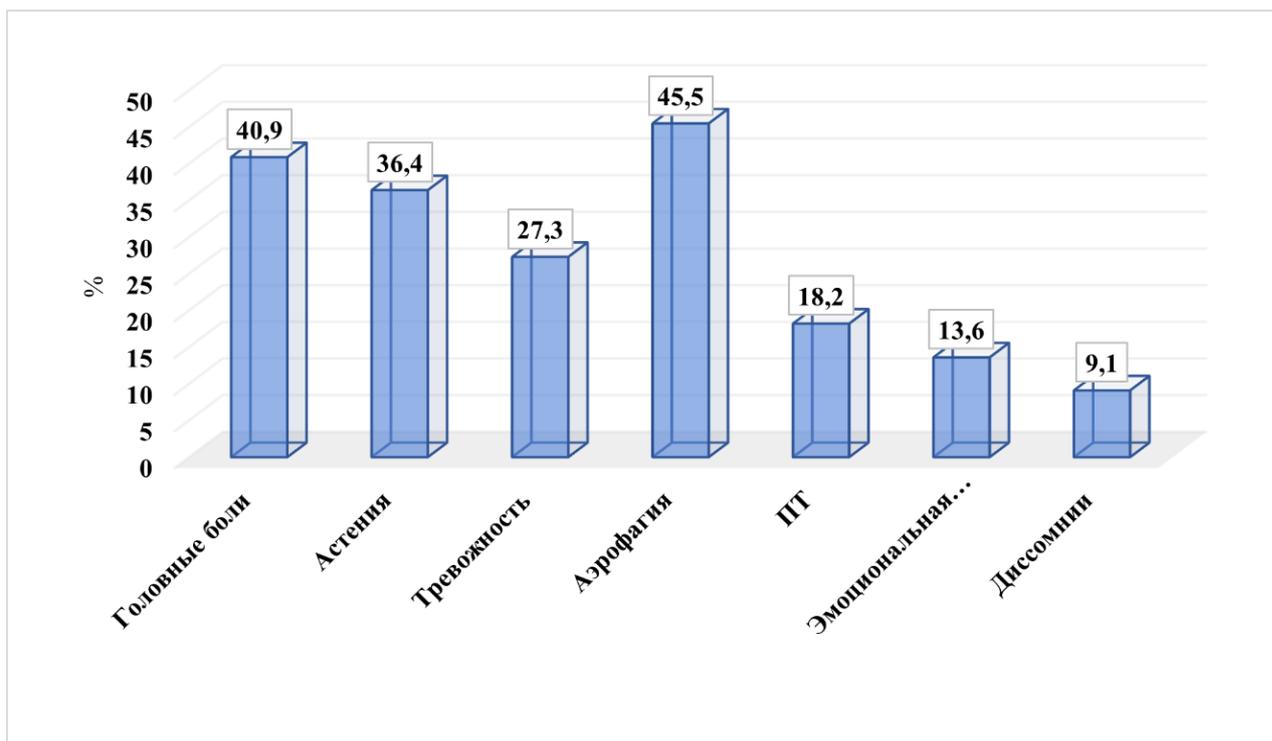


Рисунок 4 – Негативные субклинические последствия гипервентиляционного синдрома у соматически здоровых

- с высокой долей вероятности развивается по причине состояния тревожности, последствий нагрузки, чаще всего – при сочетании этих причин;
- как правило, обладает явным течением, т.е. реализуется в виде одышки, намного реже обладает латентным течением в виде только капнографических проявлений без развития одышки;
- в подавляющем большинстве случаев приводит к развитию субклинических последствий в виде периодически возникающих головных болей, астенизации, тревожности / беспокойства, аэрофагии, пароксизмальной тахикардии, эмоциональной лабильности, диссомнии, чего не имеет или почти не имеет места при нормовентиляционном состоянии; без таковых последствий протекает намного реже.

В совокупности полученные результаты показывают клинически важное значение ГВС даже у условно здоровых лиц. Соответственно, интерпретация полученных результатов при обследовании лиц молодого возраста явилась мотивирующим фактором для изучения клинико-патогенетической значимости

ГВС у более «серьезной» медико-социальной группы – кардиологически скомпрометированных пациентов на примере хронической сердечной недостаточности.

3.2. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в исследуемых группах

Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции показало, что у больных с НС, СД 2 типа с сопутствующим ГВС статистически выше оказались значения АДМА ($p < 0,001$), ЭТ-1 ($p < 0,001$) и ВчСРБ ($p < 0,05$) по сравнению как с группой контроля, так и с группой больных без ГВС.

Уровень АДМА у больных НС с СД 2 типа и сопутствующим ГВС оказался выше 1,96 раз по сравнению с группой соматически здоровых и в 1,2 раза – с группой больных без ГВС (табл. 3).

Таблица 3 –Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах

	АДМА мкмоль/л	ЭТ-1 нг/мл	ВчСРБ мг/л
Контроль Me[Q1;Q3]	0,45 [0,31; 0,53]	0,08 [0,06; 0,098]	3,1 [1,9; 4,9]
НС+СД Me[Q1;Q3]	0,72 [0,67; 0,74]	0,28 [0,24; 0,33]	10,1 [6,7; 14,4]
НС+СД+ГВС Me[Q1;Q3]	0,88 [0,79; 1]	0,45 [0,34; 0,58]	12,3 [8,3; 17,2]
P_{1-2}	0,000	0,000	0,000
P_{1-3}	0,000	0,000	0,000
P_{2-3}	0,000	0,000	0,022

Уровень ЭТ-1 также оказался статистически выше в 5,6 раз по сравнению с группой контроля и в 1,6 раз в сравнении с группой больных без ГВС.

При оценке уровня ВчСРБ также выявлены самые высокие показатели в группе больных СД+НС+ГВС, при этом уровень в данной группе оказался выше в 4,1 раза относительно группы контроля и в 1,2 – относительно группы без сопутствующего ГВС.

При оценке состояния ПОЛ выявлено значительное статистически значимое повышение уровня МДА в группе с ГВС относительно группы здоровых и группы больных без ГВС (табл. 4).

Таблица 4 – Уровень маркеров окислительного стресса в исследуемых группах

	МДА нмоль/л	СОД %	АДФГн усл.ед/мг	КДФГн усл.ед/мг	АДФГо усл.ед/мг	КДФГо усл.ед/мг
Контроль Ме[Q1;Q3]	8,1 [7,1; 9,3]	73,5 [67,8;82,1]	5,2 [4,3;5,6]	4,4 [3,1;5,1]	1,1 [1;1,5]	0,8 [0,5;1,1]
НС+СД Ме[Q1;Q3]	15,3 [13;17,5]	43 [40;46]	15,3 [13,6;18,5]	8,8 [6,8;11,5]	4,7 [4;5,7]	1,2 [1,1;1,9]
НС+СД+ГВС Ме[Q1;Q3]	18,9 [15,6;21,7]	38,2 [32,5;42]	16,3 [12,4;18,3]	10,3 [7,35;12,45]	7,5 [5,8;12,5]	2,1 [2; 3,1]
P ₁₋₂	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000
P ₁₋₃	0,000	0,000	0,0001	0,000	0,000	0,000
P ₂₋₃	0,00001	0,0001	0,035	0,000	0,05	0,000

Уровень активности СОД имел обратную тенденцию: самые высокие значения данного маркера зарегистрированы в группе контроля, самые низкие – в группе больных с сопутствующим ГВС, при этом все различия носили статистически значимый характер.

Анализ маркеров окислительной модификации белков показал, что все показатели статистически значимо были выше в группе больных с ГВС.

Уровень АДФГн в группе больных с сопутствующим ГВС по сравнению с группой контроля был выше в 3,1 раза, КДФГн – в 2,3 раза, АДФГо – в 7,5 раз, АДФГн – в 2,6 раз; по сравнению с группой больных без ГВС АДФГн выше на 6,1%, КДФГн – на 14,6%, АДФГо – на 37,3%, КДФГо – на 42,9%.

При проведении корреляционного анализа (табл. 5) была установлена статистически значимая прямая высокая статистически значимая корреляционная связь наличия ГВС с уровнем АДМА ($\rho_{xy}=0,74$; $p<0,001$).

Кроме того были выявлены статистически значимые прямые статистически значимые корреляционные связи наличия ГВС с уровнем эндотелина_1 ($\rho_{xy}=0,63$; $p<0,001$), КДФГн ($\rho_{xy}=0,582$; $p<0,001$) и КДФГо ($\rho_{xy}=0,635$; $p<0,001$).

Выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь между наличием ГВС и уровнем МДА ($\rho_{xy}=0,446$; $p<0,001$) и обратная с уровнем СОД ($\rho_{xy}=-0,418$; $p<0,001$). Также умеренные прямые корреляционные связи были между уровнем ЭТ-1 и АДМА ($\rho_{xy}=0,436$; $p<0,001$), АДФГн ($\rho_{xy}=0,413$; $p<0,001$), КДФГо ($\rho_{xy}=0,379$; $p<0,001$), МДА ($\rho_{xy}=0,343$; $p<0,001$).

Таблица 5 – Корреляционные связи изучаемых показателей

Группа		Наличие ГВС	ЭТ-1, нг/мл	АДМА, мкмоль/л	АДФГн, усл.ед./мг	АДФГо, усл.ед./мг	КДФГн, усл.ед./мг	КДФГо, усл.ед./мг	МДА, нмоль/л	СОД, %	Вч_СРБ, мг/л
Наличие ГВС	Коэфф. корреляции	1,000	0,630*	0,740*	0,173*	0,160	0,582*	0,635*	0,446*	-0,418*	0,188*
	Двусторонняя значимость		<0,001	<0,001	0,035	0,050	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,021
Эндотелин_1, нг/мл	Коэфф. корреляции	0,630*	1,000	0,436*	0,029	0,134	0,413*	0,379*	0,343*	-0,230*	0,225*
	Двусторонняя значимость	<0,001		<0,001	0,727	0,103	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	0,006
АДМА, мкмоль/л	Коэфф. корреляции	0,740*	0,436*	1,000	0,049	0,078	0,475*	0,433*	0,362*	-0,387*	0,147
	Двусторонняя значимость	<0,001	<0,001		0,548	0,344	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,074
АДФГн, усл.ед./мг	Коэфф. корреляции	0,173*	0,029	0,049	1,000	-0,039	-0,004	0,198*	0,032	-0,058	-0,003
	Двусторонняя значимость	0,035	0,727	0,548		0,634	0,965	0,015	0,695	0,481	0,967
АДФГо, усл.ед./мг	Коэфф. корреляции	0,160	0,134	0,078	-0,039	1,000	0,034	0,073	-0,066	-0,122	0,0114
	Двусторонняя значимость	0,050	0,103	0,344	0,634		0,680	0,377	0,424	0,135	0,164
КДФГн, усл.ед./мг	Коэфф. корреляции	0,582*	0,413*	0,475*	-0,004	0,034	1,000	0,455*	0,234*	-0,140	0,109
	Двусторонняя значимость	<0,001	<0,001	<0,001	0,965	0,680		<0,001	0,004	0,088	0,183
КДФГо, усл.ед./мг	Коэфф. корреляции	0,635*	0,379*	0,433*	0,198*	0,073	0,455*	1,000	0,307*	-0,202*	0,080

	Двусторонняя значимость	<0,001	<0,001	<0,001	0,015	0,377	<0,001		<0,001	0,013	0,330
МДА, нмоль/л	Коэфф. корреляции	0,446*	0,343*	0,362*	0,032	-0,066	0,234*	0,307*	1,000	-0,261*	-0,002
	Двусторонняя значимость	<0,001	<0,001	<0,001	0,395	0,424	0,004	<0,001		0,001	0,981
СОД, %	Коэфф. корреляции	-0,418*	-0,230*	-0,387*	-0,058	-0,122	-0,140	-0,202*	-0,261*	1,000	-0,074
	Двусторонняя значимость	<0,001	0,005	<0,001	0,481	0,135	0,088	0,013	0,001		0,369
ВчСРБ, мг/л	Коэфф. корреляции	0,188*	0,225*	0,147	-0,003	0,114	0,109	0,080	-0,002	-0,074	1,000
	Двусторонняя значимость	0,021	0,006	0,074	0,967	0,164	0,183	0,330	0,981	0,369	

Уровень АДМА имел умеренные прямые корреляционные связи с КДФГн ($\rho_{xy}=-0,475$; $p<0,001$), КДФГо ($\rho_{xy}=0,433$ $p=0,013$) и МДА ($\rho_{xy}=0,362$; $p<0,001$), обратные с СОД ($\rho_{xy}=-0,384$; $p<0,001$).

Также были обнаружены прямые умеренные корреляционные связи между КДФГн и КДФГо ($\rho_{xy}=0,455$; $p<0,001$) и между КДФГо и МДА ($\rho_{xy}=0,307$; $p<0,001$).

Связи между остальными параметрами были либо слабыми, либо статистически не значимыми.

3.3. Результаты анализа влияния гипервентиляционного синдрома на течение и исходы нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа

Обследование с помощью опросника Спилбергера-Ханина показало, что средний уровень личностной и реактивной тревожности в обеих группах свидетельствует о высоком уровне тревожности. Однако, в группе больных с ГВС данные показатели оказались выше, чем в группе без ГВС: уровень реактивной тревожности был статистически значимо выше (рис. 5).

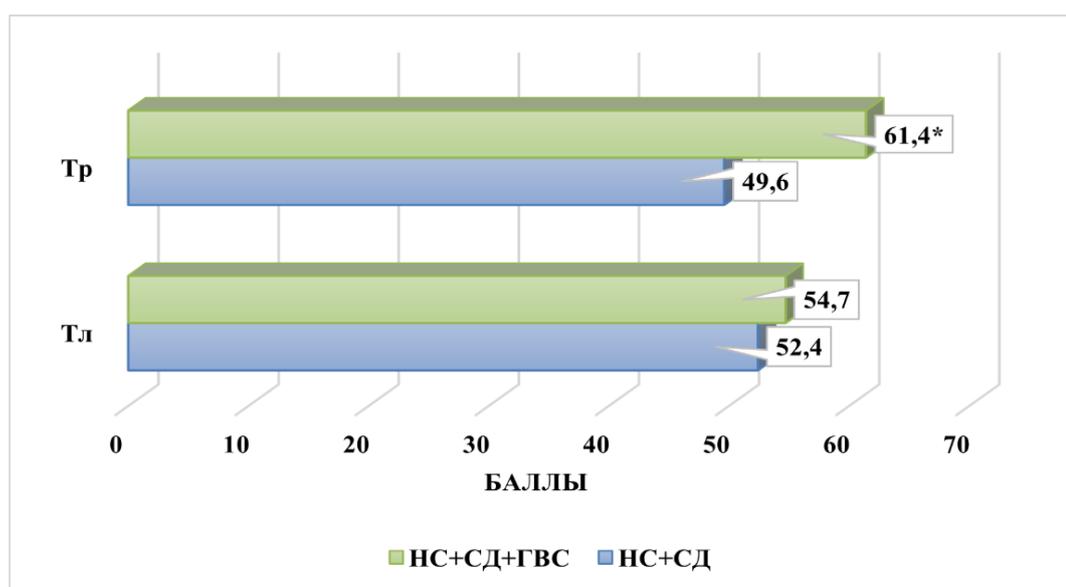


Рисунок 5 – Уровень реактивной и личностной тревожности в исследуемых группах. Примечание: * - $p=0,04$ между группами.

При анализе влияния ГВС на течение нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа, оцениваемое по интегральным критериям (стенокардитический болевой синдром, астенический симптомокомплекс), получены следующие результаты (рис. 6).

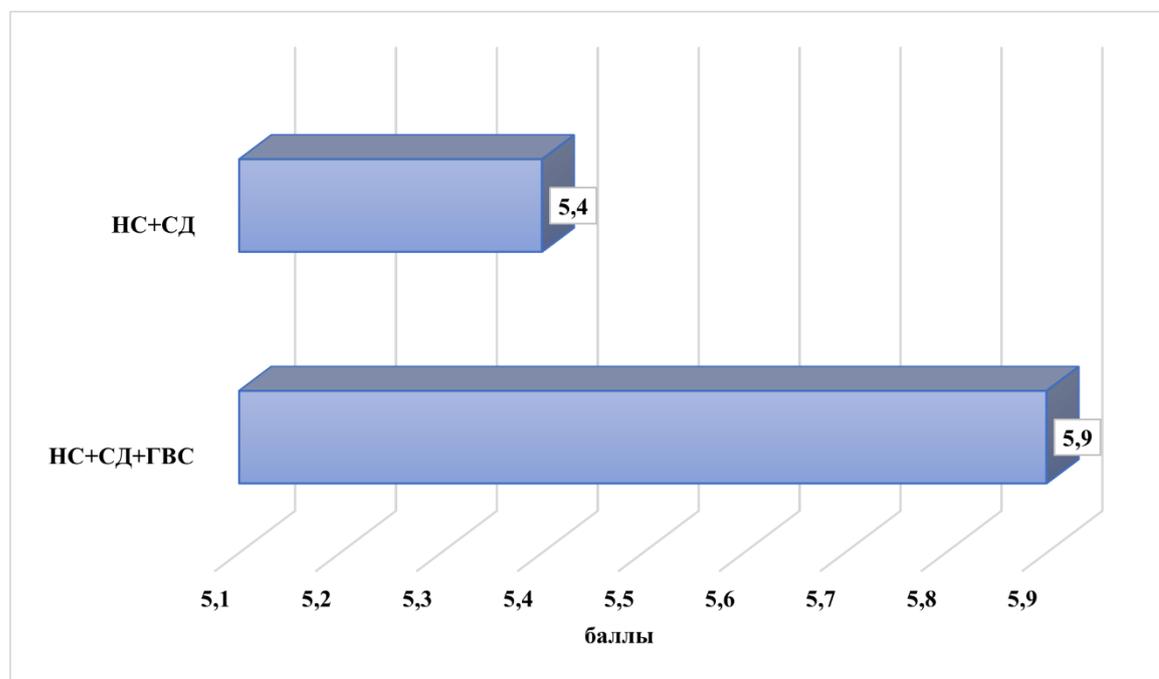


Рисунок 6 – Интенсивность стенокардитического болевого синдрома в исследуемых группах

При исследовании стенокардитического болевого синдрома установлено, что его интенсивность по оценочной шкале при поступлении в группе больных без ГВС $5,4 \pm 1,85$ баллов, в группе больных с ГВС – $5,9 \pm 0,87$ баллов, при этом статистически значимой разницы по данному показателю не установлено.

- Соответственно, после начала мероприятий интенсивной терапии значения интенсивности болевого синдрома снизились и приняли иной вид: в группе больных без ГВС данный показатель составил $1,2 \pm 0,15$ баллов, в группе больных с ГВС – $2,4 \pm 0,13$ баллов.

Следует уточнить, что интенсивность болевого синдрома в обеих группах до начала лечения не только не имела различий ($p > 0,05$), но и находилась выше критического уровня (4 балла). После начала лечения, несмотря на то, что

появились внутригрупповые различия ($p < 0,05$) в пользу группы без ГВС, в обеих группах «среднестатистическая» интенсивность не достигала критического 4-балльного уровня.

Тем не менее, несмотря на то, что анальгезия была достигнута «в целом» в обеих группах в течение первых суток от начала лечения, выявленные статистические различия интенсивности болевого синдрома позволили сделать предположение о том, что по этому показателю по прошествии 1 суток от начала лечения сравниваемые выборки на какое-то время перестают быть однородными и помимо большинства пациентов с полной анальгезией содержат некоторое количество пациентов с остаточными или рецидивирующими проявлениями болевого синдрома, причем это количество между группами различается.

Для подтверждения или опровержения этого предположения в каждой из сравниваемых групп произведена оценка количества пациентов с любыми (даже минимальными) проявлениями болевого синдрома до и по истечению первых суток после начала лечения. Результаты оценки отражены на рисунке 7.

Таким образом, на этапе оценки исходных данных доказана полная неразличимость сравниваемых групп как по количеству пациентов с болевым синдромом, так и по его интенсивности, что позволяет допустить сравнение групп по этим показателям на дальнейших этапах исследования.

Далее установлено, что после начала мероприятий интенсивной терапии болевой синдром в обеих группах был купирован в первые сутки у абсолютного большинства пациентов. Однако, количество пациентов с не полностью устраненным болевым синдромом между группами имело различие: в группе больных с ГВС количество пациентов, имеющих минимальные проявления болевого синдрома после первых суток, составило 14,3%, в группе больных без ГВС данный показатель составил 37,5%.

Межгрупповая разность составила 2,62 раз с негативным «перевесом» со стороны группы с ГВС.

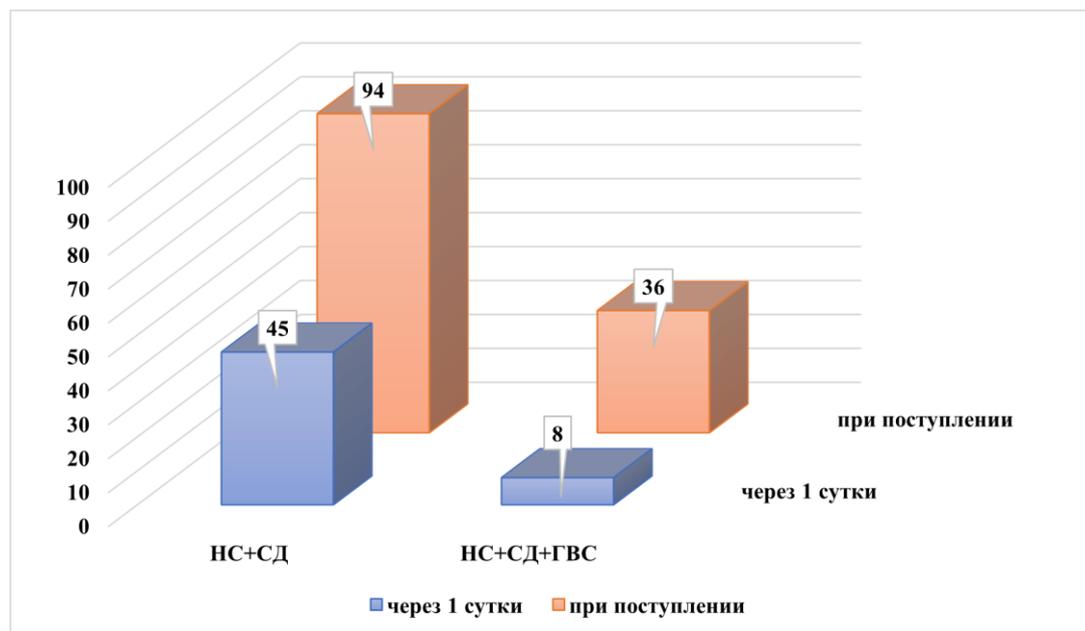


Рисунок 7 – Количество пациентов со стенокардитическим болевым при поступлении и через 1 сутки в сравниваемых группах

При анализе максимального периода времени от начала лечения, в течение которого может проявляться болевой синдром (любой, даже самой малой интенсивности), его картина в сравниваемых группах также выявлена разная – этот период составил в группе больных с ГВС $2,4 \pm 0,13$ суток, в группе больных без ГВС – $1,5 \pm 0,11$ суток ($p < 0,001$) (рис. 8).

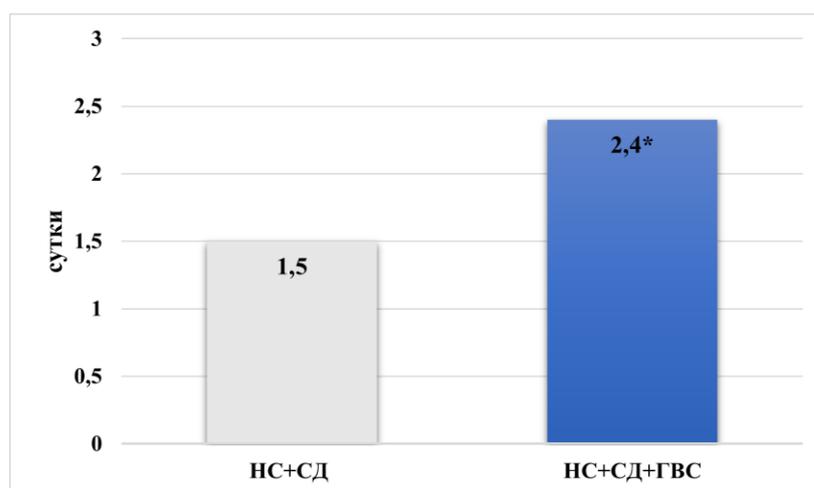


Рисунок 8 – Максимальный период времени от начала лечения, в течение которого может проявляться стенокардитический болевой синдром в сравниваемых группах (* $p = 0,002$)

В завершение текущего сегмента исследования следует заключить, что ГВС обладает негативным воздействием на течение нестабильной стенокардии (на фоне СД 2 типа) в аспекте экспрессии стенокардитического болевого синдрома.

Это доказывается тем, что по сравнению с нормовентиляционным состоянием: 1) его «среднестатистическая» интенсивность выше в 2 раза, 2) количество пациентов с некупированным до конца болевым синдромом по истечению первых суток от начала лечения – больше в 2,12 раза, 3) максимальный период времени от начала лечения, в течение которого может проявляться стенокардитический болевой синдром, больше в 1,6 раза.

При исследовании астенического симптомокомплекса получены следующие результаты (рис. 9).

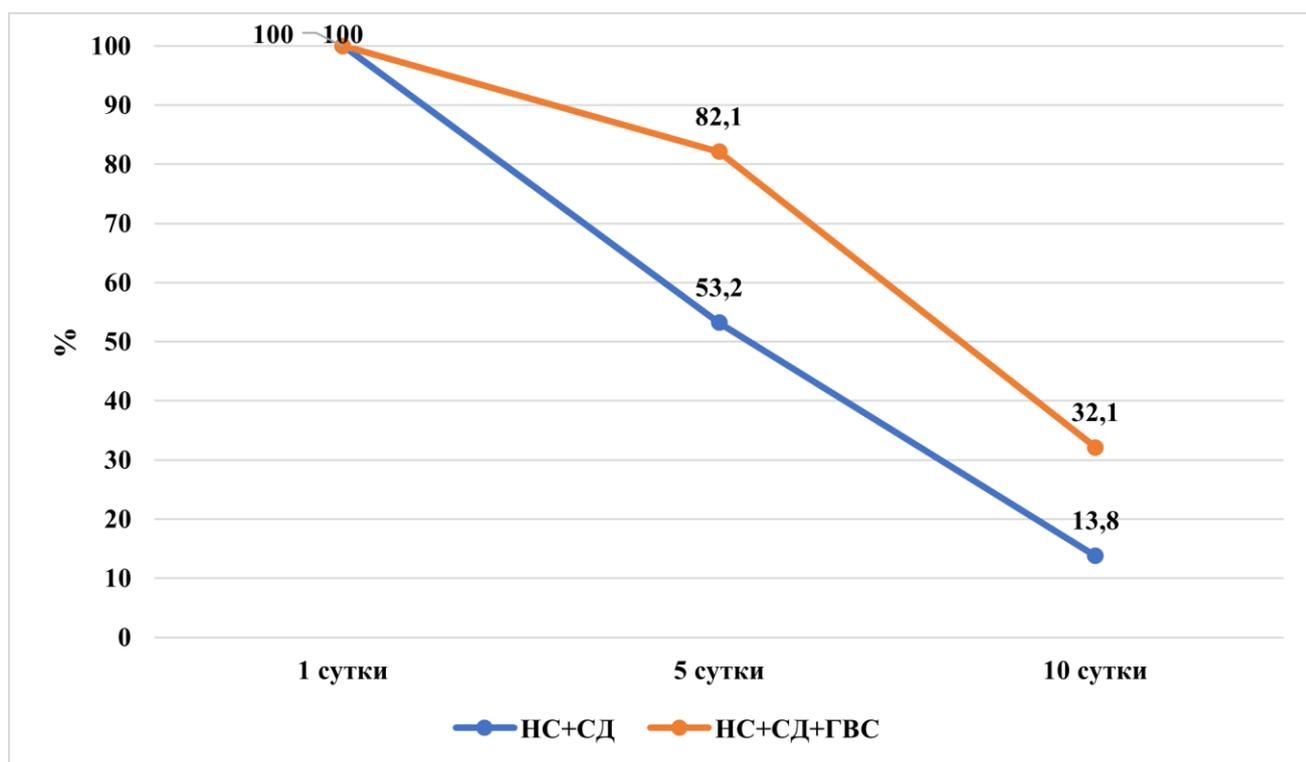


Рисунок 9 – Динамика относительного количества пациентов с астеническим симптомокомплексом вследствие нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета 2 типа

На этапе начала периода наблюдения во время включения пациентов в исследования его проявления имели место в каждой из групп в 100% наблюдений. Таким образом, на этапе оценки исходных данных доказана полная неразличимость сравниваемых групп по количеству пациентов с явлениями астении, что позволяет допустить сравнение групп по этому показателю на дальнейших этапах исследования.

На этапе «середины» периода наблюдения (5-е сутки от момента поступления и начала лечения) количество пациентов с астеническим симптомокомплексом составило:

- в группе больных без сопутствующего ГВС 53,2% (50 из 94 чел.),
- в группе больных с сопутствующим ГВС 82,1 % (46 из 56 чел.).

На этапе «завершения» периода наблюдения (10-е сутки от момента поступления и начала лечения) количество пациентов с астеническим симптомокомплексом составило:

- в группе больных без сопутствующего ГВС 13,8 % (13 из 94 чел.),
- в группе больных с сопутствующим ГВС 32,1 % (18 из 56 чел.).

В завершение текущего сегмента исследования следует заключить, что ГВС обладает негативным воздействием на течение нестабильной стенокардии (на фоне СД 2 типа) в аспекте экспрессии астенического симптомокомплекса. Это доказывается тем, что по сравнению с нормовентиляционным состоянием количество пациентов с проявлениями астенизации: 1) в «середине» периода наблюдения больше в 1,6 раза, 2) по итогам периода наблюдения – больше в 2,75 раз.

Особую группу результатов представил анализ данных о состоянии фракции выброса, определенной с помощью УЗИ сердца, у исследуемого контингента больных с острым коронарным синдромом в виде нестабильной стенокардии при наличии и отсутствии сопутствующего ГВС.

Результаты на этапе начала периода наблюдения. Так, среди всего обследуемого контингента нормальная фракция выброса (ФВ) была сохранена у 69,3% обследуемых, промежуточная – у 22 % больных, сниженная – 8,7 %.

С целью подтверждения / опровержения возможного влияния присутствующего при стенокардии ГВС на снижение фракции выброса, как одного из интегральных критериев тяжести течения острого коронарного синдрома, была построена таблица сопряженности для сравнения групп «с ГВС» и «без ГВС» по бинарному признаку (т.е. наличие / отсутствию снижения ФВ) – (табл. 6).

Таблица 6 – Таблица сопряженности для сравнения групп с наличием и отсутствием гипервентиляционного синдрома по бинарному признаку наличия / отсутствия снижения фракции выброса

сравниваемые группы	снижение ФВ	снижения ФВ
	есть	нет
ГВС +	A: 38	B: 14
ГВС -	C: 17	D: 31

Данные таблицы сопряженности показывают, что среди всего обследуемого контингента ($n_{\text{общ.}} = 150$ чел.) абсолютное количество пациентов с ГВС и снижением фракции выброса составило 38 (поле А в таблице), с ГВС и без снижения фракции выброса – 14 (поле В в таблице), без гипервентиляционного синдрома со снижением фракции выброса – 17 (поле С таблицы) и без ГВС и без снижения фракции выброса – 31 (поле D таблицы).

Анализ количественных данных таблицы сопряженности, проведенный согласно методике позволил установить, что:

- абсолютный риск (АР) в группе с наличием гипервентиляционного синдрома составил:

$$AP_{\text{ГВС}^+} = A / (A + B) = 38 / (38 + 14) = 38 / 52 = 0,73,$$

т.о., в основной группе риск развития снижения ФВ является относительно высоким, т.к. составляет 0,73 или 73%;

- абсолютный риск (АР) в группе с отсутствием ГВС составил:

$$AP_{\text{ГВС-}} = C / (C + D) = 17 / (17 + 31) = 17 / 48 = 0,35,$$

т.о., в контрольной группе риск развития снижения ФВ является относительно низким, т.к. составляет только 0,35 у.е. или 35%;

- при этом «прирост» абсолютного риска (ПАР) снижения ФВ в группе с наличием гипервентиляционного синдрома по сравнению с группой с его отсутствием составил:

$$\text{ПАР} = AP_{\text{ГВС+}} - AP_{\text{ГВС-}} = 0,73 - 0,35 = 0,38 \text{ у.е. (или 38\%);}$$

- отношение шансов (ОШ) составило:

$$\text{ОШ} = A/B/C/D = 38/14/17/31 = 2,71 / 0,55 = 4,93,$$

т.е. предполагаемый фактор риска снижения ФВ «в лице» гипервентиляционного синдрома является значимым (т.е. с большой вероятностью влияет на снижение фракции выброса), т.к. полученная величина ОШ намного превышает пороговое значение 1,0.

Полученная с помощью УЗИ сердца группа результатов позволила заключить, что при остром коронарном синдроме:

- в случае нестабильной стенокардии в большинстве случаев (в 55% против 45%) имеет место снижение фракции сердечного выброса;
- не все случаи одышки (а именно – 14%) можно объяснить собственно развитием сердечной недостаточности, этот сектор случаев объясняется изолированным влиянием ГВС;
- в статистически значимом количестве случаев (а именно – в 38%) присутствие ГВС усугубляет развитие сердечной недостаточности, что проявляется в способствовании снижению фракции выброса; предположительно ГВС может негативно влиять на течение острого коронарного синдрома за счет развития гипокапнии, алкалоза и ухудшения диффузии кислорода из капилляров в ткани.

Результаты на этапе окончания периода наблюдения. По истечению 10-х суток острого периода нестабильной стенокардии все пациенты обеих сравниваемых групп имели нормальные величины ФВ в интервале 55-75%, статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($M \pm S$ группы 1

= $65,2 \pm 7,4 \%$, $M \pm s_{\text{группы 2}} = 65,1 \pm 7,1\%$, параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок: $p = 0,030798$).

При анализе влияния ГВС на исходы нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа, получены следующие результаты.

На этапе выписки из стационара распределения исходов по градациям в группах отличались:

1. в группе больных без ГВС:
 - ФК I – 14 пациентов,
 - ФК II – 42 пациента,
 - ФК III – 38 пациентов (рис. 10)

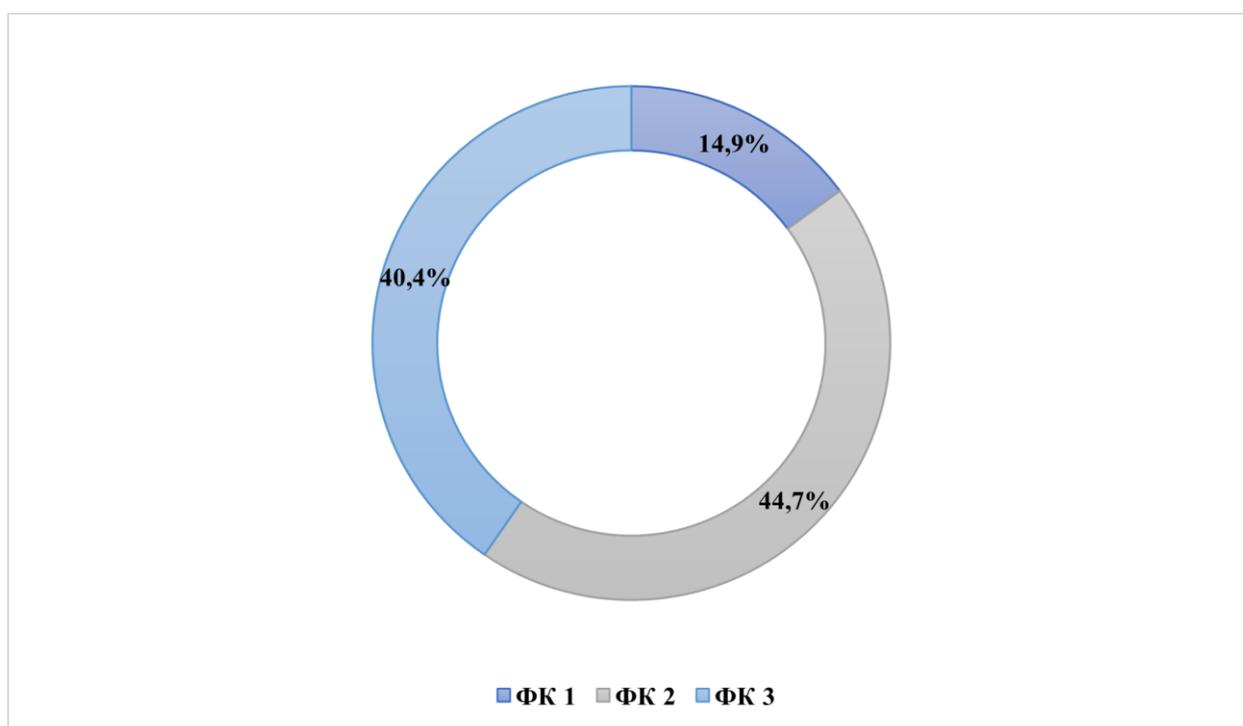


Рисунок 10 – Распределение исходов нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета 2 типа по функциональным классам

2. в группе больных с сопутствующим ГВС:
 - ФК I – 4 пациента,
 - ФК II – 21 пациент,
 - ФК III – 31 пациент (рис. 11).

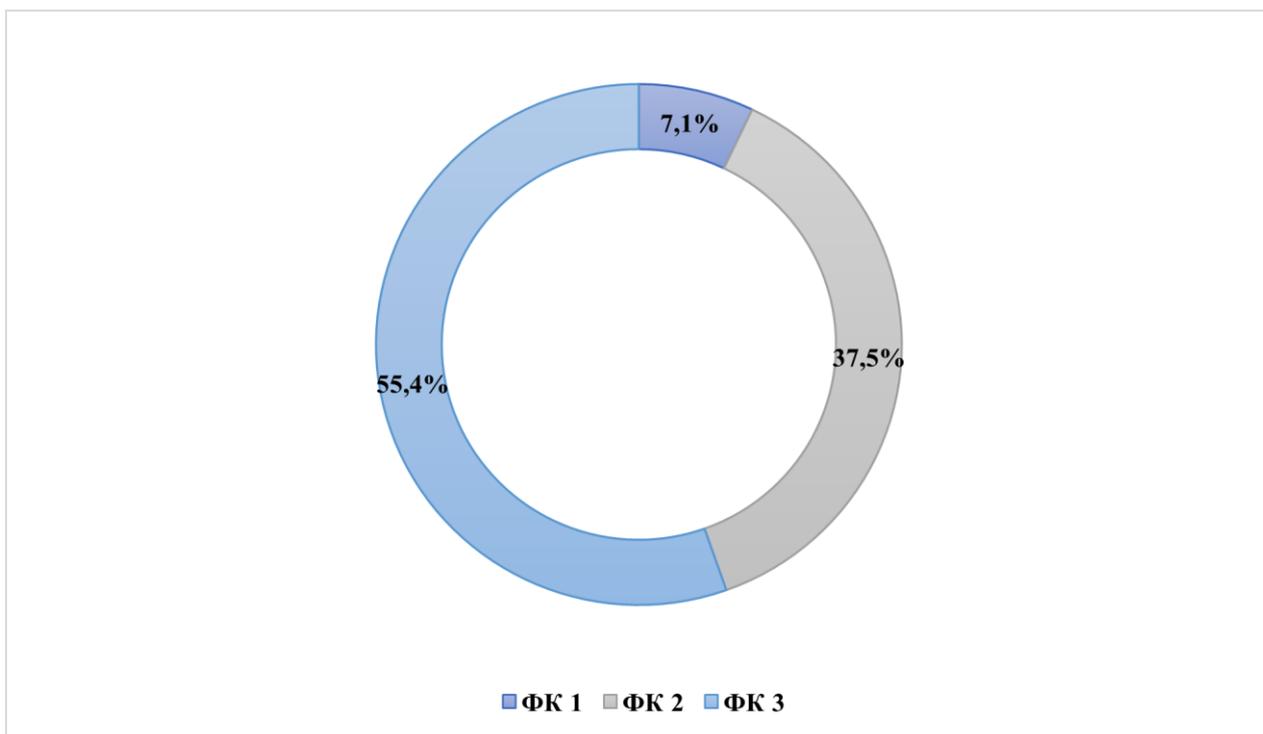


Рисунок 11 – Распределение исходов нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета 2 типа и ГВС по функциональным классам

При сопоставлении количественных распределений исходов нестабильной стенокардии в группах «без» и «с» ГВС в последнем случае результаты представились значительно хуже, чем без ГВС.

Тем не менее, для математической проверки реальной статистической значимости полученных результатов в исследуемых группах было произведено их сравнение с помощью метода ожидаемых и наблюдаемых частот – с целью доказать, отличается ли выборочное распределение исходов между группами или наблюдаемые колебания случайны. Решением этой задачи явилось применение критерия χ^2 для сравнения наблюдаемой и ожидаемой частот исходов. При этом таблица наблюдаемых и ожидаемых абсолютных частот имела следующий вид (табл. 7).

Таблица 7 – Наблюдаемые и ожидаемые частоты исходов нестабильной стенокардии в сравниваемых группах

исходы	наблюдаемые абсолютные частоты НС+СД	ожидаемые абсолютные частоты НС+СД+ГВС
ФК I	15	4
ФК II	42	21
ФК III	37	31

После выполнения данной статистической процедуры получены следующие результаты (табл. 8).

Таблица 8 – Результаты анализа наблюдаемых и ожидаемых частот исходов нестабильной стенокардии в сравниваемых группах

исходы	Наблюдаемые и ожидаемые частоты: $\chi^2 = 15,44, df = 2, p < 0,000443$			
	наблюдаемые: «без гипервентиляционного синдрома»	ожидаемые: «с гипервентиляционным синдромом»	О – Е	О – Е **2 / О
ФК I	15,96	7,14	8,0	9,14
ФК II	44,68	37,5	8,0	1,73
ФК III	39,36	55,36	-16,0	4,57
сумма	100,0	100,0	0,000	15,44

Выявлен высокий уровень статистической значимости различий между наблюдаемыми («без гипервентиляционного синдрома») и ожидаемыми («с гипервентиляционным синдромом») частотами исходов нестабильной стенокардии: $\chi^2 = 15,4402, df = 2, p < 0,000443$.

Таким образом, в завершение периода наблюдения статистический анализ выявил наличие статистически значимых межгрупповых различий показателя исхода нестабильной стенокардии ($p = 0,000211$, что превышает 99%-й уровень значимости различий).

Следует заключить, что группу пациентов без ГВС в наибольшей степени второй функциональный класс, третий и первый функциональные классы занимают 2-е и 3-е места соответственно.

Группу пациентов с ГВС, напротив, в наибольшей степени характеризует третий функциональный класс, второй и первый функциональные классы занимают 2-е и 3-е места соответственно.

Количество пациентов с ФК I снижено по сравнению с таковым в группе пациентов без ГВС – в 2,14 раз, с ФК II – в 1,22 раза, количество же пациентов с ФК III, напротив, повышено в 1,4 раза.

Полученные совокупные результаты свидетельствуют о статистически подтвержденном негативном влиянии ГВС на течение и исходы нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа. Выявленная ситуация является обоснованием для усовершенствования программ интенсивной терапии нестабильной стенокардии (на фоне СД 2 типа), сопровождающейся ГВС за счет оптимизации мероприятий его направленной патогенетической коррекции. Данному аспекту посвящена последующая заключительная стадия исследования

3.4. Построение прогностической модели развития повторного приступа стенокардии в течение 12 месяцев

На следующем этапе построим прогностическую модель зависимости вероятности возникновения повторного случая нестабильной стенокардии в течение 12 месяцев после наблюдения от показателей, изучаемых в работе.

Поскольку результативный признак является категориальной бинарной переменной (возникновение рецидива заболевания в течение года), а факторные признаки – количественные переменные, целесообразно воспользоваться методом бинарной логистической регрессии.

Напомним, что уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = a_0 + a_1 * X_1 + a_2 * X_2 + \dots a_n * X_n, \quad (5)$$

где:

p – вероятность наступления исхода в процентах,

z – показатель степени в логистической функции,

x – независимые переменные (факторы),

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии,

a_0 – константа,

e – число Эйлера ($\approx 2,718$).

Для подбора переменных в уравнении воспользуемся методом пошагового исключения.

В базовую модель были включены 9 параметров:

- $X_{ГВС}$ – наличие ГВС (0 – отсутствует, 1 – присутствует),
- $X_{эндотелин_1}$ – уровень эндотелина 1 (нг/мл),
- $X_{АДМА}$ – уровень АДМА (мкмоль/л),
- $X_{АДФГн}$ – уровень АДФГн (усл. ЕД/мг),
- $X_{АДФГо}$ – уровень АДФГо (усл. ЕД/мг),
- $X_{КДФГн}$ – уровень КДФГн (усл. ЕД/мг),
- $X_{КДФГо}$ – уровень КДФГо (усл. ЕД/мг),
- $X_{МДА}$ – уровень МДА (нмоль/л),
- $X_{СОД}$ – уровень СОД (%),

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -17,178 + 6,524 * X_{эндотелин_1} + 12,369 * X_{АДМА} + 0,949 * X_{ГВС} \quad (6),$$

где:

p – вероятность наступления повторного приступа нестабильной стенокардии в течение 12 месяцев,

$X_{эндотелин_1}$ – уровень эндотелина-1, нг/мл,

$X_{\text{АДМА}}$ – уровень АДМА, мкмоль/л,

$X_{\text{ГВС}}$ – наличие ГВС.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений коэффициента детерминации Найдежелкерка, модель определяет 61,1% дисперсии вероятности наступления повторного приступа нестабильной стенокардии в течение года.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы: уровень эндотелина 1, АДМА и ГВС имеют прямую связь с вероятностью возникновения повторного приступа нестабильной стенокардии в течение года. Повышение уровня эндотелина 1 на 1 нг/мл увеличивает шансы повторного приступа нестабильной стенокардии в 6,81 раза (95% ДИ: 3,08-8,29), увеличение уровня АДМА на 1 мкмоль/л ведет к увеличению шансов повторного приступа в 1,3 раза (95% ДИ: 1,1-1,5) и наличие сопутствующего ГВС ведет к увеличению шансов повторного приступа в 3,2 раза (95% ДИ: 2,1-5,5).

Подробные характеристики каждого из факторов представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью возникновения повторного приступа нестабильной стенокардии в течение года

Предикторы	Скорректированное отношение шансов; 95% ДИ	p
Эндотелин_1	6,81; 3,08-8,29	0,002*
АДМА	1,3; 1,1-1,5	<0,001*
ГВС	3,2; 2,1-5,5	0,001*

* - влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 12.

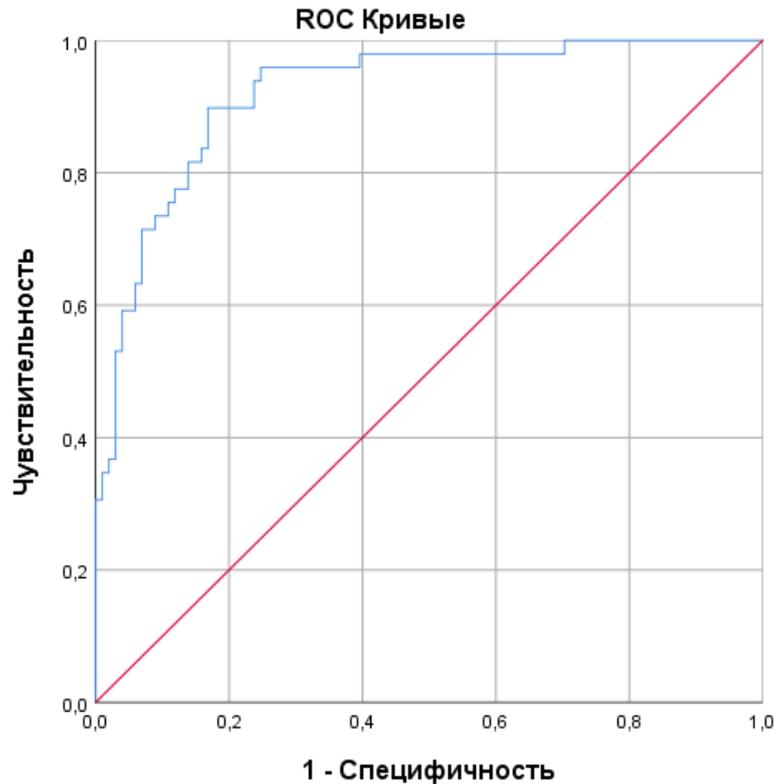


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения повторного приступа нестабильной стенокардии в течение года от значений прогностической функции

Площадь под ROC-кривой составила $0,92 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,77-0,97). Значение логистической функции в точке cut-off составило 28,07668%. При значениях P выше или равных 28,1% определялся высокий риск возникновения рецидива нестабильной стенокардии в течение года, а при значениях $P < 28,1\%$ – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 81,6% и 84,2%, соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 83,3%.

Корректировка порога классификации исходя из результатов ROC-анализа позволила за счет снижения специфичности модели увеличить чувствительность на 10,2%.

Прогностическая эффективность модели представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Оценка эффективности модели

		Реальный результат	
		Положительный	Отрицательный
Предсказанный результат	Положительный	40	16
	Отрицательный	9	85

ИП - истинно положительный диагноз = 40

ЛП – ложно положительный диагноз (предположено наличие там, где его нет) = 16;

ИО – истинно отрицательный диагноз = 85;

ЛО – ложно отрицательный диагноз (не выявлено диагностируемое состояние, хотя оно было) = 9.

Чувствительность (доля больных, для которых был правильно поставлен диагноз наличия болезни) = $N(\text{ИП}) / (N(\text{ИП}) + N(\text{ЛО})) = 81,6\%$

Специфичность (доля здоровых, для которых было правильно диагностировано отсутствие болезни) = $N(\text{ИО}) / (N(\text{ИО}) + N(\text{ЛП})) = 84,2\%$

Отношение правдоподобия положительного результата = Чувствительность / (1-Специфичность) = **5,2**

Отношение правдоподобия отрицательного результата = (1-Чувствительность) / Специфичность = **0,2**

Положительная прогностическая значимость = $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) = 71,4\%$

Отрицательная прогностическая значимость = $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) = 90,4\%$

3.5. Оценка наступления конечной точки

На 2 этапе для оценки наступления конечной точки (повторного эпизода НС) у пациентов при различных сроках от начала наблюдения была построена таблица, показывающая долю наступления события для различных временных интервалов (табл. 11).

Таблица 11 – Риск развития повторного эпизода

Сроки наблюдения, мес.	Число пациентов, оставшихся под наблюдением к концу интервала, чел.	Риск рецидива, %		Не достигли конечной точки, %
		абс.	%	
3	90	0	5,6	94,4
6	84	5	32,6	67,4
9	60	29	46,3	53,7
12	46	42	60,2	39,8

Согласно полученным данным, в течение 6 месяцев наблюдения количество конечных точек составило 32,6%, в течение года – 60,2 %.

Для оценки зависимости доли пациентов, у которых ожидается повторный приступ стенокардии, от времени, прошедшего с момента первого приступа выполнен анализ Каплан-Майера (рис. 13).

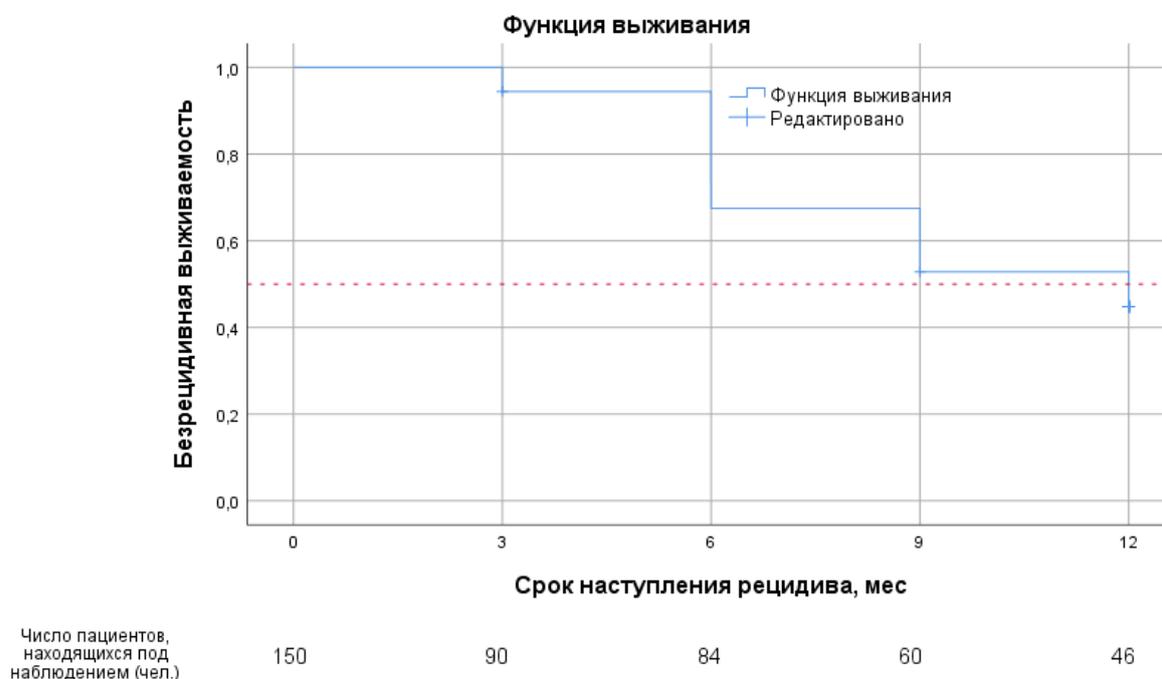


Рисунок 13 – Кривая Каплана-Майера, характеризующая наступление конечной точки у пациентов с повторным эпизодом нестабильной стенокардии в течение года

В соответствии с проведенным анализом, медиана срока наступления конечной точки, соответствующая предполагаемому сроку наступления повторного приступа ИС не менее, чем у 50% пациентов, составила $12,0 \pm 1,4$ мес. (95% ДИ: 9,3-14,7 мес.). Средний срок наступления рецидива составил $9,44 \pm 0,32$ мес. (95% ДИ: 8,81-10,1 мес.).

Зависимость риска развития повторного приступа нестабильной стенокардии от наличия ГВС, оцененная с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса, была статистически значимой ($p < 0,001$). Медиана срока возникновения рецидива при наличии ГВС составила 6 месяцев, без ГВС – выходит за пределы срока наблюдения. Средний срок развития рецидива при наличии ГВС составил $7,43 \pm 0,41$ месяца, а при отсутствии ГВС – $11,24 \pm 0,31$ месяца (рис. 14).

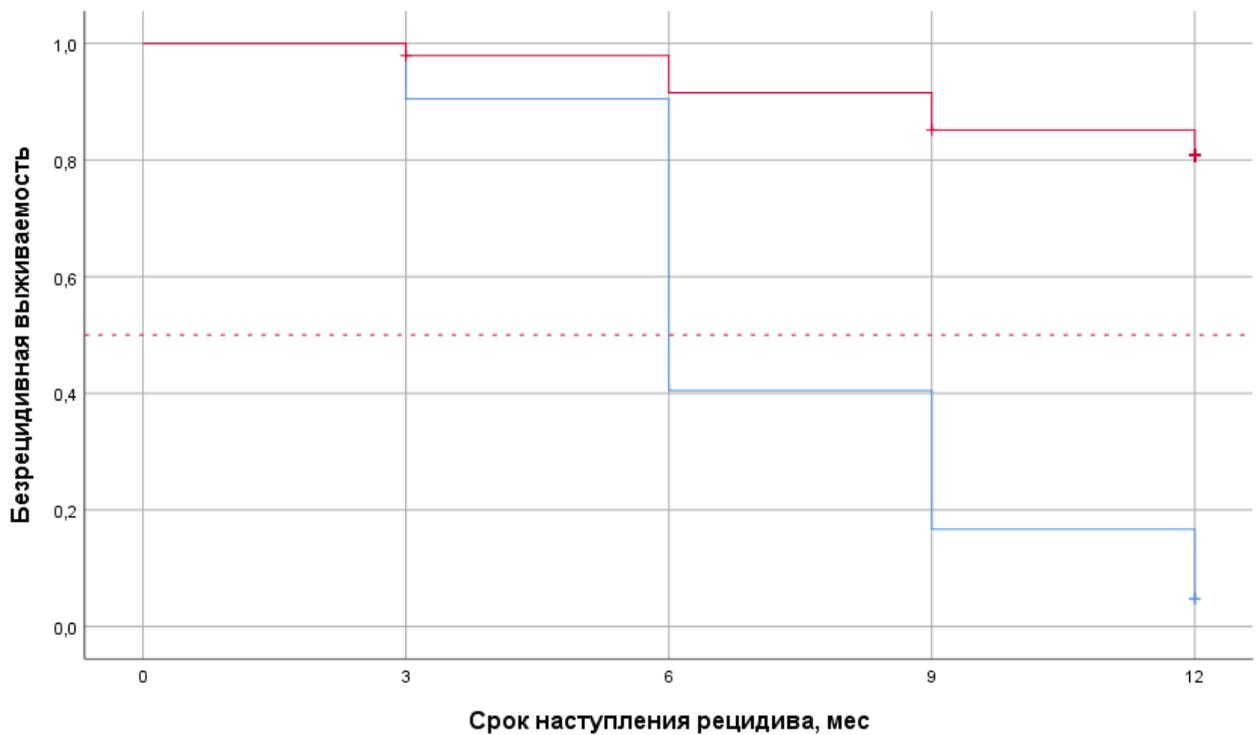


Рисунок 14 – Кривые Каплана-Майера, характеризующие наступление конечной точки у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ГВС (синяя линия – наличие ГВС, красная – без ГВС)

Для оценки зависимости изменений риска возникновения повторного приступа нестабильной стенокардии от наличия ГВС выполнен регрессионный анализ Кокса.

При оценке влияния фактора на риск рецидива с помощью регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(2,188 \times X_1) \quad (7)$$

где:

$h_i(t)$ – прогнозируемый риск криза для i -того пациента за определенный период времени (в %);

$h_0(t)$ – базовый риск развития криза за определенный временной период t (в %);

X_1 – наличие ГВС (0 – нет ГВС, 1 – есть ГВС),

Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Значения базового риска развития повторного эпизода для разных временных периодов наблюдения представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Значения базового риска развития повторного эпизода для разных временных периодов (максимальный срок – 12 месяцев)

Временные периоды, месяцев	Значения базового риска $h_0(t)$
3	98,5%
6	785,6%
9	1511,1%
12	2252,9%

Изменения рисков развития повторного эпизода НС в зависимости от наличия ГВС указано в таблице 13.

Таблица 13 – Изменения рисков развития повторного эпизода НС у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ГВС

Фактор риска	Изменения рисков при наличии фактора		p
	HR	95% CI	
Наличие ГВС	1,012	1,007-1,019	0,001

* - различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$

В соответствии с результатами проведенного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение рисков развития рецидива при наличии ГВС на 12% ($p=0,001$).

Из расчета на 1000 пациентов-месяцев частота повторных приступов нестабильной стенокардии составила 27,2 случая.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нестабильная стенокардия, как актуальный пример ИБС с острым коронарным синдромом, имея исключительный уровень медико-социальной значимости, продолжает представлять собой нерешенную до конца проблему, многие аспекты которой надлежащим образом не изучены. Одним из таких аспектов является присутствие различных коморбидных по отношению к ИБС состояний, среди которых СД 2 типа имеет особенно важное статистическое значение [43].

Известно, что стенокардия на его фоне имеет более тяжелое течение и прогноз, однако, достаточных статистических исследований в этом отношении не выполнено. «Внеочередным» и малоизученным до настоящего времени фактором, осложняющим течение самых различных форм соматической патологии, является ГВС, патогенетическое значение которого продолжительное время было недооценено, и интерес к которому значительно возрастает на современном этапе развития медицины [36]. Тем не менее, несмотря на очевидные клиничко-патогенетические предпосылки, его значение при остром коронарном синдроме, включая нестабильную стенокардию, также изучено недостаточно. Соответственно, исследований, посвященных сочетанию всех трех обозначенных патологических состояний, до настоящего времени практически не произведено. Таким образом, научно-практическая проблема нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа и с сопутствующим ГВС в достаточной степени актуальна.

Также доказано, что наличие коморбидной патологии при ИБС находит отражение в изменении биохимических специфических маркерах, которые имеют важную диагностическую и прогностическую роль [8; 20; 57; 179]. К таким маркерам относятся маркеры эндотелиальной дисфункции и связанные с ними патогенетически маркеры окислительного стресса [179; 81; 187].

Настоящее исследование предпринято с целью оптимизации прогноза развития повторных приступов нестабильной стенокардии у пациентов СД 2 типа с использованием комплексного изучения маркеров эндотелиальной

дисфункции, окислительного стресса в зависимости от наличия ГВС. В рамках данного исследования было поставлено 4 задачи.

Для достижения цели и задач проведено обследование 179 человек, из которых 29 соматически здоровых лиц составили группу контроля и 150 пациентов, поступивших в стационар с диагнозом ОКС и сопутствующим СД 2 типа, который в дальнейшем был трансформирован в нестабильную стенокардию. Пациенты формировали группы на основании критериев включения и не включения.

Далее все пациенты были обследованы на наличие ГВС. Наличие ГВС определялось с помощью клинико-инструментальной оценки, включающей следующие компоненты: клинические признаки гипервентиляции – тахипноэ или одышка (ЧДД > 20 в мин.), тахикардия (ЧСС > 90 в мин), ассоциированная с тахипноэ; лабораторно-инструментальные признаки гипервентиляции: капнография: (PetCO₂) < 32 мм рт. ст.; пульсоксиметрия: St_aO₂ > 98%; данные Наймигенского опросника [212]. Установлено, что ГВС был выявлен у 56 пациентов. Полученные данные согласуются с данными литературы о высокой распространенности ГВС среди пациентов с СД и НС [16].

В зависимости от наличия ГВС пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты без сопутствующего ГВС (n=94), 2 группа – пациенты с сопутствующим ГВС (n=56). На этом этапе проводилось определение специфических маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса.

Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции показало, что у больных с НС, СД 2 типа с сопутствующим ГВС статистически выше оказались значения АДМА (p<0,001), ЭТ-1 (p<0,001) и ВчСРБ (p<0,05) по сравнению как с группой контроля, так и с группой больных без ГВС.

Уровень АДМА у больных НС с СД 2 типа и сопутствующим ГВС оказался выше 1,96 раз по сравнению с группой соматически здоровых и в 1,2 раза – с группой больных без ГВС. Уровень ЭТ-1 также оказался статистически выше в 5,6 раз по сравнению с группой контроля и в 1,6 раз в сравнении с группой больных без ГВС. При оценке уровня ВчСРБ также выявлены самые высокие

показатели в группе больных СД+НС+ГВС, при этом уровень в данной группе оказался выше в 4,1 раза относительно группы контроля и в 1,2 – относительно группы без сопутствующего ГВС.

Увеличение концентрации АДМА в плазме крови уже давно признаны признаком сердечно-сосудистых заболеваний и связано с сердечно-сосудистыми факторами риска, включая гипертонию, ожирение и гипертриглицеридемию [179].

АДМА на сегодняшний день продолжает представлять интерес в рамках изучения вопросов развития сердечно-сосудистых заболеваний поскольку было показано, что АДМА является эндогенными ингибиторами синтазы оксида азота посредством конкуренции с L-аргинином, необходимым субстратом синтазы оксида азота и структурным аналогом АДМА [183].

Ряд исследований продемонстрировали, что концентрация АДМА при ИБС повышается и является независимым предиктором смертности у больных, поступивших с ОИМ, а также является прогностическим маркером риска развития дальнейших сердечно-сосудистых событий [184; 198; 218].

ЭТ-1 является собой сосудосуживающим, провоспалительным и пролиферативным пептидом, который имеет важное значение для регуляции функции сосудов. ЭТ-1 участвует в развитии эндотелиальной дисфункции, включая важные взаимодействия с оксидом азота. Экспрессия и функциональные эффекты ЭТ-1 и его рецепторов заметно изменяются при развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенная продукция ЭТ-1 и его рецепторов опосредует многие патофизиологические события, способствующие развитию атеросклероза и сосудистых осложнений при СД [203; 211; 229].

ВчСРБ представляет собой цитокин острой фазы, который считается важным биомаркером риска сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что вчСРБ является самым мощным нелипидным прогностическим маркером развития заболевания периферических артерий. Также показано, вчСРБ – медиатор воспаления, оказывающий негативное действие на функцию эндovasкулярных сосудов [193; 235].

ВчСРБ активно способствует развитию проатеросклеротического и провоспалительного фенотипа. Эти эффекты частично опосредуются выработкой ЕТ-1 и ИЛ-6 и ослабляются смешанным антагонизмом рецепторов ЕТ (А / В) и ингибированием ИЛ-6 [190; 200].

Установлено, что наличие у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ГВС ассоциировано с наличием выраженных процессов эндотелиальной дисфункции [176].

Можно предположить, что эндотелиальная дисфункция у больных ИБС может усугубляться при наличии сопутствующего ГВС за счет гипокапнии, которая приводит к активации каскадов внутри- и внеклеточных механизмов, характерных для гипервентиляции [50].

В исследовании Щекотова продемонстрировано, что у пациентов с АГ на фоне ГВС выявлено более выраженная деструкция и дисфункция эндотелиальных клеток [175].

При оценке состояния ПОЛ выявлено значительное статистически значимое повышение уровня МДА в группе с ГВС относительно группы здоровых и группы больных без ГВС.

МДА является маркером окислительного стресса и образуется в результате перекисного окисления длинноцепочечных жирных кислот [98]. Установлено, что МДА, принимающий участие в модификации липопротеинов, повышен при ИБС; поэтому сывороточный МДА широко используется для измерения окислительного стресса у пациентов с ИБС [227]. Кроме того, наблюдения показывают, что пациенты с СД ввиду наличия гипергликемии более склонны к окислительному стрессу. Повышение выработки свободных радикалов в результате этой гипергликемии может усугубить сердечно-сосудистые осложнения при диабете [245].

Уровень активности СОД имел обратную тенденцию: самые высокие значения данного маркера зарегистрированы в группе контроля, самые низкие – в группе больных с сопутствующим ГВС, при этом все различия носили статистически значимый характер.

СОД является антиоксидантным ферментом, основная роль которого предохранять миокард от ишемии и воспаления. Установлено, что СОД, которая расположена внеклеточно, регулирует нормальную функцию левого желудочка [204]. В ряде исследований продемонстрировано, что у больных ИБС отмечается снижение активности СОД относительно соматически здоровых лиц, а также снижение ее активности в отношении больных нестабильной стенокардией по сравнению с группой контроля [33; 120].

Анализ маркеров окислительной модификации белков показал, что все показатели статистически значимо были выше в группе больных с ГВС. Уровень АДФГн в группе больных с сопутствующим ГВС по сравнению с группой контроля был выше в 3,1 раза, КДФГн – в 2,3 раза, АДФГо – в 7,5 раз, АДФГн – в 2,6 раз; по сравнению с группой больных без ГВС АДФГн выше на 6,1%, КДФГн – на 14,6%, АДФГо – на 37,3%, КДФГо – на 42,9%.

В настоящее время все большее значение отводится ОМБ, так как ОМБ характеризует необратимое повреждение тканей, при этом образующиеся карбонильные производные являются стабильными продуктами ОМБ [101]. Что касается ОМБ, то установлено, что белки, подвергшиеся карбонилированию, считаются основным признаком нарушений проокислительной системы [205]. В исследовании продемонстрировано, что у больных ИБС с окклюзионными поражениями артерий выявлено повышенная концентрация именно белков, подвергшихся карбонилированию [191]. В других работах показано, что содержание карбонилированных белков увеличивается при ИБС [224].

Выявленные изменения в про-антиоксидантном состоянии говорят об истощении резервов организма при ИС, а высокий уровень нейтральных альдегидов демонстрирует длительность хронического оксидативного стресса в организме, так как данный альдегид является ранним предиктором повреждения клеточных структур и свидетельствует о нарушении окислительного потенциала клетки [56].

При проведении корреляционного анализа была установлена статистически значимая прямая высокая статистически значимая корреляционная связь наличия

ГВС с уровнем АДМА [112]. Кроме того, были выявлены статистически значимые прямые статистически значимые корреляционные связи наличия ГВС с уровнем ЭТ-1, КДФГн и КДФГо.

Выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь между наличием ГВС и уровнем и обратная с уровнем СОД. Также умеренные прямые корреляционные связи были между уровнем ЭТ-1 и АДМА, АДФГн, КДФГо, МДА.

Повышенное образование активных форм кислорода (АФК) является особенностью многих сердечно-сосудистых заболеваний [113; 116].

В коронарных артериях повышенная окислительная нагрузка является важным признаком прогрессирования атеросклероза и нестабильности образованных бляшек [189], при этом определение в системном кровотоке высоких уровней АФК свидетельствуют о риске развития сердечно-сосудистых событий при ИБС [226].

Antoniades et al. продемонстрировали, что высокая концентрация в плазме АДМА прямо коррелирует с повышенной выработкой супероксида у больных ИБС [182]. Однако, на сегодняшний день связь между уровнем АДМА и АФК при ИБС не была тщательно изучена в клинических условиях.

Установлено, что, снижая биодоступность оксида азота, АДМА может способствовать дисбалансу АФК, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции.

АДМА также может ингибировать системы антиоксидантной защиты. У крыс хроническое введение АДМА снижает системную активность СОД, глутатионпероксидазы и каталазы. Важно отметить, что это сопровождалось повышением циркулирующих уровней перекисного окисления липидов и маркера окислительного стресса малонового диальдегида [196].

Таким образом, АДМА не только способствует увеличению нагрузки на АФК с помощью множества механизмов, но также может снижать утилизацию АФК, тем самым создавая патогенное окислительно-восстановительное состояние в сосудистой сети.

Дисбаланс в биосинтезе оксида азота, ЭТ-1 и АФК в патофизиологических условиях может вызвать спазм сосудов и способствовать развитию атеросклероза. Исследования показали, что свободные радикалы могут увеличивать синтез ЭТ-1 в эндотелиальных клетках. Поскольку ЭТ-1, образующийся в гладкомышечных клетках, может вызывать гиперчувствительность к сосудосуживающим средствам, мы проверили, может ли окислительный стресс сам по себе влиять на экспрессию эндотелина в гладкомышечных клетках сосудов. Свободные радикалы, полученные из кислорода, могут стимулировать синтез эндотелина-1 в гладкомышечных клетках эндотелия и сосудов путем увеличения содержания мРНК препроэндотелина-1, и что этот эффект опосредован преимущественно супероксидными анионами [225].

Обследование с помощью опросника Спилбергера-Ханина показало, что средний уровень личностной и реактивной тревожности в обеих группах свидетельствует о высоком уровне тревожности. Однако, в группе больных с ГВС данные показатели оказались выше, чем в группе без ГВС: уровень реактивной тревожности был статистически значимо выше.

При исследовании стенокардитического болевого синдрома установлено, что его интенсивность по оценочной шкале при поступлении в группе больных без ГВС $5,4 \pm 1,85$ баллов, в группе больных с ГВС – $5,9 \pm 0,87$ баллов, при этом статистически значимой разницы по данному показателю не установлено.

Соответственно, после начала мероприятий интенсивной терапии значения интенсивности болевого синдрома снизились и приняли иной вид: в группе больных без ГВС данный показатель составил $1,2 \pm 0,15$ баллов, в группе больных с ГВС – $2,4 \pm 0,13$ баллов.

Следует уточнить, что интенсивность болевого синдрома в обеих группах до начала лечения не только не имела различий ($p > 0,05$), но и находилась выше критического уровня (4 балла). После начала лечения, несмотря на то, что появились внутригрупповые различия ($p < 0,05$) в пользу группы без ГВС, в обеих группах «среднестатистическая» интенсивность не достигала критического 4-балльного уровня.

Тем не менее, несмотря на то, что анальгезия была достигнута «в целом» в обеих группах в течение первых суток от начала лечения, выявленные статистические различия интенсивности болевого синдрома позволили сделать предположение о том, что по этому показателю по прошествии 1 суток от начала лечения сравниваемые выборки на какое-то время перестают быть однородными и помимо большинства пациентов с полной анальгезией содержат некоторое количество пациентов с остаточными или рецидивирующими проявлениями болевого синдрома, причем это количество между группами различается.

Для подтверждения или опровержения этого предположения в каждой из сравниваемых групп произведена оценка количества пациентов с любыми (даже минимальными) проявлениями болевого синдрома до и по истечению первых суток после начала лечения. На этапе оценки исходных данных доказана полная неразличимость сравниваемых групп как по количеству пациентов с болевым синдромом, так и по его интенсивности, что позволяет допустить сравнение групп по этим показателям на дальнейших этапах исследования.

Далее установлено, что после начала мероприятий интенсивной терапии болевой синдром в обеих группах был купирован в первые сутки у абсолютного большинства пациентов. Однако, количество пациентов с не полностью устраненным болевым синдромом между группами имело различие: в группе больных с ГВС количество пациентов, имеющих минимальные проявления болевого синдрома после первых суток, составило 14,3%, в группе больных без ГВС данный показатель составил 37,5%.

Межгрупповая разность составила 2,62 раз с негативным «перевесом» со стороны группы с ГВС.

При анализе максимального периода времени от начала лечения, в течение которого может проявляться болевой синдром (любой, даже самой малой интенсивности), его картина в сравниваемых группах также выявлена разная – этот период составил в группе больных с ГВС $2,4 \pm 0,13$ суток, в группе больных без ГВС – $1,5 \pm 0,11$ суток ($p < 0,001$).

Это доказывается тем, что по сравнению с нормовентиляционным состоянием: 1) его «среднестатистическая» интенсивность выше в 2 раза,

2) количество пациентов с некупированным до конца болевым синдромом по истечению первых суток от начала лечения – больше в 2,12 раза, 3) максимальный период времени от начала лечения, в течение которого может проявляться стенокардитический болевой синдром, больше в 1,6 раза.

При исследовании *астенического симптомокомплекса* получены следующие результаты. *На этапе начала периода наблюдения* во время включения пациентов в исследования его проявления имели место в каждой из групп в 100% наблюдений. Таким образом, на этапе оценки исходных данных доказана полная неразличимость сравниваемых групп по количеству пациентов с явлениями астении, что позволяет допустить сравнение групп по этому показателю на дальнейших этапах исследования.

В завершение текущего сегмента исследования следует заключить, что ГВС обладает негативным воздействием на течение нестабильной стенокардии (на фоне СД 2 типа) в аспекте экспрессии астенического симптомокомплекса. Это доказывается тем, что по сравнению с нормовентиляционным состоянием количество пациентов с проявлениями астенизации: 1) в «середине» периода наблюдения больше в 1,6 раза, 2) по итогам периода наблюдения – больше в 2,75 раз.

Особую группу результатов представил анализ данных о состоянии фракции выброса, определенной с помощью УЗИ сердца, у исследуемого контингента больных с острым коронарным синдромом в виде нестабильной стенокардии при наличии и отсутствии сопутствующего ГВС.

Полученная с помощью УЗИ сердца группа результатов позволила заключить, что при остром коронарном синдроме:

- в случае нестабильной стенокардии в большинстве случаев (в 55% против 45%) имеет место снижение фракции сердечного выброса;
- не все случаи одышки (а именно – 14%) можно объяснить собственно развитием сердечной недостаточности, этот сектор случаев объясняется изолированным влиянием ГВС;
- в статистически значимом количестве случаев (а именно – в 38%) присутствие ГВС усугубляет развитие сердечной недостаточности, что

проявляется в способствовании снижению фракции выброса; предположительно ГВС может негативно влиять на течение острого коронарного синдрома за счет развития гипокапнии, алкалоза и ухудшения диффузии кислорода из капилляров в ткани.

При анализе влияния ГВС на исходы нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа, получены следующие результаты. При сопоставлении количественных распределений исходов нестабильной стенокардии в группах «без» и «с» ГВС в последнем случае результаты представились значительно хуже, чем без ГВС.

Выявлен высокий уровень статистической значимости различий между наблюдаемыми («без ГВС») и ожидаемыми («с ГВС») частотами исходов нестабильной стенокардии: $\chi^2 = 15,4402$, $df = 2$, $p < 0,000443$.

Следует заключить, что группу пациентов без ГВС в наибольшей степени характеризует второй функциональный класс, третий и первый функциональные классы занимают 2-е и 3-е места соответственно.

Группу пациентов с ГВС, напротив, в наибольшей степени характеризует третий функциональный класс, второй и первый функциональные классы занимают 2-е и 3-е места соответственно.

Количество пациентов с ФК I снижено по сравнению с таковым в группе пациентов без ГВС – в 2,14 раз, с ФК II – в 1,22 раза, количество же пациентов с ФК III, напротив, повышено в 1,4 раза.

Полученные совокупные результаты свидетельствуют о статистически подтвержденном негативном влиянии ГВС на течение и исходы нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа. Выявленная ситуация является обоснованием для усовершенствования программ интенсивной терапии нестабильной стенокардии (на фоне СД 2 типа), сопровождающейся ГВС за счет оптимизации мероприятий его направленной патогенетической коррекции [220].

Далее была построена прогностическая модель зависимости вероятности возникновения повторного случая нестабильной стенокардии в течение 12 месяцев после наблюдения от показателей, изучаемых в работе.

Поскольку результативный признак является категориальной бинарной переменной (возникновение рецидива заболевания в течение года), а факторные признаки – количественные переменные, целесообразно воспользоваться методом бинарной логистической регрессии.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений коэффициента детерминации Найдежелкерка, модель определяет 61,1% дисперсии вероятности наступления повторного приступа нестабильной стенокардии в течение года.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы: уровень эндотелина 1, АДМА и ГВС имеют прямую связь с вероятностью возникновения повторного приступа нестабильной стенокардии в течение года. Повышение уровня эндотелина 1 на 1 нг/мл увеличивает шансы повторного приступа нестабильной стенокардии в 6,81 раза (95% ДИ: 3,08-8,29), увеличение уровня АДМА на 1 мкмоль/л ведет к увеличению шансов повторного приступа в 1,3 раза (95% ДИ: 1,1-1,5) и наличие сопутствующего ГВС ведет к увеличению шансов повторного приступа в 3,2 раза (95% ДИ: 2,1-5,5).

Площадь под ROC-кривой составила $0,92 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,77-0,97). Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 81,6% и 84,2%, соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 83,3%.

Корректировка порога классификации исходя из результатов ROC-анализа позволила за счет снижения специфичности модели увеличить чувствительность на 10,2%.

На сегодняшний день активно изучаются специфические биомаркеры, которые могут прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения. Данные маркеры могут быть интегрированы в прогностические алгоритмы, которые содержат «классические» демографические и клинические показатели [118; 208; 209].

Кроме того, активно разрабатываются и внедряются мультимаркерные панели в рамках преждевременной диагностики риска развития сердечно-сосудистых

катастроф. Данные панели включают в себя маркеры эндотелиальной дисфункции, воспаления, фибринолиза, окислительного стресса [180; 210].

На сегодняшний день проведено большое количество исследований прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений. Проведен анализ исследований, который продемонстрировал, что представленные в них мультимаркерные модели в достаточной мере не оценивали эффект включения нетрадиционных факторов к традиционным с целью оценки долгосрочных исходов, кроме того, клиническое значение ряда биомаркеров остается до конца не изученным [104; 223; 239; 246].

На 2 этапе для оценки риска развития повторного эпизода нестабильной стенокардии у пациентов при различных сроках от начала наблюдения была построена таблица дожития, показывающая долю наступления события для различных временных интервалов.

Согласно полученным данным, полугодовая безрецидивная выживаемость составила 67,4%, годовая безрецидивная выживаемость составила 39,8%.

Для оценки зависимости доли пациентов, у которых ожидается повторный приступ стенокардии, от времени, прошедшего с момента первого приступа выполнен анализ Каплан-Майера.

В соответствии с проведенным анализом выживаемости медиана срока наступления повторного приступа ИС не менее, чем у 50% пациентов, составила $12,0 \pm 1,4$ мес. (95% ДИ: 9,3-14,7 мес.). Средний срок наступления повторного приступа составил $9,44 \pm 0,32$ мес. (95% ДИ: 8,81-10,1 мес.).

Зависимость риска развития повторного приступа нестабильной стенокардии от наличия ГВС, оцененная с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса, была статистически значимой ($p < 0,001$). Медиана срока возникновения повторного приступа при наличии ГВС составила 6 месяцев, без ГВС – выходит за пределы срока наблюдения. Средний срок развития повторного приступа при наличии ГВС составил $7,43 \pm 0,41$ месяца, а при отсутствии ГВС – $11,24 \pm 0,31$ месяца.

Для оценки зависимости изменений риска возникновения повторного приступа нестабильной стенокардии от наличия ГВС выполнен регрессионный анализ Кокса.

В соответствии с результатами проведенного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение рисков развития повторного приступа НС при наличии ГВС в 1,012 раза ($p=0,001$).

Из расчета на 1000 пациентов-месяцев частота повторных приступов нестабильной стенокардии составила 27,2 случая.

Информация о предполагаемом высоком риске развития повторного приступа стенокардии, в свою очередь, помогает целенаправленно подобрать объем профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с НС и СД 2 типа на фоне ГВС для снижения вышеуказанного риска.

Ограничением проведенного исследования является небольшая длительность проспективного наблюдения за изучаемой выборкой (12 месяцев), а также отсутствие апробации на другой выборке пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС занимает лидирующие позиции во всем мире по заболеваемости и смертности. Кроме того, на течение ИБС оказывают влияние коморбидные состояния. И если влияние одних нозологий четко доказана, то влияние других требует дополнительного изучения.

В нашем исследовании проведена оценка влияния ГВС на течение нестабильной стенокардии с СД 2 типа, а также определение значимости ГВС для прогнозирования повторных случаев у данных больных.

Исследование проводилось в 2 этапа. На 1 этапе все обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ГВС. Все пациенты прошли стандартное клиничко-диагностическое обследование, а также был определен уровень изучаемых биохимических маркеров. На этом же этапе была построена прогностическая модель прогнозирования повторных случаев нестабильной стенокардии у данных пациентов. На 2 этапе производилось проспективное наблюдение пациентов с целью оценки эффективности прогностической модели и влияния ГВС на частоту и сроки возникновения повторных эпизодов.

У больных с сопутствующим выявлены более высокие значения маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительной модификации белков, МДА и более низкие значения активности СОД по сравнению с группой здоровых и больных без сопутствующего ГВС.

Обследование с помощью опросника Спилбергера-Ханина показало, что средний уровень личностной и реактивной тревожности в обеих группах, но в группе с ГВС данные показатели оказались выше.

При исследовании стенокардитического болевого синдрома статистически значимых различий установлено не было.

При сопоставлении количественных распределений исходов нестабильной стенокардии в группах «без» и «с» ГВС в последнем случае результаты представились значительно хуже, чем без ГВС.

Выявлен высокий уровень статистической значимости различий между наблюдаемыми («без ГВС») и ожидаемыми («с ГВС») частотами исходов нестабильной стенокардии: $\chi^2 = 15,4402$, $df = 2$, $p < 0,000443$.

Далее была разработана прогностическая модель риска развития повторного эпизода нестабильной стенокардии, которая включила в себя 2 биомаркера: ЭТ-1 и АДМА, и наличие ГВС.

Площадь под ROC-кривой составила $0,92 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,77-0,97). Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 81,6% и 84,2%, соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 83,3%.

На 2 этапе для оценки риска развития повторного эпизода нестабильной стенокардии у пациентов при различных сроках от начала наблюдения была построена таблица дожития, показывающая долю наступления события для различных временных интервалов.

Медиана срока возникновения рецидива при наличии ГВС составила 6 месяцев, без ГВС – выходит за пределы срока наблюдения. Средний срок развития рецидива при наличии ГВС составил $7,43 \pm 0,41$ месяца, а при отсутствии ГВС – $11,24 \pm 0,31$ месяца.

Установлено, что наличие ГВС увеличивает риск развития повторного эпизода нестабильной стенокардии в 1,012 раза ($p=0,001$). Частота повторных приступов нестабильной стенокардии составила 27,2 случая.

Таким образом, ГВС влияет на течение НС на фоне СД 2 типа, а также является независимым предиктором развития повторных эпизодов НС.

Перспективными в плане дальнейшей разработки могут стать темы:

1. Гендерные особенности возникновения ГВС у больных ИБС.
2. Долгосрочное наблюдение больных ИБС с сопутствующим ГВС.
3. Распространенность и особенности течения ГВС у больных со стабильной ИБС и ХСН.
4. Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим ГВС.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа в присутствии гипервентиляционного синдрома определяются статистически значимое повышение маркеров эндотелиальной дисфункции ($p < 0,05$), малонового диальдегида ($p = 0,00001$) и окислительной модификации белков ($p < 0,05$) и более низкие значения активности супероксиддисмутазы ($p = 0,0001$) по сравнению с пациентами без гипервентиляционного синдрома.

2. Выявлены более высокие статистически значимые показатели личностной и реактивной тревожности у пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим гипервентиляционным синдромом по сравнению с пациентами без гипервентиляционного синдрома.

3. Разработана прогностическая модель развития повторных приступов нестабильной стенокардии в течение 1 года у пациентов с сахарным диабетом и гипервентиляционным синдромом. Высокий уровень асимметричного диметиларгинина, эндотелина-1 и наличие гипервентиляционного синдрома являются независимыми маркерами развития повторного эпизода нестабильной стенокардии.

4. При наблюдении в течение 12 месяцев у пациентов с сопутствующим гипервентиляционным синдромом эпизоды нестабильной стенокардии развивались чаще на 12% ($p = 0,001$) и на более ранних сроках наблюдения ($7,43 \pm 0,41$ месяца). Гипервентиляционный синдром является независимым предиктором развития повторного приступа нестабильной стенокардии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение в сыворотке крови изученных маркеров (асимметричный диметиларгинин и эндотелин-1) рекомендовано с целью прогнозирования повторных приступов нестабильной стенокардии.

У пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа при поступлении в стационар рекомендовано определять наличие гипервентиляционного синдрома, как независимого фактора риска развития повторных эпизодов нестабильной стенокардии.

Разработанная прогностическая модель повторных эпизодов нестабильной стенокардии рекомендована для использования в клинической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АДФГ_н – альдегиддинитрофенилгидразон нейтрального характера

АДФГ_о – альдегиддинитрофенилгидразон основного характера

АР – абсолютный риск

АФК – активные формы кислорода

ВчСРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок

ГВС – гипервентиляционный синдром

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КДФГ_н – кетондинитрофенилгидразон нейтрального характера

КДФГ_о – кетондинитрофенилгидразон основного характера

КОС – кислотно-основное состояние

МДА – малоновый диальдегид

НС – нестабильная стенокардия

ОКС – острый коронарный синдром

ОШ – отношение шансов

ПАР – «прирост» абсолютного риска

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СОД – супероксиддисмутаза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦРШ – цифровая

ЭКГ – электрокардиография

ЭТ-1 – эндотелин-1

ВВ – сумма буферных оснований

CO_2 – диоксид углерода (углекислый газ)

C_aO_2 – концентрация кислорода артериальной крови

O_2 – кислород

$p\text{CO}_2$ – парциальное давление углекислого газа

pH – отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов, показатель степени кислотности среды,

$p\text{O}_2$ – парциальное давление кислорода

St_aO_2 – сатурация артериальной крови

St_vO_2 – сатурация венозной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов В. Н. Гипервентиляционный синдром в клинике внутренних болезней : дисс.... док. мед. наук / В.Н. Абросимов. – Рязань, 1991. – 239 с.
2. Абросимов В.Н. Гипервентиляционный синдром в клинике практического врача / В. Н. Абросимов. – Рязань, 2001. – 136 с.
3. Абугов С.А. Баллонная коронарная ангиопластика у больных ишемической болезнью сердца с неблагоприятными морфологическими и клиническими особенностями : автореферат дисс.... канд. мед. наук / С.А. Абугов. – Москва, 1998. – 30 с.
4. Абугов С.А. Результаты «прямого» стентирования у больных ишемической болезнью сердца / С. А. Абугов, М. В. Пурецкий, Ю. М. Саакян // Сердечно-сосудистые заболевания. – Москва, 2001. – № 1. – С. 85.
5. Агаджанян, Н. А. Гипокапнические и гиперкапнические состояния / Н. А. Агаджанян. – Москва, 2003. – 35 с.
6. Азбука кислотно-основного состояния : методические указания / Н. М. Межирова, Г. Д. Кравцова, В. В. Данилова [и др.]. – Харьков, 2015. – 30 с.
7. Александровский Ю. А. Психиатрия : национальное руководство / Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. – Москва, 2020. – 1008 с. – ISBN 978-5-9704-5414-5.
8. Аметов А.С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-ого типа и пути его коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 6. – С. 52-56.
9. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине / С. А. Шахмарданова, О. Н. Гулевская, В. В. Селецкая [и др.] // Журнал фундаментальной биологии и медицины. – 2016. – № 3. – С. 4-15.
10. Артюхова М. Г. Психические расстройства в кардиологической практике / М. Г. Артюхова // Фарматека. – 2010. – № 7. – С. 56-58.
11. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии : пособие для врачей / В. В. Афанасьев. – Санкт-Петербург, 2005. – 35 с.

12. Бабенко А. Ю. Сахарный диабет 2 типа у пациентов с ИБС: на что мы можем повлиять? / А. Ю. Бабенко. – Петрозаводск, 2018. – 63 с.
13. Балаболкин М. И. Эндокринология / М. И. Балаболкин. – Москва, 1998. – 416 с.
14. Барабаш Е. В. Психофизиологический анализ дыхания и тревожности у детей с функциональными расстройствами дыхания : дисс.... канд. биол. наук / Е.В. Барабаш. – Новосибирск, 2013. – 118 с.
15. Баранова Л. Ю. Клинико-функциональная оценка состояния миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа : дисс.... канд. мед. наук / Л.Ю. Баранова. – Москва, 2005. – 132 с.
16. Бахмутова Ю. В. Диагностика и коррекция гипервентиляционного синдрома у больных сахарным диабетом посредством БОС-СО₂-технологии / Ю. В. Бахмутова, А. Ф. Пятакович, Т. И. Якунченко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 6. – С. 36-39.
17. Бекенова Д. З. Клинико-диагностическое значение исследования цитокинового статуса и микроэлементов при остром коронарном синдроме : дисс.... канд. мед. наук / Д.З. Бекенова. – Астрахань, 2016. – 166 с.
18. Беловешкин А. Стресс и гипервентиляционный синдром: простой и точный опросник / А. Беловешкин. – 2015. – URL: <https://www.beloveshkin.com/2015/09/stress-i-giperventilyacionnyj-sindrom-prostoj-i-tochnyj-oprosnik.html>. – Текст : электронный (дата обращения: 15.06.2021).
19. Биличенко С. В. Антиоксидантная терапия сахарного диабета и его осложнений (экспериментальное исследование) : дисс.... канд. мед. наук / С.В. Биличенко. – Санкт-Петербург, 2010. – 115 с.
20. Болотова Е.В. Гендерно-возрастные ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ишемической болезнью сердца / Е.В. Болотова, И.М. Комиссарова // Профилактическая медицина. – 2017. – № 6. – С. 68- 75.

21. Бондарь И. А. Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2001. – № 1. – С. 47-52.
22. Борзенко С.Я. Гипервентиляционный синдром (синдром вегетососудистой дистонии) / С. Я. Борзенко. – Текст : электронный. – URL: <http://moi03.ru/node/42> (дата обращения: 06.06.2021).
23. Брезгунов А. В. Оценка исходов острого коронарного синдрома по результатам внедрения современных стандартов терапии / А. В. Брезгунов // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2015 : сборник научных трудов 69-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Минск, 2015. – С. 306-310.
24. Будовская Л. А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца / Л. А. Будовская // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 68-72.
25. Бунятян А. А. Анестезиология : национальное руководство / А. А. Бунятян. – Москва, 2020. – 656 с. – ISBN 978-5-9704-5709-2.
26. Бяловский Ю. Ю. Патофизиологические аспекты гипервентиляционного синдрома / Ю. Ю. Бяловский, И. С. Ракитина. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=3> (дата обращения: 08.06.2021).
27. Вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии / Л.В. Кассиль, М. А. Выжигина, А. А. Еременко [и др.]. – Москва, 2016. – 720 с. – ISBN 978-5-9704-3644-8.
28. Вербовой А. Ф. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: особенности клиники и лечения / А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Фарматека. – 2016. – № 16. – С. 29-35.
29. Верещагин И. Е. Чрескожные коронарные вмешательства высокого риска в условиях механической циркуляторной поддержки у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST : дисс.... канд. мед. наук / И.Е. Верещагин. – Кемерово, 2020. – 95 с.

30. Витик А. А. Превентивная седация на основе прогнозирования риска развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом : дисс.... канд. мед. наук / А.А. Витик. – Тюмень, 2020. – 119 с.
31. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца / И. Н. Ворожцова, О. В. Будникова, С. А. Афанасьев [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 33, № 1. – С. 14-20.
32. Водолагин М. В. Сахарный диабет, как социально значимое заболевание / М. В. Водолагин, Н. В. Эккерт // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 82-83.
33. Воздействие терапии с мелатонином на показатели оксидативного статуса при хронической болезни почек при сахарном диабете 2-ого типа / С.С. Попов, Е.И. Ануфриева, Е.Д. Крыльский [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 121-127.
34. Гаспарян С. С. Клиническая оценка предикторов темпа развития и прогнозирование сахарного диабета 2 типа у больных с метаболическим синдромом : дисс.... канд. мед. наук / С.С. Гаспарян. – Москва, 2014. – 115 с.
35. Гипервентиляционный синдром и бронхиальная астма: роль вербальных характеристик одышки в дифференциальной диагностике / Н. В. Трушенко, С. Ю. Чикина, Е. П. Лукашенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 31-37.
36. Гипервентиляционный синдром у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе и репродуктивном периоде до и после операции коронарного шунтирования / Н. Н. Аверко, А. М. Чернявский, М. В. Викторова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 2. – С. 69-72.
37. Глинский В. В. Статистический анализ / В. В. Глинский, В. Г. Ионин. – Москва, 1998. – 264 с.
38. Горбенко П. П. Провокационная проба с гипервентиляцией холодным воздухом у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких

- / П.П. Горбенюк, Н.А. Зильбер, М.Н. Игнатъева //Пульмонология. – 2022. – №. 4. – С. 30-34.
39. Гордеева Е. К. Коррекция цитокинового каскада и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения : дисс.... канд. мед. наук / Е.К. Гордеева. – Краснодар, 2018. – 153 с.
40. Григоренко Е. А. Современные концепции стратификации кардиоваскулярного риска / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, Е. А. Лазарь // Медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 16-19.
41. Гроф С. Холотропное дыхание. Новый подход к самоисследованию и терапии / С. Гроф, К. Гроф. – Москва, 2018. – 352 с. – ISBN 978-5-906154-38-5.
42. Губенко И. М. Гипервентиляционный синдром (дыхательная дистония, нейрореспираторный синдром, респираторный невроз) / И. М. Губенко. – Текст : электронный // Медицинский справочник болезней. Нервные болезни. – Москва, 2019. – URL: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/hyperventilation-syndrome (дата обращения: 20.06.2021).
43. Гуревич М.А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы / М.А. Гуревич // РМЖ. – 2017. – № 20. – С. 1490-1494.
44. Гурченко А. Г. Нестабильная стенокардия в популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири (методологические подходы к созданию регистра патологии, заболеваемость, летальность, прогнозные оценки): дисс.... канд. мед. наук / А.Г. Гурченко. – Томск, 2007. – 144 с.
45. Данилушкин Ю. В. Безопасность и эффективность проведения эндоваскулярных диагностических и лечебных вмешательств на коронарных артериях в амбулаторных условиях : дисс.... канд. мед. наук / Ю.В. Данилушкин. – Москва, 2020. – 128 с.

46. Дараган Н. В. Гипервентиляционный синдром в практике врача-пульмонолога: патогенез, клиника, диагностика / Н. В. Дараган, С. Ю. Чичкина // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 87-96.
47. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, спецвыпуск 1. – 145 с.
48. Демидов Ю. И. Газообмен, метаболизм и физическая работоспособность у больных сахарным диабетом 1-го типа : дисс.... док. мед. наук / Ю.И. Демидов. – Москва, 2009. – 445 с.
49. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ, Общество специалистов по неотложной кардиологии, Профильная комиссия по кардиологии. – Москва, 2013. – 69 с.
50. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С.П. Власов, М.Ю. Ильченко, Е.Б. Казакова [и др.]. – Самара: ООО «Офорт», 2010. 192 с
51. Драпкина О. М. Кардиологические проблемы пациентов с сахарным диабетом / О. М. Драпкина. – Текст : электронный // II Международный Интернет-Конгресс специалистов по внутренним болезням, 15 февраля 2013 года. Национальное общество усовершенствования врачей им. С. П. Боткина «Интернист». – URL: <https://internist.ru/publications/detail/kardiologicheskie-problemy-pacientov-s-saharnym-diabetom/> (дата обращения: 06.06.2021).
52. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24–26.
53. Дубровина И. Е. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и вентиляционной функции легких у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим легочным сердцем и сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии изособида-5-мононитратом: дисс.... канд. мед. наук / И.Е. Дубровина. – Санкт-Петербург, 2004. – 166 с.

54. Егорова М. О. Газово-электролитный состав крови и информативность параметров его оценки / М. О. Егорова // Справочник заведующего КДЛ. – 2017. – № 9. – С. 42-54.
55. Жилина И.Г. Паттерн дыхания и тревожность в норме и при психологическом стрессе у мужчин с ишемической болезнью сердца на госпитальном этапе коронарного шунтирования : дисс.... канд. мед. наук / И.Г. Жилина. – Новосибирск, 2013. – 133 с.
56. Занозина О.В. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа / О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Н. Боровков [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 30, № 6. – С. 167-170.
57. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2 типа. Возможности антиоксидантной терапии : дисс.... док. мед. наук / О.В. Занозина. – Нижний Новгород, 2010. – 360 с.
58. Захарова О. В. Эффективность триметазидина и сулодексида при микроваскулярной стенокардии : дисс.... канд. мед. наук / О.В. Захарова. – Санкт-Петербург, 2016. – 168 с.
59. Зильбер А. П. Рационализм в ведении больных с дыхательной недостаточностью / А. П. Зильбер // Украинский пульмонологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 20-25.
60. Зильбер А. П. Этюды респираторной медицины /А. П. Зильбер. – Москва, 2007. – 792 с. – ISBN 5-98322-282-1.
61. Зинченко М. И. Патогенетические аспекты терапии гипервентиляционного синдрома методом респираторного биоуправления при бронхиальной астме у детей : дисс.... канд. мед. наук / М.И. Зинченко. – Новосибирск, 2007. – 106 с.
62. Зубкова Т. С. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / Т. С. Зубкова // Здоров'я України. – 2010. – Жовтень, Тематичний номер. – С. 52-53.

63. Интенсивная терапия : национальное руководство : в 2 томах. Том 2 / под редакцией И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. – Москва, 2020. – 1051 с. – ISBN 978-5-9704-6259-1.
64. Интервенционная кардиология: коронарная ангиография и стентирование / А. П. Савченко, О. В. Черкавская, Б. А. Руденко [и др.]. – Москва, 2010. – 403 с.
65. Казарян А. Г. Стентирование коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа : автореферат дисс.... канд. мед. наук / А.Г. Казарян. – Москва, 2010. – 20 с.
66. Казимилова О. В. Перспективы изучения коморбидных состояний в клинической медицине / О. В. Казимилова, М. А. Газалиева // Медицина и экология. – 2017. – № 3. – С. 8-15.
67. Кардиология : национальное руководство / под редакцией Е. В. Шляхто. – Москва, 2021. – 800 с. – ISBN 978-5-9704-6092-4.
68. Карпов Ю. А. Коронарная ангиопластика и стентирование / Ю. А. Карпов, А. Н. Самко, В. В. Буза. – Москва, 2012. – 316 с.
69. Кассиль В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия / В. Л. Кассиль, Ю. Ю. Сапичева. – Москва, 2020. – 152 с. – ISBN 978-5-00030-771-7.
70. Каюмова Г. Х. Диагностическое, прогностическое значение белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме : дисс.... канд. мед. наук / Г.Х. Каюмова. – Ульяновск, 2018. – 138 с.
71. Кирюхин О. Л. Клиническое значение нарушения функций внешнего дыхания и газообмена в легких у больных ишемической болезнью сердца и возможности их терапевтической коррекции : дисс.... канд. мед. наук / О.Л. Кирюхин. – Рязань, 2008. – 144 с.
72. Киселев М. В. Роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией : специальность 14.00.06 «Кардиология» : дисс.... канд. мед. наук / М.В. Киселев. – Москва, 2008. – 118 с.

73. Клиника, диагностика, принципы лечения с основами физической реабилитации больных острым инфарктом миокарда / под редакцией И. Г. Меньшиковой. – Благовещенск, 2015. – 178 с.
74. Коваленко Т. Г. Клинико-функциональные детерминанты сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с гипервентиляционным синдромом : дисс.... канд. мед. наук / Т.Г. Коваленко. – Челябинск, 2005. – 126 с.
75. Козлов С. Г. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Г. Козлов, А. А. Лякишев // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 9. – С. 525.
76. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения : клинические рекомендации / Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ, Национальная медицинская ассоциация по изучению сочетанных заболеваний, Профессиональный фонд содействия развитию медицины «Профмедфорум» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5-66.
77. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения : клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.]. – Москва, 2018. – 66 с.
78. Коморбидная патология: ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А. О. Юсупова, М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 293-301.
79. Коротаева Е. С. Предикторы тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне различной двойной антитромбоцитарной терапии : дисс.... канд. мед. наук / Е.С. Коротаева. – Казань, 2019. – 147 с.
80. Котова О.С. Пароксизмальные и перманентные вегетативные расстройства в цикле «сон-бодрствование» / О. С. Котова. – Москва, 2021. – 54 с.
81. Котова Ю.А. Догоспитальный скрининг коронарного атеросклероза и риска сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных с ишемической

- болезнью сердца: дисс.... док. мед. наук / Ю.А. Котова. – Воронеж, 2021. – 286 с.
82. Кудря О. Н. Адаптация сердечно-сосудистой системы спортсменов к нагрузкам разной направленности / О. Н. Кудря, Л. Е. Белова, Л. В. Капилевич // Вестник Томского государственного университета. – 2012. – № 356. – С. 162.
83. Кузнецова Т. В. Коррекция хронической нейрогенной гипервентиляции у больных ишемической болезнью сердца на этапах предоперационной подготовки к коронарному шунтированию и послеоперационной реабилитации : дисс.... канд. мед. наук / Т.В. Кузнецова. – Новосибирск, 2006. – 129 с.
84. Лаврентьев А. А. Руководство по синдромам острой органной недостаточности: современные представления, диагностика, интенсивная терапия, нозологический анализ : учебное пособие / А. А. Лаврентьев, П. А. Попов, Н. Г. Грибова. – Воронеж, 2012. – 259 с.
85. Лисицын Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение / Ю. П. Лисицын. – Москва, 2012. – 512 с.
86. Литвицкий П. Ф. Патопфизиология / П. Ф. Литвицкий. – Москва, 2012. – 624 с. – ISBN 978-5-9704-2201-4.
87. Люсов В. А. Инфаркт миокарда / В. А. Люсов, Н. А. Волов, И. Г. Гордеев. – Москва, 2020. – 240 с.
88. Люткевич О. П. Нестабильная прогрессирующая стенокардия / О. П. Люткевич, М. А. Лис // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1. – С. 25-28.
89. Магомедова К. А. Опыт применения бронхофонографии для диагностики гипервентиляционного синдрома / К.А. Магомедова, А.А. Гусейнов, Н.У. Чамсутдинов // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, №. 3. – С. 524-529.
90. Малахов Г. П. Современные дыхательные методики / Г. П. Малахов. – Донецк, 2003. – 256 с. – ISBN 966-696-224-1.

91. Марченко В. Н. Коморбидный больной в практике терапевта ИБС и ХОБЛ / В. Н. Марченко. – Текст : электронный. – URL: <https://petrsu.ru/files/user/3324613444dafceb8c73c8ded946eed1/Марченко%20В.Н.%20Коморбидный%20больной.pdf>. (дата обращения: 28.05.2021).
92. Медик В. А. Математическая статистика в медицине / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – Москва, 2007. – 800 с.
93. Медицинская токсикология : национальное руководство / под редакцией Е. А. Лужникова. – Москва, 2014. – 928 с. – ISBN 978-5-9704-2971-6.
94. Мелкозеров К. В. Тактика диагностики и лечения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижней конечности : дисс.... канд. мед. наук / К.В. Мелкозеров. – Москва, 2013. – 127 с.
95. Меркулов Е. В. Эндоваскулярное лечение стеноза ствола левой коронарной артерии при остром коронарном синдроме : дисс.... док. мед. наук / Е.В. Меркулов. – Москва, 2013. – 188 с.
96. Митьковская Н. П. Кардиология и коморбидность / Н. П. Митьковская // I Международный конгресс кардиологов и терапевтов, Минск, 12-13 мая 2016 года : сборник научных трудов. – Минск, 2016. – С. 173-177.
97. Митьковская Н. П. Нестабильная стенокардия или нестабильные коронарные синдромы? / Н. П. Митьковская, О. В. Ласкина, П. Тифи // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 944-977.
98. Михин В.П. Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией / В.П. Михин, П.Ю. Тюриков // Медицинский совет. – 2016. - № 13. – С, 56-60.
99. Многообразие синдрома одышки при гипертонической болезни / В. Н. Абросимов, С. И. Глотов, Л. А. Жукова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 5. – С. 13-18.
100. Морган, Дж. Э. Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган, М. С. Михаил, М. Дж. Мари. – Москва, 2016. – 1216 с.

101. Муравлева Л.Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 1. – С. 74-78.
102. Назаренко, Г. И. Интервенционная медицина : руководство для врачей / Г. И. Назаренко. – Москва, 2012. – 808 с.
103. Нарушение регуляции ритма дыхания во время искусственной вентиляции легких при поражении центральной нервной системы / М. Г. Чеченин, В. Я. Мартыненко, В. В. Ломиворотов [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2014. – № 2. – С.42-48.
104. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец [и др.] // *Кардиология*. – 2009. –Т. 49, № 9. – С. 59-65.
105. Низамова, Л. Т. Факторы риска при оценке антиагрегантного эффекта у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью : дисс.... канд. мед. наук / Л.Т. Низамова. – Ульяновск, 2018. – 124 с.
106. Общая врачебная практика : национальное руководство. Том 1 / под редакцией О. Ю. Кузнецовой, О. М. Лесняк, Е. В.Фроловой. – Москва, 2020. – 1024 с. – ISBN 978-5-9704-5520-3.
107. Общая врачебная практика : национальное руководство. Том 2 / под редакцией О. Ю. Кузнецовой, О. М. Лесняк, Е. В.Фроловой. – Москва, 2020. – 992 с. – ISBN 978-5-9704-5521-0.
108. Острый коронарный синдром : учебное пособие / А. А. Усанова, Н. П. Сергутова, Т. А. Куняева [и др.]. – Саранск, 2020. – 168 с. – ISBN 978-5-7103-3963-3.
109. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ, Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. – Москва, 2020. – 152 с.

110. Ошоров А.В. Использование гипервентиляции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы : специальность 14.00.28 «Нейрохирургия», 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ошоров Андрей Васильевич ; НИИ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко РАМН. – Москва, 2004. – 139 с.
111. Панина М. И. Патологические аспекты гипервентиляции и гипервентиляционного синдрома / М. И. Панина // Казанский Медицинский журнал. – 2003. – Т. 84, № 4. – С. 288-293.
112. Панина М.И. Влияние гипервентиляции на иммунологические и биохимические показатели крови у здоровых людей / М. И. Панина // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т. 82, № 2. – С. 85-89.
113. Пардо П.Г. Прооксидантный и антиоксидантный статус крови мужчин, перенесших инфаркт миокарда / П.Г. Пардо, О.Р. Венникас, Н.В. Кириллова // Клинические и экспериментальные исследования. – 2009. – Т. 30, № 1. – С. 87-89.
114. Патология / В. В. Новицкий, Е. Д. Гольдберг. – Томск, 2001. – 716 с.
115. Патология углеводного обмена. Сахарный диабет : методическая разработка / под редакцией Г. В. Порядина, Ж. М. Салмаси. – Москва, 2013. – 38 с.
116. Перспективы применения альфа-липоевой кислоты при оксидативном стрессе / В. В. Корнякова, В. Д. Конвай, И. П. Степанова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 11 (ч. 1). – С. 63-67.
117. Пилипенко М. Н. «За» и «против» использования гипервентиляции и ПДКВ при проведении респираторной поддержки у нейрохирургических больных / М. Н. Пилипенко, И. П. Шпалак // Вестник экстренной медицины. – 2011. – № 1. – С. 84-89.
118. Подболотов Р. А. Клиническое значение биомаркеров дисфункции миокарда и динамических параметров тромбообразования при остром коронарном

- синдроме : дисс.... канд. мед. наук / Р.А. Подболотов. – Саратов, 2016. – 147 с.
119. Покровский, В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, А. Н. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 1. – С. 82-87.
120. Полунина О.С. Активность супероксиддисмутазы при фибрилляции предсердий / О.С. Полунина, О.М. Филиппова, И.В. Севостьянова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25640> (дата обращения: 28.12.2020).
121. Пономарева И. Б. Клиническая оценка силы и выносливости дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких старческого возраста : дисс.... канд. мед. наук / И.Б. Пономарева. – Рязань, 2010. – 135 с.
122. Порядин Г.В. Патология водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния: методические разработки / Г. В. Порядин, Г. П. Щелкунова, Ж. М. Салмаси. – Москва, 2013. – 49 с.
123. Порядин Г.В. Патология сердечно-сосудистой системы. Часть II: коронарная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда / Г. В. Порядин, Ж. М. Салмаси, Н. И. Бережнова. – Москва, 2014. – 25 с.
124. Починка И. Г. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: выявление и коррекция отягощающих диабет-ассоциированных факторов : дисс.... док. мед. наук / И.Г. Починка. – Казань, 2020. – 297 с.
125. Предтеченская А. В. Медико-социальная значимость сахарного диабета: региональные особенности : дисс.... канд. мед. наук / А.В. Предтеченская. – Москва, 2005. – 116 с.
126. Прилуцкая Ю. А. Оптимизация инвазивной стратегии лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ : дисс.... канд. мед. наук / Ю.А. Прилуцкая. – Москва, 2020. – 92 с.

127. Принципы механической вентиляции легких в интенсивной терапии / В. Л. Кассиль, А. А. Еременко, Ю. Ю. Сапичева [и др.]. – Москва, 2017. – 488 с. – ISBN 978-5-00030-507-2.
128. Раик А. Л. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / А. Л. Раик, О. В. Личик // Актуальные проблемы современной медицины и фармации : сборник материалов LXXIII Международной научно-практической конференции, Минск, 5-17 апреля. – Минск, 2019. – С. 299-302.
129. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва, 2002. – 312 с.
130. Романенко А.А. Влияние милдроната «Мельдония» на восстановительный процесс после физической нагрузки / А. А. Романенко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11 (часть 4) – С. 763-765.
131. Рощин Д. О. Потери от сахарного диабета и пути решения проблемы их оценки : дисс.... канд. мед. наук / Д.О. Рощин. – Москва, 2015. – 147 с.
132. Руководство по анестезиологии / под редакцией А. А. Бунятына. – Москва, 1994. – 656 с.
133. Савкина Н. П. Особенности функциональных нарушений дыхания при нейроциркуляторной дистонии и их верификация : дисс.... канд. мед. наук / Н.П. Савкина. – Рязань, 2003. – 117 с.
134. Самсонова И. П. Диагностика и коррекция гиперактивности дыхательных путей у часто болеющих детей и подростков : дисс.... канд. мед. наук / И.П. Самсонова. – Хабаровск, 2009. – 147 с.
135. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ, Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2019. – 228 с.
136. Свистунов В. В. Атеросклероз, гипертоническая болезнь : учебное пособие / В. В. Свистунов, А. Е. Макарова, М. В. Воронцова. – Иркутск, 2018. – 70 с.

137. Седова Е. В. Острый коронарный синдром у пациентов, страдающих старческой астенией: диагностика и лечение: дисс.... док. мед. наук / Е.В. Седова. – Москва, 2017. – 224 с.
138. Семиотика детских болезней: симптомы и синдромы поражения органов и систем: учебно-методическое пособие / В. И. Твардовский, О. Н. Волкова, В. В. Дмитрачков [и др.]. – Минск, 2017. – 139 с.
139. Сигер К. Лабораторные показатели в неотложной медицине: руководство / К. Сигер, К. Хиггинс. – Дания, 2014. – 250 с.
140. Скорая медицинская помощь: национальное руководство / С. Ф. Багненко, М. Ш. Хубутя, А. Г. Мирошниченко, И. П. Миннуллина. – Москва, 2021. – 888 с. – ISBN 978-5-9704-6239-3.
141. Соболев С.М. Нестабильная стенокардия – диагностика, лечение и исходы / С. М. Соболев // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 64-й юбилейной научной сессии университета, посвященной 75-летию его образования, 26-27 марта 2009 года : сборник научных трудов. – Витебск, 2009. – С. 271-273.
142. Соколова Н.Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций / Н.Ю. Соколова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 25-30.
143. Справочник по анестезиологии и реаниматологии / под редакцией А. А. Бунятына. – Москва, 1982. – 397 с.
144. Стабильная ишемическая болезнь сердца : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ, Российское кардиологическое общество, Национальное общество по изучению атеросклероза, Национальное общество по атеротромбозу, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. – Москва, 2020. – 114 с.
145. Стародубов В. И. Общественное здоровье и здравоохранение : национальное руководство / В. И. Стародубов. – Москва, 2014. – 624 с. – ISBN: 9978-5-9704-2909-9.

146. Стенокардия (хронический коронарный синдром) : учебное пособие для врачей / А. С. Галявич, Г. М. Камалов, З. М. Галеева [и др.]. – Казань, 2020. – 53 с.
147. Субботин С. В. Возможности объемной капнографии в оценке легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Субботин Сергей Викторович ; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2018. – 148 с.
148. Сумароков А. Б. Новые дезагрегантные препараты. Часть 2 / А. Б. Сумароков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 637-643.
149. Сучкова О. В. Параметры микроциркуляции при компенсированном и декомпенсированном сахарном диабете 2-го типа / О. В. Сучкова, Ю. И. Гурфинкель, М. Л. Сасонко // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 10. – С. 28-35.
150. Токарева Н. А. Гипервентиляционный синдром при соматической патологии (на примере бронхиальной астмы, гипертонической болезни) и органном неврозе - особенности течения и лечения : дисс.... канд. мед. наук / Н.А. Токарева. – Москва, 2004. – 137 с.
151. Толпыгина С. Н. Факторы, определяющие среднесрочный и долгосрочный прогноз жизни при стабильной ишемической болезни сердца : дисс.... канд. мед. наук / С.Н. Толпыгина. – Москва, 2017. – 327 с.
152. Трухачева Е. П. Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии / Е. П. Трухачева, М. В. Ежов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 365-370.
153. Тятенкова М. М. Физиология висцеральных систем. Часть 2. Физиология сердечно-сосудистой и дыхательной систем / М. М. Тятенкова. – Ярославль, 2013. – 68 с.

154. Уалиханова А. У. Критерии риска формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа : дисс.... канд. мед. наук / А.У. Уалиханова. – Москва, 2019. – 151 с.
155. Урбан П. И. Нарушения регуляции дыхания и эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертензией : дисс.... канд. мед. наук / П.И. Урбан. – Пермь, 2013. – 123 с.
156. Уэст Джон Б. Патология органов дыхания / Б. Уэст Джон. – Москва, 2008. – 232 с. – ISBN 978-5-95180-272-9.
157. Физиология системы дыхания : учебное пособие / А. Ф. Каюмова, И. Р. Габдулхакова, А. Р. Шамратова [и др.]. – Уфа, 2016. – 60 с.
158. Филатова Е. Г. Гипервентиляционный синдром: этиопатогенез, диагностика и лечение/ Е. Г. Филатова // Фарматека. – 2006. – № 7. – С. 11.
159. Филатова Е. Г. Нейрогенные расстройства дыхания: гипервентиляционный синдром / Е. Г. Филатова. – Текст : электронный // Лечащий врач. – 2007. – URL: https://www.lvrach.ru/2007/09/4716600_ (дата обращения: 06.06.2021).
160. Фоломеева Л. И. Факторы риска и прогноз у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией : дисс.... канд. мед. наук / Л.И. Фоломеева. – Рязань, 2020. – 126 с.
161. Хайтович Н. В. Гипервентиляционный синдром у детей и подростков / Н. В. Хайтович, А. Н. Мисюра / Педіатрія. – 2015. – Т. 31, № 4. – С. 36.
162. Халафян А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – Москва, 2008. – 512 с.
163. Хасанова Л. Б. Клиническое значение коморбидности у пациентов ИБС после чрескожной транслюминальной ангиопластики и стентирования коронарных артерий : дисс.... канд. мед. наук / Л.Б. Хасанова. – Москва, 2020. – 128 с.
164. Хасанова М. Х. Оценка пятилетних исходов после перенесенного острого коронарного синдрома: дисс.... канд. мед. наук / М.Х. Хасанова. – Новосибирск, 2019. – 114 с.

165. Чазов Е. И. Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом / Е. И. Чазов. – Текст : электронный // Специализированная помощь населению. – С. 485-494. – URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%209/VIII/chazov.pdf>. (дата обращения: 08.06.2021).
166. Чучалин А. Г. Пульмонология : национальное руководство, краткое издание / А. Г. Чучалин. – Москва, 2020. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-5323-0.
167. Шавловская О. А. Эффективность тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в терапии диабетической полинейропатии / О.А. Шавловская // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 12. – С. 8-14.
168. Шамилова С. Г. Локальная наружная контрпульсация в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией : дисс.... канд. мед. наук / С.Г. Шамилова. – Москва, 2017. – 127 с.
169. Шандалин В. А. Прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта (когортное проспективное исследование) : дисс.... канд. мед. наук / В.А. Шандалин. – Москва, 2013. – 114 с.
170. Швед М. І. Зміни ехоструктури серця та функції зовнішнього дихання у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень / М. І. Швед, О. П. Мазур, П. Є. Мазур // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 1. – С. 58-62.
171. Шилов А. М. Антигипоксанты и антиоксиданты (актовегин) в программе лечения ишемической болезни сердца / А. М. Шилов // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 41-50.
172. Шишкина Е. С. Клинико-диагностическое значение оценки и коррекции цитокинового статуса у больных с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: дисс.... канд. мед. наук / Е.С. Шишкина. – Воронеж, 2018. – 128 с.
173. Шишкова В. Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, преддиабетом и

- метаболическим синдромом / В. Н. Шишкова // *Consilium medicum*. Приложение : Неврология. Ревматология. – 2010. – № 1. – С. 22-29.
174. Шурыгин И. А. Искусственная вентиляция легких как медицинская технология / И. А. Шурыгин. – Москва, 2020. – 630 с. – ISBN 978-5-6042641-1-9.
175. Щёкотов В.В. Гипервентиляция как фактор риска эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В.В. Щекотов, П.Н. Барламов, П.И. Урбан. – Медицинских альманах. – 2011. – № 3 (16). – С. 76-77.
176. Щёкотов В.В. Эндотелиальная дисфункция и гемодинамические особенности у больных гипертонической болезнью в сочетании с гипервентиляционным синдромом / В.В. Щекотов, П.Н. Барламов, Е.В. Пунтус, П.И. Урбан // *Пермский медицинский журнал*. – 2012. – Т. XXIX, № 1. – С. 65-70.
177. Щербакова Е. С. Возможности использования ишемического прекондиционирования при ишемической болезни сердца : дисс.... канд. мед. наук / Е.С. Щербакова. – Уфа, 2018. – 131 с.
178. Якушин С.С. Инфаркт миокарда / С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, С.В. Селезнев. – Москва, 2019. – 145 с.
179. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis / L. Dowsett, E. Higgins, S. Alanazi [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. 3026. doi: 10.3390/jcm9093026.
180. Advances in cardiovascular biomarker discovery / С.М. Ghantous, L. Kamareddine, R. Farhat [et al.] // *Biomedicines*. – 2020. – № 8. – P. 552
181. American diabetes association: position statement: management of dyslipidemia in adults with diabetes // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. 83-86.
182. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: Implications for endothelial function in human atherosclerosis / С. Antoniadis, С.

- Shirodaria, P. Leeson [et al.] // *European heart journal*. – 2009. № 30. – P. 1142–1150. doi: 10.1093/eurheartj/ehp06.
183. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) transport by cationic amino acid transporter 2 (CAT2), organic cation transporter 2 (OCT2) and multiple drug and toxic extrusion protein 1 (MATE1) / J. Strobel, F. Muller, O. Zolk [et al.] // *Amino acids*. – 2013. - № 45. – P. 989-1002. doi: 10.1007 / s00726-013-1556-3 .
184. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease / R. Schnabel, S. Blankenberg, E. Lubos [et al.] // *Circulation research*. – 2005. - № 97. – P. e53–e59. doi: 10.1161/01.RES.0000181286.44222.61.
185. Asymmetric dimethylarginine increases the adhesiveness of mononuclear cells in people with hypercholesterolemia / J.R. Chan, R.H. Beger, S.M. Bode-Beger [et al.] // *Arteriosclerosis. Thrombus. Vasc. Biol.* – 2000. – № 20.- P. 1040-1046. doi: 10.1161/01.ATV.20.4.1040.
186. Bedford M.T. Arginine protein methylation in mammals: who, what and why / M.T. Bedford, S.G. Clark // *Mol. cell*. – 2009. - № 33. – P. 1-13. doi: 10.1016/j.molcel.2008.12.013.
187. Big Endothelin-1 and long-term all-cause death in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes after percutaneous coronary intervention / N. Xu, P. Zhu, Y. Yao [et al.] // *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. – 2022. – Vol. 32(9). – P. 2147-2156.
188. Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome / K. Brat et al. // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, №. 4. – P. e0215997.
189. Cardiovascular Therapeutic Potential of the Redox Siblings, Nitric Oxide (NO•) and Nitroxyl (HNO), in the Setting of Reactive Oxygen Species Dysregulation. / BK. Kemp-Harper, A. Velagic, N. Paolocci [et al.] // *Handbook of experimental pharmacology*. – 2021. – № 264. – P. 311-337. doi: 10.1007/164_2020_389.

190. Chronic inflammation in fat plays a critical role in the development of insulin resistance associated with obese / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang [et al.] // *Journal of clinical investigation*. – 2003. – V. 112. – P. 1821-1830. doi: 10.1172 / JCI200319451.
191. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice-Which to Use Regarding Disease Outcomes? / A. Menzel, H. Samouda, F. Dohet [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10(3). – P. 414.
192. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis / E. Kalaitzakis, A. Rosengren, T. Skommevik [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2010. – Vol. 55. – P. 467-475.
193. C-reactive protein promotes the development of atherosclerosis by increasing LDL transcytosis through endothelial cells / F. Bian, X. Yang, F. Zhu [et al.] // *Brazilian journal of pharmacology*. – 2014. – № 171. – P. 2671-84. doi: 10.1111 / bph.12616.
194. Di Pietro N. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis / N. Di Pietro, G. Formoso, A. Pandolfi // *Vascular pharmacology*. – 2016. – № 84. – P. 1-7. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.013.
195. Diet-supported aerobic exercise reduces blood endothelin-1 and nitric oxide levels in individuals with impaired glucose tolerance / O. Kasımay, N. Ergen, S. Bilsel [et al.] // *Journal of clinical lipidology*. – 2010. - № 4. – P. 427–434. doi: 10.1016/j.jacl.2010.08.001.
196. Does ADMA affect the oxidant/antioxidant balance in rats? / H. Alacam, B. Avci, O. Şaliş [et al.] // *Turkish journal of medical sciences*. – 2013. - № 43. – P. 405–410.
197. Dyspnea catastrophizing and neural activations during the anticipation and perception of dyspnea / M. C. Stoeckel, R. W. Esser, M. Gamer [et al.]. – // *Psychophysiology*. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 1-10. doi: 10.1111/psyp.13004.
198. Effect of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. / M. Zeller, K. Korangi, J. Gilland [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis*

- and vascular biology. – 2008. – № 28. – P. 954–960. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162768.
199. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen, M. J. Radford, Y. Wang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37. – P. 1950-1956.
200. Elevations in C-reactive protein and endothelin-1 system activity in humans / CA Dow, DL Templeton, GM Lincenberg [et al.] // *Life Sciences*. – 2016. – № 159. – P. 66-70. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.030
201. Endothelin-1 induces lipolysis in 3T3-L1 adipocytes / C.C. Juan, C.L. Chang, Y.H. Lai [et al.] // *American journal of physiology and endocrinological metabolism*. – 2005. – № 288: - P. E1146–E1152. doi: 10.1152/ajpendo.00481.2004.
202. Endothelin-1 inhibits long-chain fatty acid and glucose uptake through various mechanisms in 3T3-L1 adipocytes / Y. Chien, Y.H. Lai, CF Kwok [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – № 19. – P. 6-12. doi:10.1038/oby.2010.124.
203. Endothelium-restricted endothelin-1 overexpression in type 1 diabetes worsens atherosclerosis and immune cell infiltration via NOX1./ S. Ouerd, N. Idris-Khodja, M. Trindade [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2021. – Vol.117(4). – P. 1144-1153. doi: 10.1093/cvr/cvaa168.
204. Extracellular superoxide dismutase regulates cardiac function and fibrosis / C.R. Climent, H.B. Suliman, J.M. Tobolevski [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2009. – Vol. 47, № 5. – P. 730-742
205. Fedorova M. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytics strategies / M. Fedorova, R.C. Bollineni, R. Hoffmann // *Mass spectrometry reviews*. – 2013. – Vol.33, № 2. – P.79–97.
206. Gimbrone M.A., García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis / M.A. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circulation research*. – 2016. – № 118. – P. 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

207. Groenveld H. F. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis / H. F. Groenveld // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52, № 10. – P. 818-827.
208. Hematocrit level as a marker of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction / G. Greenberg, A. Assali, H. Vaknin-Assa [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 105, № 4. – P. 435-440.
209. High burden of coronary atherosclerosis in patients with cirrhosis / K. Kazankov, K. Munk, K. A. Øvrehus [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 47. – P. 565-573.
210. Hong LZ Inflammatory Markers Related to Innate and Adaptive Immunity in Atherosclerosis: Implications for Disease Prediction and Prospective Therapeutics / LZ Hong, Q. Xue, H. Shao // *Journal of inflammation research*. – 2021. – № 14. – P.379-392.
211. Hyperglycemic conditions induce rapid cell dysfunction-promoting transcriptional alterations in human aortic endothelial cells. / O. Bayaraa, CK Inman, S.A. Thomas [et al.] // *Life sciences report*. – 2022. – № 12(1). – P. 20912. doi: 10.1038/s41598-022-24999-5.
212. Hyperventilation syndrome: investigating the relationship between Nijmegen questionnaire, vestibular function tests, and patient symptoms / C.Y.K. Williams, R.Y.K. Williams, R. Knight [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2020. – Vol. 41, №. 3. – P. e349-e356.
213. King H. Global Burden of Diabetes, 1995–2025. Prevalence, Numerical Estimates, and Projections / H. King, R. E. Aubert, W. H. Herman // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 1414-1431.
214. Konukoglu D. Relationship between asymmetric plasma dimethyl-L-arginine and inflammatory and adhesion molecule levels in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance / D. Konukoglu, S. Firtina, O. Serin // *Metabolism*. – 2008. - № 57. – P. 110-115.

215. Kounis syndrome: a concise review with focus on management / F. Fassio, L. Losappio, D. Antolin-Amerigo [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 30. – P. 7-10.
216. Kriglshtein K.F. Adhesion molecules and their role in vascular diseases / K.F. Kriglshtein, D.N. Grainger // *American journal of hypertension*. – 2001. - № 14. – P. 44S–54S. doi: 10.1016 / S0895-7061(01)02069-6.
217. LDL Subclass Phenotypes and Triglyceride Metabolism in Non-Insulin-Dependent Diabetes / K.R. Feingold, C. Grunfeld, M. Pang [et al.] // *Arteriosclerosis. Thrombosis*. – 1992. – Vol. 12. – P. 1496-1502.
218. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants / C. Xuan, Q. Tian, H. Li [et al]. // *European journal of preventive cardiology*. – 2015. - № 23. – P. 502–510.
219. Man K. Tissue immunometabolism: development, physiology and pathobiology / K. Man, V.I. Kutuyavin, A. Chawla // *Cell metabolism*. – 2-17. – № 25. P. 11-26. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.016.
220. Measurement of breathlessness in advanced disease: a systematic review / C. Bausewein, M. Farquhar, S. Booth [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2007. – Vol. 101. – P. 399-410.
221. Morgan G. E. *Clinical anesthesiology : fourth edition* / G. E. Morgan, M. S. Mikhail, M. J. Murray. – New-York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2016. – 1216 p.
222. Nakashima Y. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans / Y. Nakashima, T.N. Wight, K. Sueishi // *Cardiovascular research*. – 2008. – Vol. 79(1). – P. 14-23.
223. Outcome of liver transplant recipients with revascularized coronary artery disease: a comparative analysis with and without cardiovascular risk factors / S. K. Satapathy, J. M. Vanatta, R. A. Helmick [et al.] // *Transplantation*. – 2017. – Vol. 101. – P. 793-803.

224. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease / A. Bastani, S. Rajabi, A. Daliran [et al.] // Biomedical reports. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 327- 332.
225. Oxidative stress and inflammation are associated with age-related endothelial dysfunction in men with low testosterone. / M.C. Babcock, L.E. DuBose, T.L. Witten [et al.] // Journal of clinical endocrinological metabolism. – 2022. – Vol. 107(2). – P. e500-e514.
226. Oxidative stress as a predictor of cardiovascular events in coronary artery disease patients / C. Vassalle, S. Bianchi, F. Bianchi [et al.] // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2012. – № 50. – P. 1463–1468. doi: 10.1515/cclm-2011-0919.
227. Oxidative stress status and liver markers in coronary heart disease / M. Cheraghi, H. Ahmadvand, A. Maleki [et al.] // Reports of biochemistry and molecular biology. – 2019. – Vol. 8(1). – P. 49-55.
228. p38 MAP kinase mediated proteoglycan synthesis as a target for the prevention of atherosclerosis / N. Osman, M.L. Ballinger, H.M. Dadlani [et al.] // Cardiovascular and hematologies disorders and drug targets. – 2008. – V. 8(4). – P. 287-292.
229. Predictive value of plasma big Endothelin-1 in adverse events of patients with coronary artery restenosis and diabetes mellitus: Beyond traditional and angiographic risk factors. / Y. Ma, T. Tian, T. Wang [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol. 26, № 9. – P. 854107. doi: 10.3389/fcvm.2022.854107. eCollection 2022.
230. Psychological triggers and hyperventilation symptoms in asthma / T. Ritz, A. Kulowatz, C. Bobb [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2008. – Vol. 100, №. 5. – P. 426-432.
231. Pyorala K. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view / K. Pyorala, M. Laakso, M. Uusitupa // Diabetes / Metabolism Research and Reviews. – 1987. – № 3. – P. 463-524.
232. Quels traitements proposer dans le syndrome d’hyperventilation chez l’adulte? / A. Rapin [et al.] // Revue des Maladies Respiratoires. – 2017. – Vol. 34, №. 2. – P. 93-101.

233. Raphael R. An out-of-hospital perspective on hyperventilation syndrome / R. Raphael, E. Dippenaar // *Journal of Paramedic Practice*. – 2019. – Vol. 11, №. 8. – P. 1-7.
234. Reilly S.M. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation / S.M. Reilly, A.R. Saltiel // *Nat Rev Endocrinol*. – 2013. – № 13. – P. 633–643. doi: 10.1038/nrendo.2017.90.
235. Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus / P.M. Ridker // *Journal of the American college of cardiology*. – 2007. – Vol. 49, № 21. – P. 2129-2138.
236. Ritter J.M. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Complications of Diabetes Mellitus / J.M. Ritter, P.J. Chowienczyck // *Medicographia*. – 2001. – Vol. 23. – P. 107-111.
237. Searching for carbonylome biomarkers of aging – development and validation of the proteomic method for quantification of carbonylated protein in human plasma / S. Radman, S. Raic, I. Bucan [et al.] // *Croatian medical journal*. – 2020. – Vol. 61, № 2. – P.119-125.
238. Steiner G. Risk Factors for Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes. Classic Lipid Abnormalities / G. Steiner // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. 6-9.
239. The relationship between coronary artery disease and cardiovascular events early after liver transplantation / S. S. Patel, Fei-Pi Lin, V. A. Rodriguez [et al.] // *Liver International*. – 2019. – Vol. 39. – P. 1363-1371.
240. The role of blood flow in determining the sites of atherosclerotic plaques / C.M. Warboys, N. Amini, A. de Luca [et al.] // *F1000 Medical reports*. – 2011. – № 3. – P. 5. doi: 10.3410/M3-5.
241. The second life of methylarginines as cardiovascular targets / N. Yarzhebska, A.A. Mangoni, J. Martens-Lobenhoffer [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. - № 20. – P. 4592. doi: 10.3390 / ijms20184592.

242. Torres M. Evaluation of the acutely dyspneic elderly patient / M. Torres, S. Moayedi // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 307-325.
243. Transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor signal via c-Jun N-terminal kinase-dependent Smad2/3 phosphorylation in rat hepatic stellate cells after acute liver injury / K. Yoshida, K. Matsuzaki, S. Mori [et al.] // *American journal of pathology*. – 2005. – Vol. 166(4). – P. 1029-1039.
244. Up-regulation of COX-2/PGE 2 by endothelin-1 via MAPK-dependent NF- κ B pathway in mouse brain microvascular endothelial cells / C.C. Lin, H-L Hsieh, R-H Shih [et al.] // *Cell Community Signal*. – 2013. – Vol. 11(1). – P. 1-14.
245. Urinary malondialdehyde as a biomarker of type 2 diabetes mellitus treatment in the primary care unit of a tertiary care hospital / T. Choosong, R. Chootong, S. Sono [et al.] // *J Prim Care Community Health*. – 2021. № 12.
246. Use of artificial intelligence to assess the risk of coronary artery disease without additional (non-invasive) testing: validation in a low-risk to intermediate-risk outpatient clinic cohort / CGMJ Eurlings, S. Bektas, S. Sanders-van Wijk [et al.] // *BMJ Open*. – 2022 – № 12(9). – P. e055170.
247. Wilson C. Hyperventilation syndrome: diagnosis and reassurance / C. Wilson // *Journal of Paramedic Practice*. – 2018. – Vol. 10. – №. 9. – C. 370-375.
248. Wilson P.W.F. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly: the Framingham offspring study / P.W.F. Wilson, K.M. Anderson, W.B. Kannel // *The American journal of medicine*. – 1986. – Vol. 80, Suppl. 5A. – P. 3-9.